

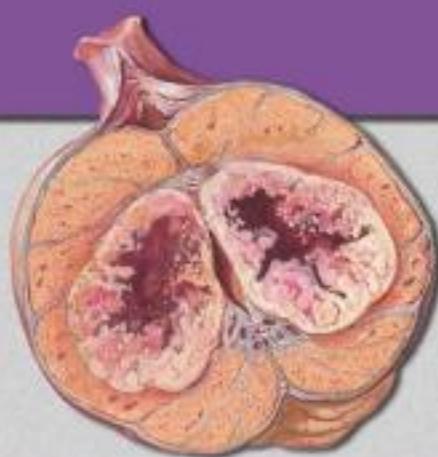
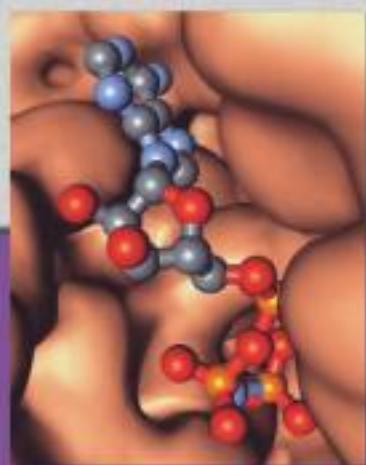
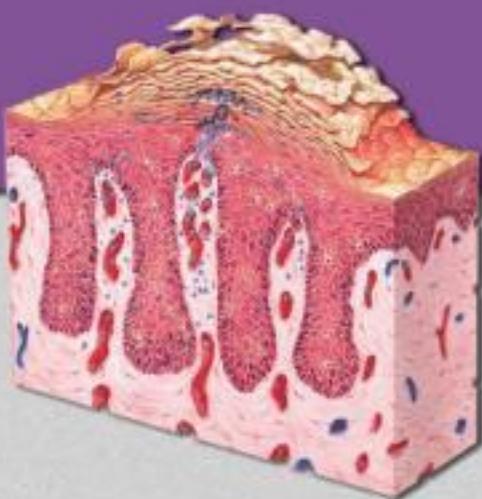
Netter

Farmacología ilustrada

Robert B. Raffa

Scott M. Rawls

Elena Portyansky Beyzarov



J. Netter
M.D.

Copyrighted material

Hidden page

Netter **Farmacología** **ilustrada**

**Robert B. Raffa, PhD
Scott M. Rawls, PhD**

Temple University School of Pharmacy
Philadelphia, Pennsylvania

Elena Portyansky Beyzarov, PharmD

Newark Beth Israel Medical Center
Newark, New Jersey

Ilustraciones de Frank H. Netter, MD

Ilustradores colaboradores

James A. Perkins, MS, MFA

John A. Craig, MD

Carlos A. G. Machado, MD

Dragonfly Media Group



Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
Méjico Milán Múnich Orlando París Roma Sidney Tokio Toronto

Copyrighted material



Edición en español de la primera edición de la obra original en inglés
Netter's Illustrated Pharmacology

Copyright © MMV, Elsevier Inc. All rights reserved.

Traducción

Anna Puig Tortosa
Santiago Madero García

Revisión científica

Antoni Camins Espuny

Profesor Titular de Farmacología,
Departamento de Farmacología y Química Terapéutica,
Institut de Biomedicina, Universitat de Barcelona;
Centro de Investigación en Red de Enfermedades
Neurodegenerativas (Cibernet), Instituto de Salud Carlos III

© 2008 Elsevier España, S.L.

Es una publicación **MASSON**

Travessera de Gràcia, 17-21 - 08021 Barcelona, España



Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

ISBN edición original: 978-1-929007-60-4

ISBN edición española: 978-84-458-1901-2

Depósito Legal: NA. 1.342 - 2008

Composición y compaginación: Fotocomposición A. Parras

Impreso en España por Gráficas Estella, S.A.

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

DEDICATORIA

A mi familia, a la Escuela Universitaria de Farmacia de Temple
y al doctor Ronald J. Tallarida, mentor y amigo.

Robert B. Raffa

A mi madre, cuyo apoyo, amor, dedicación y sacrificio
durante años han hecho posible este libro, y a mis lectores, a
los que valoro su agradecimiento y sugerencias para mejorar.

Scott M. Rawls

A mis padres, que me dieron ánimo, coraje y consejo cuando
más lo necesité y me convencieron de que la farmacia es una
opción de carrera mucho mejor que la ingeniería
aeroespacial. A mi marido e hija, por su infinita paciencia y
apoyo mientras me atrincheraba entre los libros y el
ordenador.

Elena Portyansky Beyzarov

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Prefacio	XIX
Frank H. Netter, MD	XXI
Sobre los autores	XXII
Agradecimientos	XXIII
Abreviaturas	XXV

CAPÍTULO 1. PRINCIPIOS BÁSICOS DE FARMACOLOGÍA

Introducción	1
--------------------	---

Vías principales en las que actúan los fármacos

Eliminación de amenazas internas y externas	2
Equilibrio químico endógeno	4
Modulación de los procesos fisiológicos	5

Comunicación química

Transmisión química en la sinapsis	6
Morfología de la sinapsis	7

Farmacodinámica

Receptores y señalización	8
Subtipos de receptores	9
Agonistas	10
Antagonistas	11
Estereoquímica y disposición tridimensional	12
Acoplamiento entre receptor y efector	13
Transducción de la señal e intercomunicación (<i>cross talk</i>)	14
Vías del segundo mensajero	15
Canales iónicos regulados por ligandos	16
Receptores acoplados a proteínas G	17
Receptores <i>trk</i>	18
Receptores nucleares	19
Incremento y disminución de receptores	20
Curvas dosis-respuesta	21
Potencia	22
Eficacia	22
Agonistas inversos	23
Antagonistas: reversibles e irreversibles	24

Farmacocinética

Vías de administración	25
Efecto de primer paso	26
Transporte de membrana	27
Distribución	28
Barreras	29
Metabolismo de los fármacos (biotransformación)	30
Enzimas del citocromo P-450 (CYP450)	31

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Inducción e inhibición de las enzimas metabólicas	32
Eliminación	33

CAPÍTULO 2. FÁRMACOS QUE AFECTAN A LOS SISTEMAS NERVIOSOS AUTÓNOMO Y SOMÁTICO

Introducción	35
--------------------	----

Estructura del sistema nervioso

Estructura del sistema nervioso	36
Acción de los fármacos sobre la excitabilidad nerviosa	37

Sistema nervioso somático

Interfaz entre el sistema nervioso central y periférico y organización de la división somática	38
Transmisión neuromuscular	39
Receptor nicotínico de la acetilcolina	40
Fisiología de la unión neuromuscular	41
Farmacología de la unión neuromuscular	42
Mecanismo de acción de los inhibidores de la acetilcolinesterasa	43
Bloqueadores neuromusculares: no despolarizantes y despolarizantes	44

Sistema nervioso autónomo

Sistema nervioso autónomo: esquema	45
Respuesta simpática de lucha o huida	46
Sinapsis colinérgicas y adrenérgicas	47
Ejemplo de tratamiento con fármacos colinérgicos y adrenérgicos: glaucoma	48
Receptores colinérgicos	49
Fármacos colinérgicos	50
Ejemplo de tratamiento con fármacos colinérgicos: miastenia gravis	52
Receptores adrenérgicos	53
Fármacos adrenérgicos	54
Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo	55
Efectos secundarios de los fármacos	56

CAPÍTULO 3. FÁRMACOS UTILIZADOS EN TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Introducción	57
--------------------	----

Introducción al SNC y acción farmacológica

Desarrollo del sistema nervioso	58
Anatomía del sistema nervioso	59
Imágenes y correlación funcional de las estructuras cerebrales	60
Potencial de membrana en reposo y potencial de acción	61
Potenciales postsinápticos activadores e inhibidores	62
Neurotransmisores, receptores y dianas farmacológicas del SNC	63

Fármacos sedantes e hipnóticos

Complejo receptor GABA _A y fármacos sedantes e hipnóticos	64
--	----

Ansiolíticos	
Estados clínicos de la ansiedad	65
Ansiolíticos.....	66
Antiepilepticos	
Causas de las crisis y su tratamiento.....	67
Epilepsia: crisis generalizadas y estado epiléptico.....	68
Epilepsia: crisis parciales y de ausencia	69
Antidepresivos	
Estados clínicos de la depresión	71
Antidepresivos: mecanismos de acción.....	72
Fármacos relacionados con el trastorno bipolar y el TOC	
Trastorno bipolar y comportamiento compulsivo	73
Antipsicóticos	
Psicosis y vías dopaminérgicas.....	74
Fármacos relacionados con las discinesias	
Aparato motor, ganglios basales y vías dopaminérgicas	75
Parkinsonismo: síntomas y anomalías	77
Parkinsonismo: levodopa, carbidopa y otros fármacos	78
Enfermedad de Huntington y síndrome de Tourette.....	79
Enfermedad de Alzheimer: síntomas, desarrollo y enfermedad	80
Enfermedad de Alzheimer: compromiso colinérgico y fármacos.....	81
Ictus: síntomas y tratamiento farmacológico	83
Miorrelajantes de acción central	
Neuronas motoras y fármacos.....	84
Analgésicos y anestésicos	
Vías del dolor.....	85
Anestésicos locales: aferentes medulares y mecanismos de acción de los anestésicos locales	86
Anestésicos generales: propiedades.....	87
Opioides: vía opioide endógena.....	88
Opioides: mecanismos receptor-transducción.....	89
No opioides: AINE, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 y paracetamol.....	90
Sumatriptanes e inhibidores de la recaptación de NA o 5-HT	91
CAPÍTULO 4. FÁRMACOS UTILIZADOS EN LOS TRASTORNOS DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR	
Introducción	93
Sistema cardiovascular	
Función cardiovascular: anatomía.....	94
Función cardiovascular: definición de términos y regulación	95
Importancia de las catecolaminas en la función cardiaca	96
Regulación simpática y parasimpática de la función cardiaca	97
Síntesis y almacenamiento de las catecolaminas.....	98

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Regulación de la liberación de noradrenalina	99
Inactivación de la noradrenalina	100
Hipercolesterolemia y aterosclerosis	
Hipercolesterolemia: causas	101
Hipercolesterolemia: tratamiento farmacológico	102
Angina	
Generalidades sobre la angina	103
Nitratos para el tratamiento de la angina: clases, vías de administración, farmacología y efectos adversos	104
Nitroglicerina en el tratamiento de la angina	105
Nitroglicerina: mecanismo de acción	106
Antagonistas de los canales del calcio	107
Resumen de fármacos para el tratamiento de la angina	108
Insuficiencia cardíaca	
Generalidades sobre la insuficiencia cardíaca	109
Insuficiencia cardíaca: tratamiento	110
Tratamiento de la insuficiencia cardíaca: estimulantes y antagonistas β -adrenérgicos	111
Tratamiento de la insuficiencia cardíaca: digitálicos	112
Arritmias	
Arritmias cardíacas: generalidades	113
Arritmias cardíacas: tratamiento	115
Arritmias cardíacas: clasificación de fármacos	117
Hipertensión arterial	
Generalidades de la hipertensión arterial	118
Hipertensión arterial: causas	119
Tratamiento de la hipertensión arterial: diuréticos	120
Tratamiento de la hipertensión arterial: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	121
Tratamiento de la hipertensión arterial: antagonistas α y β	122
Tratamiento de la hipertensión arterial: minoxidil	123
Tratamiento de la hipertensión arterial: clonidina	124
Hipertensión arterial en pacientes ancianos	125
Hipertensión arterial inducida por un feocromocitoma	126
Hipertensión arterial en el síndrome de Cushing	127
Enfermedad vascular periférica	
Enfermedad vascular periférica	128
CAPÍTULO 5. FÁRMACOS UTILIZADOS EN TRASTORNOS DEL SISTEMA ENDOCRINO	
Introducción	129
Trastornos del hipotálamo y la hipófisis	
Regulación de las hormonas hipotalámicas e hipofisarias	130
Insuficiencia adenohipofisaria	132

Deficiencia de somatotropina y tratamiento	133
Exceso de somatotropina (acromegalia) y tratamiento	134
Trastornos de la tiroides	
Hormonas tiroideas	135
Hormonas tiroideas: síntesis, liberación y regulación	136
Hipotiroidismo	137
Hipotiroidismo: tratamiento de elección	138
Triyodotironina y combinaciones de T ₄ /T ₃	139
Hipertiroidismo	140
Hipertiroidismo: tratamiento	141
Tioamidas	142
Tioamidas: efectos adversos	143
Yodo radiactivo	144
Yoduro	145
Antagonistas adrenérgicos	146
Corticoides y disfunción corticosuprarrenal	
Regulación de las hormonas suprarrenales	147
Mineralocorticoides y glucocorticoides	148
Corticoides	149
Síndrome de Cushing	150
Ketoconazol	151
Metirapona	152
Aminoglutetimida	153
Enfermedad de Addison o insuficiencia suprarrenal primaria	154
Diabetes mellitus	
Páncreas y producción de insulina	155
Secreción de insulina	156
Déficit de insulina	157
Diabetes mellitus tipo 1	158
Diabetes mellitus tipo 2	159
Tratamiento con insulina	160
Reacciones a la insulina: hipoglucemia y cambios en el tejido adiposo	161
Sulfonilureas	162
Biguanidas	163
Meglitinidas	164
Inhibidores de la α-glucosidasa	165
Tiazolidinedionas	166
Tiazolidinedionas: justificación clínica y efectos adversos	167

CAPÍTULO 6. FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL

Introducción	169
Función y regulación del sistema GI	
Sistema nervioso entérico	170

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Integración de los sistemas nerviosos autónomo y entérico	171
Motilidad gastrointestinal	172
Control del peristaltismo	174
Hormonas del tracto gastrointestinal	175
Regulación de la función de las células parietales	176
Secreción pancreática	177
Defecación	178
Digestión de las proteínas	179
Digestión de las grasas	180
Trastornos de la motilidad colónica	
Motilidad colónica y tratamiento de la diarrea	181
Fármacos antidiarreicos y sus efectos adversos	182
Causas del estreñimiento	183
Tratamiento del estreñimiento	184
Trastornos funcionales del intestino grueso	
Tratamiento del síndrome del intestino irritable	185
Infección GI por protozoos	
Giardiasis	187
Úlcera péptica	
Panorámica general de la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	188
Tratamiento de la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	189
Tratamiento de la úlcera péptica	190
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	
Panorámica general de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	191
Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico	192
Pancreatitis	
Tratamiento de la pancreatitis	193
Colelitiasis	
Características patológicas de los cálculos biliares	195
Patogenia y tratamiento de los cálculos biliares	196
Fisiopatología del hígado	
Función hepática	197
Producción y excreción de bilirrubina	198
Cirrosis	199
Ascitis	200
Náuseas y vómitos	
Fisiología del vómito	202
Antieméticos	204

CAPÍTULO 7. FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Introducción	205
--------------------	-----

Respiración: fisiopatología	
Panorámica general de la respiración	206
Enfermedades respiratorias	207
Alergia	
Alergia	208
Función de los leucocitos	209
Rinitis alérgica	210
Asma	
Introducción al asma	211
Asma extrínseca e intrínseca	212
Tratamiento farmacológico del asma	214
Anticuerpos IgE	215
Antagonistas de la desgranulación de las células cebadas	216
Broncodilatadores	217
Metilxantinas	218
Metilxantinas: efectos adversos	219
Agonistas β -adrenérgicos	220
Agonistas β -adrenérgicos no selectivos	221
Agonistas β_2 -adrenérgicos selectivos	222
Antagonistas muscarínicos	223
Antiinflamatorios: corticoides	
Corticoides	224
Corticoides: utilidad clínica	225
Corticoides: efectos adversos	226
Antiinflamatorios: antagonistas de los leucotrienos	
Leucotrienos	227
Antagonistas de los leucotrienos	228
Tos	
Tos	229
Supresores de la tos (fármacos antitusígenos)	230
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	231
Enfisema	232
Enfisema: causas	233
Enfisema hereditario	234
Bronquitis crónica	235
EPOC: medidas terapéuticas generales	236
EPOC: tratamientos farmacológicos específicos	237
Enfermedad pulmonar restrictiva	
Enfermedad pulmonar restrictiva	238
Neumonía	
Neumonía	239

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Neumonía vírica	241
Neumonía bacteriana	243
CAPÍTULO 8. FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA REPRODUCTOR	
Introducción	245
Organización y función del sistema reproductor	
Organización del aparato reproductor	246
Regulación de los estrógenos y la testosterona	247
Fases en el ciclo menstrual normal	248
Anticoncepción	
Anticonceptivos orales de combinación	249
Principales efectos adversos de los anticonceptivos orales de combinación	250
Estrógenos y ovulación	251
Anticonceptivos que contienen únicamente progestágenos	252
Pildora «de la mañana siguiente»	253
Pildora abortiva	254
Endometriosis y tratamiento	
Endometriosis	255
Danazol	256
Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, anticonceptivos orales de combinación y progestágenos	257
Cambios hormonales y tratamiento en la posmenopausia	
Disminución de la producción de estrógenos	258
Síntomas vasomotores	259
Atrofia genitourinaria	260
Osteoporosis y estrógenos	261
Función de los progestágenos en la terapia hormonal sustitutiva	262
Vías de administración de las hormonas	263
Efectos adversos generales	264
Riesgos cardiovasculares y neurológicos	265
Riesgos de cáncer	266
SERM y antiestrogénicos	
Moduladores selectivos del receptor estrogénico	267
Antiestrógenos	268
Hipogonadismo	
Hipogonadismo	269
Tratamiento del hipogonadismo y efectos adversos	270
CAPÍTULO 9. FÁRMACOS UTILIZADOS PARA MODIFICAR LA FUNCIÓN RENAL	
Introducción	271
Organización y funciones del sistema renal	
Anatomía macroscópica	272
La nefrona	273

Vasos sanguíneos que rodean a las nefronas	274
El glomérulo.....	275
Aplicación práctica: determinación de la tasa de filtración glomerular.....	276
Segmentos tubulares.....	277
Reabsorción de los iones y el agua	278
Reabsorción de bicarbonato	279
Excreción de potasio	280
Regulación del volumen extracelular	
Hormona antidiurética	281
Sistema renina-angiotensina-aldosterona	282
Diuréticos	
Consideraciones generales: homeostasis del volumen	283
Diuréticos mercuriales	285
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	286
Diuréticos del grupo de las tiazidas	287
Diuréticos ahorradores de potasio.....	288
Diuréticos de asa (diuréticos de nivel máximo).....	289
Diuréticos osmóticos.....	290
Resumen de los diuréticos	291
Incontinencia urinaria	
Incontinencia urinaria	293
Cálculos del tracto urinario	
Cálculos del tracto urinario (cálculos renales)	294
Insuficiencia renal y diálisis	
Efecto de la insuficiencia renal en la acción de los fármacos	295
Efecto de la hemodiálisis sobre la acción de los fármacos	296
CAPÍTULO 10. FÁRMACOS UTILIZADOS FREnte A LAS ENFERMEDADES POR MICROORGANISMOS	
Introducción	297
Infecciones bacterianas: antimicrobianos	
Clasificación de los antimicrobianos	298
Definiciones: antibióticos bacteriostáticos y antibióticos bactericidas.....	299
Espectro de actividad	300
Mecanismos de resistencia	301
Ejemplos de resistencia.....	302
Penicilinas naturales: bencilpenicilina y fenoximetilpenicilina	303
Aminopenicilinas: amoxicilina y ampicilina	304
Penicilinas frente a <i>Pseudomonas</i> : carbenicilina, piperacilina y ticarcilina	305
Inhibidores de las β-lactamasas.....	306
Penicilinas resistentes a β-lactamasas: cloxacilina, dicloxacilina, oxacilina y naftcilina	307
Efectos adversos de las penicilinas	308
Cefalosporinas	309

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Los carbapenem: imipenem-cilastatina, ertapenem y meropenem	310
Monobactámicos: aztreonam	311
Vancomicina	312
Dificultades en el tratamiento con vancomicina: resistencia y efectos adversos	313
Tetraciclinas	314
Aminoglucósidos	315
Macrólidos: eritromicina, azitromicina y claritromicina	316
Clindamicina	317
Quinolonas	318
Quinolonas de nueva generación.....	319
Quinupristina/dalfopristina.....	321
Linezolid.....	322
Sulfamidas	323

Infecciones fúngicas: antifúngicos

Características y tratamiento de las infecciones fúngicas	324
Amfotericina B	325
Antifúngicos azólicos y otros antifúngicos	326

Infecciones víricas y antivíricos

Características de las infecciones víricas.....	327
Virus herpes.....	328
Aciclovir y famciclovir.....	329
Ganciclovir	330
La gripe y su tratamiento	331

Infecciones por el VIH: antirretrovirales

Infección por el VIH	332
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI)	333
Inhibidores de la proteasa	334
Otros antirretrovirales para el sida: tenofovir y enfuvirtida	335

CAPÍTULO 11. FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Introducción	337
--------------------	-----

Introducción a la quimioterapia

El ciclo celular	338
Quimioterapia de combinación	339
Efectos adversos de la quimioterapia.....	340

Antimetabolitos

Análogos del ácido fólico: metotrexato	341
Análogos de las purinas: mercaptopurina y tioguanina	342
Análogos de las pirimidinas: 5-fluorouracilo.....	343
Análogos de las pirimidinas: capecitabina	344
Análogos de las pirimidinas: citarabina y fludarabina.....	345

Análogos de las pirimidinas: gemcitabina	346
Ureas sustituidas: hidroxiurea	347
Alquilantes	
Mostazas nitrogenadas: mecloretamina y melfalán	348
Ciclofosfamida e ifosfamida	349
Nitrosoureas: carmustina y lomustina	350
Compuestos de platino: cisplatino, carboplatino y oxaliplatino	351
Inhibidores de microtúbulos	
Alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina y vinorelbina	352
Taxanos	353
Antibióticos	
Antraciclinas: doxorubicina y daunorubicina	354
Terapia hormonal	
Antagonistas de los estrógenos: tamoxifeno y toremifeno	355
Inhibidores de la aromatasa: anastrozol, letrozol y exemestano	356
Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas: leuprolida y goserelina	357
Antiandrógenos: flutamida, bicalutamida y nilutamida	358
Anticuerpos monoclonales	
Anticuerpos no conjugados: trastuzumab, alemtuzumab y rituximab	359
Anticuerpos conjugados: ibritumomab tiuxetán, tositumomab y tositunomab marcado con ¹³¹ I ..	360
Nuevos fármacos	
Imatinib mesilato	361
Gefinitib	362
Bortezomib	363
CAPÍTULO 12. FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES CUTÁNEAS	
Introducción	365
Organización de la piel	
Anatomía de la piel	366
Caidad del pelo	
Alopecia	367
Enfermedades ampollares	
Enfermedades cutáneas ampollosas	368
Eccema	
Dermatosis comunes, incluyendo el eccema	369
Psoriasis	
Psoriasis	370
Infestación por ácaros y piojos	
Sarna y pediculosis	371
Urticaria	
Urticaria	372

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

CAPÍTULO 13. VITAMINAS: DEFICIENCIAS E INTERACCIONES CON LOS MEDICAMENTOS

Introducción	373
Vitaminas liposolubles	
Deficiencia de vitamina A (retinol) y de otras vitaminas liposolubles	374
Vitaminas hidrosolubles	
Deficiencia de tiamina (B ₁) y de otras vitaminas B	375
Deficiencia de niacina o de ácido nicotínico (pelagra)	376
Deficiencia de la vitamina C (escorbuto)	377
Interacciones entre vitaminas y fármacos	
Interacciones entre las vitaminas liposolubles y los fármacos	378
Interacciones entre las vitaminas hidrosolubles y los fármacos	379

CAPÍTULO 14. ALERGIA, ABUSO Y CUADROS DE INTOXICACIÓN O SOBREDOSIS POR MEDICAMENTOS O SUSTANCIAS

Introducción	381
Alergia a fármacos	
Reacciones alérgicas a los fármacos	382
Reacciones de tipo I (agudas, anafilácticas)	383
Reacciones de tipo II (citotóxicas, autoinmunitarias)	384
Reacciones de tipo III (inmunocomplejos, enfermedad del suero, reacción de Arthus)	385
Reacciones de tipo IV (mediadas por células, hipersensibilidad retardada, dermatitis por contacto)	386
Abuso de fármacos	
Círculo cerebral de recompensa	387
Etanol: efectos perjudiciales	388
Abuso de etanol: tratamiento	389
Síndrome de abstinencia: opiáceos, benzodiazepinas y barbitúricos	390
Intoxicación o sobredosis	
Fármacos simpaticomiméticos	392
Sustancias colinérgicas	393
Sustancias anticolinérgicas	394
Serotoninérgicos	395
Opiáceos	396
Productos que no requieren receta	397
Tratamiento de la intoxicación y la sobredosis	398
Índice alfabético	399

PREFACIO

Nada mejora más el aprendizaje eficiente de material científico que una buena ilustración. La experiencia docente nos ha demostrado la importancia del aprendizaje visual en las aulas y el efecto positivo que ejerce sobre los estudiantes. Una ilustración bien dibujada, precisa y llamativa capta la atención y estimula la imaginación. La visualización de un concepto mejora y consolida su entendimiento y asimilación, y una buena ilustración se convierte en la base sobre la que puede asentarse el aprendizaje en el futuro. Éste es el propósito del presente libro: proporcionar una ilustración de alta calidad que ayude a mejorar el aprendizaje de los principios básicos de la farmacología y que los presente de una manera científicamente rigurosa y atractiva. Una obra diseñada para el aprendiz observador que todos llevamos dentro.

Pero, ¿puede ilustrarse la farmacología? ¿No es el estudio de la farmacología la memorización de innumerables fármacos, sus nombres comerciales, dosis y otro material no visual? No del todo. Como el resto de ciencias básicas, tiene su lado práctico; la farmacología tiene su aplicación en el uso de fármacos para el tratamiento de enfermedades y trastornos, pero en los últimos dos años se ha producido una explosión virtual en la comprensión de las características biológicas y los acontecimientos en los que se basa la acción terapéutica de un fármaco. Ahora es posible visualizar los fundamentos anatómicos, fisiológicos, bioquímicos y moleculares de la farmacología, gracias a la creatividad y perspicacia del artista. Este nuevo aspecto apasionante de la farmacología constituye el eje de este libro.

Creemos que esta es la primera obra que pone tanto énfasis en las ilustraciones para la explicación de principios farmacológicos. Por supuesto no existe otro punto de partida mejor para este cometido que el renombrado

trabajo del médico y artista Frank H. Netter, MD, cuyas ilustraciones han educado a generaciones de estudiantes. Al haber tenido acceso a la colección de ilustraciones de Netter, ésta era una gran oportunidad para abordar la farmacología de manera visual. Para ilustrar conceptos descubiertos más recientemente recurrimos a James A. Perkins, MS, MFA y a otros artistas para crear ilustraciones dinámicas nuevas de los acontecimientos moleculares detallados en los que se basa la acción de los fármacos. Fue un placer observar la transformación de los complejos hallazgos de investigaciones recientes en ilustraciones claras, precisas y atractivas, y éste es uno de los puntos más destacados del libro. Tres autores con antecedentes y habilidades distintos, pero complementarios, escribieron conjuntamente la obra. Nuestra colaboración se dirige a abarcar lo más esencial y ampliamente posible la ciencia básica y las aplicaciones clínicas de la farmacología.

Hemos preparado esta obra pensando en estudiantes ya graduados de medicina, farmacia, odontología, enfermería y otros, y esperamos que sirva como complemento valioso a los libros de texto. Cada uno de nosotros ha considerado las ilustraciones útiles en nuestro propio aprendizaje o en la enseñanza del material. Sin embargo, este libro fue diseñado también para ser único tratando principios farmacológicos, de manera que permite abarcar una gran cantidad de material de un modo conciso. Por lo tanto, es apropiado también para su uso en un curso de introducción para estudiantes universitarios o incluso para el lector general interesado. Esperamos sinceramente que todos encuentren el libro útil y ameno.

**Robert B. Raffa, PhD
Scott M. Rawls, PhD
Elena Portyansky Beyzarov, PharmD**

Frank H. Netter, MD

Frank H. Netter nació en la ciudad de Nueva York en 1906. Estudió arte en la Art Student's League y en la National Academy of Design antes de entrar en la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York, donde se licenció en medicina en 1931. Durante sus años de estudiante, los esquemas de los apuntes del Dr. Netter atrajeron la atención de los profesores de la facultad y de otros médicos, lo cual le permitió aumentar sus ingresos ilustrando artículos y libros de texto. Después de establecer una clínica quirúrgica en 1933, continuó dibujando como actividad paralela, pero finalmente optó por dejar la práctica de la cirugía y dedicarse al arte a tiempo completo. Tras servir en el ejército estadounidense durante la Segunda Guerra Mundial, el Dr. Netter empezó su larga colaboración con la compañía farmacéutica CIBA (actualmente Novartis Pharmaceuticals). Esta asociación duró 45 años y dio como resultado una extraordinaria colección de ilustraciones bien conocidas por los médicos y otros profesionales de la salud del mundo entero.

Icon Learning Systems adquirió la Colección Netter en julio de 2000 y continuó poniendo al día la obra original del Dr. Netter, así como añadiendo nuevos dibujos encargados a artistas entrenados en el mismo estilo. En 2005, Elsevier Inc. compró la Colección Netter y todas las publicaciones de Icon Learning Systems. Existen actualmente más de 50 publicaciones de Elsevier Inc. en que figuran ilustraciones del Dr. Netter.

Los trabajos del Dr. Netter se encuentran entre los más bellos ejemplos del uso de la ilustración en la enseñanza de los conceptos médicos. Los 13 libros de la Colección Netter de ilustraciones médicas, que incluyen la mayor parte de los más de 20.000 dibujos creados por el Dr. Netter, fueron y siguen siendo uno de los trabajos médicos más famosos hasta ahora publicados. El Atlas de Anatomía Humana de Netter, publicado por primera vez en 1989, muestra los dibujos anatómicos de la Colección Netter. Traducido a 11 idiomas, es el atlas de anatomía de elección entre los estudiantes de medicina y los profesionales sanitarios de todo el mundo.

Estas ilustraciones se aprecian no sólo por sus cualidades estéticas sino, lo que es más importante, por su contenido intelectual. Como escribió el Dr. Netter en 1949, «... la clarificación de un tema constituye el objetivo y finalidad de la ilustración. No importa la belleza de la pintura, ni cuán delicada y sutil sea la representación del tema, ya que tendrá poco valor como ilustración médica si no sirve para esclarecer un determinado concepto». El planteamiento, concepción, punto de vista y enfoque del Dr. Netter son lo que da coherencia a sus dibujos y lo que los hace tan valiosos intelectualmente.

Frank H. Netter, MD, médico y artista, falleció en 1991.

Copyrighted material

SOBRE LOS AUTORES

Robert B. Raffa, PhD, es profesor de farmacología en la Escuela Universitaria de Farmacia de Temple y profesor de investigación en la Escuela Universitaria de Medicina de Temple, Filadelfia, y posee la licenciatura de Ingeniería Química y Psicología Fisiológica, un máster en Ingeniería Biomédica y Toxicología y un doctorado en Farmacología. El doctor Raffa ha publicado más de 150 artículos de investigación en revistas de referencia y más de 70 presentaciones de resúmenes y simposios; es editor asociado del *Journal Of Pharmacology and Experimental Therapeutics* y fundador y editor de la revista *Reviews in Analgesia*. El doctor Raffa es ex presidente de la Sociedad de Farmacología del Atlántico-Medio, posee el premio de investigación Hofmann, el premio a la enseñanza Lindback y otras distinciones. Mantiene un afán de investigación activo e imparte docencia, y es autor de *Quick-Look Review of Pharmacology*; coautor de *Principles in General Pharmacology*; editor de *Antisense Strategies for the Study of Receptor Mechanisms and Drug-Receptor Thermodynamics: Introduction and Applications*; y contribuyó en *Pain: Current Understanding, Emerging Therapies, and Novel Approaches to Drug Discovery, Molecular Recognition in Protein-Ligand Interactions*, y *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*.

Scott M. Rawls, PhD, es profesor adjunto de farmacodinamia en el Departamento de Ciencias Farmacéuticas en la Escuela Universitaria de Farmacia de Temple. El Dr. Rawls recibió su doctorado en neurociencia de la Escuela Universitaria de Medicina de Carolina del Este. Completó los dos años de prácticas tras el doctorado en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Temple. El doctor Rawls fue profesor ayudante de cátedra de biología en la Facultad Washington de Maryland en 2003, en el que obtuvo un impor-

tante premio por su labor en la docencia universitaria. El Dr. Rawls se unió al departamento de la Escuela Universitaria de Farmacia de Temple en otoño de 2004, donde imparte clases en los cursos de farmacología, bioquímica y anatomía y fisiología. El doctor Rawls investiga el efecto de los sistemas cannabinoides, vainilloide y opioide sobre la concentración de neurotransmisores en el cerebro de ratas y la importancia de estas interacciones en la termorregulación y la drogadicción.

Elena Portyansky Beyzarov, PharmD, es farmacéutica hospitalaria en el Centro Médico Newark Beth Israel. La doctora Beyzarov recibió el título BS de Farmacia en 1996 por la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Salud Arnold y Mary Schwartz de la Universidad de Long Island y obtuvo su doctorado por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Ciencias Médicas de Arkansas en 1999. La carrera de la doctora Beyzarov empezó en la publicación médica y ha sido autora de cientos de artículos clínicos para la revista *Drug Topics* sobre una amplia gama de temas farmacoterapéuticos. En 2002 obtuvo un puesto académico como profesora asociada adjunta de farmacología en el Departamento de Enfermería Profesional en la Facultad Felician. Después de decidir comprometerse más en la práctica clínica, la doctora Beyzarov se unió al Centro Médico Newark Beth Israel como farmacéutica hospitalaria en 2003. Sus actividades principales incluyen intervenciones clínicas diarias basándose en la revisión de la historia clínica de los pacientes y las peticiones de los médicos y proporciona la información sobre medicamentos a los farmacéuticos, médicos y enfermeras. También realiza visitas médicas diarias, dirige estudios de utilización de medicamentos y da conferencias a otros profesionales sanitarios acerca del tratamiento farmacológico de diferentes estados patológicos.

AGRADECIMIENTOS

Este libro ha sido un trabajo en equipo desde el principio hasta el final. La idea se desarrolló en un encuentro con Paul Kelly, editor ejecutivo. El acceso a las ilustraciones de Netter hizo la propuesta irresistible.

Es justo mencionar que el proyecto no podría haber finalizado sin la ayuda de Judith B. Gandy, que con sus habilidosas preguntas y paciencia transformaba nuestros primeros esbozos en lo que realmente intentábamos expresar.

Sabíamos que la obra iba a alcanzar su objetivo cuando empezamos a trabajar con James A. Perkins, MS, MFA. Habíamos visto sus ilustraciones en publicaciones previas, así que conocíamos su talento artístico, pero su trato agradable y su contribución a la materia en cuestión fueron una suerte inesperada. La llegada de cada nueva ilustración se esperaba con ilusión. James A. Perkins y el resto de artistas crearon ilustraciones que capturaban no sólo el aspecto visual del

objeto, sino también su esencia educativa. Esperamos que las sucesivas clases de estudiantes recuerden esta obra al pensar en los principios farmacológicos.

Jennifer Surich, director editorial, realizó un gran trabajo para que todo funcionara, y de hecho se aseguró de que este proyecto llegara a término. Hay que dar las gracias también a Greg Otis, Nicole Zimmerman y al resto del equipo editorial, quienes convirtieron una idea en realidad. Agradecimientos especiales a Peter H. Doukas, PhD, decano de la Escuela Universitaria de Farmacia, que proporcionó un ambiente intelectual y un énfasis en la enseñanza que motivó a emprender un proyecto de este tipo e hizo posible su logro.

Robert B. Raffa, PhD
Scott M. Rawls, PhD
Elena Portyansky Beyzarov, PharmD

ABREVIATURAS

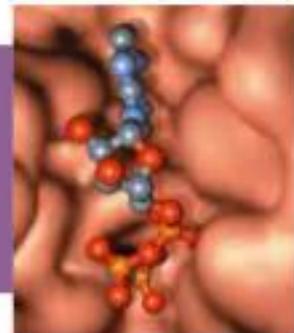
ACC	antagonista de los canales del calcio
ACh	acetilcolina
ACTH	corticotropina
ADH	hormona antidiurética
ADME	absorción, distribución, metabolismo y excreción
ADN	ácido desoxirribonucleico
AINE	antiinflamatorio no esteroideo
AMP	acetato de medroxiprogesterona
AMPc	monofosfato de adenosina cíclico
AO	anticonceptivo oral
AOM	anticonceptivo oral mixto
ARN	ácido ribonucleico
ARNm	ácido ribonucleico mensajero
Asp	aspartato
ATC	antidepresivo tricíclico
ATP	adenosintrifosfato
ATPasa	adenosina trifosfatasa
AV	auriculoventricular
CCK	colecistocinina
CCN	células citolíticas naturales
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CDR	curva dosis-respuesta
CF	cromosoma Filadelfia
CMV	citomegalovirus
CoA	coenzima A
COX	ciclooxygenasa
CRH	hormona liberadora de corticotropina
CV	centro del vómito
DE ₅₀	dosis efectiva media
DL ₅₀	dosis letal media
DM	diabetes mellitus
DUMBELS	diarrea, incontinencia urinaria, miosis, broncoconstricción, excitación (músculos esqueléticos y sistema nervioso central) lagrimo, salivación, sudoración
ECA	enzima conversora de la angiotensina
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERGE	enfermedad por reflujo gastroesofágico
ERNE	enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
FC	farmacocinética
FD	farmacodinámica
FSH	hormona estimulante del folículo ovárico
5-FU	5-fluorouracilo
GABA	ácido γ-aminobutírico
GABA _A	receptor del ácido γ-aminobutírico de tipo A
GABA _B	receptor del ácido γ-aminobutírico de tipo B
GDP	difosfato de guanosina
GH	hormona del crecimiento
GHRH	homona liberadora de la hormona del crecimiento
GI	gastrointestinal

ABREVIATURAS

Glu	glutamato
Gly	glicina
GMPc	monofosfato de guanosina cíclico
GnRH	gonadolibérina para la sustancia endógena
GPA	glucosa plasmática en ayunas
GTP	guanosina trifosfato
GTPasa	trifosfatasa de guanosina
H ₂ CO ₃	ácido carbónico
Hb	hemoglobina
HCO ₃ ⁻	bicarbonato
HDL	lipoproteína de alta densidad
HER	receptor del factor de crecimiento epidérmico humano
HHS	hipotálamo-hipófiso-suprarrenal
HMG-CoA	hidroximetilglutaril-coenzima A
5-HT	5-hidroxitriptamina
IAM	infarto agudo de miocardio
IBP	inhibidor de la bomba de protones
ICC	insuficiencia cardíaca congestiva
Ig	inmunoglobulina
IGF	factor de crecimiento tipo insulina
IMAO	inhibidor de la monoaminoxidasa
IP	inhibidor de la proteasa
IRA	yodo radiactivo
5-ISMN	5-mononitrato de isosorbida
ISRS	inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
ITU	infección del tracto urinario
i.v.	intravenoso
LCR	líquido cefalorraquídeo
LDL	lipoproteína de baja densidad
L-dopa	levodopa
LH	hormona luteinizante
LMC	leucemia mieloide crónica
LNH	linfoma no hodgkiniano
LOCE	litotricia con onda de choque extracorpórea
LT	leucotrieno
MoAb	anticuerpo monoclonal
6-MP	mercaptopurina
MTX	metotrexato
NA	noradrenalina
NANC	no adrenérgico-no colinérgico
NMDA	N-metil-D-aspartato
NNRTI	inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa
NRTI	inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa
NTG	nitroglicerina
PDE	fosfodiesterasa
PFH	pruebas de función hepática
PPA	potencial postsináptico activador
PPI	potencial postsináptico inhibidor
PRL	prolactina
PTU	propiltiouracilo

PUVA	psoraleno con luz ultravioleta de tipo A
RAPG	receptor acoplado a proteína G
RAPP	receptor activado por el proliferador de peroxisomas
RCM	receptor colinérgico muscarínico
RCN	receptor colinérgico nicotínico
RE	receptor de estrógenos
REA	relación estructura-actividad
RFCE	receptor del factor de crecimiento epitelial
SA	sinoauricular
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
SCI	síndrome del colon irritable
SERM	moduladores selectivos del receptor estrogénico
sida	síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
SNA	sistema nervioso autónomo
SNC	sistema nervioso central
SNP	sistema nervioso periférico
SNS	sistema nervioso somático
SPRA	<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a antibióticos
T ₃	triyodotironina
T ₄	tiroxina
TFG	tasa de filtración glomerular
6-TG	tioguanina
THS	terapia hormonal sustitutiva
TOC	trastorno obsesivo-compulsivo
TRF	factor liberador de tirotropina
TRH	hormona liberadora de tirotropina
TSH	hormona estimulante de la glándula tiroides
TZD	tiazolidinediona
UV	ultravioleta
VHS	virus del herpes simple
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
VVZ	virus varicela-zóster
ZDQ	zona desencadenante quimiorreceptora

PRINCIPIOS BÁSICOS DE FARMACOLOGÍA



INTRODUCCIÓN

La farmacología estudia la acción de los fármacos a nivel molecular y en el cuerpo humano. A nivel molecular, la acción de los fármacos se refiere al mecanismo mediante el cual un fármaco produce un efecto biológico. Respecto a todo el organismo, la acción de los fármacos se refiere al efecto terapéutico de un fármaco y a sus efectos no deseados (es decir, efectos adversos o secundarios). Los fármacos pueden producir efectos biológicos de varias maneras; por ejemplo, mediante la eliminación de organismos invasores dañinos como los virus y las bacterias; mediante la eliminación de las propias células defectuosas del organismo (p. ej., células cancerígenas); mediante la neutralización de los ácidos (mecanismo de acción de los antiácidos), y mediante la modificación de procesos fisiológicos en curso que presentan una actividad disminuida o hiperactividad. En este último caso puede ser necesario el reemplazo directo de sustancias químicas (p. ej., la insulina), el reemplazo indirecto o una modulación de los procesos bioquímicos más sutil (p. ej., inhibición de la acción enzimática).

Se puede decir que los fármacos modifican el sistema de comunicación en un organismo. La modificación no debe interferir con la fidelidad de la señal y no debe activar respuestas compensatorias no deseadas. Los fármacos deben actuar selectivamente sobre componentes celulares específicos con función en los procesos de señalización normales. Se denomina *farmacodinámica* al estudio de los efectos moleculares,

bioquímicos y fisiológicos de los fármacos sobre los sistemas celulares y de sus mecanismos de acción.

De igual importancia que la acción de los fármacos es el conocimiento de su absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME). El estudio de estos procesos (que implica la distribución de las moléculas de los fármacos a través de varios compartimentos fisiológicos) y cómo afectan al uso de los fármacos y a su utilidad se denomina *farmacocinética*. La comprensión completa de la acción de un fármaco comprende el conocimiento de las propiedades farmacodinámicas (FD) y farmacocinéticas (FC). Además, las características físicas de un paciente concreto (p. ej., edad, sexo, peso, función hepática, función renal) dictan cómo se manifiestan las características FD y FC del fármaco.

La farmacognosia es el estudio de los fármacos de origen natural. La farmacia es la práctica clínica que se dedica a la formulación, distribución y uso adecuado y seguro de los medicamentos.

La acción terapéutica de un fármaco comprende la interacción entre una sustancia química exógena y la diana bioquímica endógena. Por lo tanto, el estudio de las estructuras químicas y el estudio de la fisiología normal y anómala están interrelacionados.

Sólo mediante un conocimiento claro de la anatomía, la fisiología y la enfermedad del organismo pueden diseñarse y administrarse los fármacos adecuados. Por lo tanto, el estudio de la farmacología implica un conocimiento amplio basado en las moléculas del fármaco, el organismo y la interacción entre ellos.



Aspecto del virus A₂ de la gripe al microscopio electrónico; filamentos y formas estílicas ($\times 10,000$)



Virus visto en sección con mayores aumentos ($\times 300,000$)

Cáncer de pulmón con compresión de la vena cava superior (IIIB)

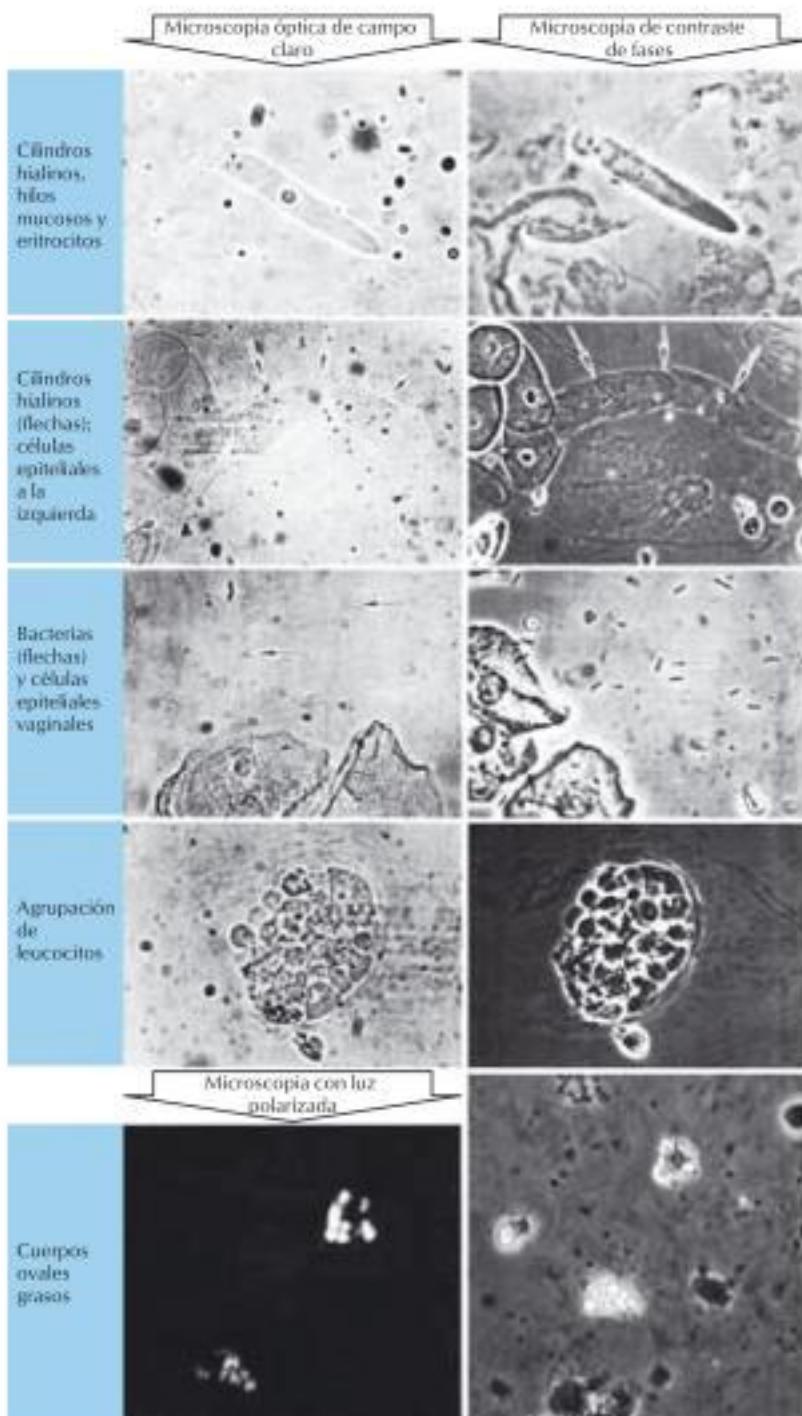
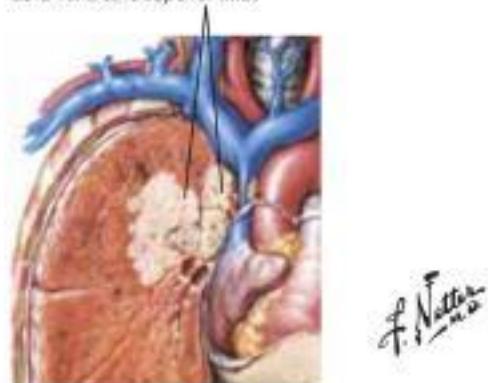


FIGURA 1-1 ELIMINACIÓN DE AMENAZAS EXTERNAS E INTERNAS

Los organismos con capacidad invasiva como las bacterias, los virus, los hongos y los helmintos pueden amenazar la salud del hospedador. Las células cancerígenas son anómalas y difieren de las células normales en términos de alteraciones cromosómicas, proliferación incontrolada, desdiferenciación y pérdida de la funcionalidad e invasividad. El

tratamiento con fármacos (quimioterapia) tiene como objetivo eliminar directamente los organismos invasores, las células aberrantes o reducir su cantidad hasta un nivel al que los mecanismos de defensa del hospedador puedan hacer frente. Las dianas farmacológicas típicas del tratamiento contra los organismos invasores incluyen inhibir los proce-

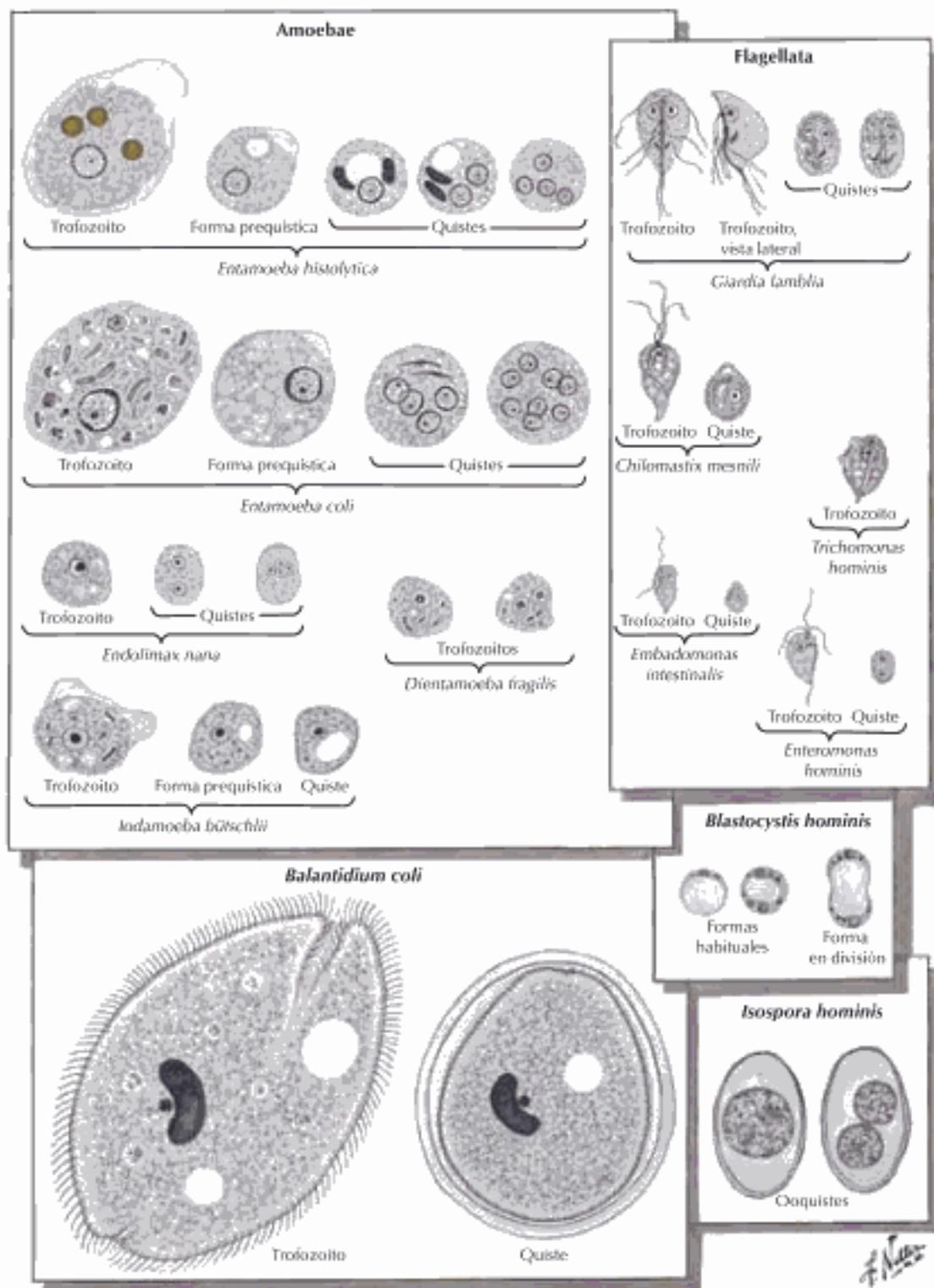


FIGURA 1-1 ELIMINACIÓN DE AMENAZAS EXTERNAS E INTERNAS (cont.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sos bioquímicos necesarios para la síntesis de la pared celular o para afectar a su integridad. En el tratamiento contra las células anómalas, las dianas farmacológicas incluyen la regulación del ciclo celular y las enzimas que participan en la síntesis proteica, para este modo inhibir la replicación de las células cancerígenas. En ambos casos, el trata-

miento óptimo se establece cuando un fármaco o combinación de fármacos muestran selectividad frente a los organismos invasores o las células cancerígenas. Dicho tratamiento, que distingue entre efecto terapéutico deseado y efectos (adversos o secundarios) no deseados, minimiza los efectos nocivos del fármaco.

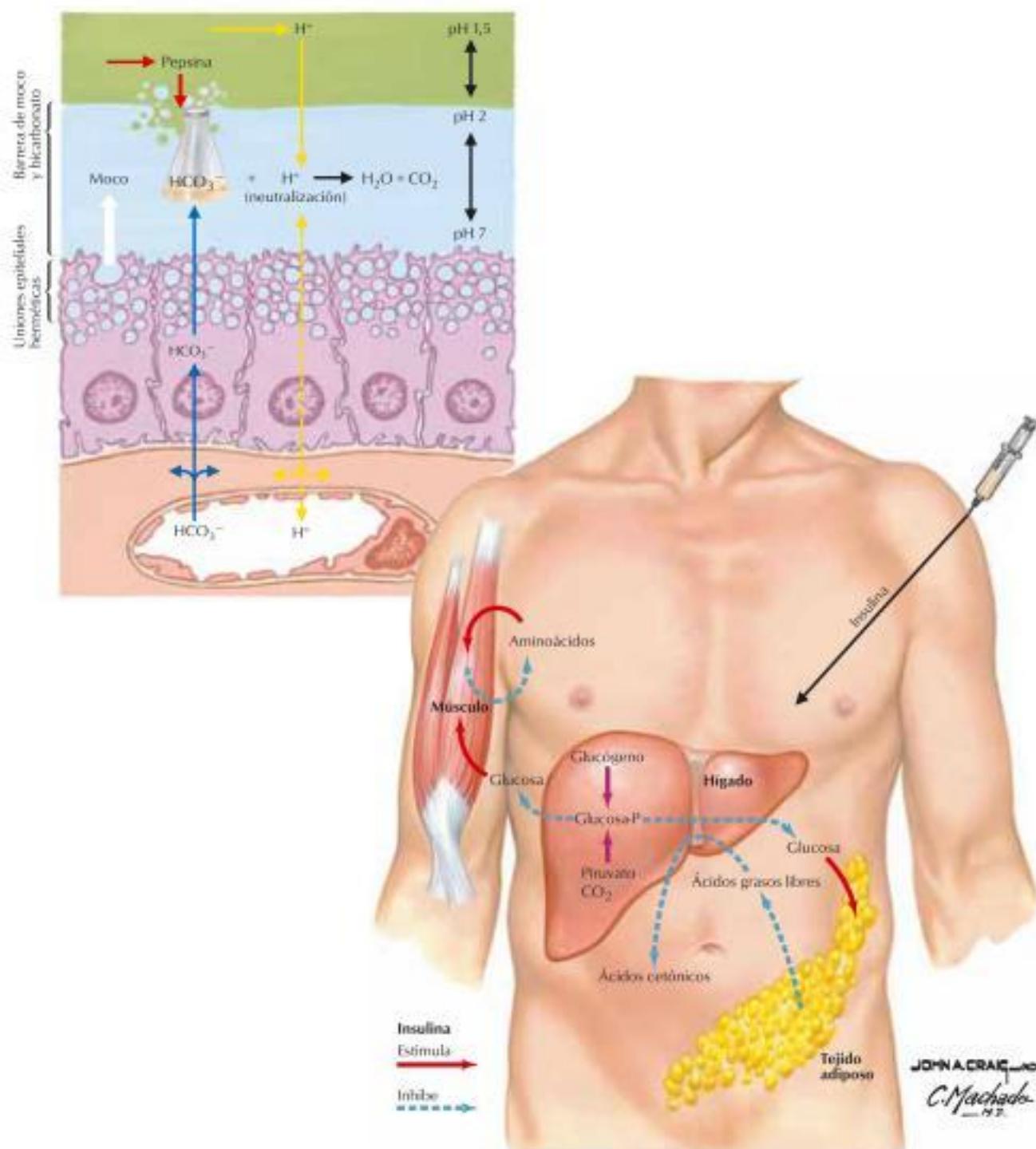


FIGURA 1-2 EQUILIBRIO QUÍMICO ENDÓGENO

Cuando la cantidad de una sustancia endógena es insuficiente para llevar a cabo las funciones fisiológicas normales, es posible que se pueda suministrar a partir de fuentes externas (aporte exógeno). Algunos ejemplos incluyen la insulina, que se utiliza para la diabetes, y la dopamina, para el parkinsonismo. El fármaco exógeno puede proceder del ser humano, los animales, los microorganismos o los minerales, o puede sintetizarse (como producto de la tecnología). Puede ser la sustancia propiamente bien un precursor que al metabolizarse dé lugar a la sustancia (p. ej., la levodopa se metaboliza a dopamina). Las cantidades excesivas

también pueden ser perjudiciales; por ejemplo, el exceso de ácido en el estómago puede causar o exacerbar la formación de úlceras. La cantidad de ácido en el estómago se puede reducir directamente con un antíácido (una base, como el carbonato cálcico o el hidróxido de magnesio). Una estrategia alternativa —la inhibición de la secreción de ácido— se puede conseguir mediante el antagonismo de la acción de la histamina en los receptores H_2 de las células parietales (p. ej., con cimetidina) o mediante la actuación sobre la bomba de protones, que transporta el ácido a través de las células parietales (p. ej., con omeprazol).

Factores interdependientes y factores que interactúan en la regulación de la tensión arterial

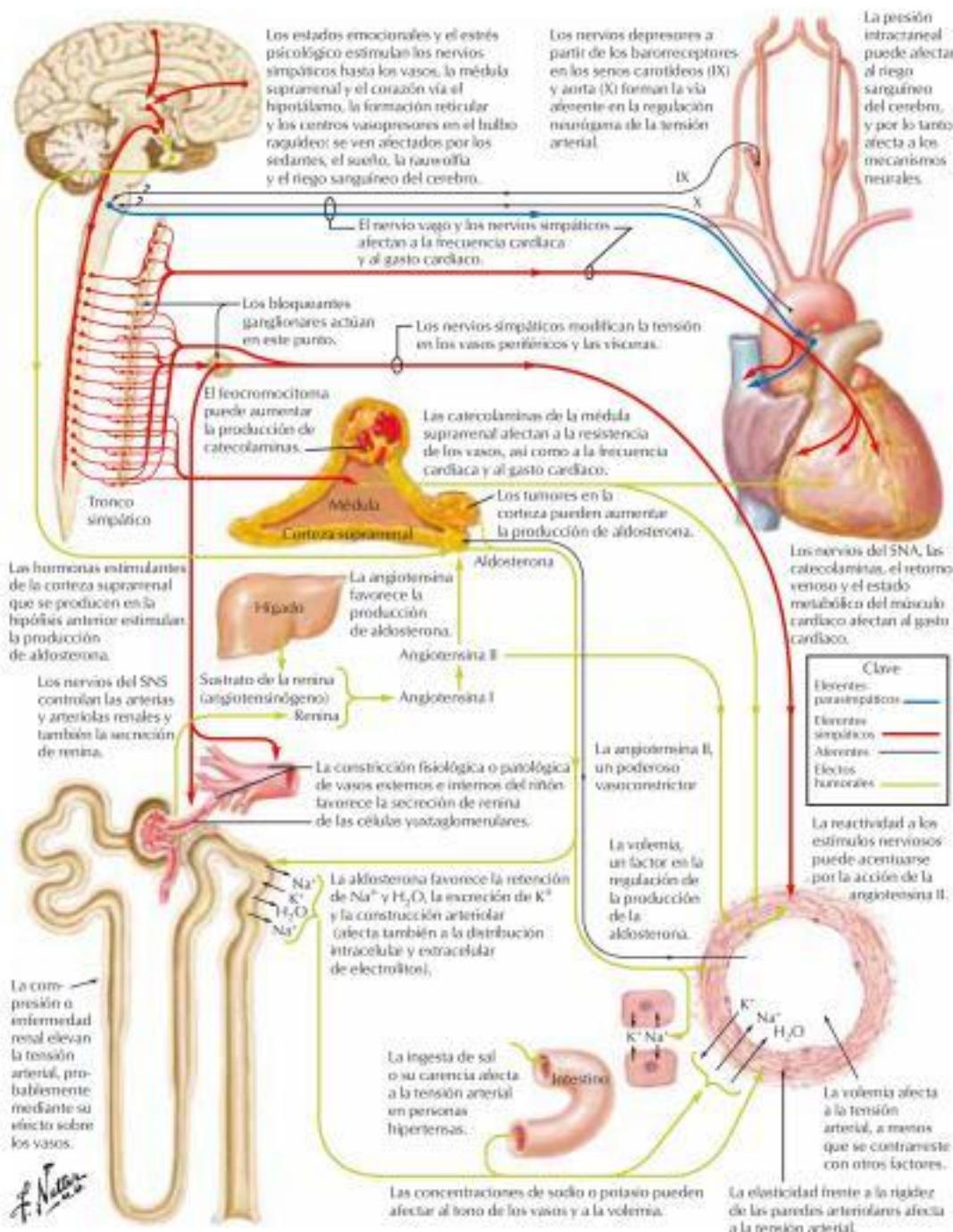
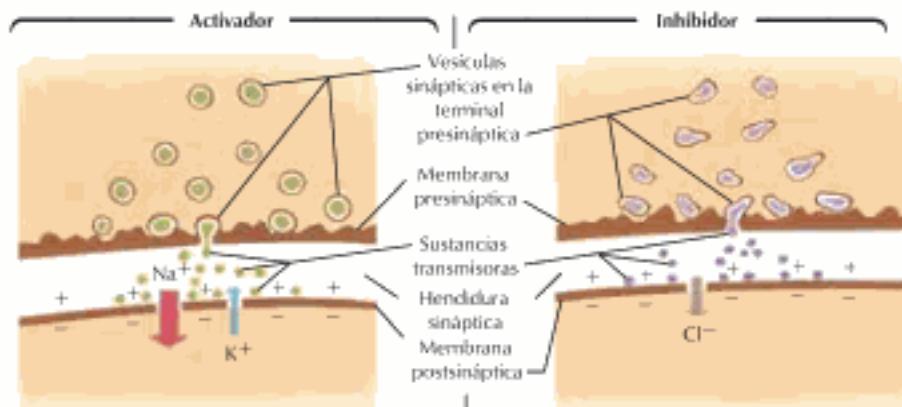


FIGURA 1-3 MODULACIÓN DE LOS PROCESOS FISIOLÓGICOS

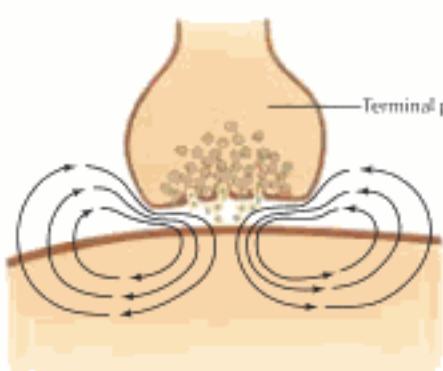
Los fármacos usan diferentes mecanismos para modificar la comunicación homeostática y bioquímica normal en procesos celulares y fisiológicos. Estos mimetizan (p. ej., carbachol) o bloquean neurotransmisores que transmiten información a través de las sinapsis. Las sustancias químicas como las hormonas actúan también lejos de su lugar de síntesis en el organismo. Los fármacos que mimetizan hormonas incluyen la oxandrolona; la mifepristona bloquea la acción hormonal. Los fármacos modulan selectivamente los procesos fisiológicos al actuar sobre las enzimas, el ADN, los neurotransmisores u otros media-

dores químicos o componentes de los procesos de señalización como los receptores. El efecto total depende de si un fármaco favorece o reduce la actividad endógena. Otros fármacos con mecanismos de acción diferentes son: los quelantes (contienen átomos metálicos que forman enlaces químicos con las toxinas o los fármacos), los antimetabolitos (enmascarados como sustancias endógenas, pero son inactivos o menos activos que estos sustratos), los irritantes (estimulan procesos fisiológicos) y los nutrientes o las sustancias de reemplazo (p. ej., las vitaminas, los minerales).

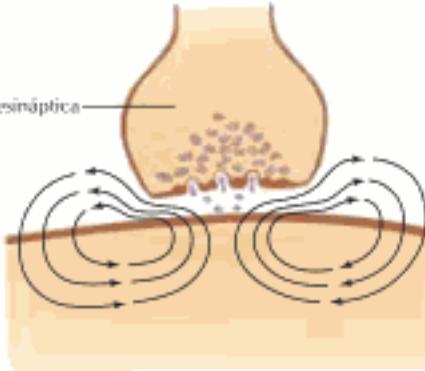


Cuando el impulso alcanza una terminal presináptica activadora produce la liberación de una sustancia transmisora al espacio sináptico. Esto aumenta la permeabilidad de la membrana postsináptica al Na^+ y al K^+ . En la célula postsináptica entra más cantidad de Na^+ que la que sale de K^+ , debido a un gradiente electroquímico mayor.

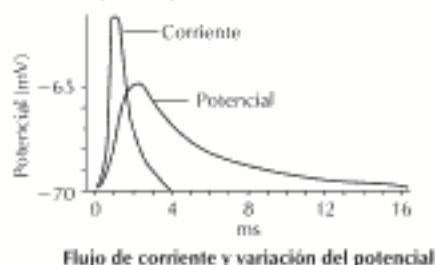
En una sinapsis inhibitoria, la sustancia transmisora liberada por un impulso aumenta la permeabilidad de la membrana postsináptica al Cl^- . El K^+ sale de la célula postsináptica, pero no se produce un flujo neto de Cl^- a un potencial de la membrana en reposo.



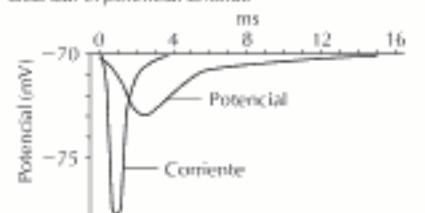
El flujo neto de la corriente de iones que resulta se produce en una dirección que tiende a despolarizar la célula postsináptica. Si la despolarización alcanza el umbral desencadenante, se genera un impulso en la célula postsináptica.



El flujo de corriente de iones que resulta se produce en una dirección que tiende a hiperpolarizar la célula postsináptica. Esto hace que la despolarización en las sinapsis activadoras sea más difícil; es necesaria una despolarización mayor para alcanzar el potencial umbral.



Flujo de corriente y variación del potencial



Flujo de corriente y variación del potencial

FIGURA 1-4 TRANSMISIÓN QUÍMICA EN LA SINAPSIS

La comunicación (transmisión de información) a través de las sinapsis se produce mediante mensajeros químicos (neurotransmisores) que se almacenan en las vesículas de las neuronas presinápticas. Los potenciales de acción en las terminaciones de los axones presinápticos inicián unos procesos que liberan moléculas de neurotransmisores en la sinapsis, que cruzan la hendidura sináptica y se unen a los receptores postsinápticos reversiblemente. La activación de los receptores conduce a la respuesta celular. Los activadores de los receptores (p. ej., los fármacos) se denominan agonistas; los antagonistas son

los fármacos que se unen, pero no los activan. Los neurotransmisores se eliminan de la sinapsis por destrucción enzimática, difusión y recaptación activa en las neuronas presinápticas. Los neurotransmisores periféricos principales son la acetilcolina y las catecolaminas (p. ej., la adrenalina y la dopamina). En el cerebro y la médula espinal, los principales neurotransmisores activadores son el glutamato y el aspartato; los neurotransmisores inhibidores principales son el GABA y la glicina. Otros neurotransmisores son la 5-HT, o serotonina, y los neuropeptidos.

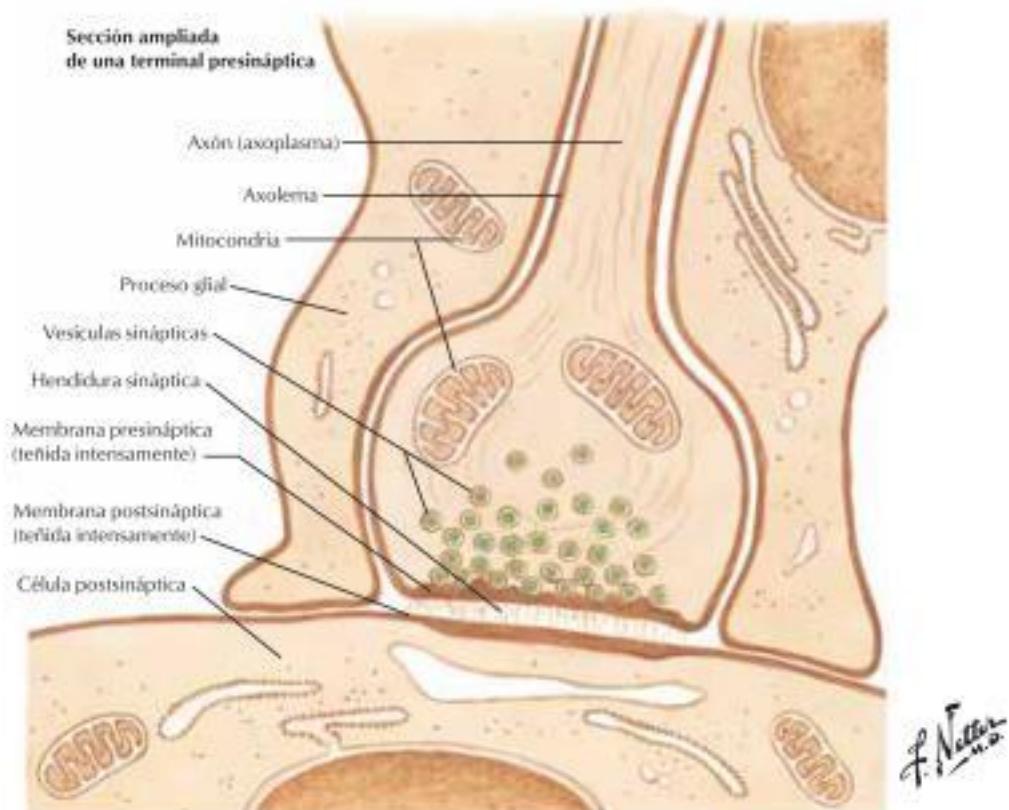
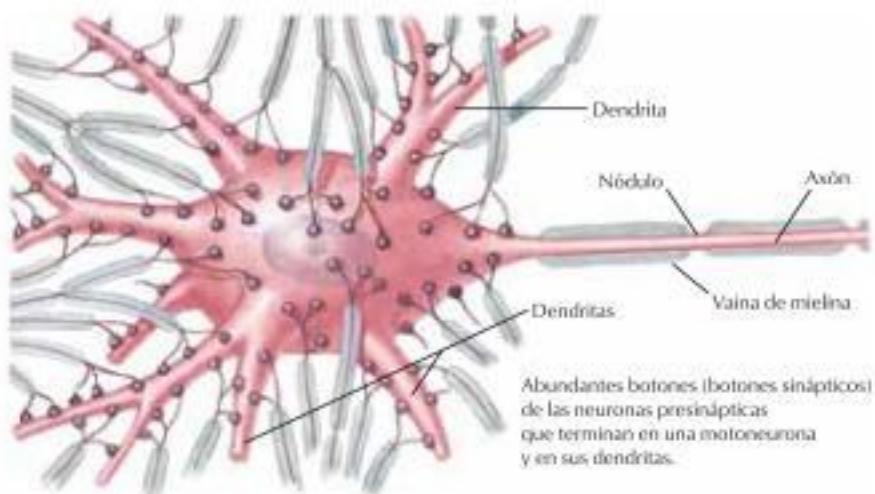


FIGURA 1-5 MORFOLOGÍA DE LA SINAPSIS

Una sinapsis es una región que incluye la parte terminal del axón de una neurona presináptica, la membrana plasmática de la célula postsináptica (receptora) y el espacio físico entre ellas (hendidura sináptica). Las células postsinápticas pueden ser neuronas u otras células (p. ej., las células efectoras en el músculo). En las sinapsis, las transmisiones eléctricas (los potenciales de acción a través de las neuronas presinápticas) se traducen en señales químicas, que conducen a respuestas en las células postsinápticas: aumento (activación), descenso (inhibición) o modulación de la actividad neuronal o de la bioquímica. La transmisión

sináptica comprende varias fases y todas ellas son posibles dianas farmacológicas. Hay fases que ocurren en las neuronas presinápticas (p. ej., la síntesis y el almacenamiento de neurotransmisores en vesículas), en las membranas presinápticas (p. ej., la fusión de las vesículas con las membranas, la exocitosis de neurotransmisores), en las hendiduras sinápticas (p. ej., la recaptación enzimática), en las membranas postsinápticas (p. ej., la unión a receptores, el cambio en la función de los canales iónicos) y en las neuronas postsinápticas (p. ej., los efectos sobre la transducción mediante segundo mensajero).

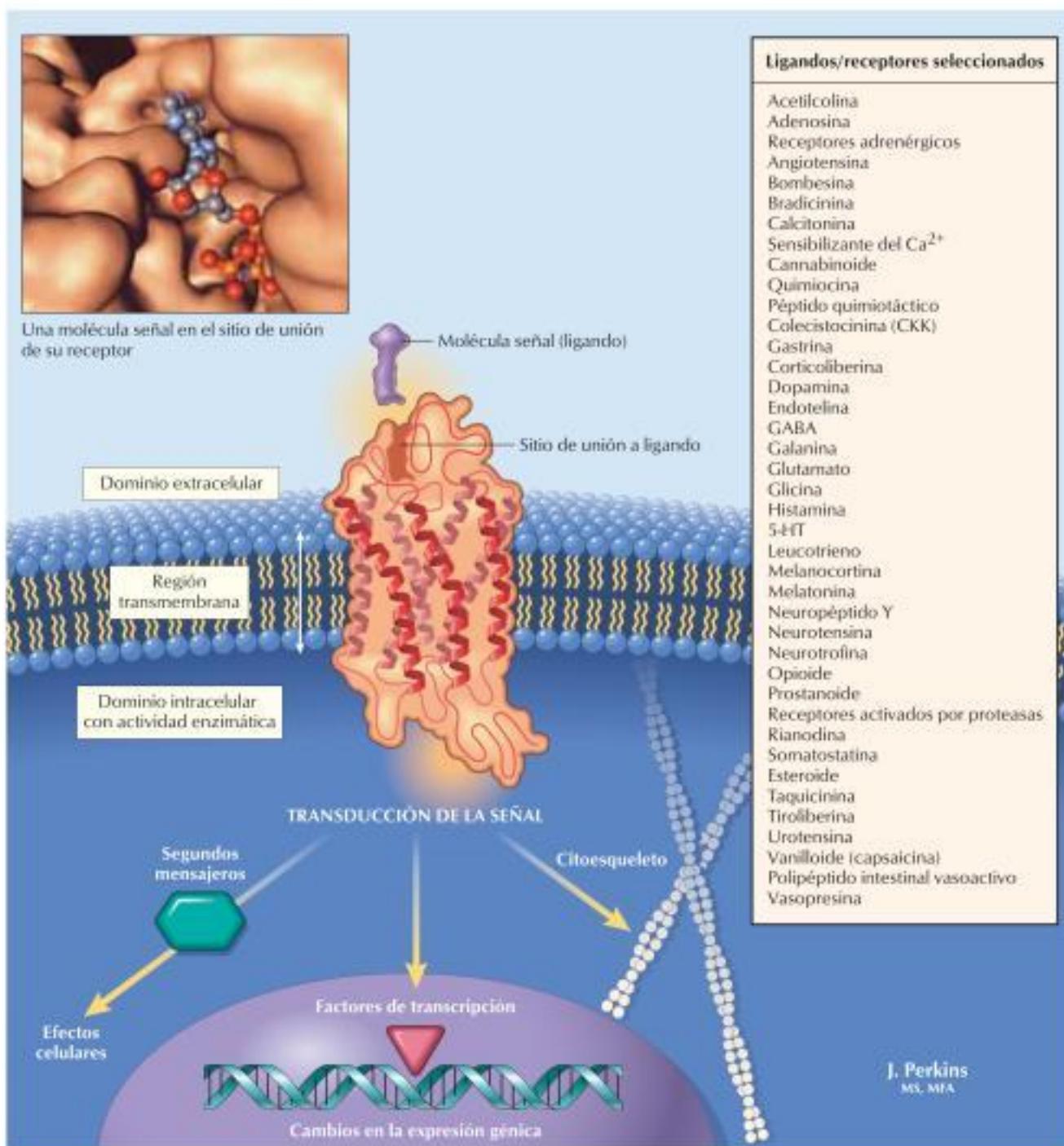


FIGURA 1-6 RECEPTORES Y SEÑALIZACIÓN

Los receptores son las primeras moléculas de una célula situadas en su interior o en su superficie que responden a un neurotransmisor, a una hormona o a otra molécula señal endógena o exógena (ligando) y que transmite mensajes (vía transducción) de la molécula a la maquinaria celular. Los receptores aseguran la fidelidad de la comunicación que se pretende al responder sólo a una molécula señal determinada o a moléculas con estructuras químicas estrechamente relacionadas (como los fármacos

con una estructura adecuada). Los receptores están compuestos mayoritariamente de secuencias largas de aminoácidos (normalmente centenares). El organismo posee docenas de tipos diferentes de receptores para mantener las vías de comunicación, que deben estar diferenciadas entre sí y que se utilizan con finalidades diferentes. Una célula humana en concreto puede expresar uno o varios tipos de receptores, en una cantidad que depende de la edad, el estado de salud u otros factores.

Secuencia de aminoácidos de D₁

1 MRTLISITGAMD GTGLUVVENDF SVKILITACFL SLLILSTLIG MTLVCAAVIR
 51 FRIHLRSKVTH PFPVISLAYSQ LLYAVAVLAMPW KAVRKIAAGPN PPGSPENINPV
 101 APDIDMCSTAS IILNECVISVD RYWAISSSPPR YERKNTPHAA FILISIVANVL
 151 GVLISFTPVG LAKHHRKAKPTD PEGONATSLA STTOMCDGSL SRTYVATSSSV
 201 IGPYIPVAIN IVTYTRITRI AQQGIRRIAA LERANVHAHN COTTGIMKPF
 251 VECQSQPSSSP KMMPKKETKV LKTLISVIMGV FVCCMLPPFI LNCILPPCGS
 301 GETQFFCIDS MTFDQFWWWFG KAMSSLNPPI TAFNAQFKA FSTLLGCYRL
 351 CDTTMGAET YSINNNGAAM FSEHHHEPROS ISKECHLVYL IPHANGESED
 401 EKKEEAAGIA EPLEKLEPAL SVILEWDTDV SLEKIQPITQ EHQHPT

Secuencia de aminoácidos de D₂

1 MDVFLNLSWYD IDLERQHMSR PPGSGDKAD RPHYNHTATL LTILLAVIVF
 51 GNVLVCPAVS RECALQTTTIV YLIVSCLAVAD LIVVATLVMSPN VVTLLVWGEW
 101 HPRRIRCDIP VTLLVMMCTA SILELCAISI DCTIATVAMER LYTTRYSSER
 151 RVTUMISTIVM VLSPTI8CPL LPQIUNNADQH ECTIATNPAPV VYSSTIVBPFV
 201 PPIVTLVYI KIVYVLRKSR KRVNTKRRSR APRAHLKAPL KQKCTHBRDM
 251 KLCVTPMSR GSPFVNNKRYR KARAKAQELR PEML8STEFF EKTHYSPIPP
 301 SHNQLTLRDP SREHGLMSTRD BRAKPKNGH AKDHPKIAKI FEIQTMNGK
 351 TRTSLKTMIR RELGGQKERR ATQMLAIVLG VFIICMLPPP ITIHELMNHC
 401 CHIPPVLYGA FVWLGVVMSA VNPJLTTTEN ISERKAPLKI LNC

Secuencia alternativa de corte y empalme

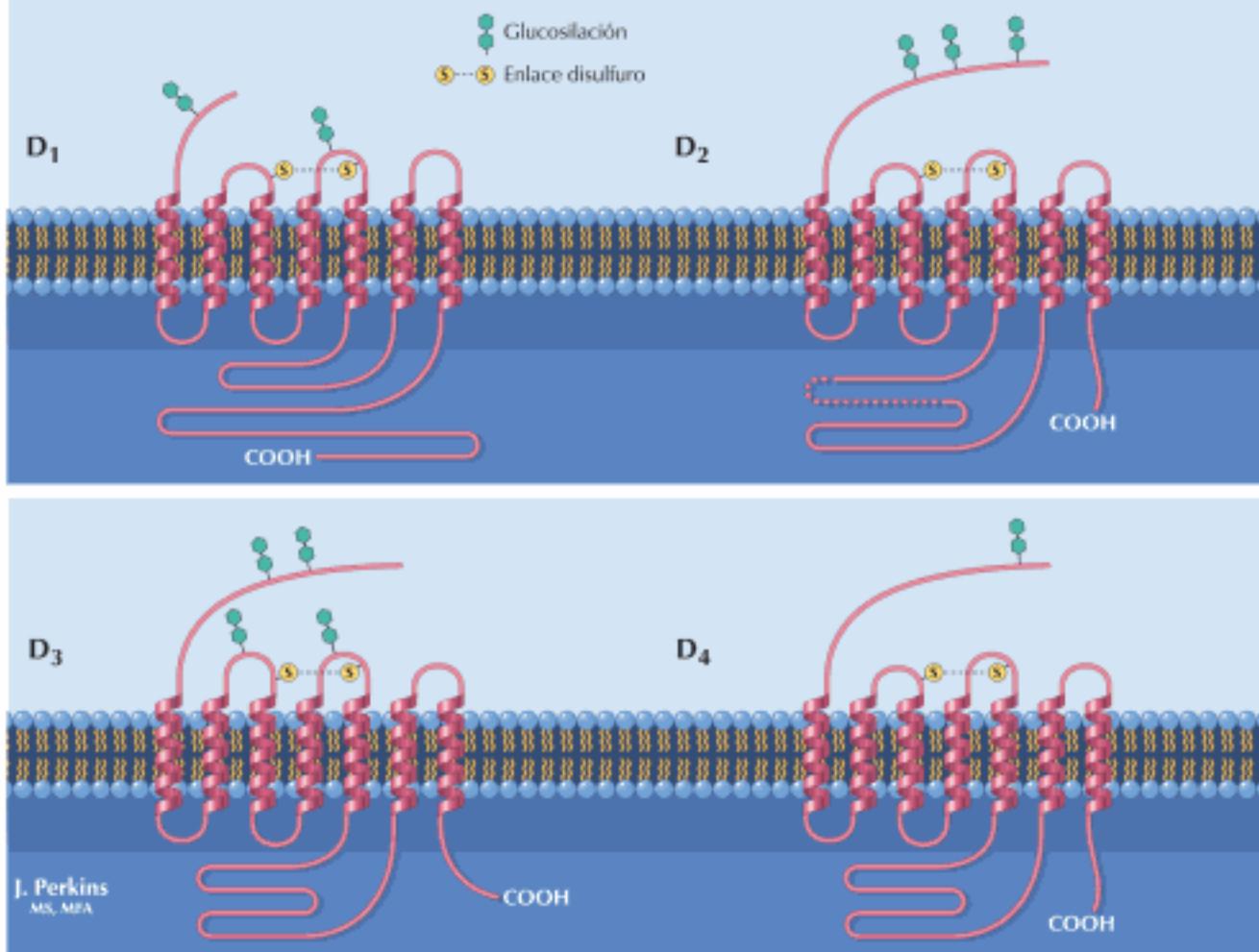


FIGURA 1-7 SUBTIPOS DE RECEPTORES

© Elsevier. Esta publicación MASTRON. Fotocopia sin autorización es un delito.

Los receptores pueden clasificarse en subtipos, como se ha visto en los receptores de las catecolaminas adrenalina, isoproterenol y noradrenalina, relacionadas estructuralmente. El orden de estos fármacos según su potencia (relación estructura-actividad o REA) en algunos tejidos es noradrenalina > adrenalina > isoproterenol; en otros tejidos es a la inversa. Desde el punto de vista farmacológico, existen tipos distintos (α_1 y β_1) y subtipos (p. ej., α_1 , α_2 , y así sucesivamente) de receptores de las catecolaminas (receptores adrenérgicos). Los subtipos se diferencian por la secuencia de aminoácidos y por el procesamiento postraduccio-

nal, como se muestra para los subtipos de receptores de la dopamina. El tratamiento del asma es un ejemplo clínico del uso de los subtipos de receptores como dianas farmacológicas. La activación de los receptores adrenérgicos en el pulmón relaja el músculo liso y dilata los bronquiolos para facilitar la respiración. Los fármacos β_2 selectivos (p. ej., albuterol, metaproterenol, ritodrina, terbutalina) se desarrollaron para activar sólo los receptores adrenérgicos del pulmón y para evitar la estimulación de los receptores adrenérgicos del corazón, ya que los fármacos selectivos β_1 afectarían al corazón.

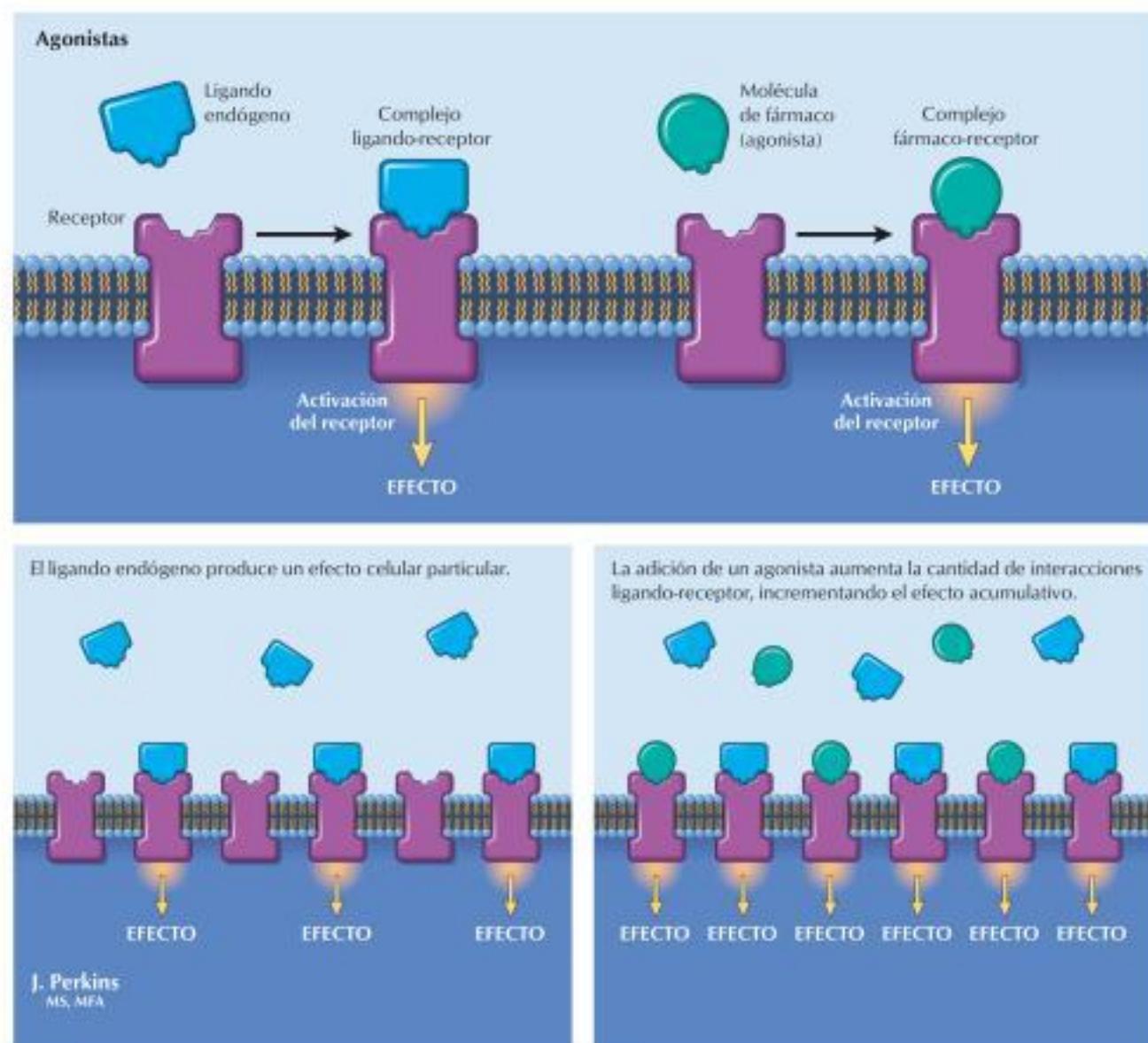


FIGURA 1-8 AGONISTAS

Ciertas moléculas poseen características fisicoquímicas y estereoquímicas (tridimensionales) que confieren la afinidad por un receptor; la **afinidad** es la tendencia cuantificable de una molécula de fármaco para formar un complejo (unirse) con un receptor. La unión comprende la interacción entre una molécula de ligando (*L*) y una molécula de receptor (*R*) para formar un complejo ligando-receptor (*LR*): $L + R \leftrightarrow LR$. La afinidad se cuantifica mediante el recíproco de la constante de equilibrio de esta interacción, que se proporciona normalmente (se designa a menudo como K_a o K_f) cuando mayor es la

afinidad, menor es el valor de K . Los fármacos pueden activar receptores y permiten así el efecto biológico (es decir, tienen actividad intrínseca o eficacia). Tales moléculas tienen estructuras químicas adecuadas para unirse a los receptores y de algún modo alteran la actividad del receptor. Los agonistas totales tienen una eficacia elevada y permiten una respuesta máxima en el tejido, mientras que los agonistas parciales poseen niveles intermedios de eficacia (la respuesta en el tejido es inferior a la máxima, incluso cuando todos los receptores están ocupados).

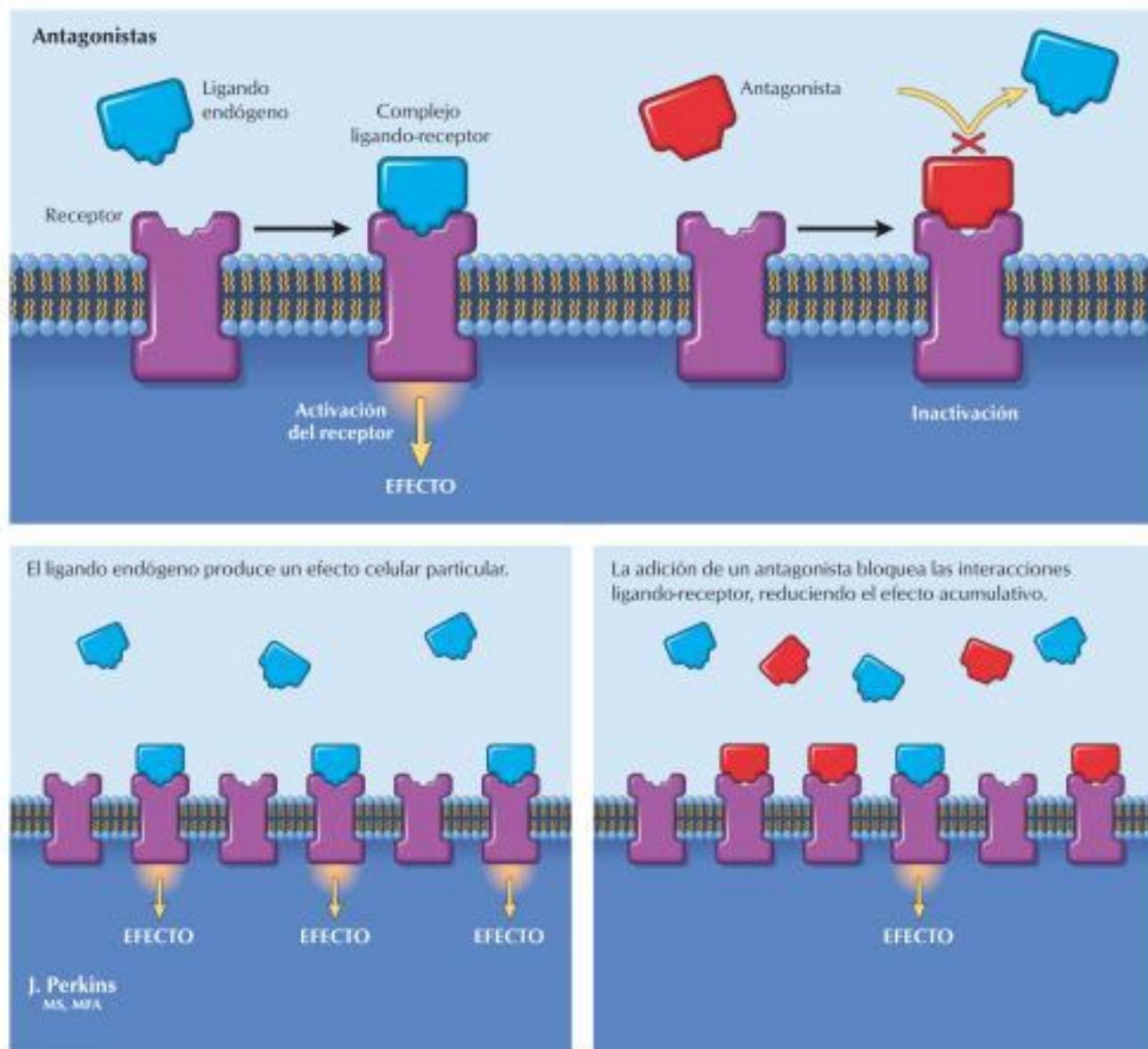
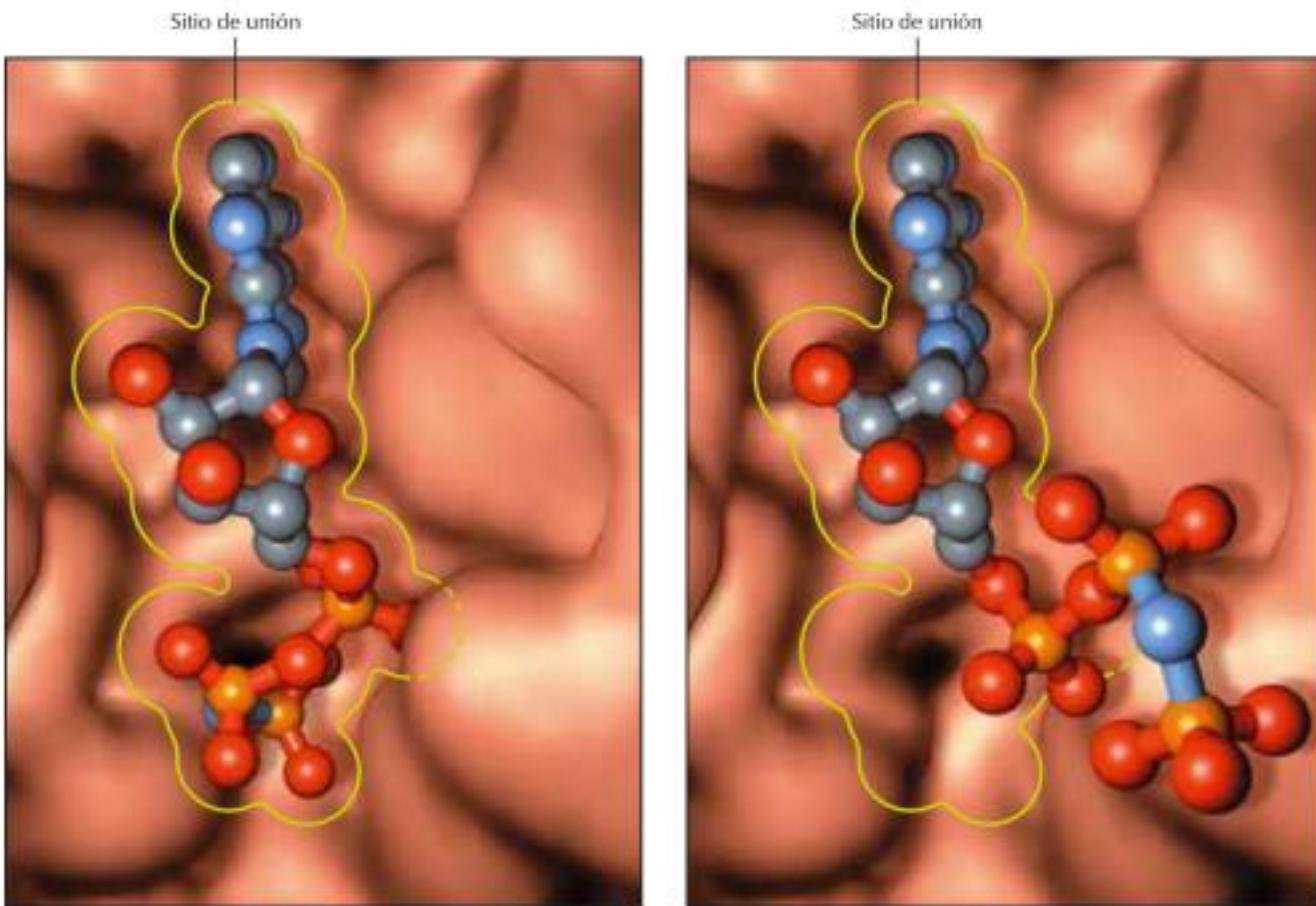


FIGURA 1-9 ANTAGONISTAS.

Algunas moléculas poseen rasgos fisiquímicos y estereoquímicos que les confieren afinidad por un receptor que no pueden activar. Tales moléculas se unen (ocupan) receptores y bloquean el acceso de los agonistas y reducen así sus efectos. Tales antagonistas farmacológicos no permiten los efectos biológicos directamente, sino que modifican el proceso fisiológico que se mantiene por la acción de los agonistas (p. ej., por los neurotransmisores). Ejemplos de fármacos antagonistas de receptores son: atropina (colinérgico muscarínico), d-tubocurarina (colinérgico nicotínico), atenolol (receptor adrenérgico), espi-

ronolactona (mineralocorticoide), difenhidramina (receptor H₁ de la histamina), ondansetron (5-HT), flumazenil (benzodiazepílico), haloperidol (dopaminérgico) y naloxona (opioide). Pueden producirse también el antagonismo químico (p. ej., neutralización de los ácidos gástricos con bases químicas) o el antagonismo fisiológico de los efectos de los fármacos, en los que el efecto de un fármaco se opone al efecto de otro agente (p. ej., la adrenalina se utiliza para contrarrestar la respuesta histamínica que se produce tras la picadura de una abeja).



Un enantiómero ocupa totalmente el sitio de unión al receptor...

... mientras que el otro enantiómero encaja sólo parcialmente.

J. Perkins
MS, MFA

FIGURA 1-10 ESTEREOQUÍMICA Y DISPOSICIÓN TRIDIMENSIONAL

Frecuentemente se observa que un enantiómero de una pareja racémica se une con más avidez (tiene mayor afinidad) a un receptor que el otro enantiómero. Ya que la única diferencia entre ellos es la estereoquímica, la forma tridimensional de una molécula tiene que ser una característica crucial para la afinidad de la unión. La relación entre la estructura química y la respuesta biológica se conoce como *REAc* y es

un punto clave en las estrategias dirigidas al descubrimiento de fármacos. La simulación por ordenador del acoplamiento entre ligando y receptor proporciona una representación visual de la disposición de un ligando en el sitio de unión del receptor. Ésta puede utilizarse también para el cribado virtual de fármacos potenciales, con respecto al acoplamiento, previamente a su síntesis.

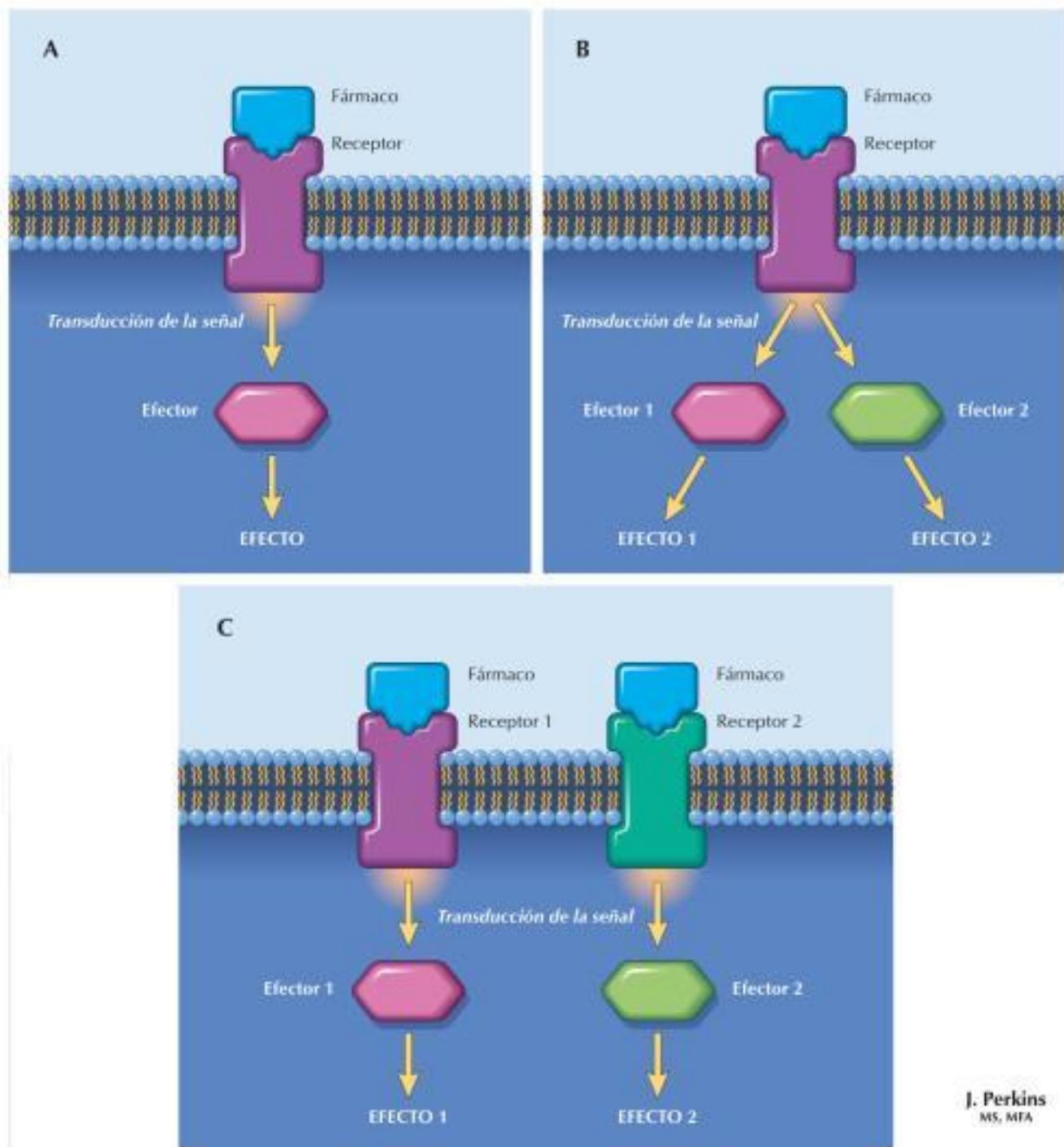


FIGURA 1-11 ACOPLAMIENTO ENTRE RECEPTOR Y EFECTOR

En la mayoría de los casos un fármaco activa o inhibe sólo una molécula de una larga serie de reacciones bioquímicas. Cuando un fármaco se une a un receptor en la membrana de una célula, la señal extracelular del fármaco debe pasar por los procesos fisiológicos intracelulares, es decir, debe convertirse (transducirse) en un mensaje intracelular, que se produce mediante varios mecanismos; el proceso se denomina *transducción de la señal*. El efecto de un fármaco depende de sus receptores, las vías de transducción a las que se acopla, la cantidad de

sus receptores que se expresan en las células y la capacidad de respuesta celular. En el caso más sencillo (**A**), un fármaco se une a un receptor acoplado a un efector (vía de transducción) y produce un efecto. Un fármaco puede unirse a un receptor acoplado a varios efectores (**B**), por lo que producen varios efectos, en la misma o en diferentes células. Un fármaco también puede presentar afinidad por varios receptores (**C**), con cada receptor acoplado a un efecto diferente. El efecto 2 puede ser el objetivo terapéutico o un efecto adverso.

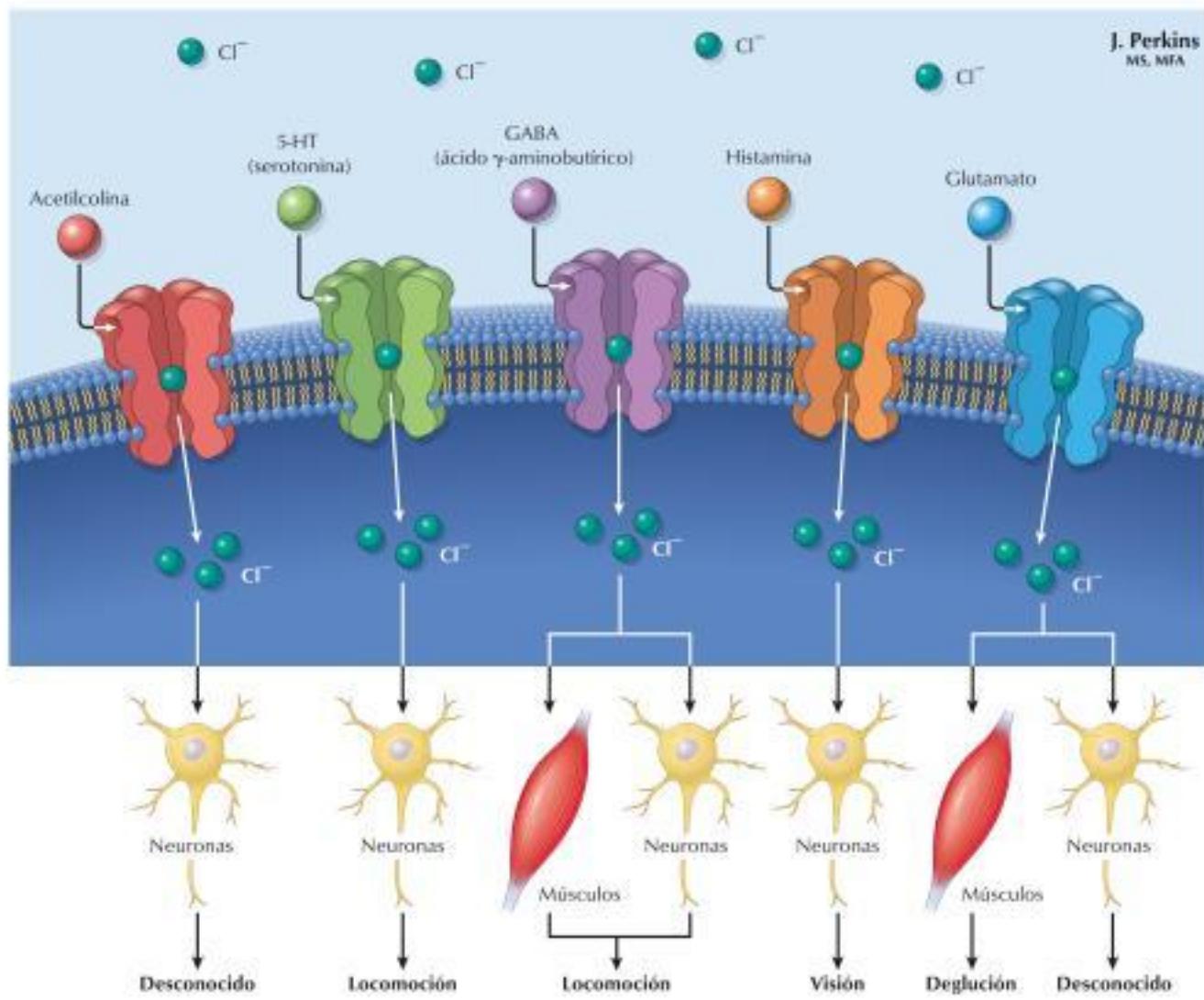


FIGURA 1-12 TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL E INTERCOMUNICACIÓN (CROSS TALK)

Los receptores proporcionan especificidad de respuesta celular sólo a ciertas señales químicas extracelulares. Tipos de receptores diferentes pueden presentar uno o varios mecanismos de transducción de segundo mensajero intracelulares sin una pérdida de la especificidad hacia el ligando. Por lo tanto, diferentes ligandos que actúan a través de varios receptores pueden tener el mismo efecto o distintos mediante un sistema de un mensajero. En algunos organismos invertebrados, todos los receptores ionotrópicos (canales iónicos) que se muestran en este apartado regulan el influxo de Cl^- y producen los efectos que se describen. En los mamíferos, solamente el receptor GABA regula el

influxo de Cl^- . El resto tiene otros mecanismos de transducción y producen efectos diferentes. El efecto depende de la concentración de ligando, tipo celular y expresión del receptor y de los componentes del sistema del segundo mensajero. Ocurre, así, la comunicación integrada entre células y dentro de éstas. Una célula con múltiples tipos de receptores se puede regular mediante varios ligandos y mediante interacción entre diferentes tipos de receptores. La interacción entre los diferentes tipos de receptores constituye la intercomunicación del receptor, o cross talk, que permite posibilidades de respuesta variadas y sofisticadas.

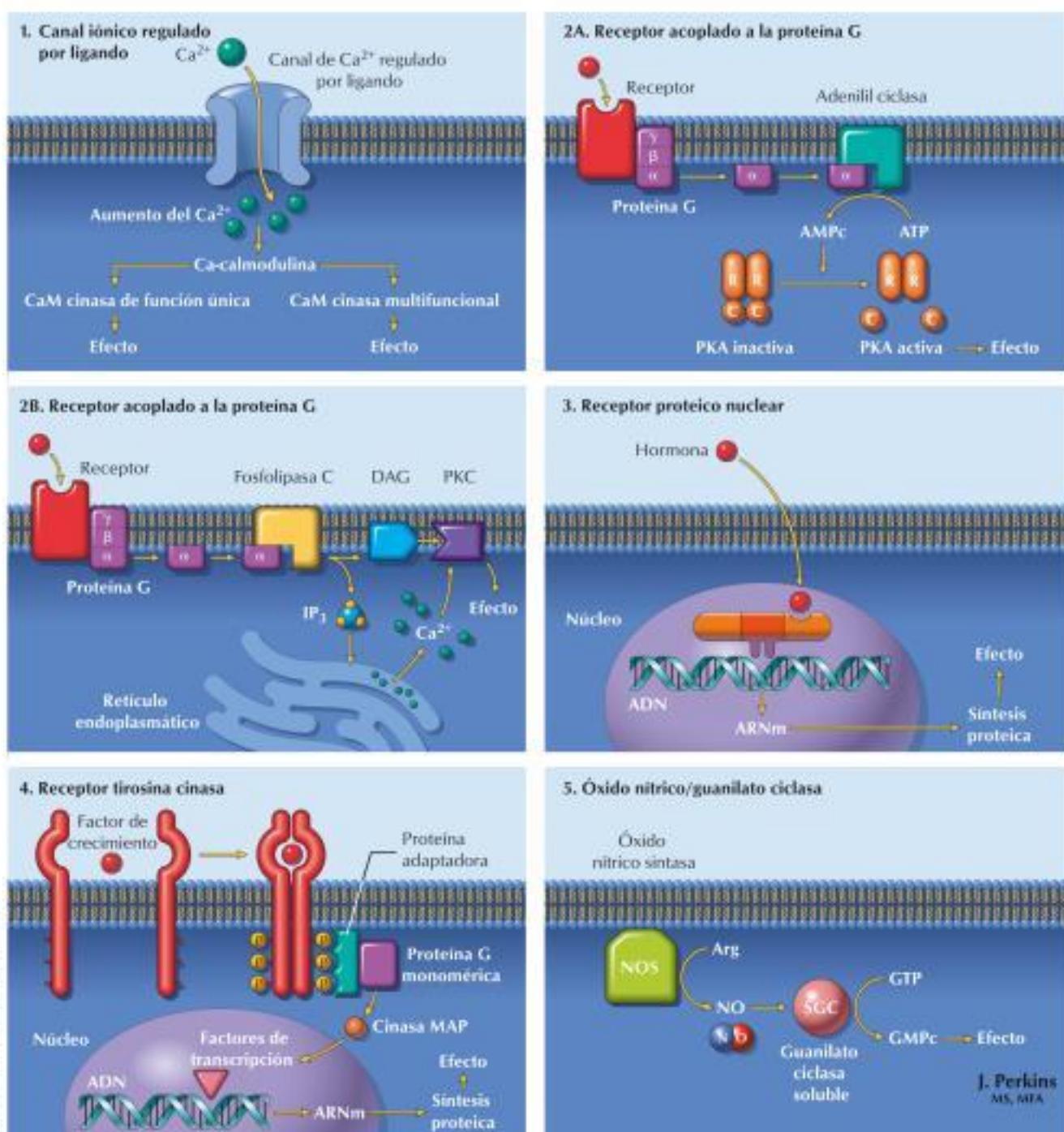


FIGURA 1-13 VIAS DEL SEGUNDO MENSAJERO

La transducción de la señal se produce normalmente mediante varios mecanismos generales: (1) los canales iónicos regulados por ligandos modulan la entrada o salida de iones, que alteran el potencial transmembrana o modulan las reacciones bioquímicas intracelulares (p. ej., el sistema calcio-calmodulina); (2) la unión a RAPG modula la actividad

enzimática (p. ej., adenilil ciclase o fosfolipasa C); (3) la unión a ligando activa una porción catalítica del receptor (p. ej., la actividad tirosina cinasa); (4) un ligando entra en el núcleo celular y altera la síntesis de proteína (receptor), y (5) un ligando amplifica o atenúa la producción posterior de GMPc.

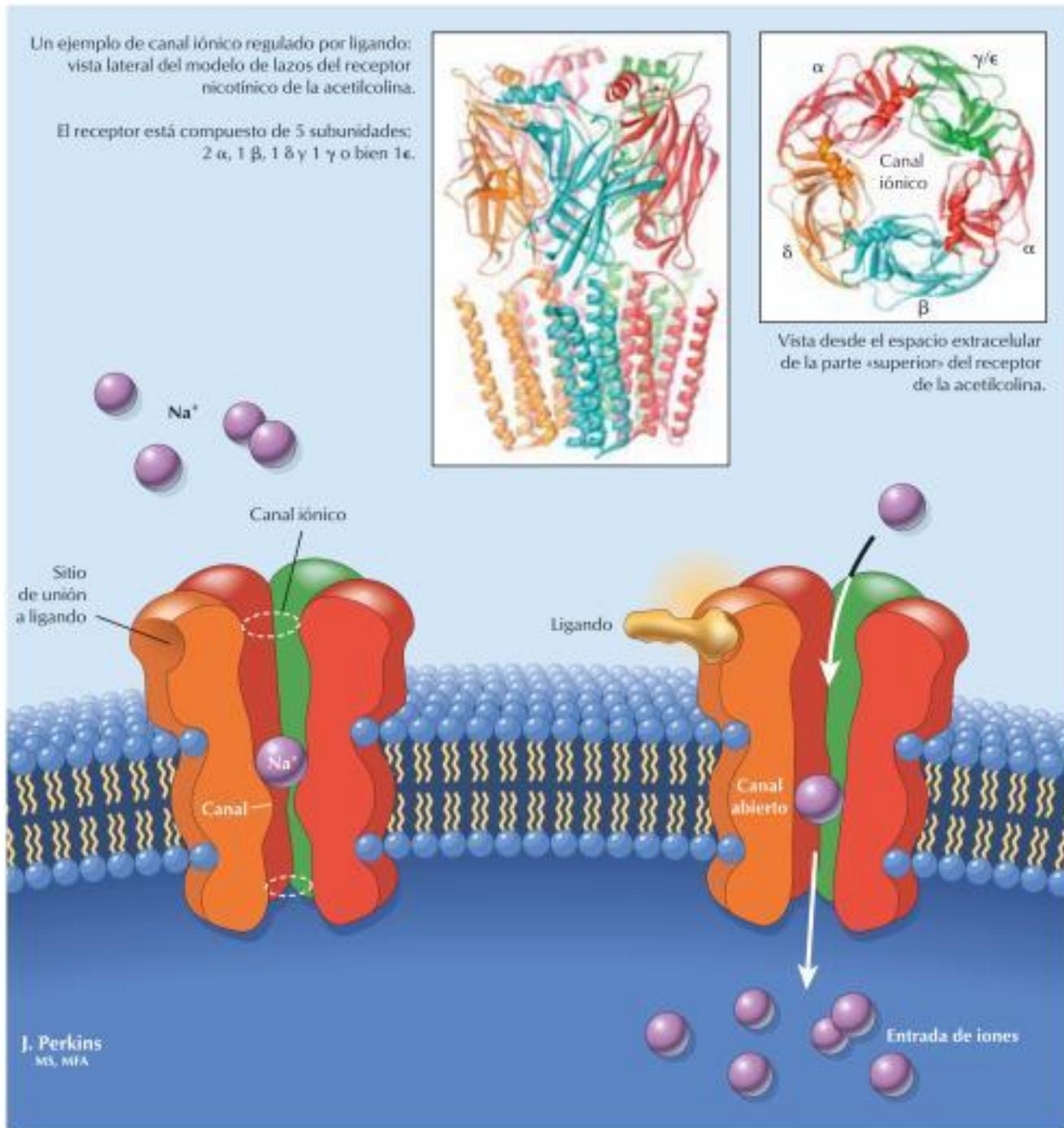
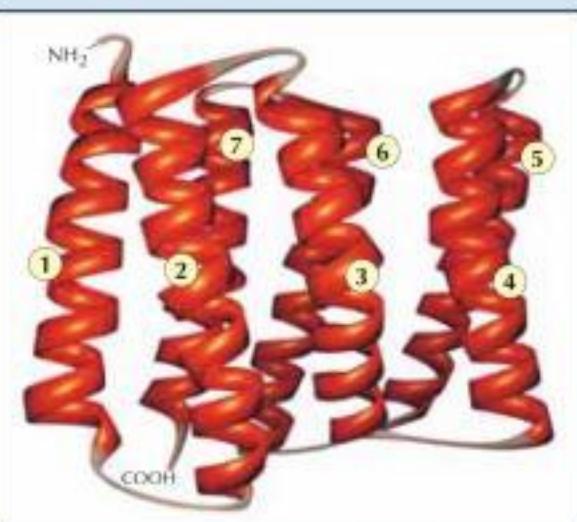


FIGURA 1-14 CANALES IÓNICOS REGULADOS POR LIGANDOS

Algunos fármacos se unen a moléculas (canales iónicos) que forman poros transmembrana para los iones (normalmente Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-). Estos canales están compuestos de varias subunidades. Un fármaco que se une a una o varias subunidades modifica la función del receptor (canal iónico); es decir, los canales están regulados por los ligandos. Un canal iónico puede acomodar varios fármacos y cada fármaco se une a una subunidad diferente o sitio en la superficie o en el interior del canal (extracelular, transmembrana o intracelular). Los canales unidos a la membrana incluyen los colinérgicos nicotíni-

cos, ionotrópicos de glutamato, GABA_A, 5-HT₁ (serotoninérgico) y receptores de la glicina. Los canales intracelulares incluyen los del Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático, el retículo endoplasmático y la mitocondria. Los barbitúricos, por ejemplo, se unen a sitios sobre el complejo receptor GABA_A, que aumenta la entrada de Cl^- y produce un aumento en la diferencia respecto al potencial transmembrana en reposo que reduce la excitabilidad celular. La cafeína es un fármaco que modifica la actividad de un canal iónico de Ca^{2+} regulado por ligando.



Receptores acoplados a proteína G/ligandos seleccionados

5-HT	Leucotrienos
Acetilcolina (muscarínico)	Lutropina
Adenosina	Melatonina
Corticotropina	Neuropéptido Y
Angiotensina	Neurotensina
Bradicinina	Noradrenalina
CCK	Opioides
Dopamina	Purinas
Adrenalina	Somatostatina
Folitropina	Taquicininas
GABA	Trombina
Glucagón	Hormona tiroidea
Glutamato	Hormona paratiroidea
Histamina	Vasopresina
Interleucinas	

El receptor α -adrenérgico, un receptor acoplado a una proteína G con 7 hélices α transmembrana

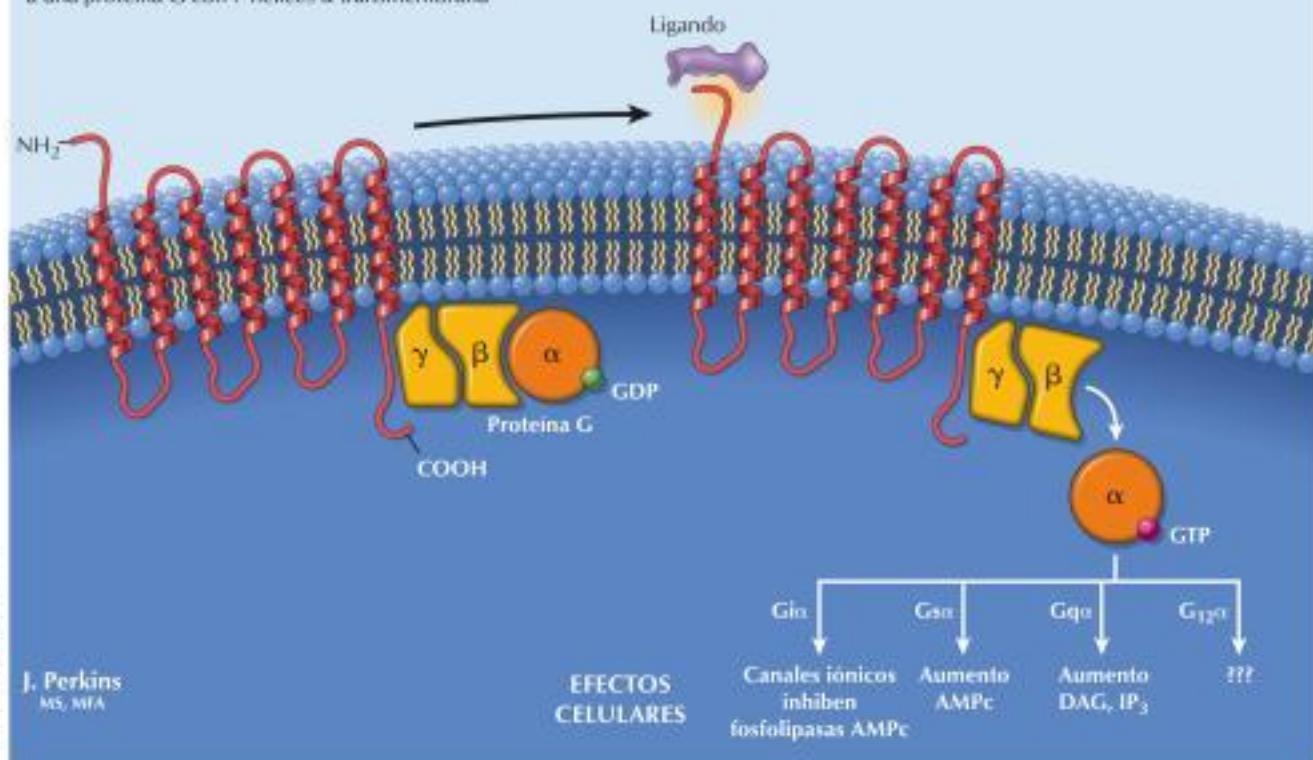


FIGURA 1-15 RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

Algunos fármacos se unen a receptores cuya transducción comprende una asociación física de un receptor con proteínas G, los RAPG. Los RAPG son una gran familia de receptores y median efectos de los neurotransmisores, las hormonas y los fármacos. Los RAPG son proteínas de tamaño grande que atraviesan la membrana celular varias veces; muchos RAPG que se relacionan con fármacos, como los RAPG 7-TM, lo hacen 7 veces (el amino terminal está fuera de la célula y el carboxiterminal, dentro). Algunos ejemplos son los receptores para la adrenalina, la noradrenalina, la dopamina, la 5-HT, la ACh

(muscarínico), la histamina, la adenosina, las purinas, el GABA, el glutamato, los opioides y la vasopresina. La unión de un agonista (fármaco o ligando endógeno) a un RAPG activa las proteínas G asociadas mediante un intercambio GTP-GDP, que estimula la disociación de la subunidad α de las unidades $\beta\gamma$. La actividad GTPasa inherente a la subunidad α restaura las condiciones iniciales. Un receptor puede estar acoplado a más de un tipo de proteína G. Algunas proteínas G activan las fases bioquímicas de la transducción de la señal, mientras que otras las inhiben.

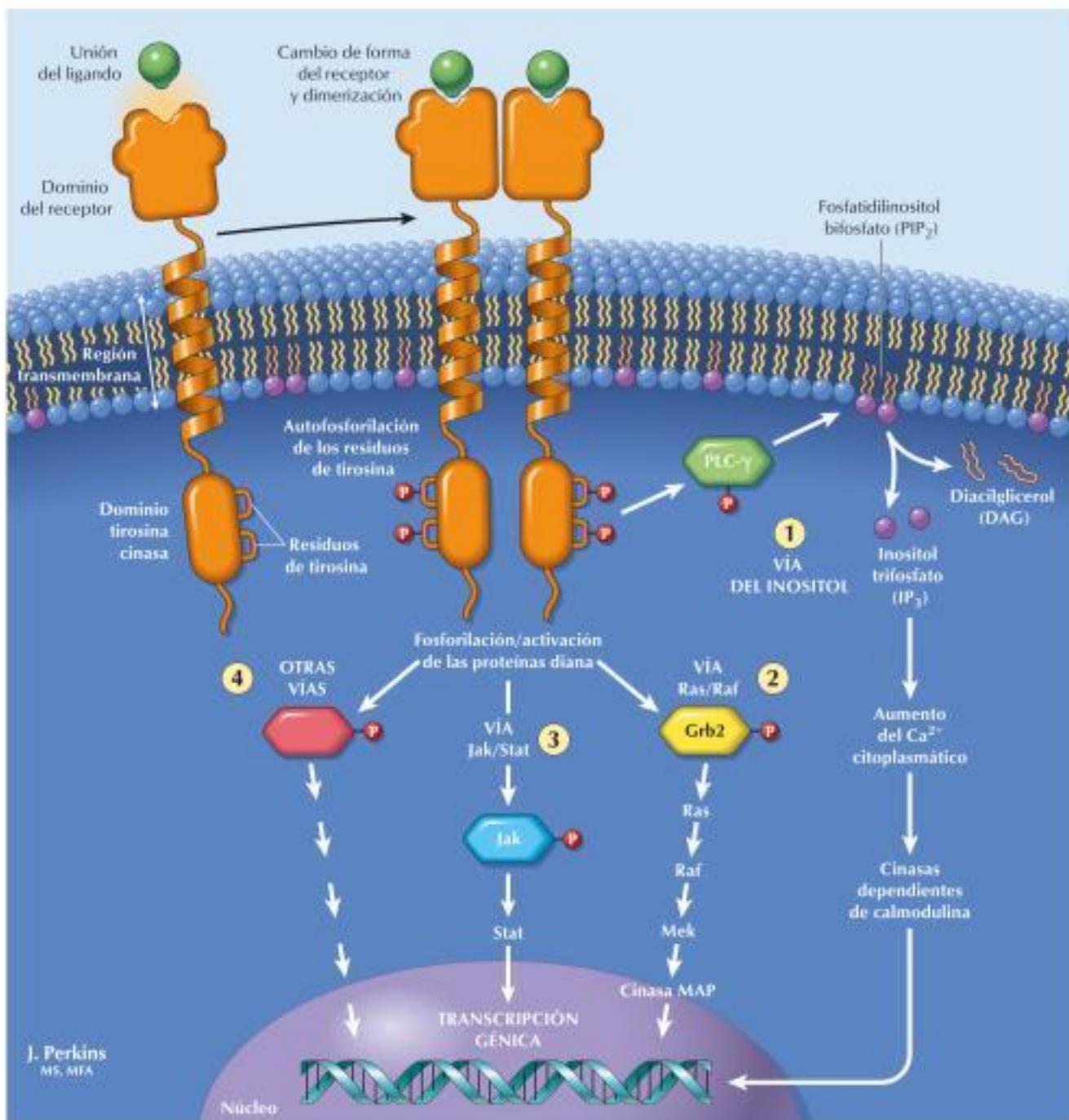


FIGURA 1-16 RECEPTORES TRK

Algunos fármacos se unen a receptores compuestos por un dominio de unión a ligando extracelular, una región transmembrana y un dominio con actividad tirosina cinasa (*trk*) intracelular. Cuando se activan, estos receptores catalizan la fosforilación intracelular de residuos de tirosina de proteínas diana importantes en el desarrollo celular, y la diferenciación y las respuestas a estímulos metabólicos. Algunos ejemplos

de ligandos (y fármacos que los mimetizan) que se unen a los receptores *trk* incluyen la insulina, el factor de crecimiento neuronal (NGF) el factor de crecimiento plaquetario, las citocinas y otros factores de crecimiento. Existe una hipótesis que afirma que los agonistas provocan un cambio en la conformación del receptor, por lo cual favorecen su acción como una tirosina cinasa.

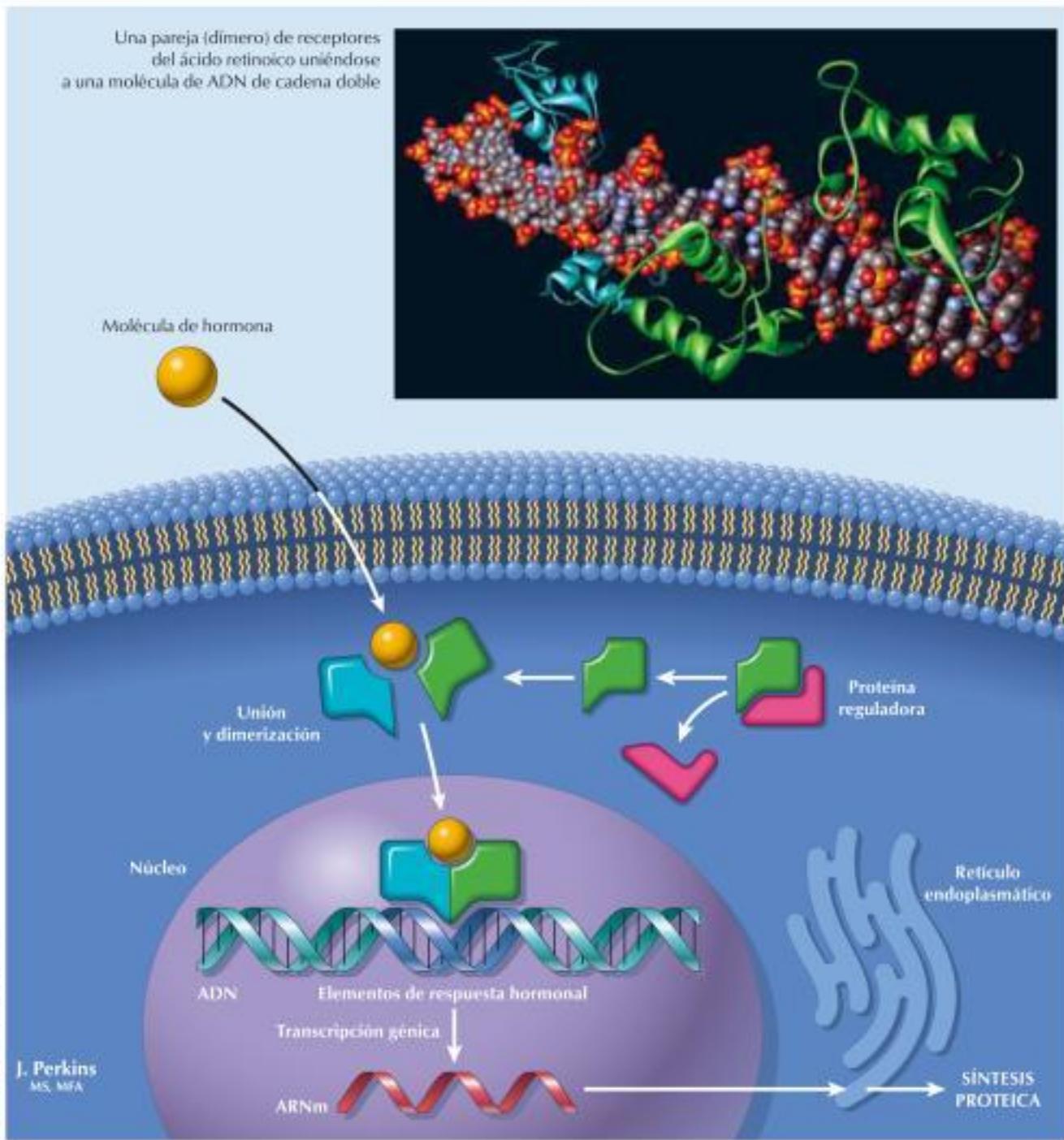


FIGURA 1-17. RECEPTORES NUCLEARES

Algunos fármacos producen sus efectos mediante la unión a receptores situados en el citoplasma o en el núcleo de la célula. Por ejemplo, las hormonas esteroideas, las hormonas tiroideas, los corticoides, la vitamina D y los retinoides que difunden a través de la membrana plasmática de la célula y se unen a sus receptores respectivos en el citoplasma. El complejo o los receptores activados actúan entonces como factores de transcripción al introducirse en el núcleo y unirse a los ele-

mentos de respuesta hormonal del ADN en el núcleo. El dominio de unión al ADN reconoce ciertas secuencias de bases y esto conduce a la promoción o represión de genes concretos. La regulación de la transcripción génica mediante este mecanismo puede producir efectos a largo plazo. Una clase de receptores nucleares funciona aumentando la expresión de las enzimas que metabolizan fármacos, que está inducida por varios fármacos.

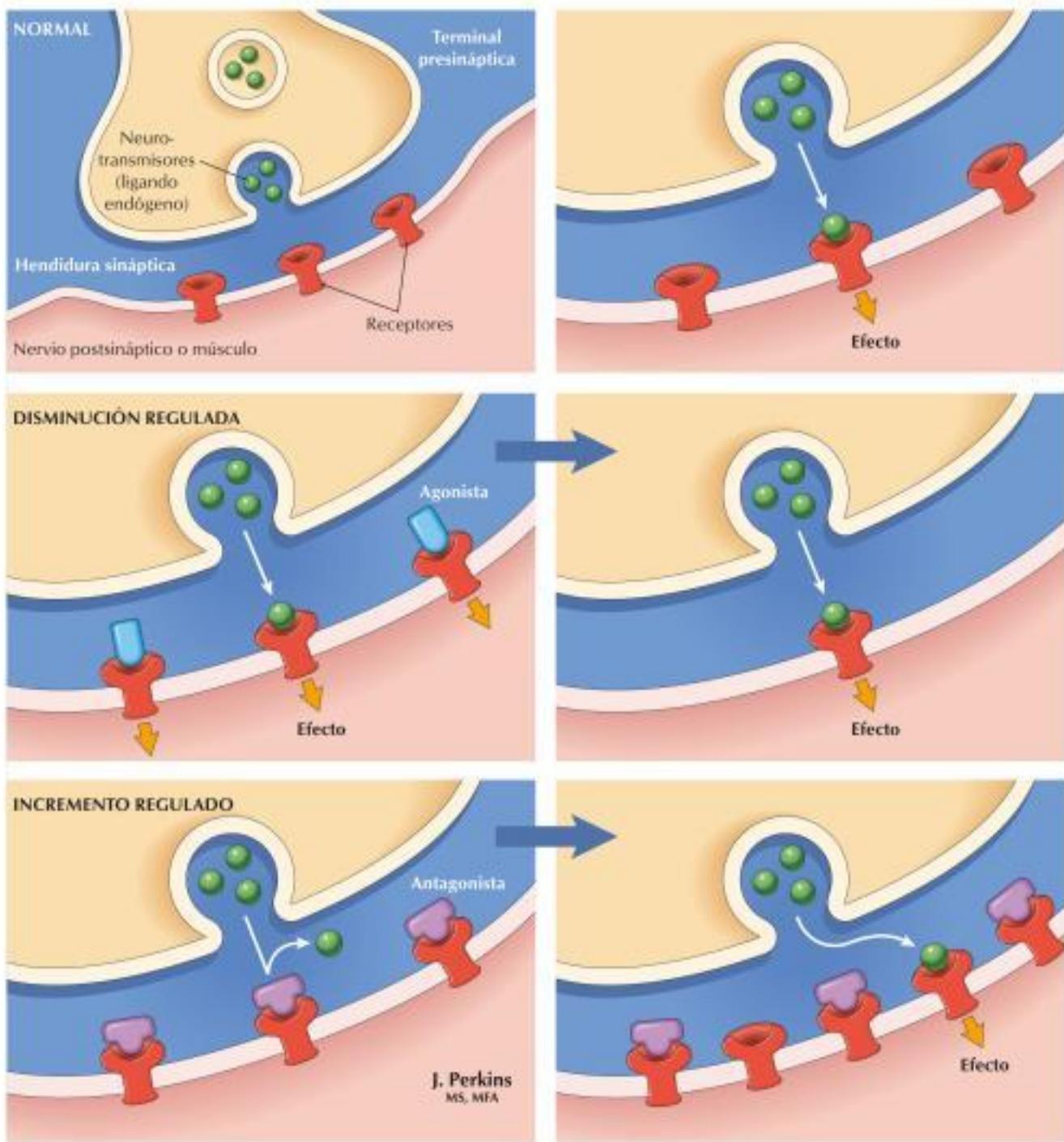


FIGURA 1-18 INCREMENTO Y DISMINUCIÓN REGULADA DE RECEPTORES

El tipo y la cantidad de receptores que una célula expresa son el efecto neto de la síntesis y la destrucción simultánea de receptores. La cantidad de receptores se modifica, entre otros factores, por la exposición a fármacos durante un período largo. La estimulación crónica con agonistas tiende a reducir la cantidad de receptores (*down regulation*), mientras que la inhibición crónica con antagonistas tiende a incrementar la cantidad de receptores (*up regulation*). La respuesta celular se opone al efecto

inducido por el fármaco y puede ser un mecanismo de defensa. El efecto de la administración posterior del fármaco es también mayor (o menor) que la de la exposición inicial, y una retirada brusca del fármaco deja a la célula con una capacidad de respuesta al ligando superior o inferior a la normal. La disminución regulada es un mecanismo mediante el cual se produce la tolerancia farmacológica, en la que deben administrarse dosis cada vez mayores para obtener el mismo efecto.

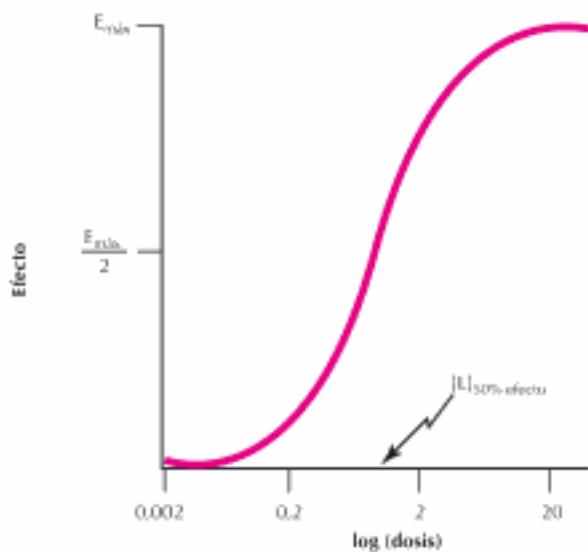
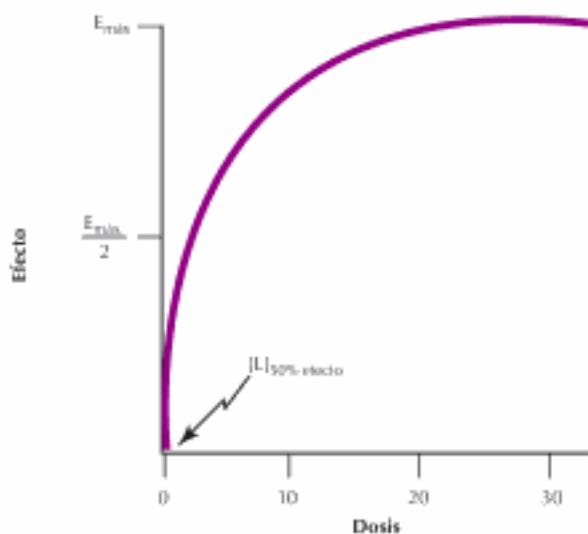


FIGURA 1-19. CURVAS DOSIS-RESPUESTA.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Existe una relación directa entre la concentración o dosis de un fármaco y la magnitud de su efecto biológico. En forma de gráfico, esta relación se representa como una CDR. Una CDR se puede trazar utilizando una determinación cuantitativa continua del efecto (graduada) o binaria (cuántrica) y una representación lineal o logarítmica de la dosis (esta última produce la forma en S de la CDR). Cada uno de los múltiples efectos que tiene normalmente un fármaco puede representarse con una CDR. Cuando el efecto está mediado por receptores, la forma

de la CDR concuerda con una interacción reversible entre el ligando (L) y el receptor: $nL + mR \leftrightarrow L^n R^m$, en la que m y n normalmente equivalen a 1. La relación general entre el ligando ($[L]$) (concentración de fármaco) y el efecto E se obtiene mediante la fórmula siguiente:

$$E = \frac{E_{\text{máx}} \cdot [L]}{[L] + [L]_{50\%-\text{efecto}}}$$

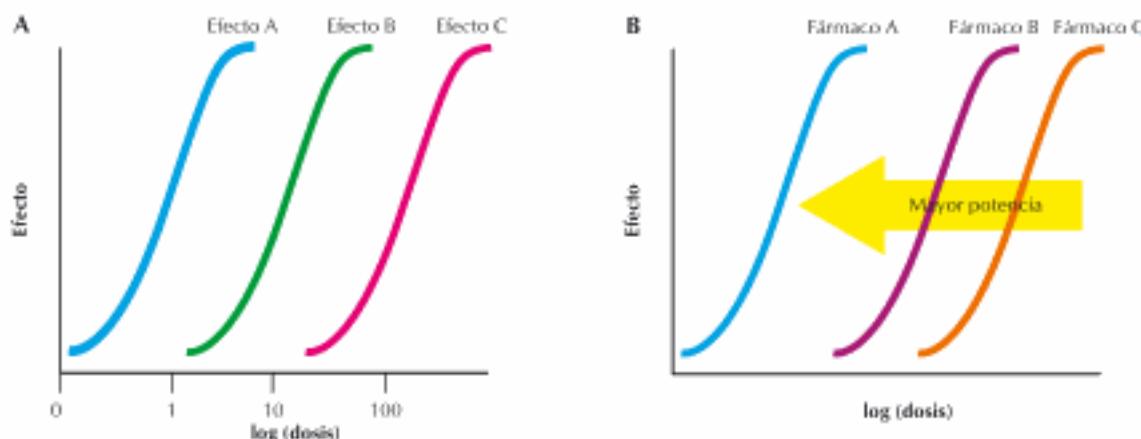


FIGURA 1-20 POTENCIA

La potencia es la cantidad de fármaco necesario para conseguir una cantidad determinada de un efecto concreto. Para el fármaco con una CDR correspondiente a la línea A (A), la potencia es de 1 mg/kg para un efecto A del 50%. El 50% se usa frecuentemente para la potencia expresada como un valor DE_{50} . La potencia representa las propiedades ADMÉ y FD. Se puede establecer la potencia para producir efectos deseados y adversos: la potencia de un fármaco para los efectos A, B y C (A) es 1, 10 y 100 mg/kg. Por lo tanto, la potencia está relacionada con la posición relativa de la CDR en el eje horizontal. La

potencia se utiliza también para comparar fármacos con efectos similares (B): se requiere 1 mg/kg de fármaco A para obtener el 50% del efecto. Se requieren 10 veces la cantidad de fármaco B (10 mg/kg) para este nivel, por lo que el fármaco A es más potente que el fármaco B; ambos son más potentes que el fármaco C. La potencia es importante desde el punto de vista clínico sólo si el fármaco es costoso o la cantidad necesaria es demasiado alta. La relación DE_{50}/DL_{50} (índice terapéutico) se utiliza para comparar la potencia (DE_{50}) con la letalidad (DL_{50}).

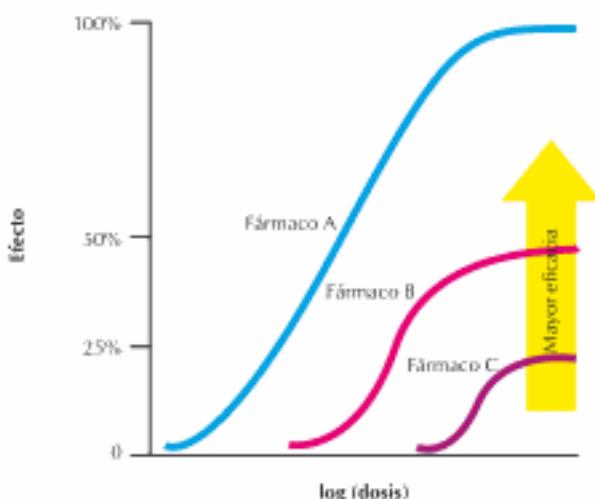


FIGURA 1-21 EFICACIA

A nivel molecular, la eficacia es la habilidad de un fármaco de producir un efecto (los agonistas poseen una eficacia positiva y los antagonistas, una eficacia igual a 0) y el grado del efecto de cada molécula de fármaco que se une. En el organismo, se refiere al efecto máximo de un fármaco. Los efectos máximos de los fármacos cuyas CDR se muestran mediante las líneas A, B y C son el 100, el 50 y el 25%, y ordenados por orden de eficacia A > B > C. Por lo tanto, la eficacia está asociada con la posición de una CDR a lo largo del eje vertical. Los fármacos con un efecto máximo son los agonistas totales; los agonis-

tas parciales son fármacos cuyo efecto es inferior al máximo. Algunos agonistas permiten este efecto al ocupar menos del 100% de los receptores disponibles y el resto se denominan receptores libres. La eficacia está asociada con las acciones moleculares de un fármaco, no con sus propiedades FC. La eficacia puede determinarse para cada uno de los efectos de un fármaco. Al contrario que la potencia, la eficacia es relativamente importante desde el punto de vista clínico, porque indica el efecto máximo que alcanza un fármaco.

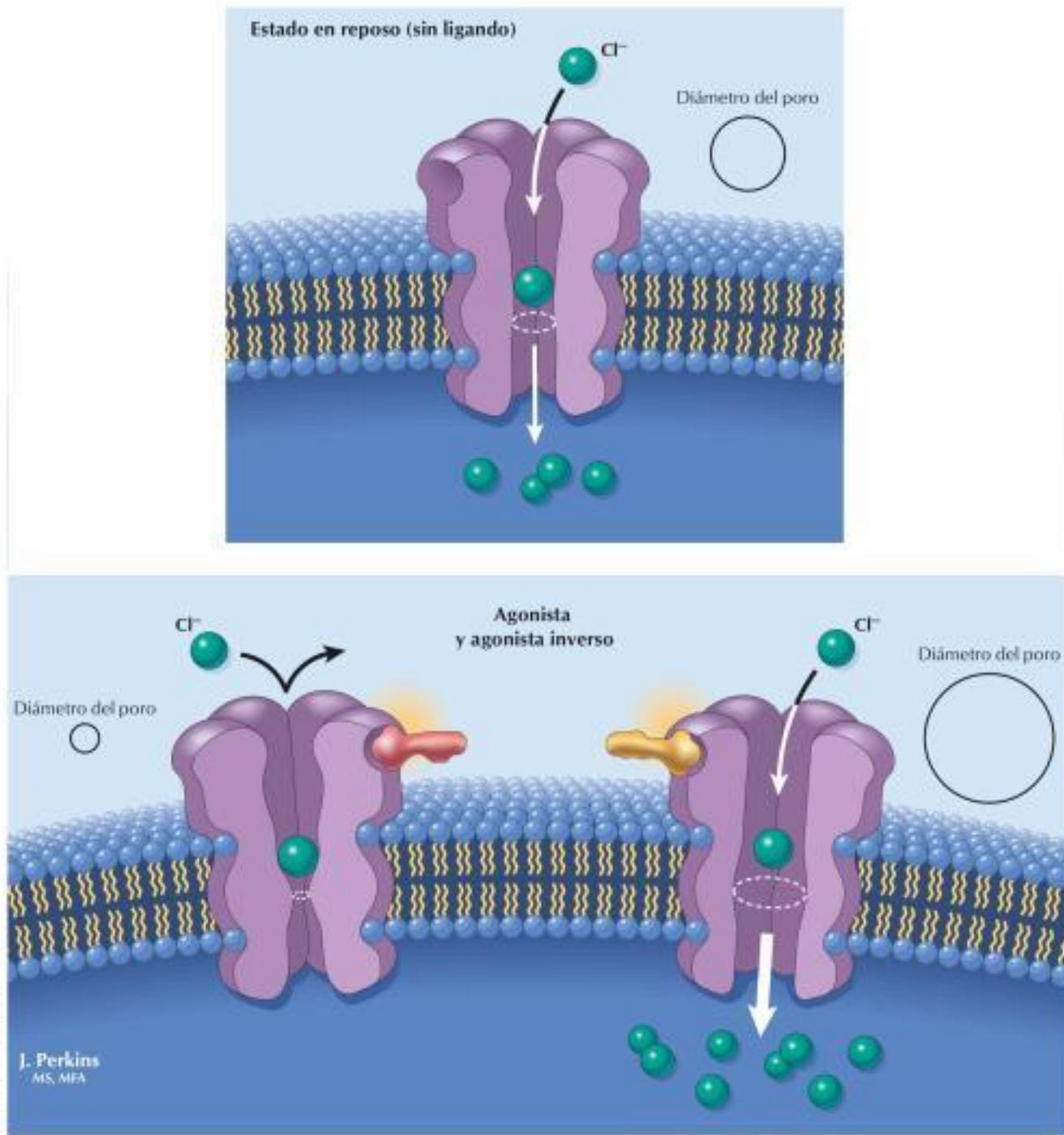
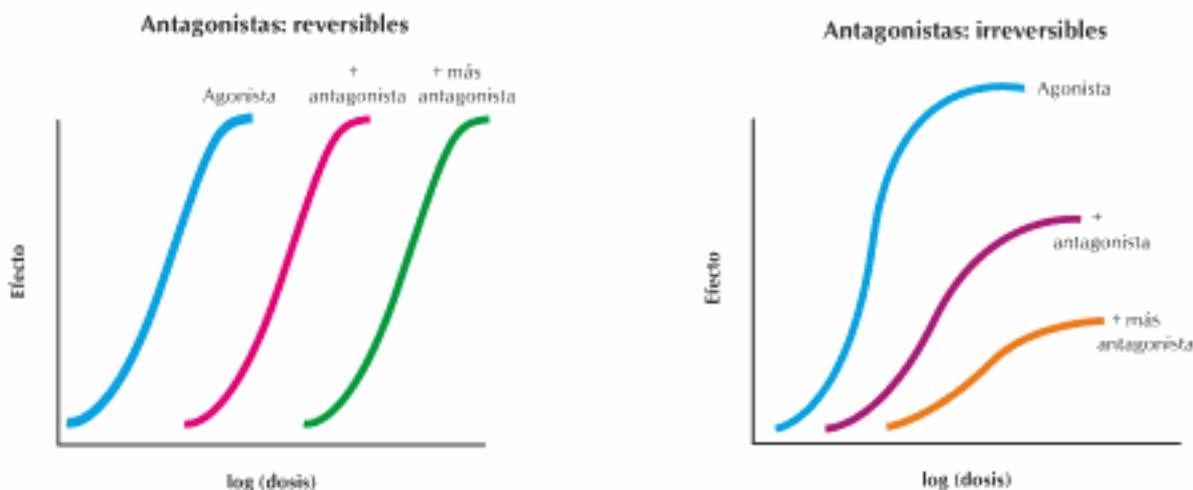


FIGURA 1-22 AGONISTAS INVERSOS

En principio se pensó que los receptores de los fármacos eran como interruptores binarios: encendidos (activados) o apagados (en reposo). Los agonistas encienden el interruptor, y los antagonistas bloquean el acceso de los agonistas al receptor. Hoy en día, un receptor se considera un interruptor continuo, con un estado en reposo entre el encendido y el apagado. En estos receptores pueden existir dos tipos de agonistas: los que accionan el interruptor desde un estado de reposo al encendido y los que lo desplazan al apagado. Los dos tipos son agonistas, porque ambos poseen afinidad y actividad intrínseca. Por ejem-

pto, el poro del canal de un receptor de canales iónicos regulado por ligando tiene un cierto diámetro en reposo; algunos agonistas se unen al receptor y aumentan el tamaño del poro (aumentan el flujo de iones), mientras que otros lo reducen (disminuyen el flujo de iones). La determinación de un agonista como inverso de otro es arbitraria y depende de cuál fue descubierto primero. Los ejemplos clásicos de agonistas inversos reducen el flujo de Cl^- a través del receptor GABA_A y más bien provocan ansiedad en vez de reducirla. El mismo antagonista debería bloquear ambos tipos de agonistas.



	Función	Ejemplo
Antagonista reversible		
Antagonistas colinérgicos muscarínicos	Reducen secreciones	Atropina
	Tratan el asma	Ipratropio
	Tratan el parkinsonismo	Trihexifenidil
Agonistas de los receptores adrenérgicos	Tratan la hipertensión arterial	Atenolol, propranolol
	Tratan el asma	Albuterol, terbutalina
Antagonistas de la dopamina	Tratan la esquizofrenia	Haloperidol
Antagonistas de los receptores H ₂ de la histamina	Tratan las úlceras duodenales y gástricas	Cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina
Antagonistas irreversibles (receptor α-adrenérgico)	Controlan la hipertensión arterial provocada por la liberación en exceso de catecolaminas de un tumor suprarrenal (feocromocitoma)	Fenoxibenzamina

FIGURA 1-23. ANTAGONISTAS: REVERSIBLES E IRREVERSIBLES

La habilidad de un antagonista de alterar el efecto de un agonista depende de la afinidad del antagonista por el receptor que comparten. Con la unión de un antagonista débil y reversible (p. ej., enlaces de hidrógeno), la agitación térmica hace que algunas moléculas del antagonista se desacoplen del receptor y los agonistas compitan con éxito por los sitios del receptor. La CDR del agonista se desplaza a la derecha en el eje horizontal (dosis) debido a la acción de antagonistas reversibles (puede dar lugar al mismo efecto máximo). Si las moléculas de antagonista se unen irreversiblemente al receptor (p. ej., enlaces

químicos covalentes) o alteran irreversiblemente los sitios de unión del receptor, éstos no estarán disponibles para las moléculas de agonistas. Las moléculas de antagonistas no se desacoplan del receptor y los agonistas no pueden competir por los sitios libres. Una menor cantidad de complejos fármaco-receptor significa una disminución del efecto del fármaco. La CDR del agonista se desplaza a la derecha y hacia abajo en el eje correspondiente a la dosis debido a la acción de antagonistas irreversibles. El agonista no consigue el mismo efecto máximo a ninguna dosis (antagonismo irreversible).

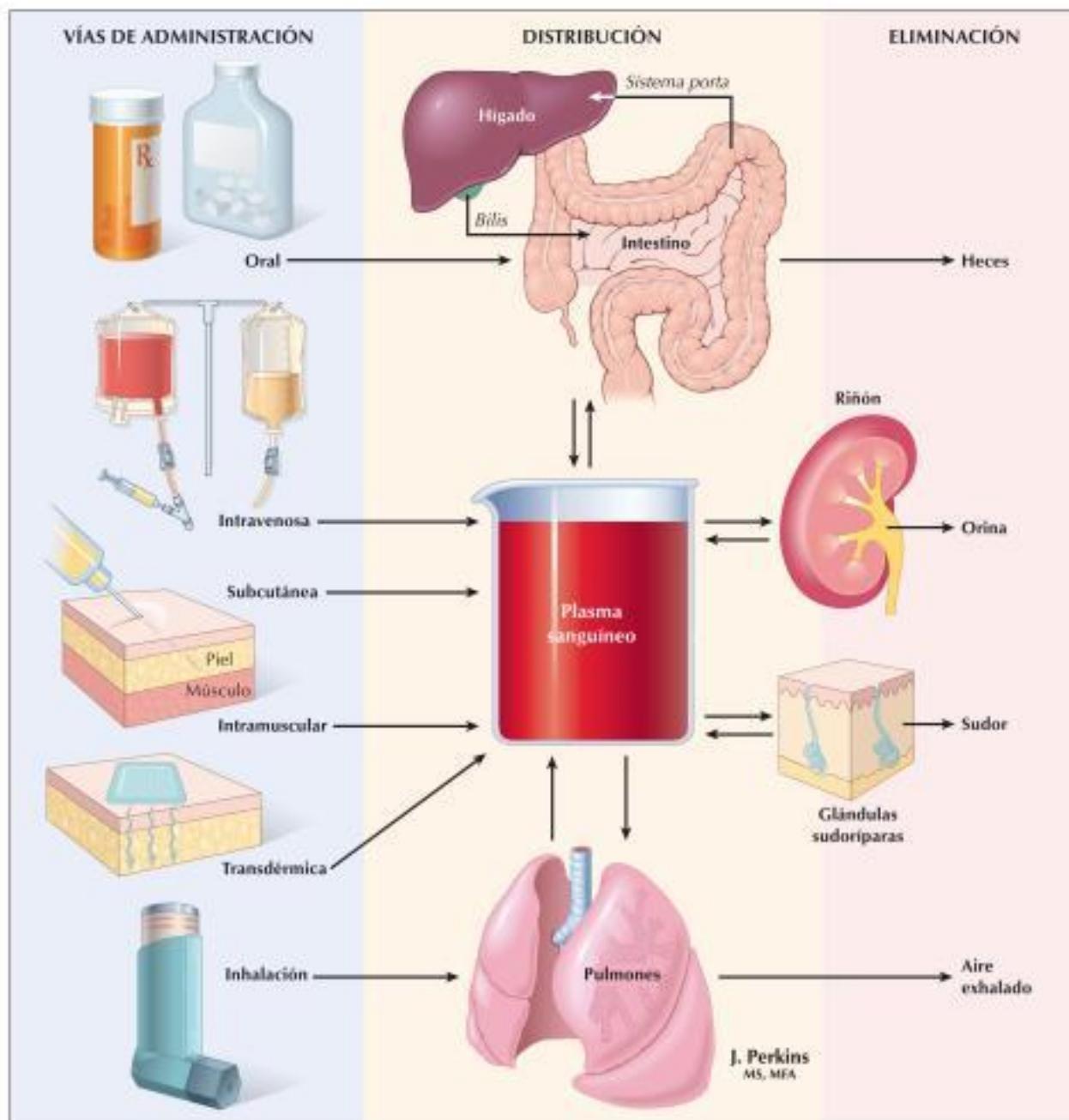


FIGURA 1-24. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La vía oral es generalmente la más cómoda, económica y segura. La mayoría de fármacos se absorben bien y rápidamente en el tubo digestivo, aunque algunos (p. ej., la insulina) no lo hacen debido a la inactivación enzimática. Los fármacos que se administran por vía intravenosa entran en la circulación sistémica de forma rápida; los fármacos que se administran por vía intraarterial alcanzan el sitio diana en concentraciones elevadas. Las vías subcutánea e intramuscular se basan en la difusión del fármaco en el torrente circulatorio, en la que influyen la temperatura del

área y otros fármacos. La inhalación produce una respuesta rápida al fármaco debido a la gran superficie de los pulmones y su elevado riego sanguíneo. La aplicación transdérmica es una vía de administración cada vez más extendida. Otras vías o lugares de administración de fármacos incluyen la aplicación dérmica (para una acción local), en las membranas mucosas (para acción sistémica), la insuflación (pulmones), la vía intraneurial (nervios), la aplicación óptica (ojos), la aplicación ótica (oídos), la vía intraperitoneal (abdomen) y la epidural (médula espinal).

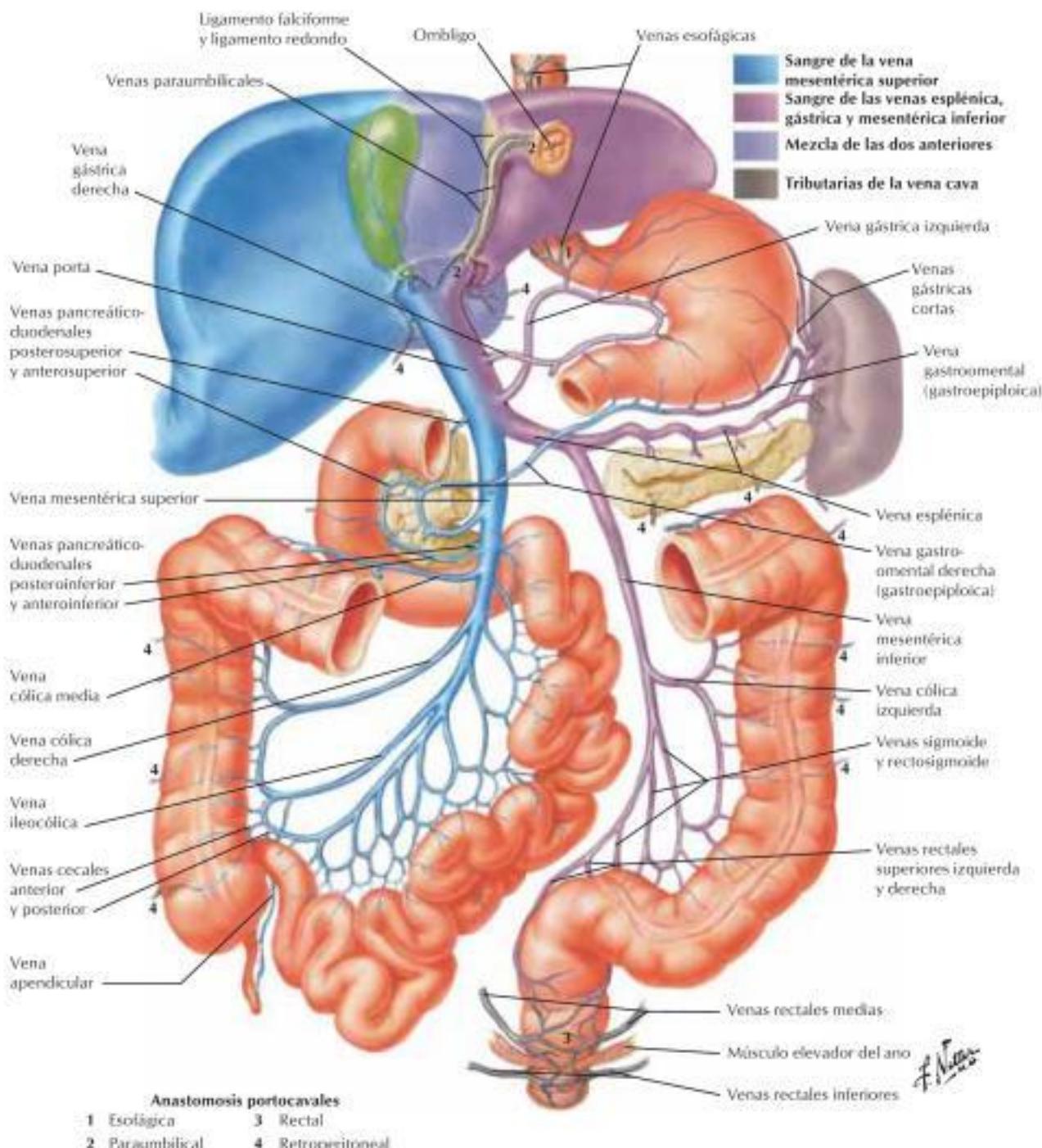


FIGURA 1-25 EFECTO DE PRIMER PASO

Los fármacos que se administran en el tubo digestivo (por vía oral o rectal) están sujetos al efecto de primer paso. El drenaje venoso de la sangre de la mayoría de las porciones del tubo digestivo entra por la circulación portal, que suministra sangre al hígado. En el hígado (a veces la pared intestinal), las moléculas de fármaco se biotransforman (término preferido a se metabolizan) generalmente a sustancias con menor actividad. Por lo tanto, la cantidad de fármaco activo que entra en la circulación sistémica tras la administración en el tubo digestivo es inferior —debido al efecto de primer paso— que la que se administra por otra vía. La magnitud de este efecto en la biodisponi-

bilidad del fármaco (F), que se expresa como el coeficiente de extracción (ER):

$$F = f \times (1 - ER) = f \times (1 - Cl_{hepatico}/Q)$$

donde f es el grado de absorción, $Cl_{hepatico}$ es el aclaramiento hepático y Q es el flujo sanguíneo hepático (en condiciones normales, 90 l/h en una persona de 70 kg de peso aproximadamente). Se considera que dos fármacos relacionados, con una biodisponibilidad comparable y una $t_{1/2}$ similar (tiempo para alcanzar la concentración máxima) son bioequivalentes.

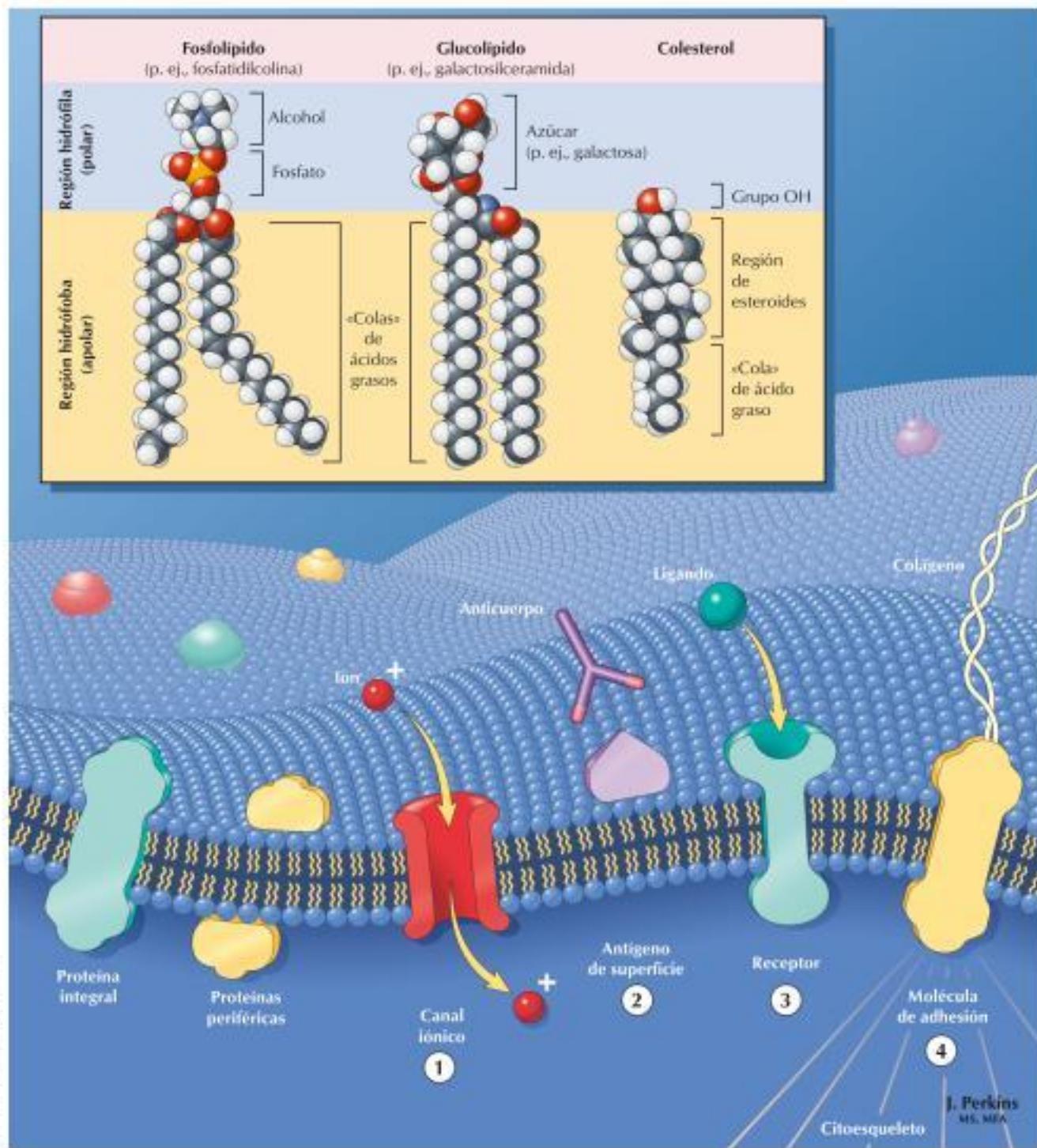


FIGURA 1-26 TRANSPORTE DE MEMBRANA

La membrana biológica es una bicapa de fosfolípidos, un núcleo hidrófobo (capa lipídica) entre dos porciones hidrófilas (grupos fosfato). Las moléculas pequeñas pueden atravesar los poros de la membrana. Los fármacos pueden atravesar la membrana por difusión pasiva (a través de canales lipídicos o acuosos), mediante transporte activo (al combinarse con transportadores) o por pinocitosis. La mayoría de fármacos deben ser a la vez hidrosolubles (hidrófilo o lipófilo) y liposolubles (lipófilo o hidrófobo) para atravesar la membrana; esto lo consiguen los ácidos débiles ($\text{HA} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{A}^-$) y las bases débiles ($\text{BH}^+ \leftrightarrow \text{B} + \text{H}^+$), cuyas formas con carga (hidró-

filas) y sin carga eléctrica (lipófilas) están en equilibrio. El grado de absorción de un fármaco está en función del pK_a del fármaco y el pH del medio local. Las ecuaciones para determinar la distribución de las formas protonadas y las no protonadas de un fármaco a través de la membrana son:

$$\text{Ácidos: } pK_a = \text{pH} + \log(\text{HA}/\text{A}^-)$$

$$\text{Bases: } pK_a = \text{pH} + \log(\text{BH}^+/\text{B})$$

Como referencia, los valores de pH en el estómago oscilan de 1 a 1,5; en el plasma sanguíneo es 7,4, aproximadamente.

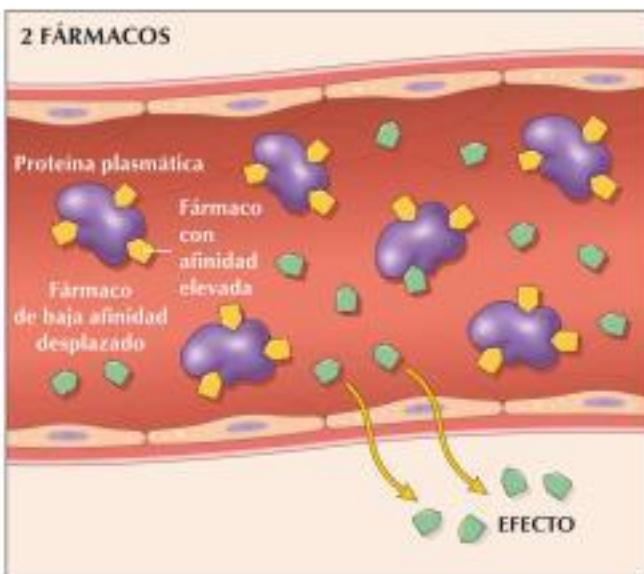
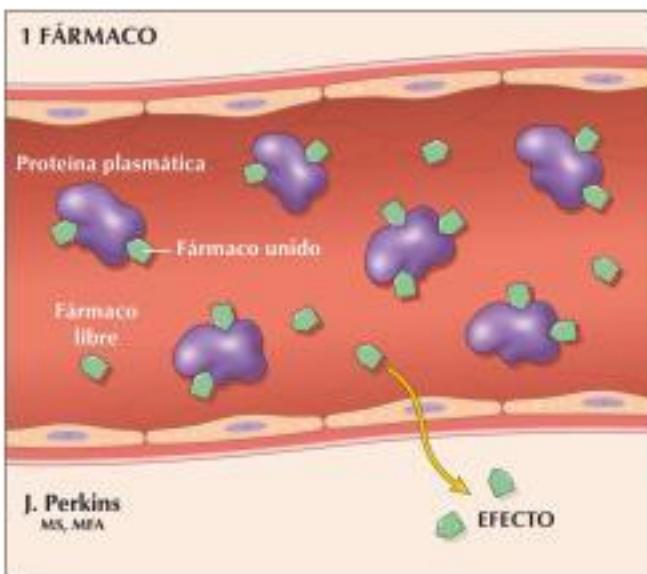
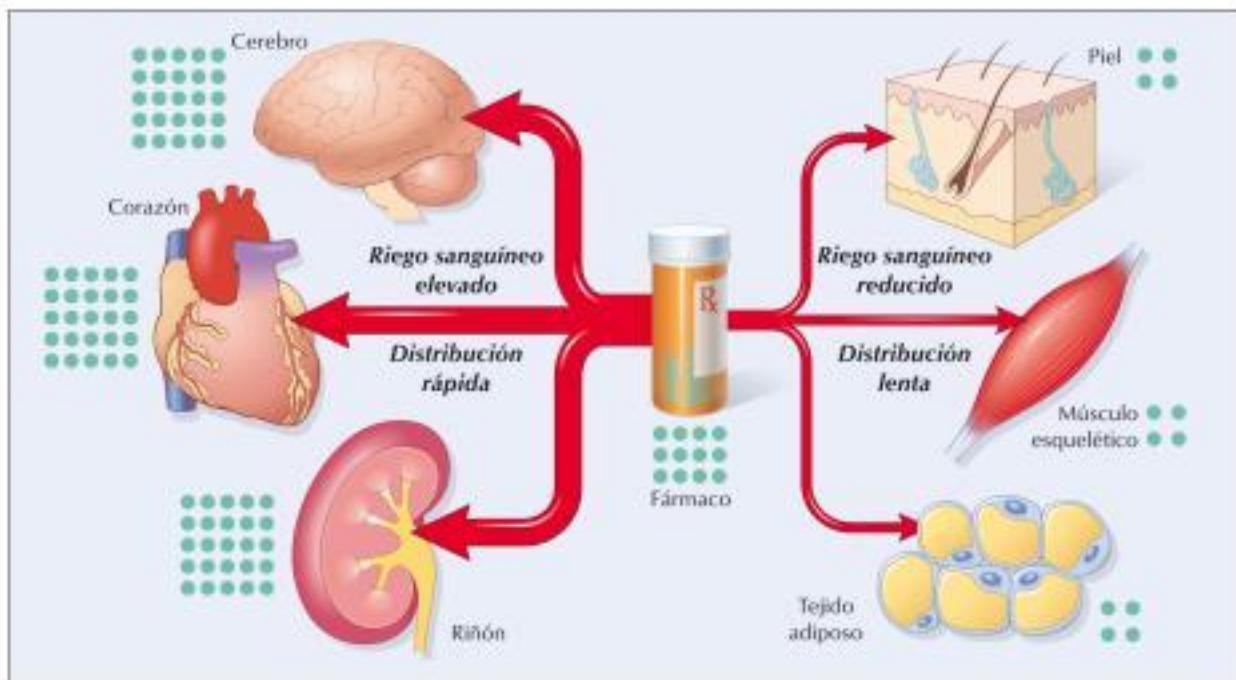
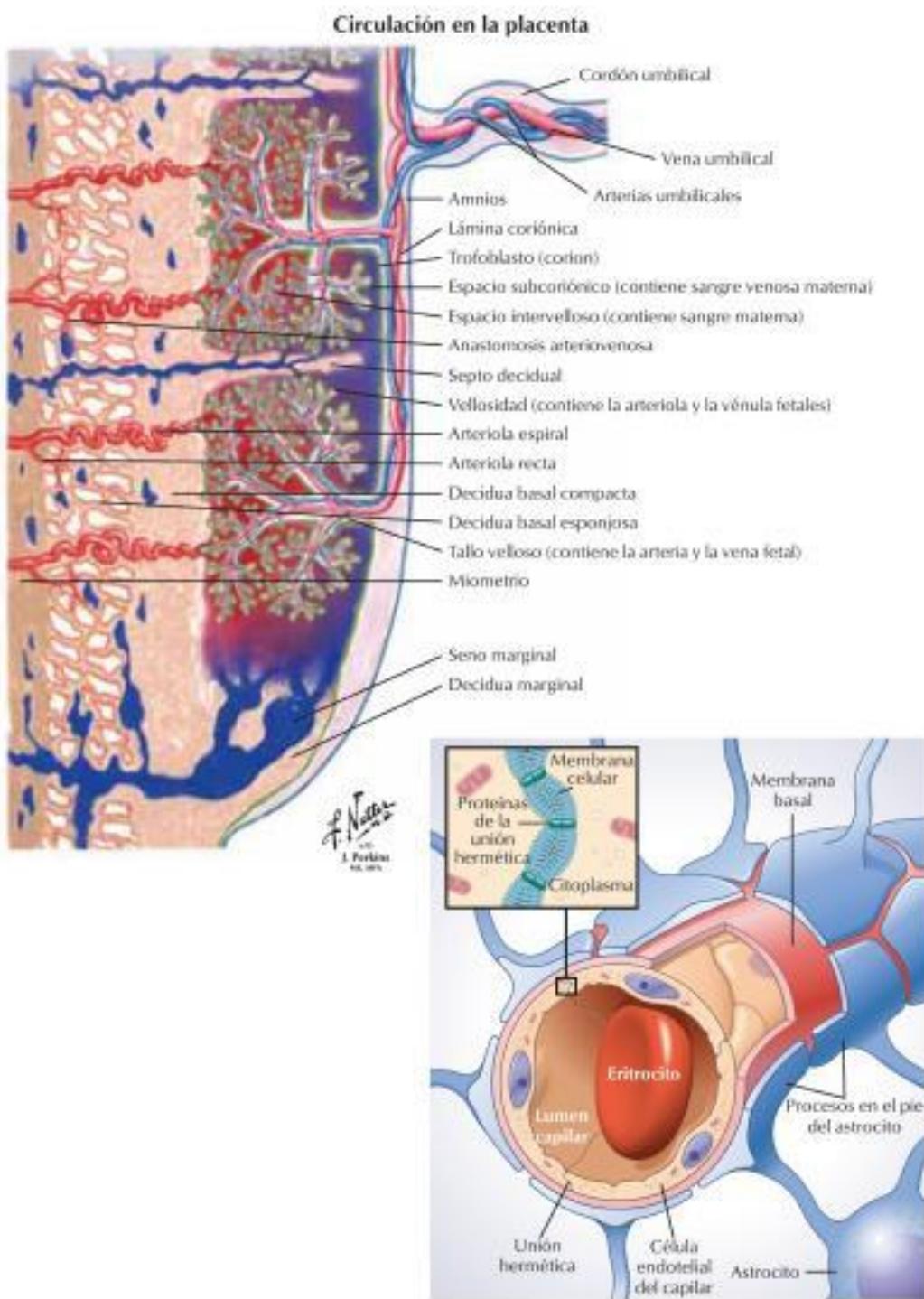


FIGURA 1-27 DISTRIBUCIÓN

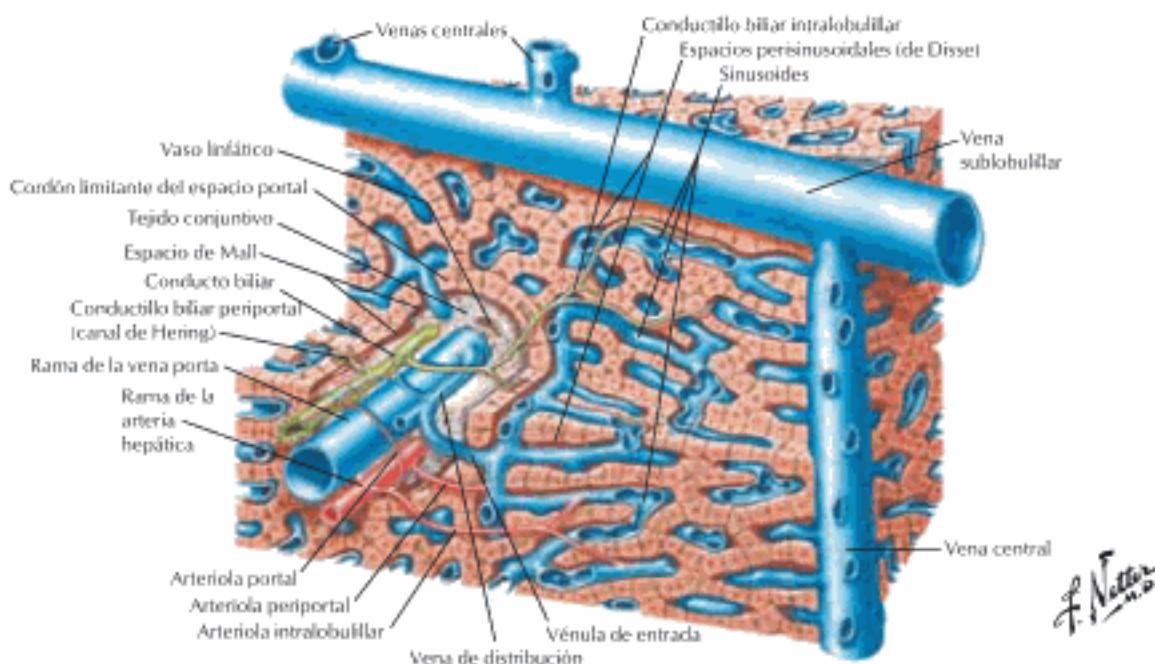
Tras la absorción, los fármacos entran en la circulación sistémica y se distribuyen ampliamente en el organismo, abandonan el torrente circulatorio y entran en las células, en una cantidad que depende del riego sanguíneo local, de la permeabilidad capilar y de la lipofilia relativa del fármaco. Los fármacos en la sangre se encuentran libres o unidos reversiblemente a proteínas plasmáticas en equilibrio (p. ej., la albúmina). La porción libre es bioactiva. La unión de fármacos a estas proteínas se determina mediante la afinidad entre el fármaco y la proteína y la capacidad de unión de la proteína. Sólo están disponibles unos po-

cos sitios de unión, por lo que una dosis elevada puede saturarlos y la cantidad de fármaco libre sobrante circula en el torrente sanguíneo. Si dos o más fármacos presentan afinidad por los mismos sitios de unión, se unirá aquel que presente mayor afinidad y la concentración plasmática del fármaco desplazado aumentará. Estos efectos pueden tener consecuencias clínicas y se deben tener en cuenta en el régimen posológico. Los fármacos que presentan una unión a proteínas plasmáticas elevada ($\geq 95\%$) comprenden el litio, el midazolam y la warfarina (99%).

**FIGURA 1-28 BARRERAS**

Las células endoteliales de los capilares limitan el paso de los fármacos del torrente circulatorio a los tejidos gracias a varias características anatómicas y fisiológicas. Por ejemplo, las células endoteliales de los capilares cerebrales, cuyas uniones herméticas se fusionan formando una pared continua son muy poco permeables a varias sustancias. Por lo tanto, se establece una barrera hematoencefálica, que limita generalmente el acceso al cerebro de muchos fármacos, muchos de los cuales se ionizan en la sangre a pH 7.4. Los fármacos hidrosolubles, los

fármacos polares y las formas ionizadas de los fármacos no atraviesan esta barrera, ya que no pueden atravesar las uniones cortadas y presentan dificultades para atravesar la membrana celular lípida. Los fármacos liposolubles pasan más fácilmente a través de las membranas celulares. En el hígado, las perforaciones grandes permiten el acceso libre al intersticio hepático a la mayoría de los fármacos (con su posterior metabolismo). La placenta limita, aunque no impide, la entrada de los fármacos en la circulación fetal.

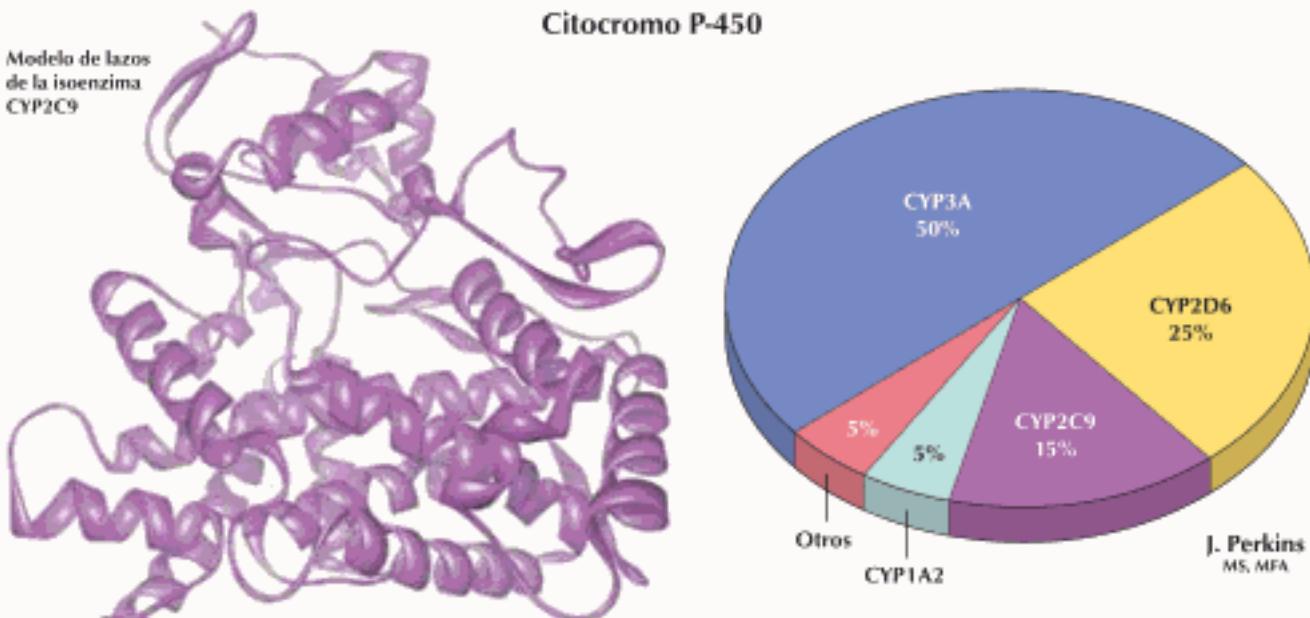


Reacción de conjugación	Ligando endógeno	Sítios intracelulares	Sustratos frecuentes	Ejemplos de fármacos
Acetilación	Acetil-CoA	Citosol	—OH, —COOH, —NH ₂ , —NR ₂ , —SH	Clonazepam, dapsone, isoniazida, sulfonamidas, valproato
Conjugación con glutatión	Forma reducida del γ-Glu-Cys-Gly (el tiol intracelular más común)	Citosol y microsomas	Haluros de bencilo electrófilos, ésteres de nitratos alifáticos, epóxidos y quininas	Paracetamol, ácido etacrínico
Conjugación con Gly (aminoácido)	Gly, Glu, otros	Mitochondria	—COOH	Ácido benzoico y ácido salicílico
Glucuronidación	UDPGA (ácido uridina-5'-dilíosfato-β-D-glucurónico)	Microsomas	Grupos hidroxil, amino o sulfidril	Paracetamol, codeína, diazepam, disulfiram, etinilestradiol, fentanilo, galantamina, lorazepam, modalnilo, morfina, propranolol, paroxetina, sulfonamidas
Metilación (N-, O- y S-)	CH ₃ de la Sadenosilmetionina (SAM)	Citosol (p. ej., COMT)	—OH, —NH ₂ , —SH	(N-isoproprenol, clometiazol y (O-isoproterenol, (S)-captopril
Conjugación con sulfato	3'-fosfoadenosina-5'-fosfatosulfato (PAPS)	Citosol	—OH, —NH ₂	Paracetamol, etinilestradiol, metildopa, paroxetina, esteroides, triamtereno

FIGURA 1-29 METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS (BIOTRANSFORMACIÓN)

Los fármacos experimentan biotransformación mediante las mismas reacciones que los compuestos endógenos en muchos casos. Los fármacos se metabolizan normalmente a formas menos activas y más ionizadas (hidrosolubles), aunque se pueden generar también metabolitos tanto o más activos. Un fármaco original inactivo que forma metabolitos activos se denomina *profármaco*. Aunque el metabolismo de los fármacos tiene lugar en casi todos los tejidos, incluido el tubo digestivo, el hígado es el lugar principal debido a su ubicación estratégica en la circulación portal y su cantidad de enzimas metabólicas. Se

producen dos tipos generales de reacciones metabólicas de los fármacos: de fase 1, que comprende la modificación química, normalmente por oxidación, reducción o hidrólisis; y de fase 2, en la que se une covalentemente una sustancia química endógena (se conjuga). La más habitual es la conjugación de glucosa o glucuronidación. Los fármacos a menudo experimentan numerosas reacciones de fase 1 y fase 2, cada uno con su propio perfil farmacológico. Las enfermedades hepáticas alteran el metabolismo de los fármacos, por lo que es necesario un ajuste de las dosis.

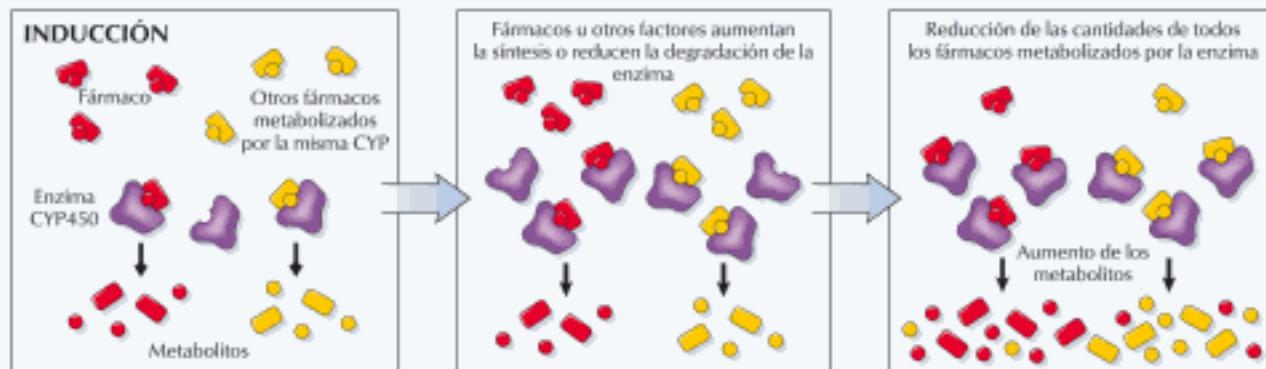


CYP	Sustrato
1A2	Paracetamol, antipirina, cafelna, clomipramina, olanzapina, ondansestrón, fenacetaina, riluzol, ropinirol, tamoxifeno, teofilina, warfarina
2A6	Cumarina
2B6	Artemisinina, bupropión, ciclofosfamida, S-metobarbital, S-mefenitoína, (N-demetilación a nirvanol), propofol, selegilina, sertralina
2C8	Pioglitazona
2C9	Carvedilol, celecoxib, fluvastatina, glimepirida, hexobarbital, ibuprofeno, losartán, mefenámico, meloxicam, montelukast, nateglinida, fenitoína, tolbutamida, trimetadiona, sulfafenazona, warfarina, ticrinafeno, zafirlukast
2C19	Citalopram, diazepam, escitalopram, esomeprazol (isómero S del omeprazol), irbesartán, S-mefenitoína, naproxeno, nirvanol, omeprazol, pantoprazol, proguanil, propranolol
2D6	Almotriptán, bufuralol, bupranolol, carvedilol, clomipramina, clozapina, codeína, debrisoquina, dextrometorfano, dolasetrón, fluoxetina (S-fluoxetina), formoterol, galantamina, guanoxano, haloperidol, hidrocodona, 4-metoxi-anfetamina, metoprolol, mesiletina, olanzapina, oxicodona, paroxetina, fenformina, fenotiazinas, propoxifeno, risperidona, selegilina, (deprenilo), esparteína, tiroidazina, timolol, tolteridona, tramadol, antidepressivos tricíclicos, antiarrítmicos tipo 1C (p. ej., encainida, flecaína, propafenona), venlafaxina
2E1	Paracetamol, clorazoxazona, enflurano, halotano, etanol (vía menor)
3A4	Paracetamol, alentamilo, almotriptán, amiodarona, astemizol, beclometasona, bexaroteno, budesonida, S-bupivacaína, carbamazepina, citalopram, cocaína, cortisol, ciclosporina, diafósfora, delavirdina, diazepam, dihidroergotamina, dihidropiridinas, diltiazem, escitalopram, etirislestradiol, fentanilo, finasterida, fluticasona, galantamina, gestodeno, imatinib, indinavir, itraconazol, fetrozol, lidocaina, loratadina, losartán, lovastatina, macrólidos, metadona, miconazol, midazolam, mifepristona (RU-486), montelukast, oxibutinina, paclitaxel, pimecrolímo, pimozida, pioglitazona, progesterona, quinidina, rabeprazol, rapamicina, repaglinida, ritonavir, saquinavir, espironolactona, sulfametoxazol, suletantilo, tacrolimus, tamoxifeno, terfenadina, testosterona, tetrahidrocannabinol, tiagabina, triazolam, troxandromicina, verapamilo, alcaloides de la vinca, ziprasidona, zonisamida
27	Doxercalciferol (calcitriol)
No participación mínima	Abacavir, aciclovir, alendronato, amikorida, benazepril, cabergolina, digoxina, disopropixol, hidroclorotiazida, linezolid, lisinopril, olmesartán, oxaliplatin, metformina, moxifloxacino, raloxifeno, ribavirina, risendronato, telmisartán, tenofovir, ácido tiludrónico, valaciclovir, valsartán, ácido zoledrónico

FIGURA 1-30 ENZIMAS DEL CITOCLORO P-450 (CYP450)

Un sistema enzimático que cataliza las reacciones metabólicas de tipo fase 1 de los fármacos es el sistema de la oxidasa microsómica de función mixta CYP450 (monooxigenasa) ubicada en el retículo endoplasmático en el hígado, el tubo digestivo, los pulmones, los riñones y en otros tejidos. Estas enzimas catalizan un proceso de oxidación-reducción que requiere el CYP450, la reduktasa CYP450, la NADPH (sustancia reducida) y O₂. La única característica en común de muchos fármacos que se metabolizan por esta vía es la solubilidad en lípidos. La gráfica circular

que se muestra arriba indica el porcentaje aproximado de fármacos actuales que se metabolizan por las isoenzimas que se indican. Los polimorfismos conocidos de estas enzimas requieren un ajuste de las dosis. Si dos fármacos se metabolizan por la misma isoenzima CYP, pueden interferir entre ellos en la vía normal o velocidad del metabolismo y una interacción farmacológica puede reducir o aumentar las concentraciones plasmáticas del fármaco. Un ejemplo es la interacción entre la fluoxetina (un inhibidor selectivo de la recaptación) y la hierba de San Juan.



CYP	Inductores	Inhibidores
1A2	Tabaco, alimentos aluminados, crucíferas, insulina, modafínilo, naftilina, omeprazol, fenobarbital, primidona, rifampicina	Amiodarona, anastrozol, cimetidina, ciprofloxacino, diltiazem, enoxacina, eritromicina, fluoroquinolonas, fluvoxamina, pomelo (zumo), mexiletina, norfluoxacino, ritonavir, tacrina, ticlopidina
2A6	Dexametasona, fenobarbital	Metoxalen, ritonavir, transticlopidina
2B6	Ciclotolosfamida, dexametasona, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina	Elavirenz, neflavir, ofenadrina, ritonavir, sieste, ticlopidina
2C8/9	Dexametasona, primidona, rifampicina, secobarbital	Anastrozol, amiodarona, cimetidina, diclofenaco, disulfiram, fluconazol, fluvoxamina, flurbiprofeno, fluvastatina, isoniazida, ketoprofeno, lovastatina, metronidazol, omeprazol, paroxetina, fenilbutazona, ritonavir, sertralina, sulfpirazona, sulfonamidas, sulfametoxzol, trimetoprima, troglitazona, zafirkukast
2C19	Barbitúricos, rifampicina	Cimetidina, ketoconazol, modafínilo, omeprazol, oxcarbazepina, ticlopidina
2D6	Dexametasona, quinidina, rifampicina	Amiodarona, bupropión, celecoxib, clorpromazina, clorfeniramina, cimetidina, clomipramina, cocaína, doxorubicina, fluoxetina, flufenazina, fluvoxamina, haloperidol, lornostina, metoclopramida, metadona, norfluoxetina, paroxetina, nefazolina, propafenona, quinidina, ranitidina, ritonavir, sertindol, sertralina, terbinafina, tioridazina, venlafaxina, vinblastina, vinorelbina
2E1	Acetona, etanol, isoniazida	Disulfiram, ritonavir
3A4	Barbitúricos, carbamazepina, dexametasona, efavirenz, macrólidos, glucocorticoides, modafínilo, nevirapina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenilbutazona, pioglitazona, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, hierba de San Juan, sulfpirazona, troglitazona	Amiodarona, anastrozol, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, claritromicina, clofimazol, danazol, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, zumo de pomelo, indinavir, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, mifebradilo, miconazol, nefazodona, neflavir, nevirapina, norfluoxetina, norfluoxetina, omeprazol, paroxetina, propoxífeno, quinidina, ranitidina, ritonavir, saquimavir, sertindol, troglitazona, troleandomicina, verapamilo, zafirkukast, zileutón

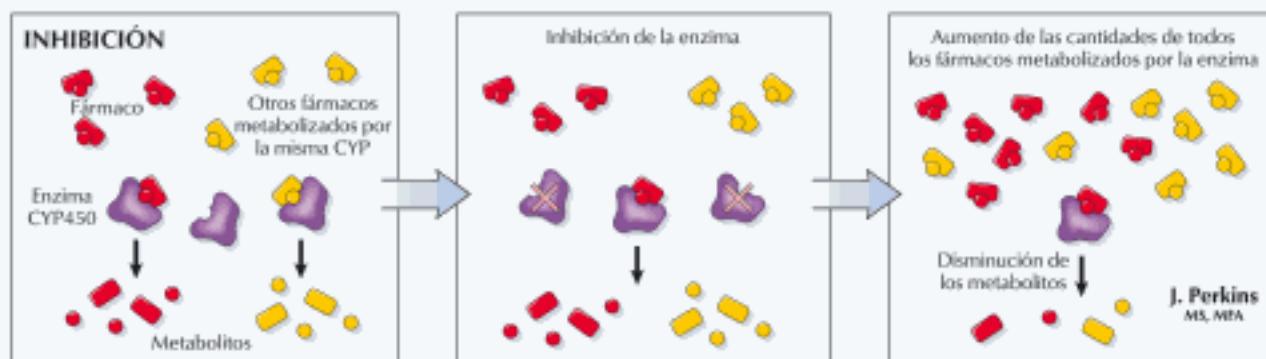
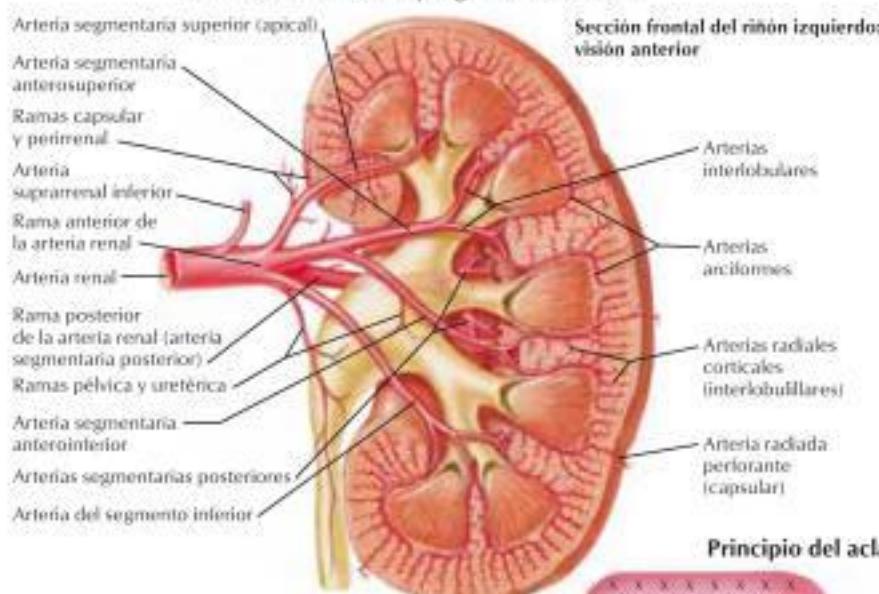


FIGURA 1-31 INDUCCIÓN E INHIBICIÓN DE LAS ENZIMAS METABÓLICAS

La actividad de las enzimas metabólicas puede aumentar o disminuir debido a muchos factores, entre ellos los fármacos. La administración a largo plazo de fármacos suele inducir la actividad de la CYP450 de manera drástica al aumentar la velocidad de síntesis o al reducir la velocidad de degradación de estas enzimas microsómicas hepáticas. La inducción enzimática da lugar a una metabolización más rápida del fármaco y del resto de fármacos metabolizados por las mismas enzimas. Como resultado, descienden las concentraciones plasmáticas y los efectos biológicos

de los fármacos (excepto para los profármacos, que aumentan sus efectos biológicos). Los barbitúricos son inductores potentes reconocidos de las enzimas CYP450. Otras sustancias inhiben la actividad enzimática del CYP450. En este caso se reduce el metabolismo de otros fármacos en esta vía, que da lugar a un aumento de la concentración en sangre de estos otros fármacos. Las consecuencias clínicas de las concentraciones sanguíneas alteradas pueden ser efectos biológicos mayores (excepto para los profármacos) o disminución de la toxicidad.

Arterias intrarrenales y segmentos del riñón



Principio del aclaramiento

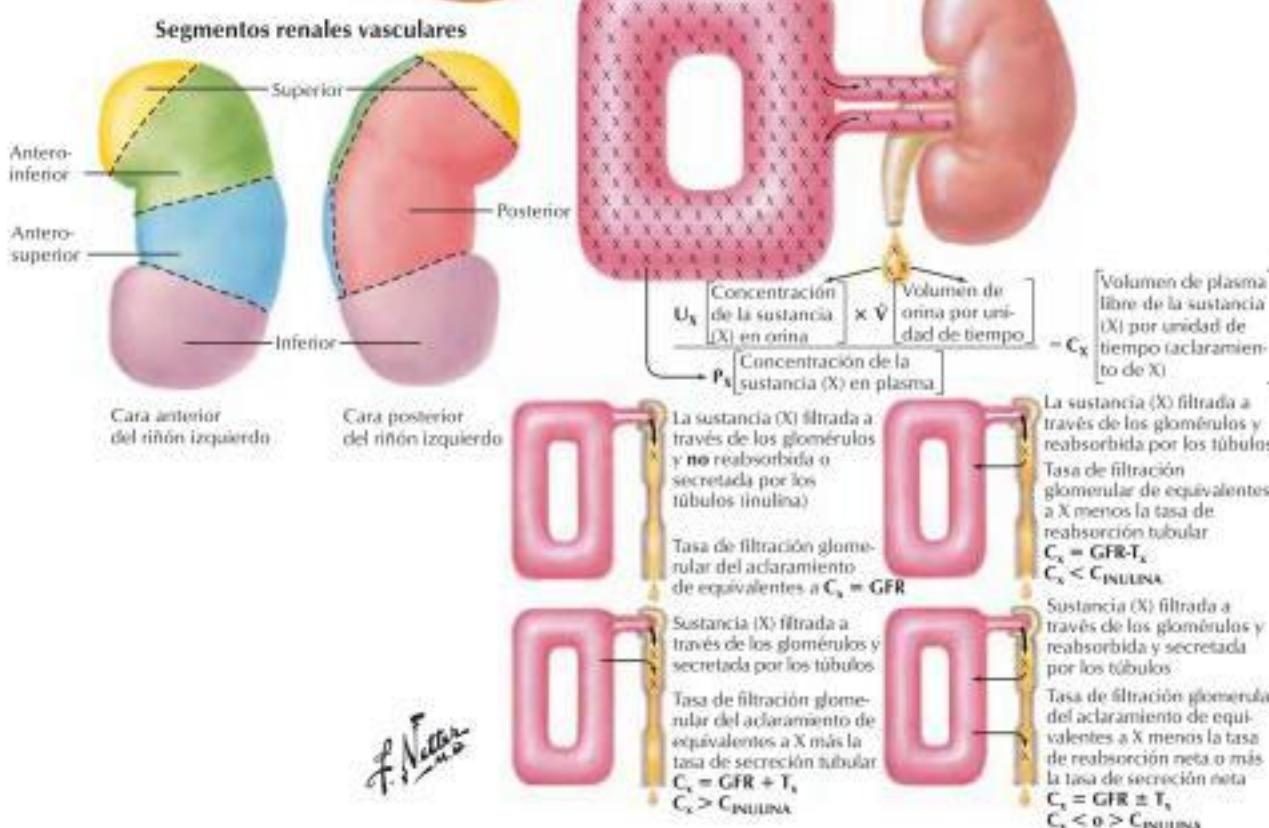
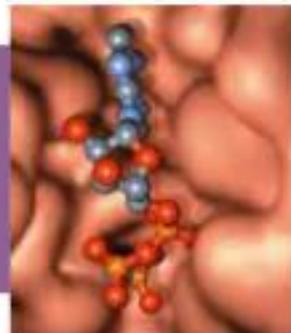


FIGURA 1-32 ELIMINACIÓN

La vía principal de eliminación de fármacos es a través de los riñones, que recibe de una quinta a una cuarta parte del gasto cardíaco. Otras rutas son las heces y los pulmones (especialmente para los anestésicos gaseosos). La tasa de eliminación de la mayoría de los fármacos sigue una cinética de primer orden (descenso exponencial). El tiempo para que una concentración plasmática de fármaco alcance la mitad del valor inicial es la semivida ($t_{1/2}$). Una excepción notable es el etanol, que sigue una cinética de orden 0 (lineal) a concentraciones inferiores a las tóxicas. El aclaramiento de un fármaco en el organismo es la suma de

los aclaramientos de todas las vías de eliminación; por ejemplo, el aclaramiento de los riñones se obtiene mediante el volumen de plasma al que se le elimina el fármaco completamente por unidad de tiempo (normalmente 1 min). En este caso, se determina la cantidad de fármaco en la orina. El aclaramiento renal del fármaco X (C_x) se calcula a partir de las concentraciones del fármaco en la orina (U_x) y en el plasma (P_x) y el volumen de orina (V): $Cl_x = (U_x \times V)/P_x$. Los trastornos renales pueden alterar la tasa de eliminación del fármaco, por lo que las dosis deben ajustarse.

FÁRMACOS QUE AFECTAN A LOS SISTEMAS NERVIOSOS AUTÓNOMO Y SOMÁTICO



INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso funciona como el sistema de comunicación principal en el organismo. La información se transmite mediante la conducción eléctrica a través de los axones de las neuronas (nervios de la vía aferente) hacia el sistema nervioso central (SNC) y desde este último (nervios de la vía eferente). Existen unos espacios denominados sinapsis entre las neuronas y entre las neuronas y las células diana a través de los cuales se transmite la señal de forma química en vez de eléctricamente (con algunas excepciones). Las sustancias químicas endógenas que transmiten estas señales se denominan *neurotransmisores*. La exactitud de la transmisión de la señal requiere que la célula postsináptica reciba de forma segura el mensaje deseado de la célula presináptica. La fiabilidad se asegura mediante receptores específicos de los neurotransmisores situados en la membrana de la célula postsináptica.

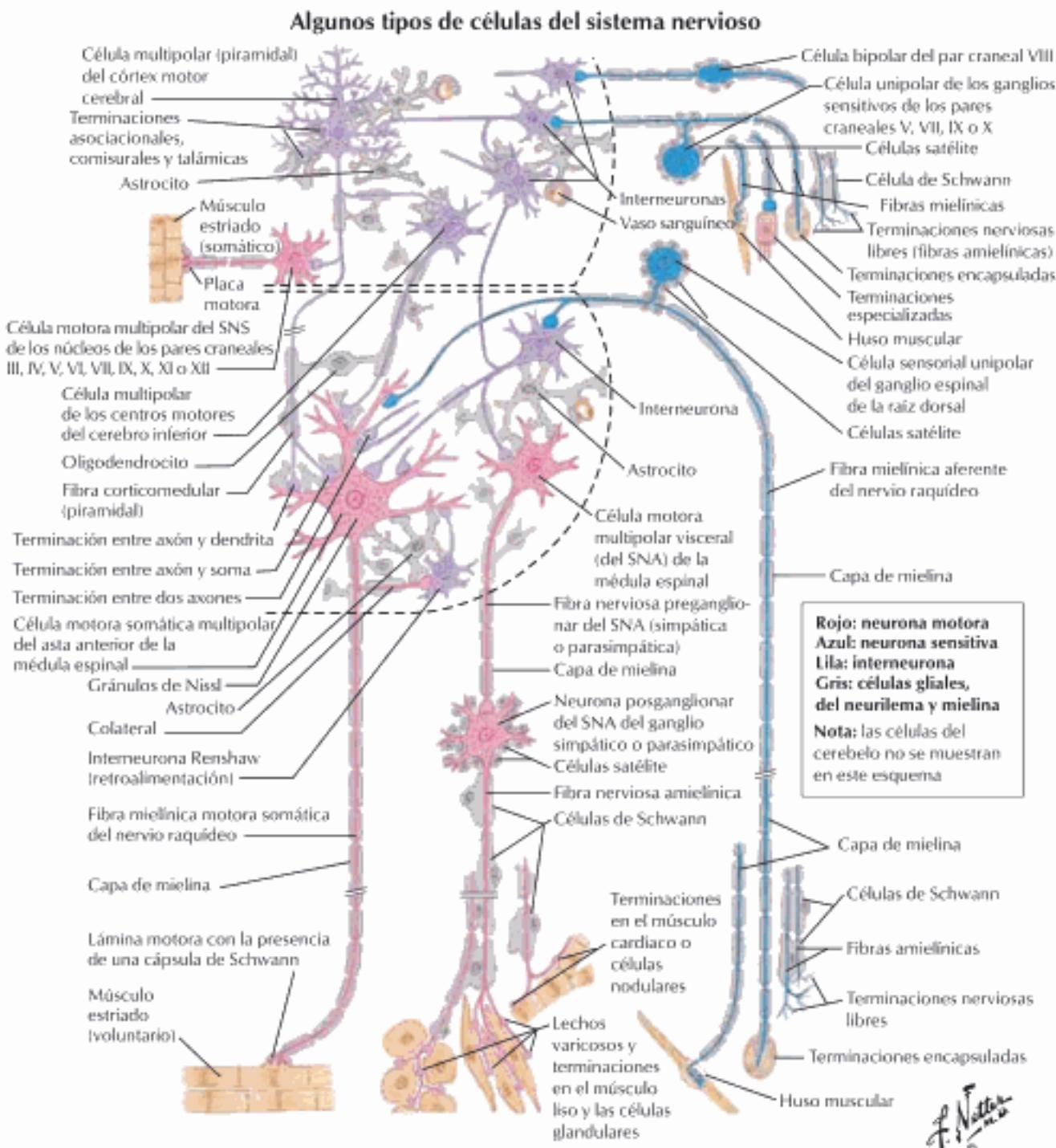
Debido a que el potencial de acción o el cambio en el potencial de membrana que se produce durante la activación en el tejido susceptible está basado en un proceso químico (flujo de iones a través de la membrana) y la transmisión a través de las sinapsis es mayoritariamente química, las sustancias químicas o fármacos que se administran de manera exógena pueden modificar los procesos fisiológicos mediados por el sistema nervioso. Los neurotransmisores principales en la periferia son la acetilcolina (ACh) y la noradrenalina, y los fármacos pueden diseñarse para mimetizar o inhibir su acción. La disposición integrada del sistema nervioso y la distribución especial de los receptores de los neurotransmisores permite un efecto farmacológico selectivo. En la mayoría de los casos, el efecto real de un fármaco —e incluso muchos de sus efectos no deseados— es predecible, basándose en la anatomía y la fisiología del sistema nervioso. Para la comprensión de la acción de los fármacos es aconsejable subclásificar el sistema nervioso

periférico (SNP) en dos componentes: el sistema nervioso somático (SNS) y el sistema nervioso autónomo (SNA).

Los nervios del SNS inervan los músculos esqueléticos, y los fármacos que actúan en este sistema afectan al funcionamiento de los músculos esqueléticos como el tono (p. ej., los relajantes musculares administrados previamente a las intervenciones quirúrgicas). Ya que todas las uniones neuromusculares de los músculos esqueléticos contienen ACh como neurotransmisor, la ACh y sus receptores son dianas farmacológicas para modificar el funcionamiento del músculo esquelético. Los receptores colinérgicos en estas uniones neuromusculares de los músculos esqueléticos son suficientemente diferentes, en lo referente a su estructura (forma tridimensional), de las de otros sitios para permitir el diseño de fármacos que se unan sólo a este tipo de receptores colinérgicos (nicotínicos).

Los nervios del SNA inervan los órganos y además pueden clasificarse en las subdivisiones simpática y parasimpática. La actividad simpática aumenta con los fármacos que mimetizan o favorecen la acción de la noradrenalina. La actividad parasimpática aumenta con los fármacos que mimetizan o favorecen la acción de la ACh. Ambos sistemas se activan a la inversa. Por consiguiente, el antagonismo de un sistema resulta en una mejora en la actividad del otro. El SNS y el SNA proporcionan conjuntamente el ámbito en el que se produce el mecanismo para comprender los efectos (positivos y negativos) de los fármacos.

La elucidación de las funciones adicionales de los neurotransmisores y la identificación de otros subtipos de receptores conducirán al desarrollo de fármacos más selectivos. Tales fármacos se descubrirán mediante el empleo de cribados de alto rendimiento o técnicas de simulación molecular (o incluso mediante el descubrimiento fortuito). Cualquiera que sea el modo en que se descubran, deben permitir alcanzar de manera más selectiva el objetivo terapéutico con un mínimo de efectos no deseados.

**FIGURA 2-1 ESTRUCTURA DEL SISTEMA NERVIOSO**

Las acciones de muchos fármacos pueden interpretarse como la modulación del control del sistema nervioso sobre los procesos fisiológicos. El SNC y el SNP se comunican mediante neuronas aferentes y eferentes. Como resultado de esta estructura anatómica, los fármacos pueden afectar a la estimulación sensitiva (p. ej., anestésicos locales

para el dolor), a la actividad del músculo esquelético (p. ej., relajantes musculares para intervenciones quirúrgicas), o al efecto del sistema autónomo (p. ej., los fármacos que actúan sobre los vasos sanguíneos o el corazón para reducir la hipertensión arterial).

Fármaco	Acción sobre la membrana	Cambios en el potencial de membrana y en el potencial de acción	Efectos clínicos
Tetrodotoxina (toxina del pez globo) Saxitoxina (toxina procedente del marisco)	Bloquea los canales de Na^+ sensibles al voltaje	Bloquea el potencial de acción	Bloqueo nervioso, parálisis, muerte
Tetraetilamonio (TEA)	Bloquea los canales permeables al K^+	Reduce el potencial en reposo (despolarización parcial); prolonga el potencial de acción	?
Aumento de la concentración extrema de potasio	Produce un potencial de equilibrio de K^+ (E_{K}) menos negativo	Reduce el potencial en reposo (despolarización parcial), que da lugar a un reajuste que reduce la magnitud del potencial de acción y aumenta el umbral para que se produzca un potencial de acción	Bloqueo nervioso acompañado de la acción en varios sistemas que causan un cuadro clínico variado
Inhibidores metabólicos (cianuro) Glucósidos cardíacos (ouabána)	Bloquea el transporte activo y permite que el Na^+ se acumule en el axoplasma y que el K^+ difunda hacia fuera		
Concentración extrema de calcio reducida	Desestabiliza la membrana: A. Aumento de permeabilidad iónica B. Aumenta el cambio en la permeabilidad al Na^+ producido por la despolarización	A. El potencial en reposo se desplaza en dirección hacia la despolarización (despolarización parcial) B. El potencial umbral se desplaza en dirección hacia la hiperpolarización A. y B. pueden inducir activaciones repetidas	Hiperexcitabilidad, tetania
Anestésicos locales (procaina)	Estabiliza la membrana: A. Permeabilidad iónica producida por la despolarización B. Reduce el cambio en la permeabilidad al Na^+ producido por la despolarización	A. Potencial en reposo constante B. El potencial umbral se desplaza en dirección hacia la despolarización hasta que el impulso ya no desencadena el potencial de acción	Bloqueo nervioso

FIGURA 2-2 ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS SOBRE LA EXCITABILIDAD NERVIOSA

La transmisión eficiente y efectiva de los potenciales de acción neuronales está basada en la distribución desigual de iones positivos (principalmente Na^+ y K^+) y negativos (principalmente Cl^-) a través de la membrana del axón. La permeabilidad selectiva y sensible al voltaje de la membrana a estos iones estabiliza la distribución desigual de los iones según la ecuación de Nernst y ocasiona una diferencia en el potencial transmembrana en reposo. Los fármacos que alteran el flujo de io-

nnes afectan a la diferencia del potencial transmembrana en reposo. Cuanto mayor sea esta diferencia, más lejos está la neurona del umbral desencadenante y será menos probable que se active (es decir, que se inicie un potencial de acción). Cuanto menor sea la diferencia de potencial transmembrana, será más probable que la neurona alcance el umbral y se active.

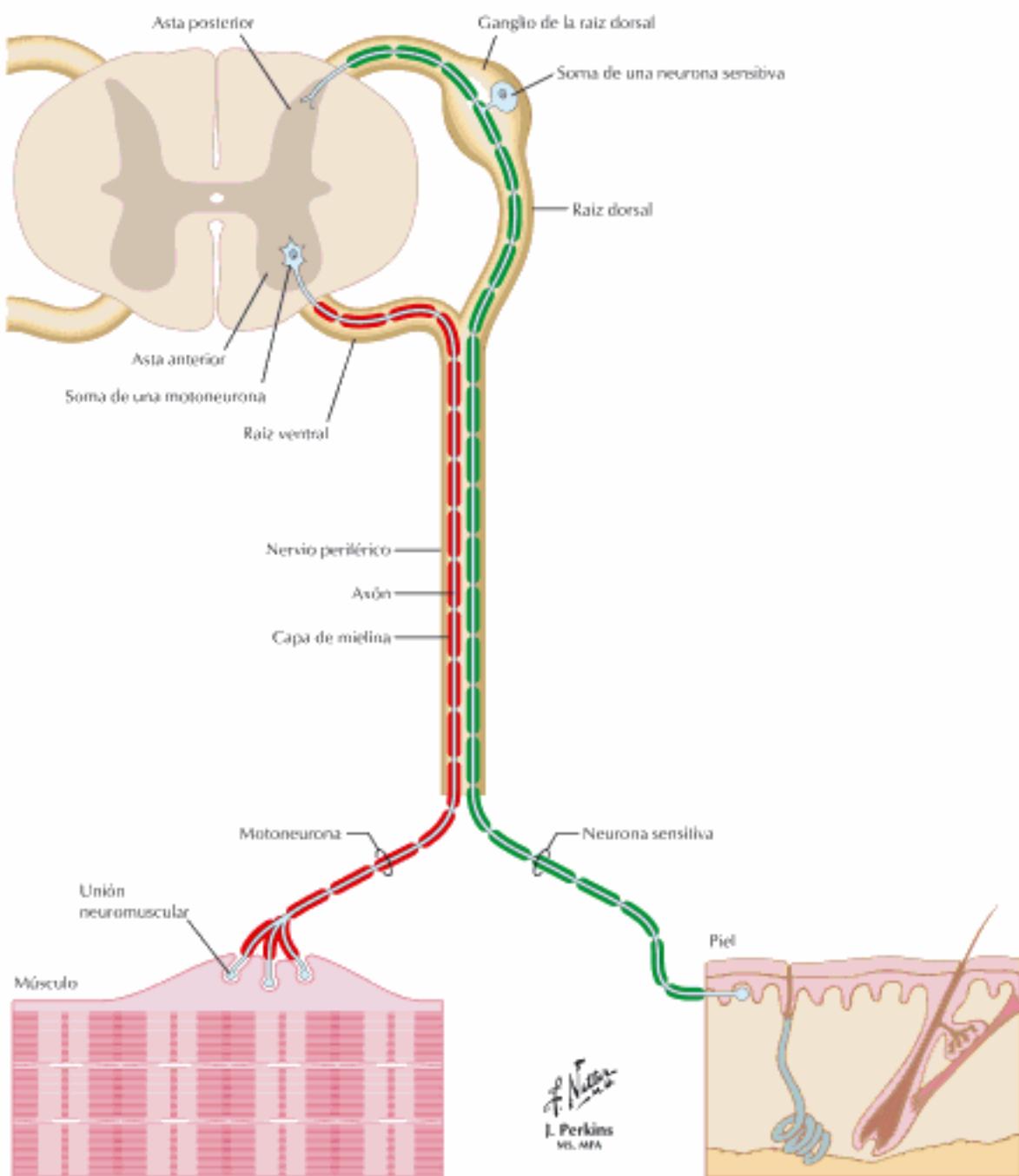


FIGURA 2-3 INTERFAZ ENTRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO Y ORGANIZACIÓN DE LA DIVISIÓN SOMÁTICA

Los pares nerviosos medulares entran y salen a lo largo de las porciones caudales, torácicas, lumbares y sacras de la médula espinal y se distribuyen por todo el cuerpo. Las neuronas aferentes del SNS transmiten la información sensitiva sobre el estado normal (p. ej., propriocepción) o los estados patológicos (p. ej., calor o lesiones mecánicas) a la médula espinal y al cerebro. Las neuronas eferentes conducen señales motoras desde la médula espinal y el cerebro a las divisiones somá-

ticas (músculatura estriada o esquelética; efectores) y autónoma (músculatura lisa, musculatura cardíaca y glándulas) del SNP. Los fármacos pueden modular selectivamente la actividad de las vías aferentes y eferentes: los que activan las neuronas nociceptivas aferentes producen dolor, y los que inhiben las neuronas nociceptivas aferentes son analgésicos. Los que activan las uniones eferentes o neuromusculares producen tétano, y los que inhiben estas uniones causan parálisis.

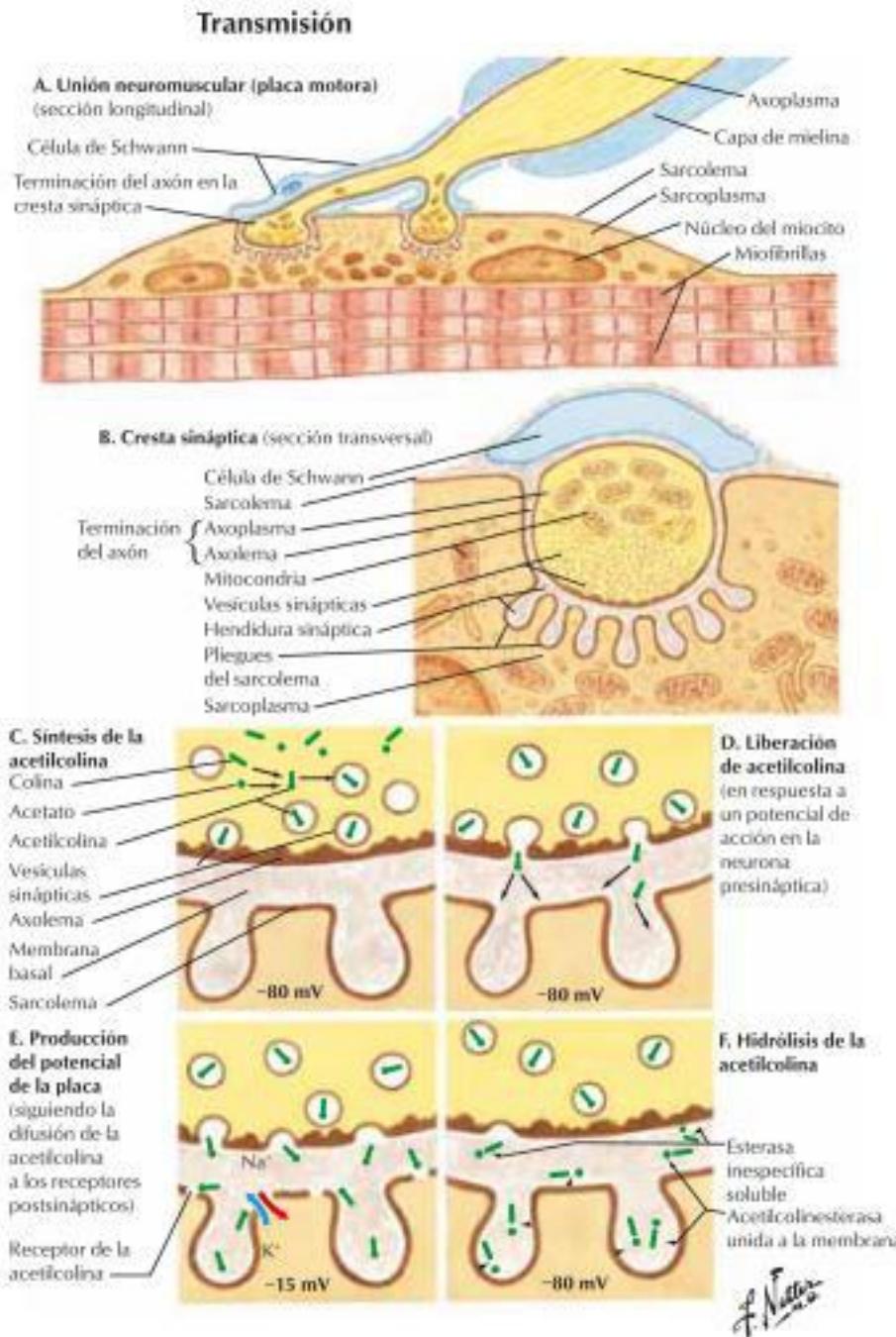


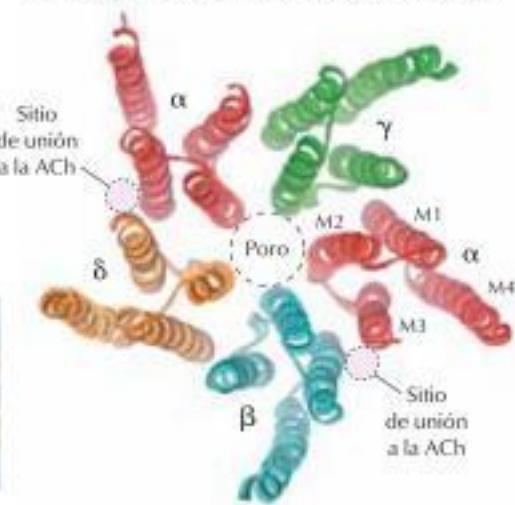
FIGURA 2-4 TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

Las neuronas inervan la musculatura esquelética en la unión neuromuscular (A). La interfaz axón-músculo se forma en los pliegues sinápticos, que poseen unos plegamientos amplios que aumentan el área de superficie de exposición a un neurotransmisor (B). La ACh, el neurotransmisor de las uniones neuromusculares, se sintetiza en la neurona presináptica a partir de acetil-CoA mitocondrial y colina extracelular, mediante una reacción catalizada por enzimas. La ACh se almacena en las vesículas presinápticas (C), hasta su liberación en respuesta a

un potencial de acción en la neurona presináptica (D), es un proceso dependiente de Ca^{2+} . La ACh difunde a través de la hendidura sináptica y se une reversiblemente a los sitios específicos en los receptores de la membrana postsináptica. El flujo de iones aumenta entonces y la membrana postsináptica se despolariza (E), lo que desencadena un potencial de acción que conduce a la contracción muscular. La ACh que se libera se elimina de la sinapsis mediante la acción de las colinesterasas (F).



Imagen extracelular de la región transmembrana
El receptor está formado por 5 subunidades (α_2 , β , γ , δ) que rodean a un poro central. Cada subunidad comprende 4 hélices α transmembrana (M1, M2, M3, M4). Las hélices M2 forman la «compuerta» que abre y cierra el poro.



Esquema del nAChR
La subunidad β se elimina para dejar expuestos el poro y el canal

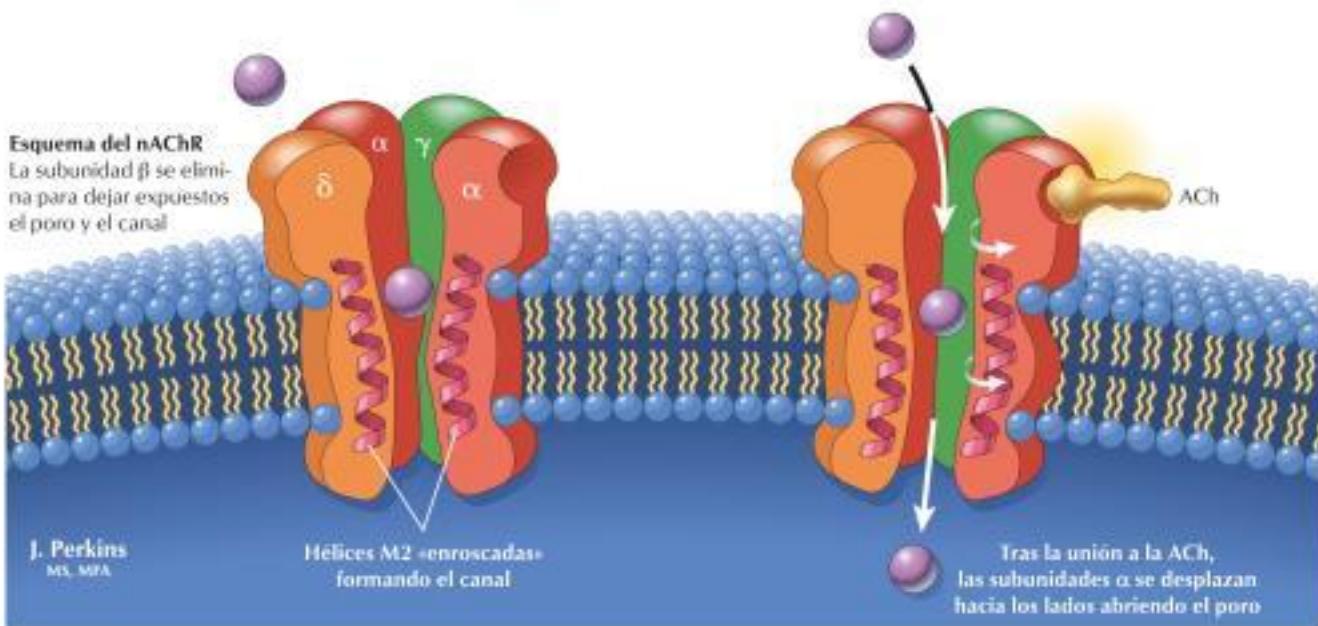


FIGURA 2-5 RECEPTOR NICOTÍNICO DE LA ACETILCOLINA

Los fármacos que bloquean las colinesterasas prolongan el tiempo que la ACh está presente en la sinapsis y mejoran el efecto de la ACh. Los receptores en las uniones neuromusculares se denominan receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR), ya que la nicotina es un agonista relativamente selectivo de estos sitios. En el nAChR se forma una agrupación de 5 subunidades (α_2 , β , γ , δ) alrededor de un poro central selecti-

vo de cationes. Los dos sitios de unión a la ACh están situados en la parte extracelular del receptor entre la subunidad α y el resto de subunidades. La conformación del receptor cambia cuando la ACh se une a los sitios; las subunidades α se desplazan hacia fuera y el canal se abre. Los aminoácidos con carga que recubren el poro seleccionan los iones que pueden entrar en la célula.

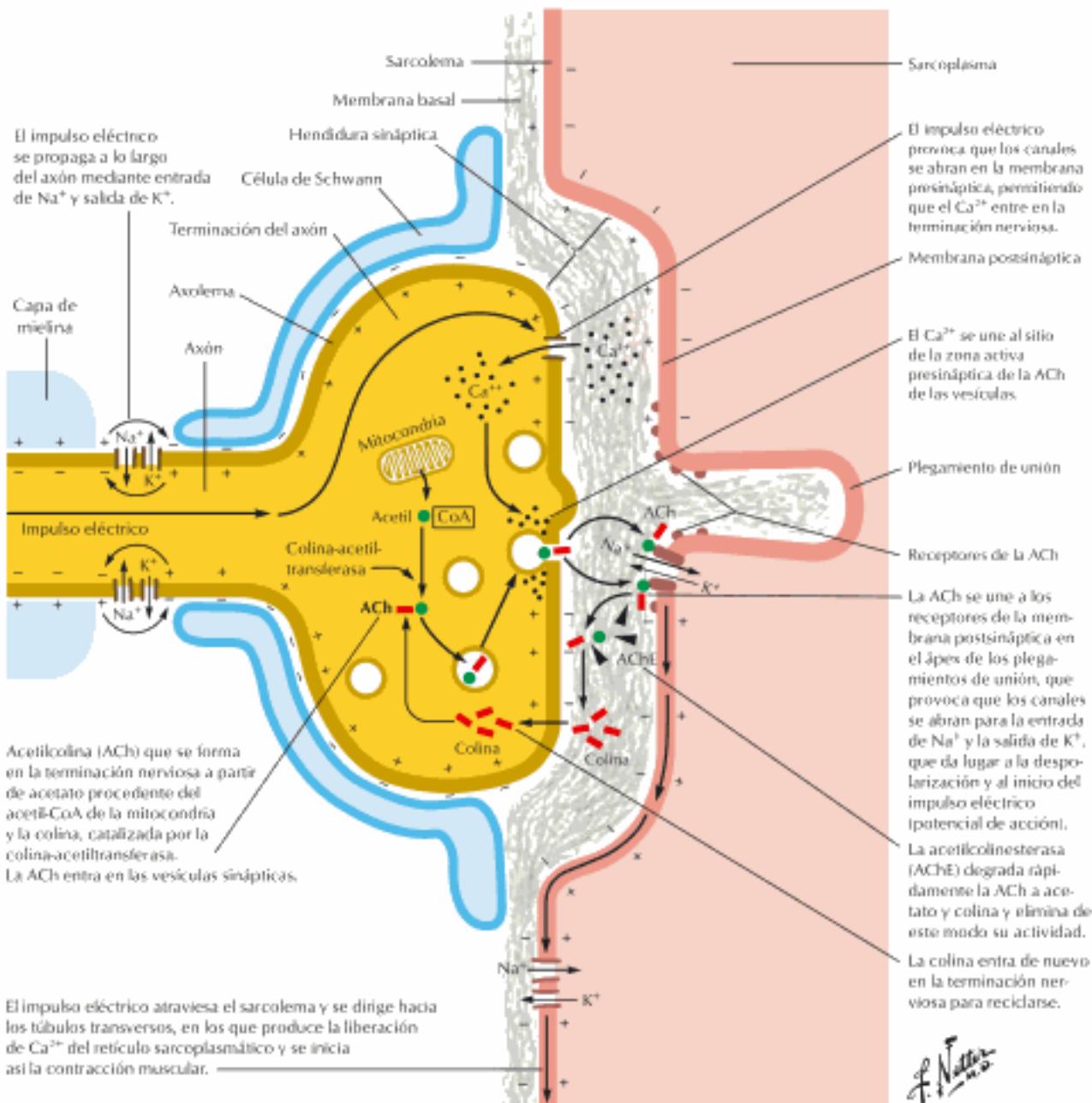


FIGURA 2-6. FISIOLOGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

© Elsevier. Es una publicación Masson. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Existe una hendidura (sinapsis) entre la terminación del axón de una neurona del SNA y la neurona adyacente o célula efectora, como Loeffel demostró en la década de los veinte. La información se transmite a través de esta hendidura mediante transmisores químicos (neurotransmisores). Los neurotransmisores se almacenan normalmente en las vesículas presinápticas; la llegada de un potencial de acción activa la liberación dependiente de Ca²⁺ de neurotransmisores en la sinapsis. El

neurotransmisor atraviesa la hendidura y se une a moléculas de receptor muy selectivas en la célula postsináptica, y modifica, por lo tanto, la actividad de la célula postsináptica. La neurotransmisión proporciona una transmisión fiel de la señal. Los neurotransmisores del SNA son moléculas orgánicas simples y las sustancias químicas exógenas (fármacos) pueden modificar (mimetizar o antagonizar) la acción de los neurotransmisores del SNA endógenos.

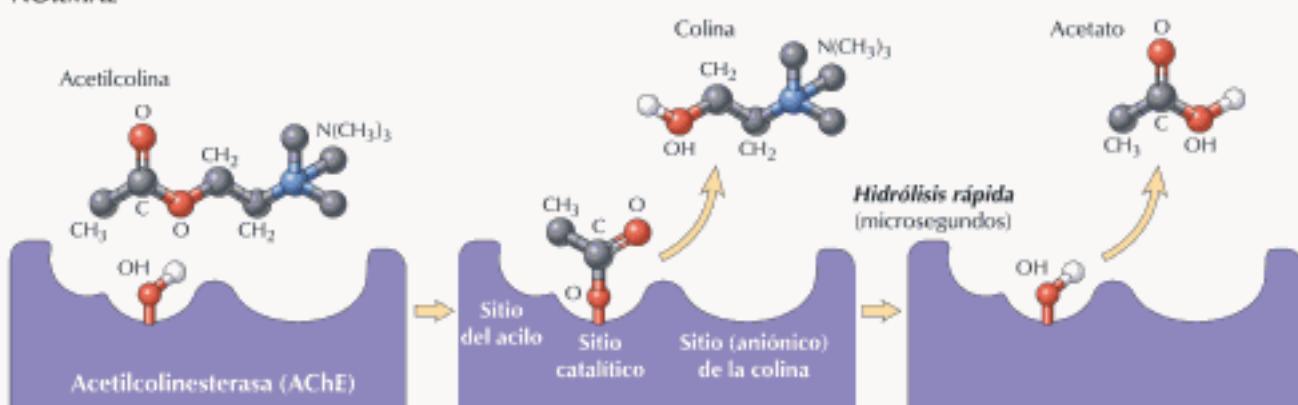
Fármaco	Efecto de la administración de ACh en la terminación	Efecto sobre la cantidad de ACh liberada en la terminación debido al potencial de acción	Efecto de la amplitud sobre el potencial de la placa	Efecto de la respuesta muscular a la aplicación de ACh	Efecto directo en el potencial en reposo de la membrana en el músculo	Efecto clínico
Inhibidores de la recaptación de colina Hemicolinio Triétilcolina	Disminuido	Disminuido (cuanta más pequeños)	Disminuido	—	—	Paresia
Bloqueadores de la liberación de ACh Toxina botulínica Concentración de Ca^{2+} baja o concentración de Mg^{2+} elevada	—	Disminuido (menos quantal)	Disminuido	—	—	Parálisis (una concentración de Ca^{2+} baja puede producir también tetanía por acción directa sobre los nervios)
Antagonistas (nicotínicos) de la ACh D-Tubocurarina Triétilyoduro de galammina Dihidro- β -eritroyodo	—	—	Disminuido	Disminuido	Despolarizado (a dosis altas)	Parálisis
Colinomiméticos Nicotina Carbamicolina Succinicolina	—	—	Disminuido (por desensibilización)	Disminuido (por desensibilización)	Fuertemente despolarizado	Parálisis
Inhibidores de la acetilcolinesterasa Fisostigmina Neostigmina Edrofonio Compuestos organoloslatos (gases nerviosos)	—	—	Aumentado; prolongado	Aumentado; prolongado	Despolarizado ligeramente en dosis altas Sin cambios	Aumento de la fuerza muscular y duración de la contracción Convulsiones

FIGURA 2-7 FARMACOLOGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Los fármacos pueden inducir efectos en la unión neuromuscular al alterar fases que están implicadas en la síntesis, el almacenamiento, la liberación, la unión a receptores y la eliminación de la sinapsis de la ACh. Pueden tener también acciones directas sobre el músculo esquelético. Por ejemplo, los inhibidores de la recaptación de colina limitan la síntesis de ACh y deprimen el funcionamiento neuromuscular (p. ej.,

paresia). Los inhibidores de la liberación de ACh, como la toxina botulínica (intoxicación alimentaria) y los antagonistas de los nAChR poseen el mismo efecto. Con una supresión suficiente de la ACh tiene lugar una parálisis completa. La estimulación neuromuscular se produce mediante sustancias que mejoran la acción de la ACh o que mimetizan su acción en los sitios de los receptores colinérgicos (colinomiméticos).

NORMAL



INHIBICIÓN REVERSIBLE



INHIBICIÓN IRREVERIBLE

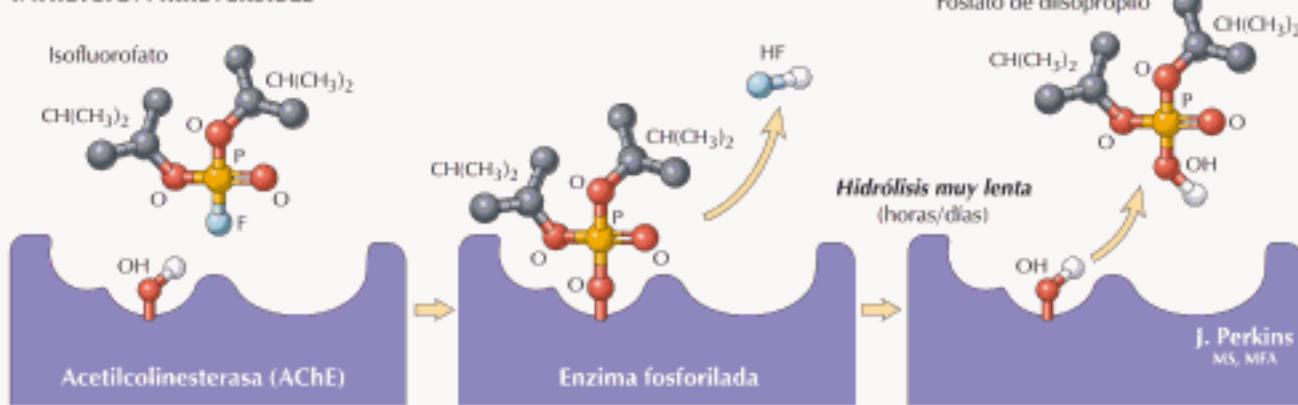


FIGURA 2-8 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

© Elsevier. Es una publicación Masslon. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La mejora de la acción de la ACh endógena tiene lugar al aumentar la liberación de ACh o al inhibir su degradación mediante AChE. La ACh se une a sitios activos (colina, catalítico y acilo) de la AChE; la colina se libera mediante hidrólisis, se forma una enzima acetilada que se hidroliza rápidamente y se reconstituye por hidrólisis. Sólo los agonistas o los antagonistas del nAChR modifican selectivamente la acción de la ACh en la unión neuromuscular del músculo esquelético. La neostig-

mina y otros inhibidores reversibles se unen al sitio activo y forman una enzima con un grupo carbamoilo que la AChE hidroliza lentamente; los inhibidores irreversibles, como los organofosfatos (p. ej., isofluorofato), forman una enzima fosforilada estable que se hidroliza muy lentamente. Los efectos de la inhibición de la AChE persisten hasta que se sintetizan enzimas nuevas.

Farmacología de la transmisión neuromuscular

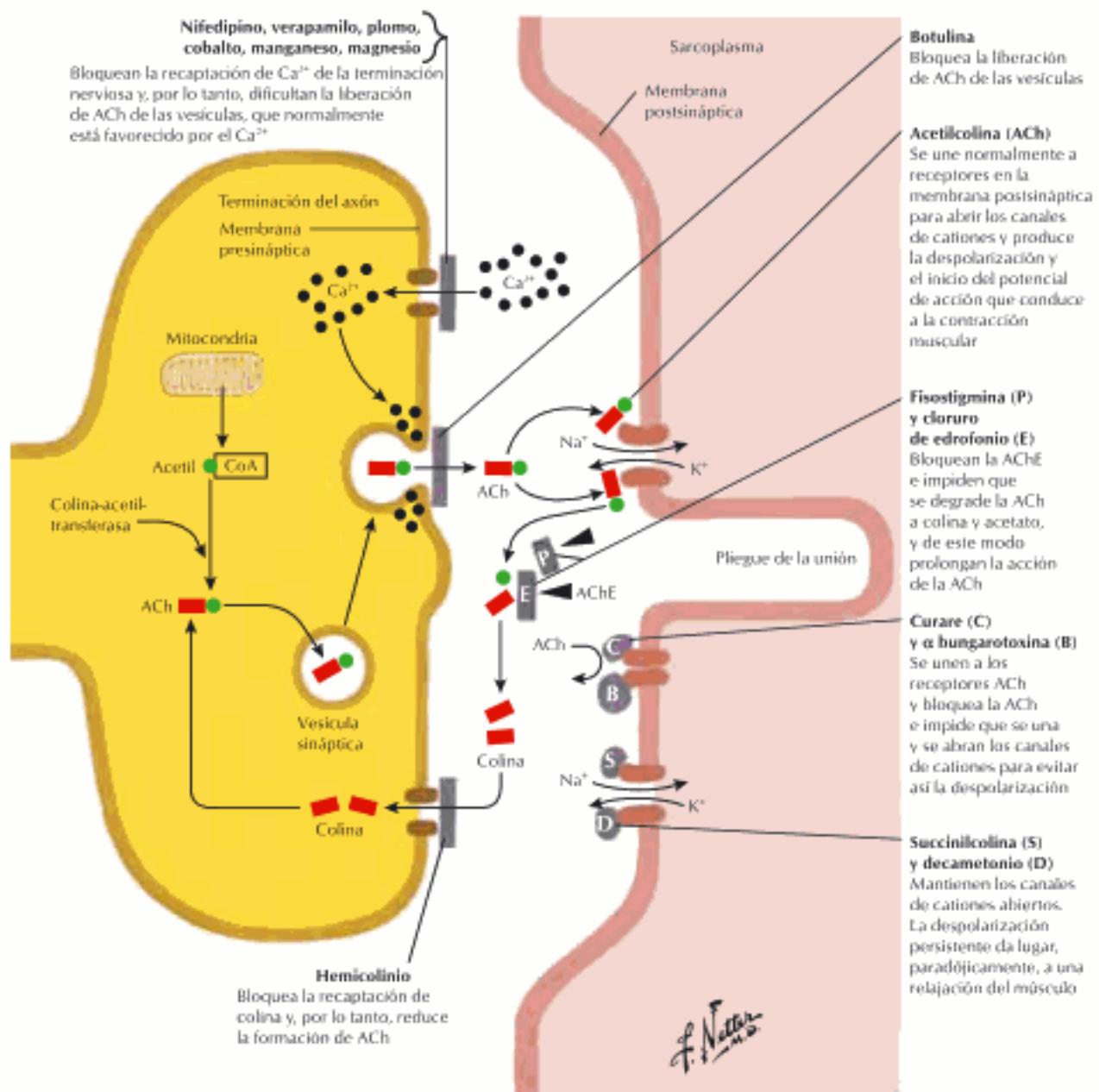


FIGURA 2-9 BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES: NO DESPOLARIZANTES Y DESPOLARIZANTES

Los relajantes musculares inhiben la transmisión de ACh en la unión neuromuscular del músculo esquelético; la categoría de no despolari-zante o despolarizante depende del mecanismo de acción. Los prime-ros (p. ej., pancuronio, atracurio, vecuronio y la tubocurafina que se usa raramente hoy en día [curare] y galamina) son antagonistas reversibles del nAChR, ya que se unen a los receptores nAChR de la mem-brana postsináptica, bloquean el acceso de la ACh a los nAChR y produ-cen la relajación muscular. La acción farmacológica tiene lugar al au-mentar la ocupación de los nAChR directamente (mediante

colinomiméticos) o indirectamente (mediante inhibidores de la AChE). Los efectos adversos son hipotensión arterial, taquicardia y broncoespasmo. Los despolarizantes son agonistas de los nAChR y despolari-zan membranas, como la ACh (causando movimientos espasmódicos de los músculos). Estos bloqueadores no los degradan las AChE; estimulan los nAChR, la despolarización en el músculo persiste y éste se relaja. Los colinomiméticos o los inhibidores de la AChE no les afectan. En la actualidad sólo se usa la succinilcolina. Los efectos no deseados son bradicardia, parálisis prolongada e hipertermia maligna.

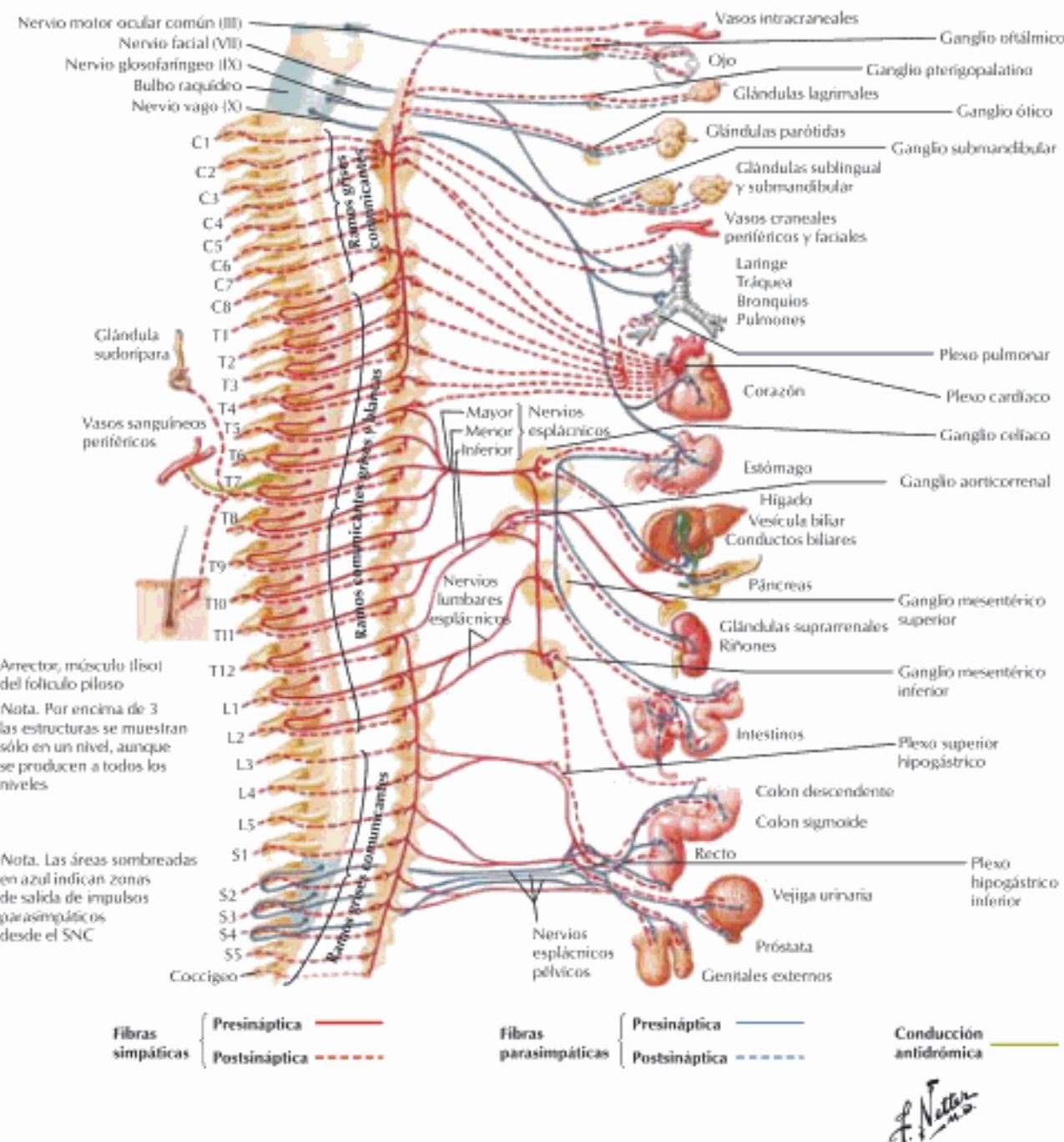


FIGURA 2-10 SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO: ESQUEMA

Al contrario que los nervios del SNS, que inervan los músculos esqueléticos, los nervios del SNA se distribuyen por la musculatura lisa, músculos cardíacos y glándulas. La división somática controla principalmente la estabilidad y los movimientos voluntarios del cuerpo; el SNA controla mayoritariamente funciones internas del organismo más autónomas. El SNA está formado por componentes eferentes (desde el SNC a la periferia) y aferentes (desde la periferia al SNC) y se subclasifica en las divisiones simpática y parasimpática, en función de la anatomía y la fisiología. Las fibras simpáticas o parasimpáticas inervan casi

todos los órganos. El conocimiento de que la mayoría de órganos están inervados por neuronas del SNA simpático y parasimpático ayuda a la comprensión de las acciones selectivas y los efectos adversos de los fármacos. Las neuronas simpáticas median las respuestas de lucha o huida (dilatación de las pupilas, broncodilatación, aumento de la frecuencia cardíaca). Las neuronas parasimpáticas median normalmente la respuesta opuesta y controlan las funciones que se realizan a diario como el peristaltismo, el flujo de saliva y la acomodación ocular para la visión a distancia corta.

Componentes neurales, neuroendocrinos y sistémicos de la reacción de cólera

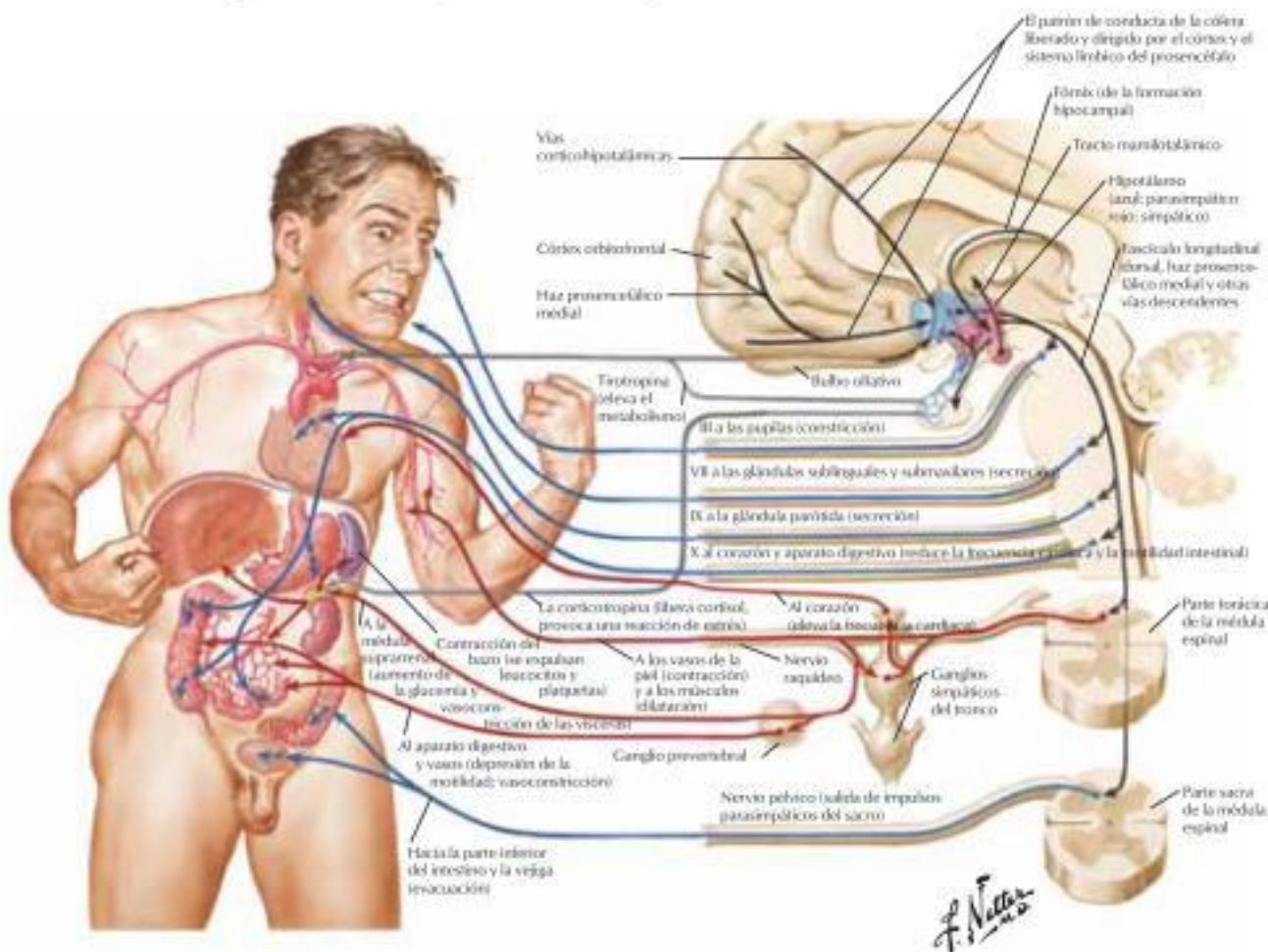


FIGURA 2-11 RESPUESTA SIMPÁTICA DE LUCHA O HUIDA

El resultado de activar el SNA simpático se ha considerado una adaptación evolutiva para generar una respuesta de lucha o huida a un peligro real o percibido para el organismo. La respuesta es rápida y general y comprende la dilatación de las pupilas (midriasis) para una visión mejor, un aumento de la frecuencia cardíaca, broncodilatación y vasoconstrictión de los vasos sanguíneos que riegan la musculatura esquelética para aumentar el suministro de energía. La energía de las reservas de grasa se moviliza y la glucemia aumenta. Simultáneamente, se reduce la actividad parasimática y se suprime las funciones innecesarias para la supervivencia inmediata. Las acciones opuestas se producen durante el período de reposo. La liberación de la hormona adrenalina (también denominada epinefrina) de las glándulas suprarrenales es parte de la respuesta de lucha o huida. La adrenalina en el torrente circulatorio activa receptores situados por todo el organismo. El neurotransmisor estrechamente relacionado noradrenalina (norepinefrina) permite prácticamente los mismos efectos, aunque lo hace de manera local. La activación de estas respuestas por un peligro real establece

una respuesta beneficiosa, magnificada y de duración corta; la activación sostenida (estrés) da lugar a efectos dañinos. Los simpaticomiméticos que están más disponibles —es decir, los fármacos u otras sustancias químicas que mimetizan las respuestas de lucha o huida— están dirigidos a producir una parte de las respuestas de lucha o huida. Por ejemplo, la fenilefrina, un componente común de los descongestivos, produce vasoconstrictión de los vasos sanguíneos nasales, pero posee un efecto relativamente pequeño sobre el corazón. Algunas sustancias son simpaticomiméticas, ya que amplifican la liberación de adrenalina o noradrenalina. Algunos ejemplos comprenden la efedrina (el principio activo de la efedra o Ma-huang, prohibido recientemente en EEUU, debido a sus efectos adversos), anfetaminas (sintetizadas en la década de los treinta como alternativa a la efedra) y la tiramina (presente en los alimentos fermentados). Las interconexiones entre los órganos a través de las neuronas del SNA explican algunos efectos adversos de los fármacos sobre los órganos distintos a los deseados.

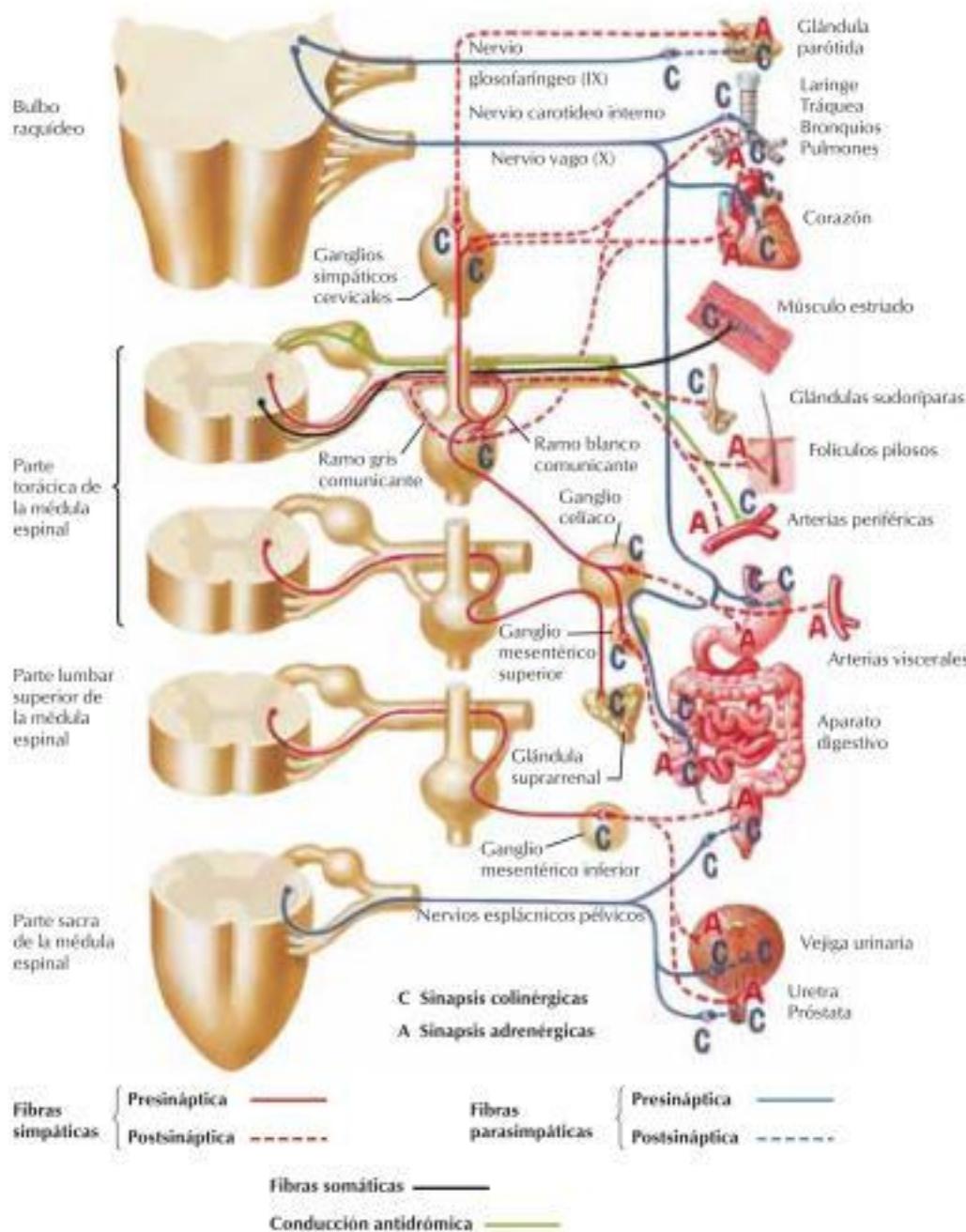


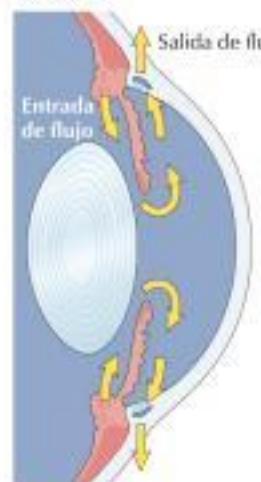
FIGURA 2-12 SINAPSIS COLINÉRGICAS Y ADRENÉRGICAS

Los fármacos afectan a los órganos inervados por el SNA y el SNS al mimetizar o antagonizar la acción de los neurotransmisores. El conocimiento de la identidad y distribución sináptica de los neurotransmisores puede ofrecer una visión de la acción terapéutica o de los efectos adversos de un fármaco, que normalmente pueden predecirse. La ACh es el neurotransmisor de las uniones neuromusculares, las sinapsis presganglionares (simpáticas y parasimpáticas) y las sinapsis parasimpáticas posganglionares. La noradrenalina, o norepinefrina, es el neuro-

transmisor en la mayoría de las sinapsis simpáticas posganglionares. Los fármacos que mimetizan o potencian a la noradrenalina producen efectos simpáticos semejantes a las respuestas de lucha o huida, como un aumento de la frecuencia cardíaca. Los fármacos que mimetizan o potencian la ACh producen efectos parasimpáticos, como un descenso de la frecuencia cardíaca. Existen también neurotransmisores no adrenérgicos-no colinérgicos (NANC) en el SNA y comprenden péptidos, óxido nítrico y serotonina.

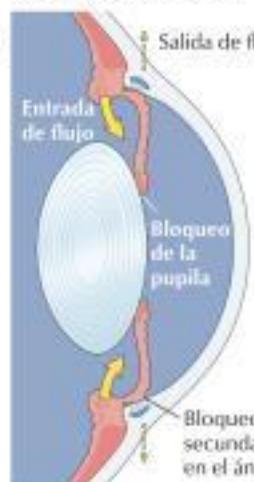
GLAUCOMA DE ÁNGULO CERRADO PRIMARIO

Normal



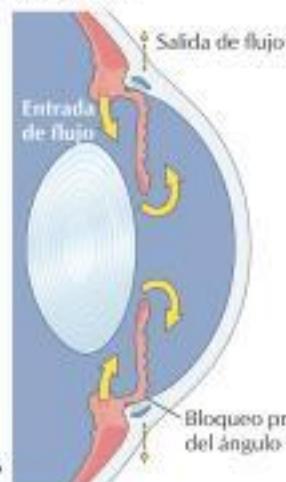
Equilibrio entre la producción acuosa y el drenaje

Bloqueo de la pupila



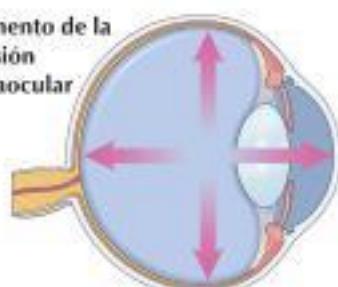
El cierre del ángulo principal puede producirse por el bloqueo de la pupila con un iris protuberante o por oclusión en la parte periférica del iris. Ambas dan lugar a un desequilibrio entre la producción acuosa y el drenaje.

Iris plateau

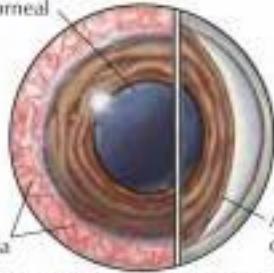


El cierre del ángulo principal puede producirse por el bloqueo de la pupila con un iris protuberante o por oclusión en la parte periférica del iris. Ambas dan lugar a un desequilibrio entre la producción acuosa y el drenaje.

Aumento de la presión intraocular

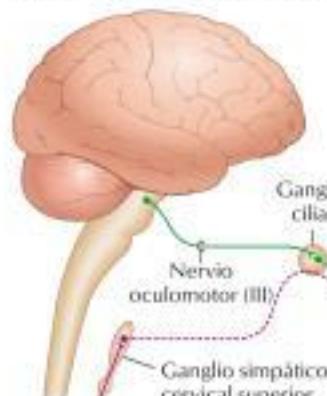


Edema corneal



El cierre agudo del ángulo da lugar a un aumento acusado de la presión intraocular acompañado de hiperemia de la conjuntiva, edema corneal y pupila semidilatada fija.

VIAS NERVIOSAS Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO



- Simpático preganglionar
- Simpático posganglionar
- Parasimpático preganglionar
- Parasimpático posganglionar

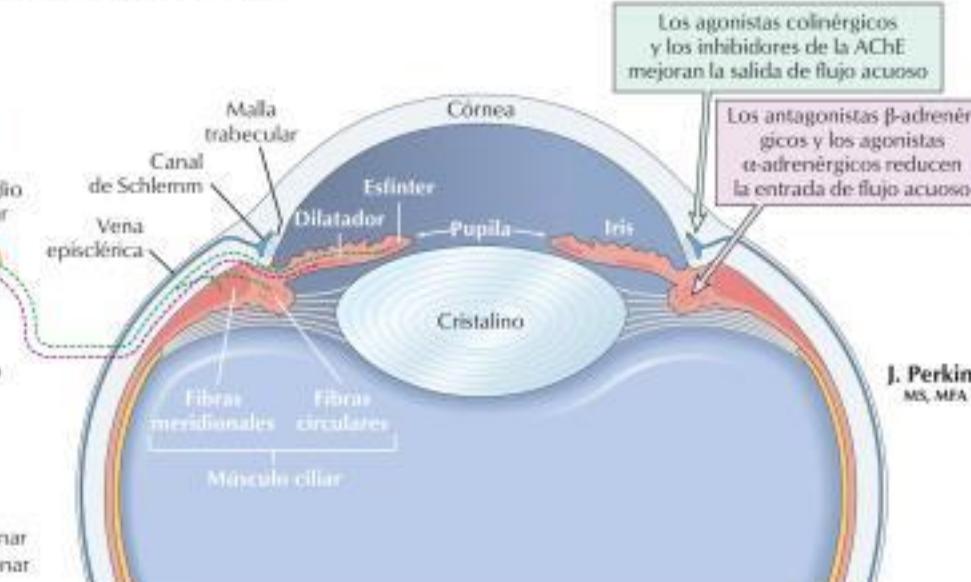
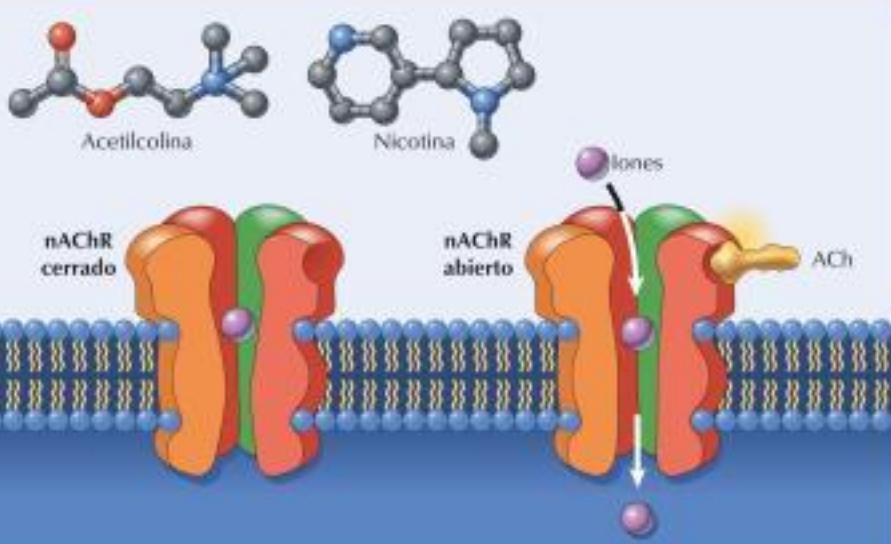
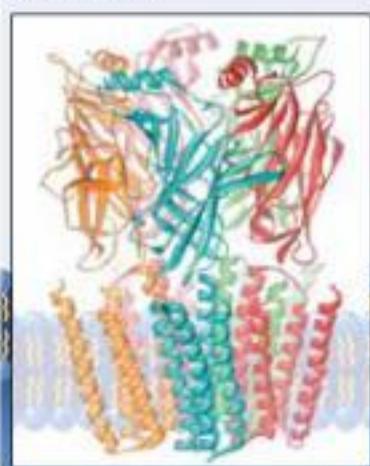


FIGURA 2-13 EJEMPLO DE TRATAMIENTO CON FÁRMACOS COLINÉRGICOS Y ADRENÉRGICOS: GLAUCOMA

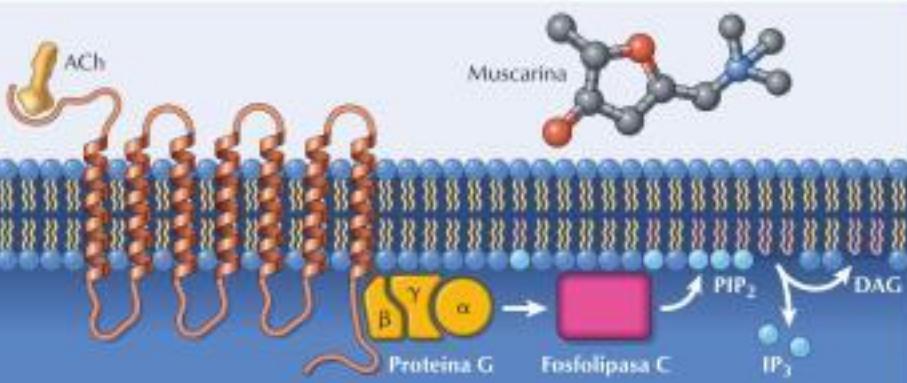
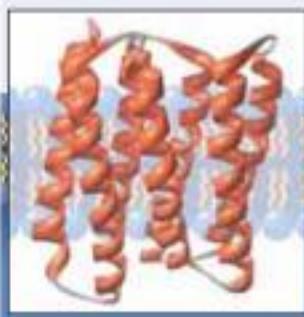
Ciertos tipos de glaucoma (presión intraocular excesiva) pueden tratarse con fármacos que modifican la actividad de los nervios simpáticos y parasimpáticos del ojo. La actividad parasimpática abre poros en la malla trabecular y favorece la salida de humor acuoso al canal de Schlemm. La actividad simpática sobre el epitelio ciliar aumenta la secreción de humor acuoso. Los agonistas colinérgicos como la pilocarpina,

que mejoran la salida del humor acuoso y los antagonistas adrenérgicos como el timolol, que reducen la entrada de humor acuoso, mejoran los síntomas del glaucoma. Se utilizan también los agonistas adrenérgicos, como la apraclonidina, que reduce la producción de humor acuoso, y también los inhibidores irreversibles de la AChE, como el ecotíofato (organofosfato).

NICOTÍNICO



MUSCARÍNICO (M1/M3)



MUSCARÍNICO (M2)

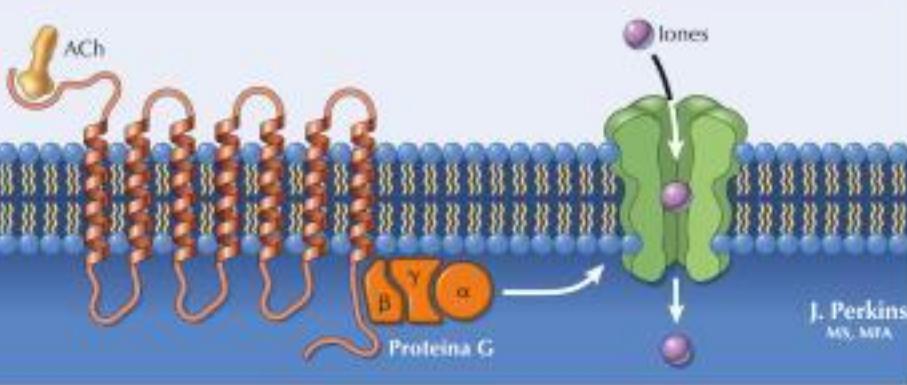
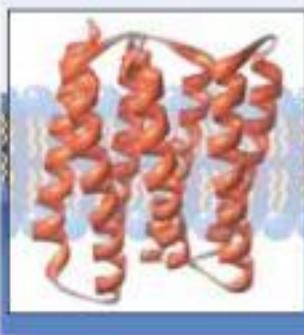


FIGURA 2-14 RECEPTORES COLINÉRGICOS

Los receptores colinérgicos se clasifican en dos tipos principales: nicotínicos (nAChR) y muscarínicos (mAChR); cada uno de ellos presenta varios subtipos. Los nAChR son canales iónicos regulados por ligandos, y los mAChR son RAPC. Los receptores se denominaron en función de las acciones selectivas de la nicotina y la muscarina (del hongo *Amanita muscaria*). Los agonistas muscarínicos mimetizan las acciones

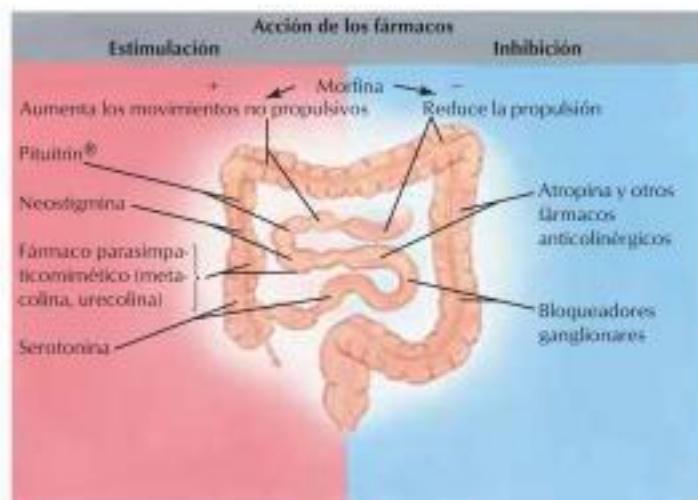
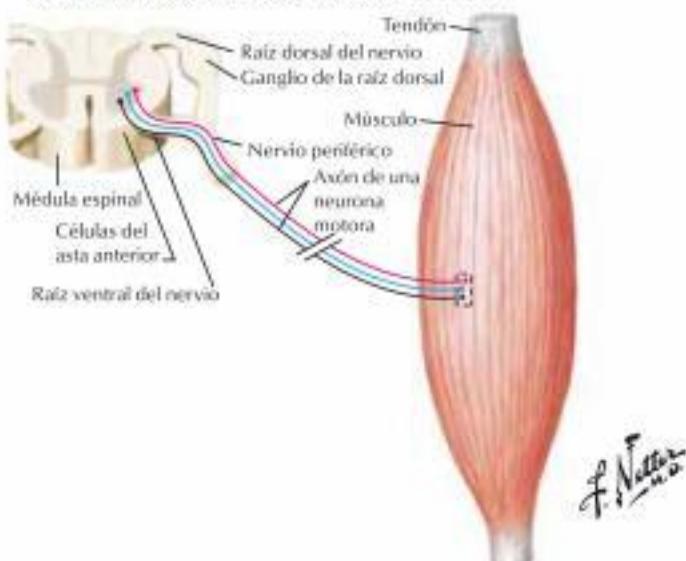
de la ACh en los mAChR posganglionares de las sinapsis de la subdivisión parásimpática del SNA; los antagonistas inhiben estas acciones. Los agonistas nicotínicos mimetizan las acciones de la ACh en los nAChR en las uniones neuromusculares de los músculos esqueléticos (SNS; descrito anteriormente); los antagonistas inhiben estas acciones.

Las pupilas en el envenenamiento**Miosis (pupilas puntiformes)**

Se observan en casos de envenenamiento con morfina y sus derivados, algunos tipos de setas, inhibidores de las acetilcolinesterasas, parasimpaticomiméticos, nicotina, hidrato de cloral, simpaticolíticos y otros compuestos.

**Midriasis (pupilas dilatadas y no reactivas)**

Se observan en el envenenamiento por barbitúricos, monóxido de carbono, alcohol metílico y otros alcoholes; ácido oxálico, cocaína, derivados de la belladonna, alcanfor, clauuro, simpaticomiméticos, parasimpaticolíticos y algunos otros compuestos.

**Unidad motora (ilustración de 3 unidades)****FIGURA 2-15 FÁRMACOS COLINÉRGICOS**

La acetilcolina se degrada rápidamente por la acción de las colinesterasas en la sangre y las AChE en la hendidura sináptica. Los inhibidores de la AChE (fármacos como la fisostigmina o los organofosforados insecticidas) aumentan la acción de la ACh al reducir su degradación en

zímatica y prolongar el tiempo que permanece en la sinapsis. Los agonistas muscarínicos como la pilocarpina amplifican las acciones parásimáticas y reducen el diámetro de la pupila (miosis), por ejemplo, disminuyen la frecuencia cardíaca, aumentan la motilidad y las secre-

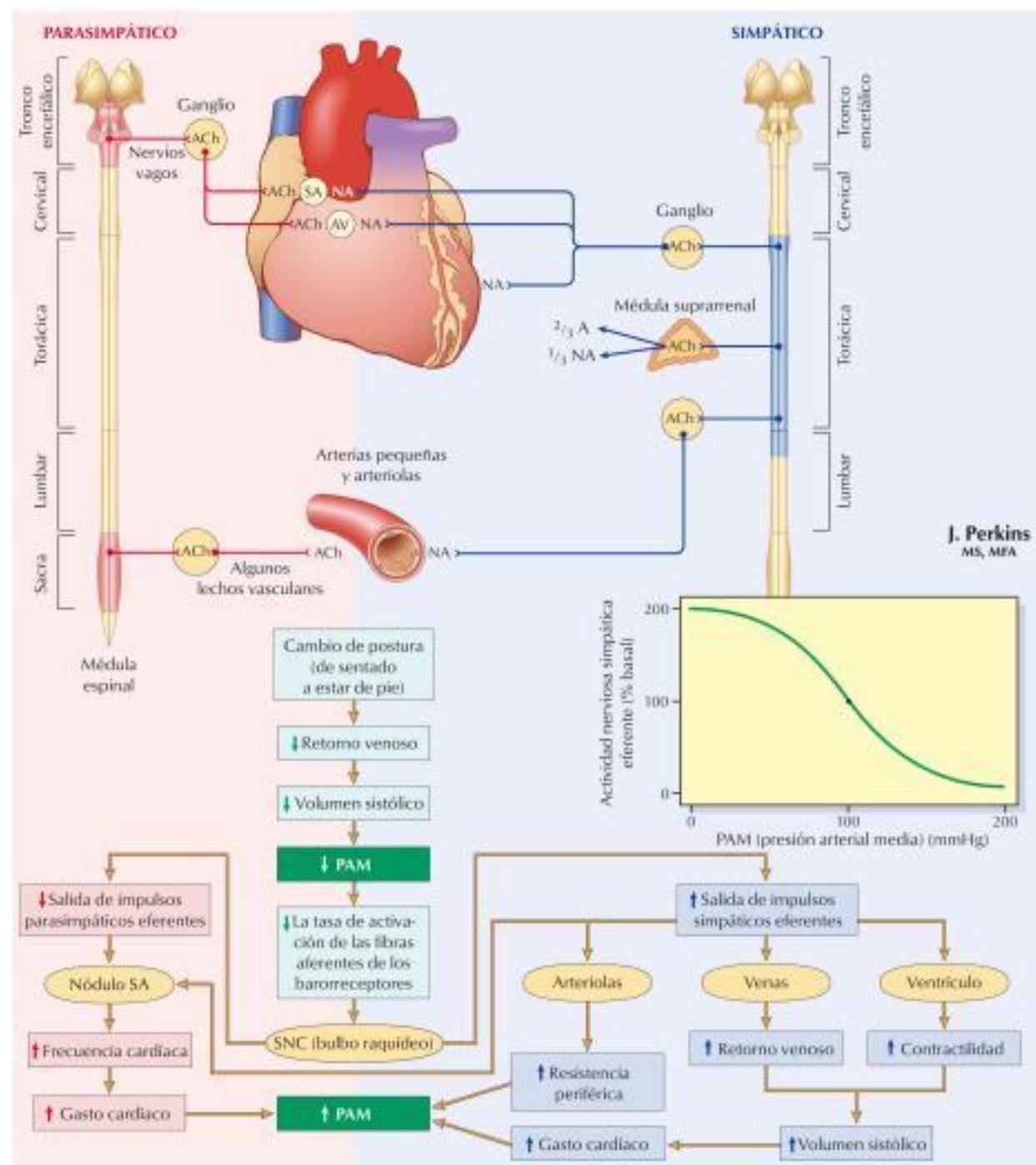
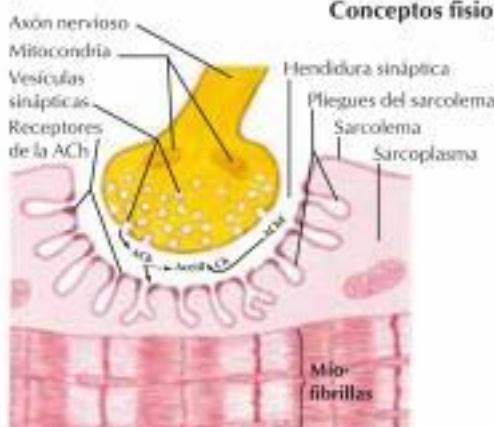
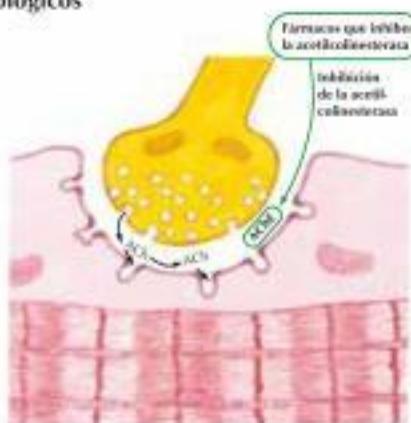


FIGURA 2-15 FÁRMACOS COLINÉRGICOS (cont.)

Miastenia gravis**Conceptos fisiopatológicos**

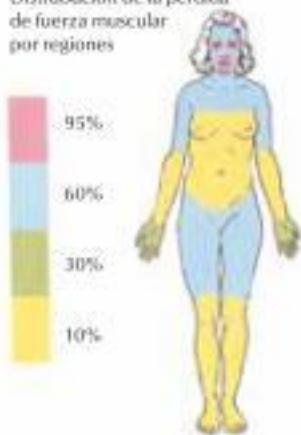
Uniones neuromusculares normales: las vesículas sinápticas que contienen acetilcolina (ACh) se forman en la terminal nerviosa. En respuesta al impulso nervioso, las vesículas vierten ACh en la hendidura sináptica. La ACh se une a los sitios del receptor en el sarcolema del músculo para iniciar la contracción muscular. La acetilcolinesterasa (AChE) hidroliza la ACh y, por lo tanto, limita su efecto y la duración de su acción.



Miastenia gravis: reducción marcada de la cantidad y longitud de los pliegues subneurales en el sarcolema indican que el defecto subyacente reside en la unión neuromuscular. Los fármacos que inhiben la acetilcolinesterasa aumentan la efectividad y duración de la acción de la ACh al retardar su destrucción mediante la AChE.

Manifestaciones clínicas

Distribución de la pérdida de fuerza muscular por regiones



El paciente con la barbilla apoyada en el pecho no puede oponer resistencia cuando el médico empuja su cabeza hacia atrás



La ptosis palpebral y la debilidad de la sonrisa son los signos precoces habituales

Mejora tras administrar cloruro de edrofonio

En los estadios iniciales el paciente puede encontrarse bien por la mañana, pero presenta diplopia y trastornos del lenguaje al avanzar la jornada

F. Netter

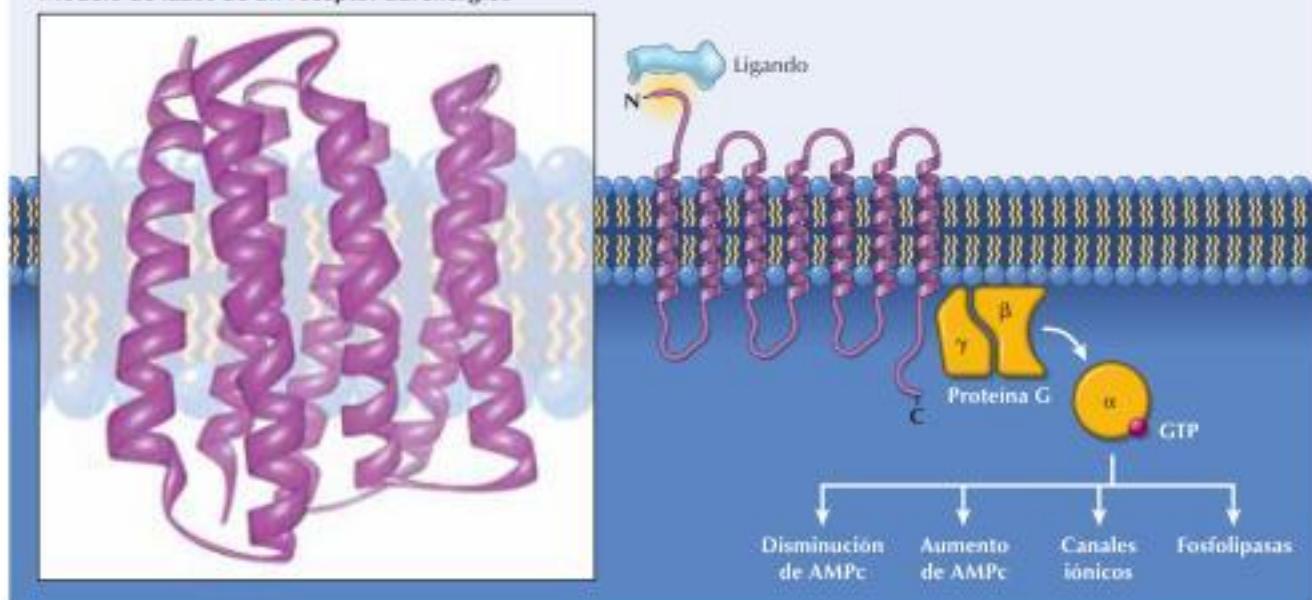


FIGURA 2-16 EJEMPLO DE TRATAMIENTO CON FÁRMACOS COLINÉRGICOS: MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis se caracteriza por la pérdida de fuerza progresiva de la musculatura esquelética. Afecta preferentemente a las mujeres y es letal si no se trata. Los síntomas están causados por un descenso en la cantidad de nAChR (70-90%) en las uniones neuromusculares inducido de manera autoinmune. En las fases tempranas de la enfermedad, los inhibidores de la AChE como el edrofonio producen una recuperación

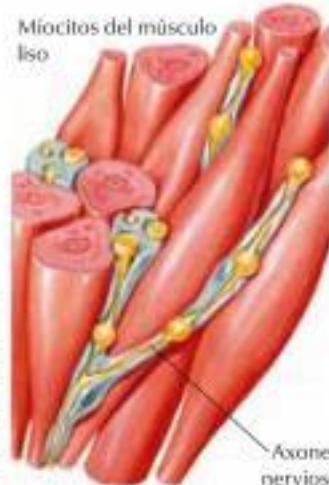
rápida de la función, que es diagnóstica y puede continuarse como tratamiento. Los efectos adversos de los inhibidores de la AChE son los que corresponden a un exceso de ACh, conocido como DUMBLES: diarrea, incontinencia urinaria, miosis, broncoconstricción, excitación (musculatura esquelética y SNC), lagrimeo, salivación y sudoración.

Modelo de lazos de un receptor adrenérgico

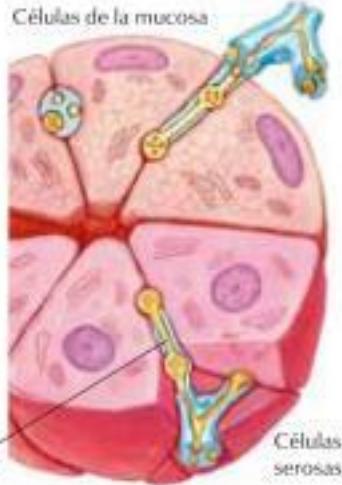


Localización de los subtipos de receptores adrenérgicos en los principales tejidos

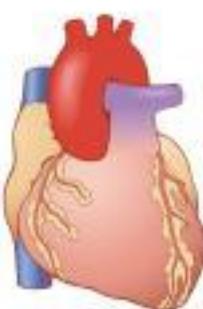
α_1 : contracción del músculo liso de la unión neuromotora



α_2 : neuronas presinápticas, tejidos postsinápticos (ocular, adiposo, intestinal, hepático, renal, endocrino) y plaquetas



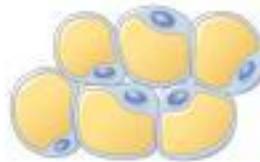
β_1 : corazón (estimulación)



β_2 : músculo liso bronquial, uterino y vascular (relajación)



β_3 : causa lipólisis en el tejido adiposo



*J. Perkins
MS, MPA*

FIGURA 2-17 RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Los receptores adrenérgicos (adrenorreceptores) se clasifican en dos tipos principales, α y β , y cada uno de ellos presenta subtipos múltiples que difieren en términos de su mecanismo de transducción de la señal (p. ej., aumento o descenso de AMPc). Todos los adrenorreceptores son RAPG con 7 dominios transmembrana: cruzan la membrana celular 7 veces (con el amino terminal del receptor en el lado extracelular) y están acoplados a una proteína con afinidad hacia los nucleótidos de guanina (proteína G). Cuando un agonista se une a un RAPG, mejora la asociación del receptor con la proteína G, que entonces activa

(p. ej., G_{α}) o inhibe (p. ej., G_{β}) una fase en la vía del segundo mensajero, tal como la adenilíl ciclase, fosfolipasa C o un canal iónico. El mismo agonista adrenérgico (p. ej., adrenalina, noradrenalina o fármaco) puede producir varios efectos dependiendo de la proteína G que se acopla en la célula. Los efectos de la activación de los receptores comprenden la contracción muscular (α_1 , α_2) y la relajación (α_2 , β_2), aumento de la frecuencia y la fuerza de contracción cardíaca (β_1) y lipólisis y termogénesis (β_3).

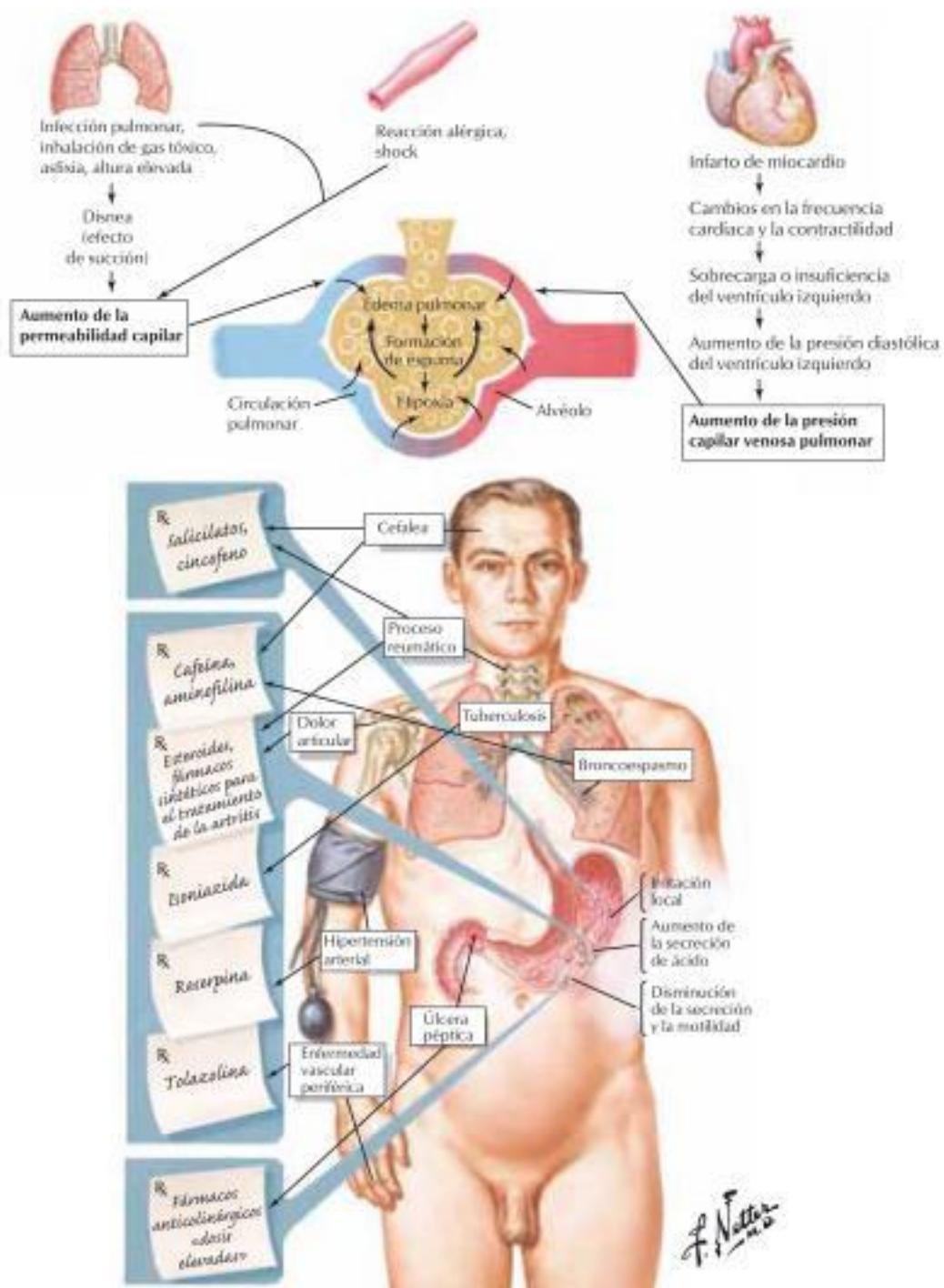


FIGURA 2-18 FÁRMACOS ADRENÉRGICOS

Los agonistas de los receptores α_1 -adrenérgicos (p. ej., la fenilefrina) permiten la vasoconstricción y la midriasis y se utilizan como descongestivos nasales y en exámenes oculares. Los agonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos (p. ej., la cloridrina) se unen a receptores presinápticos y activan un bucle de retroalimentación negativa que inhibe aún más la liberación de noradrenalina; se emplean como antihipertensivos. Los antagonistas de los receptores α_1 -adrenérgicos (p. ej., la doxazosina) se utilizan también para tratar la hipertensión arterial. Los agonistas de los receptores β_1 -adrenérgicos (p. ej., la dobutamina) aumentan

las inervación simpática del corazón y se usan como estimulantes cardíacos. Los antagonistas de los receptores β_1 (p. ej., el atenolol) atenuan la inervación simpática del corazón y tienen actividad antihipertensiva. Los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 (p. ej., el albuterol) estimulan la broncodilatación y se usan para el tratamiento del asma. Ciertos fármacos (p. ej., el isoproterenol y el labetalol) afectan a muchos tipos de receptores. Los efectos adversos comprenden vasoconstricción, vasodilatación y taquicardia.

	Simpático		Parasimpático
	Receptores α-adrenérgicos	Receptores β-adrenérgicos	Receptores colinérgicos muscarínicos
Agonistas naturales			
Noradrenalina liberada por las terminaciones nerviosas simpáticas	+++	+	-
Adrenalina (liberada por la médula suprarrenal)	+	+++	-
Acetilcolina (liberada por las terminaciones nerviosas parasimpáticas)	-	-	+++
Otros agonistas (sintéticos)	Metoxamina Fenilefrina Oximetazolina	Isoproterenol Metoxifemamina Dobutamina Albuterol Terbutalina	Muscarina Pilocarpina Carbachol
Efectos directos de los agonistas sobre:			
Corazón	-	Aumento de la frecuencia y fuerza de contracción cardíaca	Disminución de la frecuencia y fuerza de contracción cardíaca
Vasos sanguíneos	Vasoconstricción	Vasodilatación	Vasodilatación
Intestino	Disminución de la motilidad	Disminución de la motilidad	Aumento de la motilidad
Antagonistas (bloqueadores)	Fentolamina Fenoxibenzamina Doxazosina Prazosina Terazosina Alcaloides del comezuelo de centeno	Propranolol Pindolol Alprenolol Nadolol Timolol	Atropina Escopolammina Bencílato de 3-quinuclidinilo
Bloqueadores de la degradación enzimática del transmisor	Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT)		Anticolinesterasa

FIGURA 2-19 FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Las acciones que ejercen los fármacos que afectan al SNP pueden clasificarse en función de la anatomía del SNA y los receptores de los neurotransmisores que median las respuestas fisiológicas en ACh y noradrenalina. Los fármacos que mejoran el tono simpático (simpaticomiméticos como los agonistas de los receptores adrenérgicos) o que reducen el tono parasimpático (antagonistas de los receptores colinérgicos) pueden producir efectos simpáticos. Los fármacos que mejoran el

tono parasimpático o reducen el tono simpático pueden producir efectos parasimpáticos. Los fármacos que mejoran la acción de los neurotransmisores al activar los receptores son directos; los fármacos que mejoran la acción de los neurotransmisores por otros medios (p. ej., al inhibir las enzimas que degradan los neurotransmisores) son indirectos.

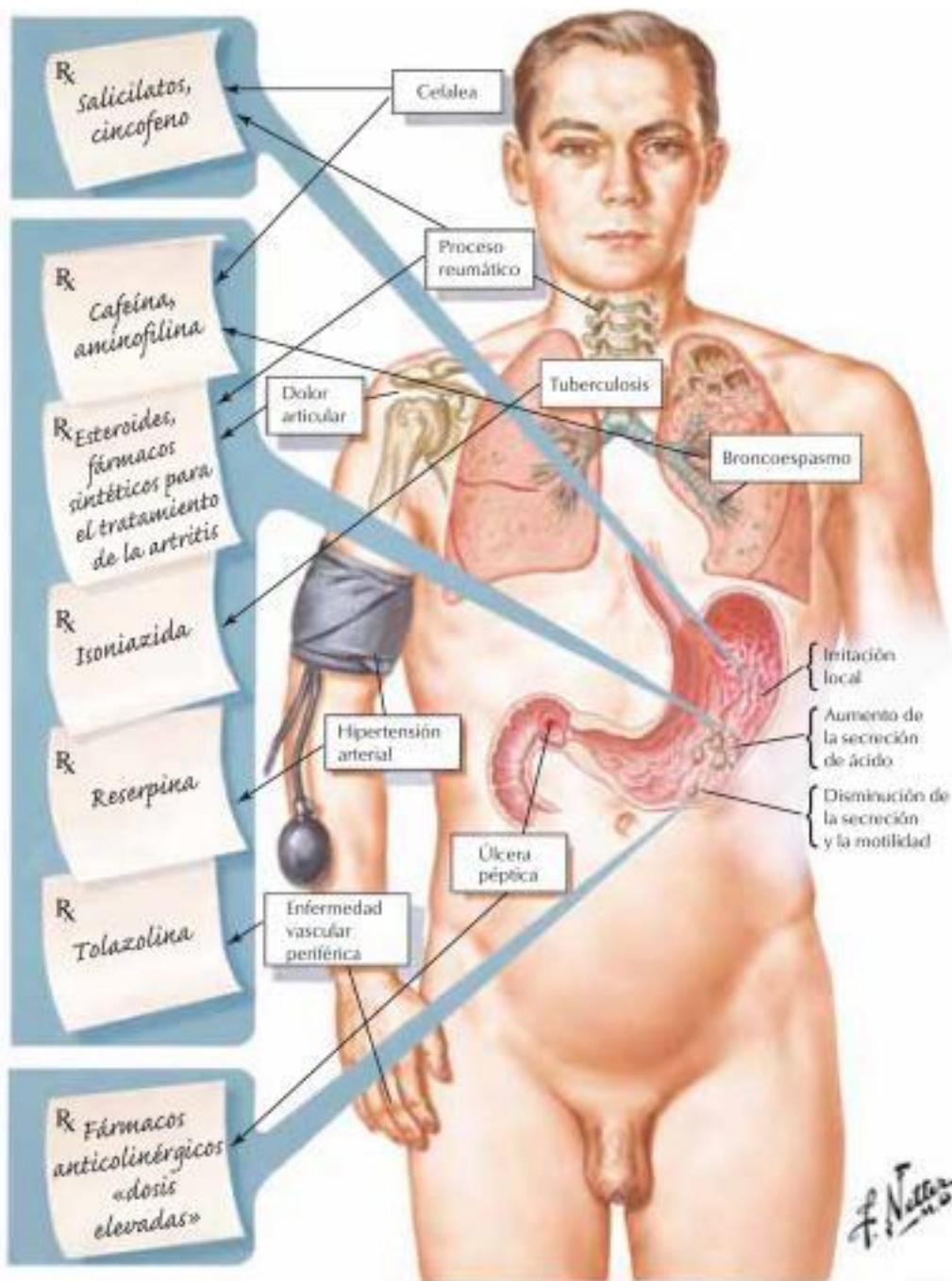
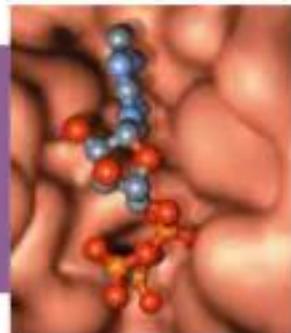


FIGURA 2-20 EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS FÁRMACOS

La estructura del SNA permite la comprensión de los otros efectos que pueden ejercer los fármacos sobre los órganos distintos a la acción farmacológica deseada. Por ejemplo, los fármacos diseñados para reducir la frecuencia cardíaca al activar los mAChR sobre el corazón activan los mAChR en todo el SNA, a menos que se identifiquen los subtipos de mAChR sobre el corazón y el fármaco los active selectivamente. Los efectos terapéuticos y adversos de un fármaco son a veces una función de los usos que se pretenden. El mismo fármaco

(p. ej., un antagonista de los mAChR) en una situación clínica puede administrarse para tratar la diarrea y producir fotosensibilidad (midriasis) como efecto adverso; en otra situación clínica, el fármaco se puede utilizar con el fin terapéutico de realizar un examen ocular, pero puede causar estreñimiento como efecto adverso. Los efectos inducidos por los fármacos son los mismos en ambos casos. Los fármacos que poseen objetivos terapéuticos diferentes también pueden compartir un mismo efecto secundario.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR



INTRODUCCIÓN

Hay algo especial y cautivador inherente a los fármacos que afectan al comportamiento o a los procesos cognitivos. Sin embargo, en muchos sentidos la farmacología de los medicamentos que tienen efectos (deseados o no deseados) sobre el SNC es similar a la farmacología de los medicamentos que afectan a los órganos del sistema periférico. La comunicación del SNC, como la transmisión de la información de los órganos periféricos, está mediada por neurotransmisores químicos que actúan en los sitios de los receptores. Por consiguiente, desde el punto de vista molecular, los mecanismos de acción fundamentales de los fármacos que afectan al SNC difieren poco de los de los fármacos que actúan sobre el SNP. En el SNC (cerebro y médula espinal), así como en el SNP, existen vías de neurotransmisores, aunque se han identificado más neurotransmisores del SNC que del SNP, y los aminoácidos transmisores y los péptidos desempeñan un papel más predominante en el SNC que en el SNP. Como en el SNA, el SNC está compuesto de sistemas de neurotransmisores opuestos. Los neurotransmisores activadores son los aminoácidos glutamato (Glu) y aspartato (Asp); los neurotransmisores inhibidores son el GABA y la glicina (Gly).

A menudo es difícil de determinar la etiología de los trastornos funcionales del SNC. Las influencias psicosociales son importantes en muchos trastornos, por lo que los pacientes se

tratan de manera óptima mediante una combinación de intervenciones farmacoterapéuticas y psicosociales. El tratamiento farmacológico de estos trastornos se desarrolló en parte de manera fortuita y, más recientemente, como resultado de los esfuerzos dirigidos al descubrimiento de nuevos fármacos. Muchos trastornos del SNC no se tratan perfectamente con la medicación que existe en la actualidad, y los hallazgos de las investigaciones proporcionan continuamente avances prometedores para nuevos fármacos.

Cada vez se conoce más sobre los trastornos en sí mismos. Por ejemplo, en la actualidad se admite que los estados clínicos de depresión y ansiedad son distintos desde el punto de vista bioquímico de los sentimientos de tristeza o temor que se experimentan normalmente. En la actualidad se sabe que la esquizofrenia está compuesta de síntomas positivos y negativos. El dolor se considera que está compuesto de facetas múltiples. La atrofia neuronal está implicada en enfermedades en las que no se sospechaba anteriormente.

Los fármacos dirigidos a los trastornos del SNC, como los que tratan enfermedades que afectan al SNP, aunque los primeros de forma más extendida, en ocasiones son objeto de consumo adictivo. Este consumo adictivo puede afectar de manera negativa a la disponibilidad de estos fármacos (como los opioides para el alivio de dolores intensos) para los pacientes que los requieren.

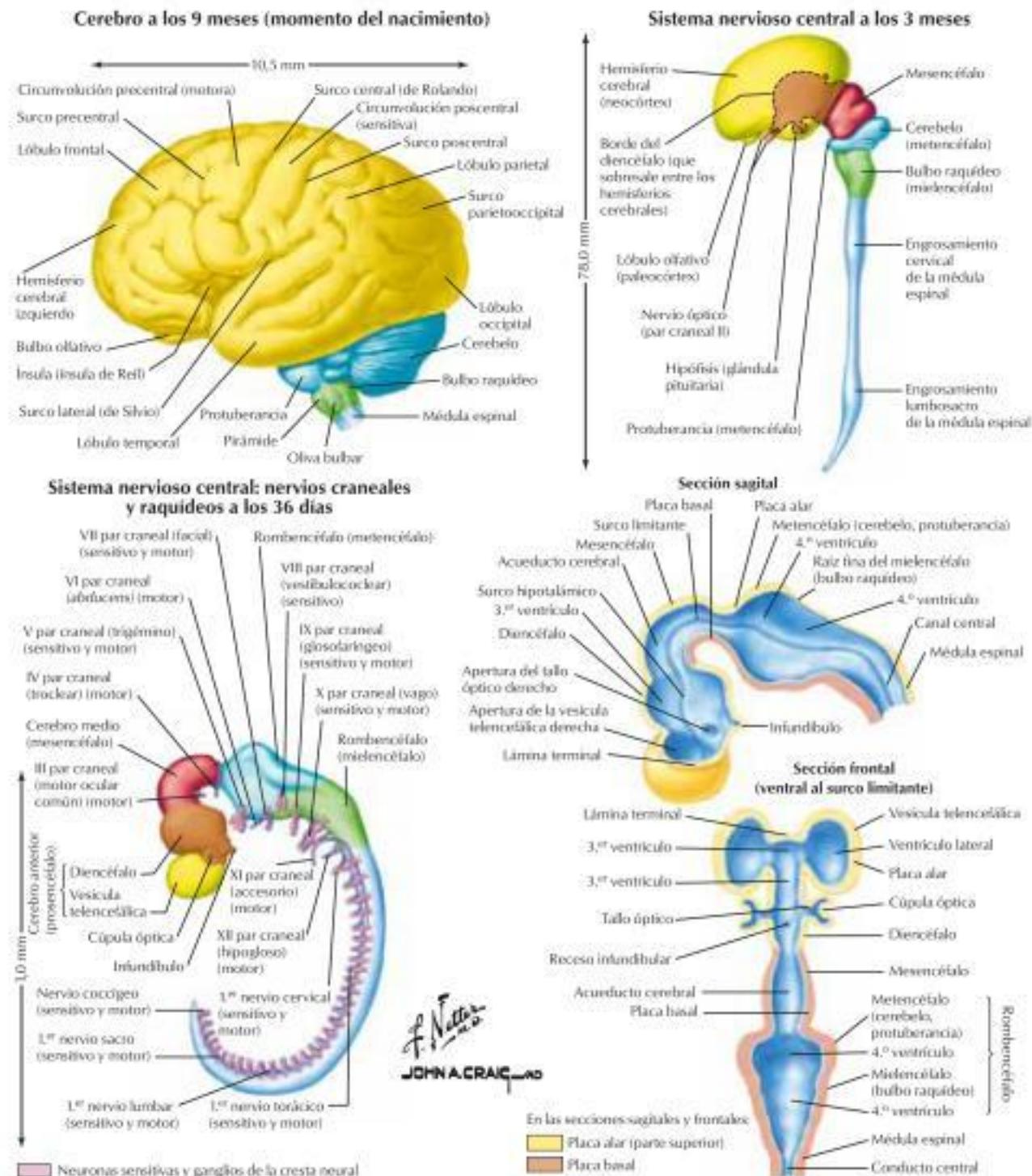


FIGURA 3-1 DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso, que se desarrolla a partir del ectodermo, empieza con la formación del disco embrionario. El tubo neural desarrolla prominencias, plegamientos y hendiduras que forman las estructuras y ventrículos del cerebro completamente desarrollado. A los 28 días de gestación, aproximadamente, aparecen 3 plegamientos principales: cerebro anterior (prosencéfalo), cerebro medio (mesencéfalo) y rombencéfalo (metencéfalo). Aproximadamente en el día 36 la porción posterior (caudal) del cerebro anterior evoluciona hacia el diencefalo, y la parte anterior evoluciona hacia el telencéfalo (los hemisferios cerebrales provisiores).

La corteza cerebral tiene una forma específica a los 6 meses aproximadamente, aunque no es hasta 3 meses antes del parto cuando se desarrollan los surcos y las circunvoluciones. Al cerebro en desarrollo le afectan los daños causados por sustancias químicas como los fármacos, especialmente en el primer trimestre. Varios neurotransmisores y hormonas del crecimiento tienen una importancia crítica en el desarrollo de la función normal del SNC y en el restablecimiento de la función tras las lesiones. Existen investigaciones en curso con el objetivo de identificar estas sustancias y diseñar fármacos que faciliten o potencien su acción.

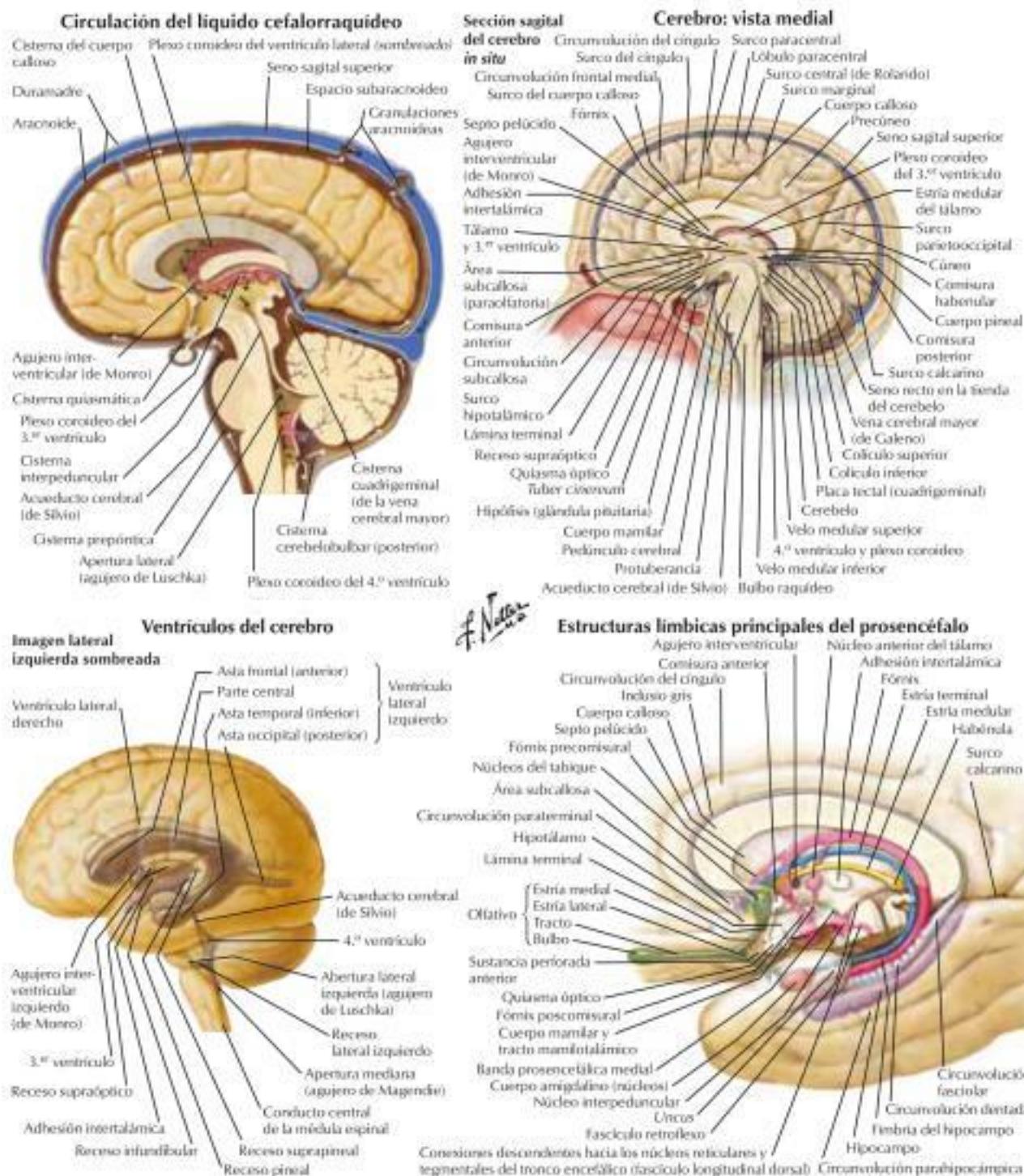


FIGURA 3-2 ANATOMÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

Los hemisferios cerebrales están separados mediante una fisura y una hoz del cerebro, y se conectan mediante comisuras y otras estructuras. La superficie del cerebro medial revela estructuras complejas y muy organizadas de los hemisferios. La médula espinal y el cerebro (es decir, el SNC) se fusionan en el tronco encefálico. La principal conexión entre los dos hemisferios es el cuerpo caloso. Los sitios importantes para el efecto de los fármacos en el SNC se encuentran en el sistema límbico, y comunican estructuras que participan en el olfato, la memoria y las emociones. Las cuatro cavidades que se comunican en el cerebro

(ventrículos) contienen LCR, que se produce en los plexos coroideos. La circulación de LCR—desde los ventrículos al conducto central de la médula espinal y que se drena a los senos venosos—proporciona protección frente a los traumatismos y una vía para comunicarse químicamente. Las estructuras responden a las sustancias que se encuentran en la circulación (p. ej., neurotransmisores, neurolépticos, hormonas), como se manifiesta de manera obvia al introducir sustancias en el LCR. La acción central de un fármaco se estudia mediante la inyección directa en el interior de los ventrículos.

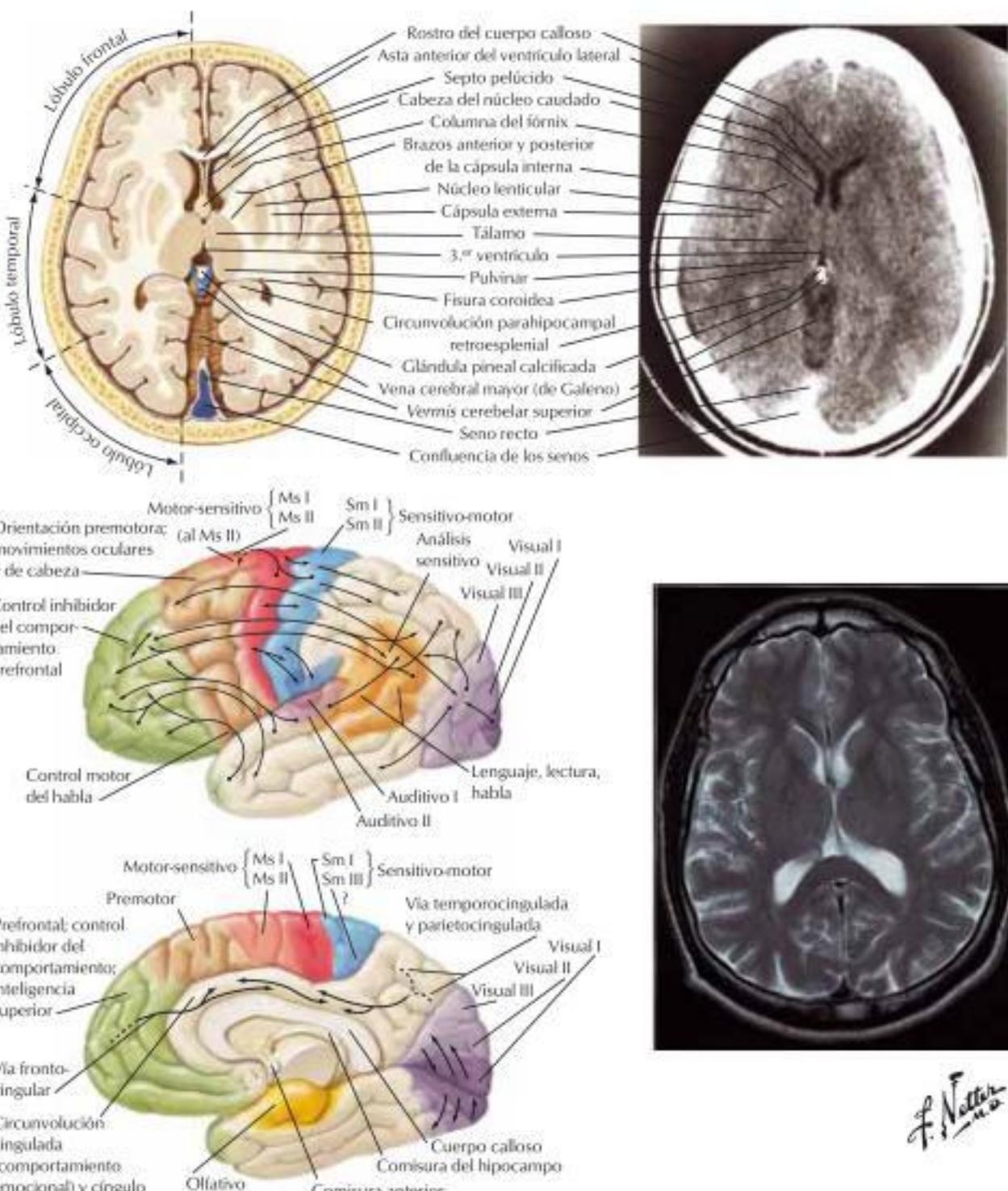


FIGURA 3-3 IMÁGENES Y CORRELACIÓN FUNCIONAL DE LAS ESTRUCTURAS CEREBRALES

Algunas funciones están asociadas estrechamente con ciertas regiones, aunque la mayoría de las funciones cerebrales comprenden una interacción coordinada entre muchas estructuras cerebrales y cada porción del cerebro está conectada casi a todas las otras porciones. Por ejemplo, las regiones somatosensitivas (motoras-sensitivas y sensorimotoras) de los lóbulos frontales y parietales y de la corteza premotora del lóbulo prefrontal participan en la iniciación, activación y realización de la actividad motora y la recepción de sensaciones primarias.

Las interconexiones entre los lóbulos parietal (integración e interpretación de la información sensitiva), temporal (recepción e interpretación de la información auditiva) y occipital (visión) proporcionan un sistema organizado e integrado. La corteza prefrontal está asociada a las funciones mentales superiores. Las vías de asociación proporcionan comunicación organizada adicional mediante las conexiones intrahemisféricas e interhemisféricas.

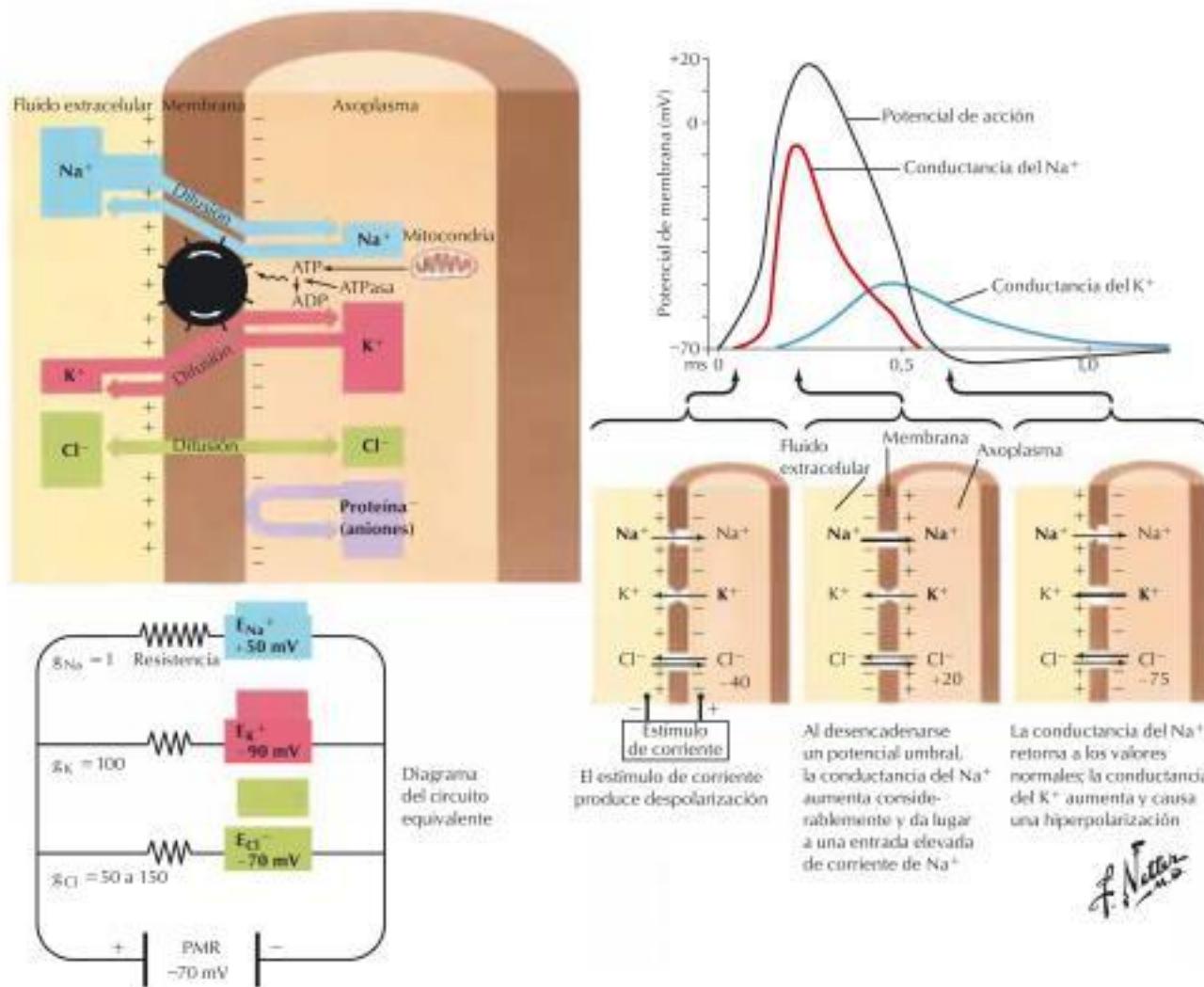


FIGURA 3-4 POTENCIAL DE MEMBRANA EN REPOSO Y POTENCIAL DE ACCIÓN

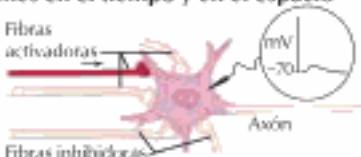
El SNC comprende muchos tipos de neuronas. En general, las neuronas mielinicas conducen los impulsos más rápidamente que las amielinicas. La magnitud de la diferencia en el potencial eléctrico a través de la membrana neuronal en reposo, denominado *potencial de la membrana en reposo*, depende de las concentraciones relativas de Na^+ y Cl^- intracelulares y extracelulares (mayores en el exterior) y K^+ (mayor en el interior). El potencial eléctrico citoplasmático es más negativo que el fluido extracelular en -70 mV aproximadamente. La diferencia

de potencial se mantiene en parte mediante un mecanismo de intercambio de Na^+/K^+ por transporte activo (bomba de iones). Si la membrana se despolariza a partir de su potencial en reposo a -40 mV aproximadamente (potencial umbral), se desarrolla un potencial de acción: el potencial de membrana continúa aumentando hasta $+20$ a $+30 \text{ mV}$ aproximadamente, y entonces vuelve al nivel de reposo, aproximadamente en 1 ms . La frecuencia de activación de una neurona es un mecanismo mediante el que la información se codifica en el SNC.

Suma de activaciones e inhibiciones en el tiempo y en el espacio



A. Estado en reposo: célula motora nerviosa en la que terminan los botones sinápticos de fibras nerviosas activadoras e inhibitorias.



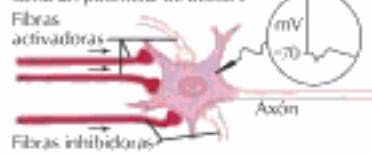
B. Despolarización parcial: el impulso de una fibra activadora ha producido una despolarización parcial (inferior al potencial umbral) de una neurona motora.



C. Adición de las activaciones en el tiempo: una serie de impulsos juntos en una fibra activadora producen una despolarización superior al potencial umbral que desencadena un potencial de acción.

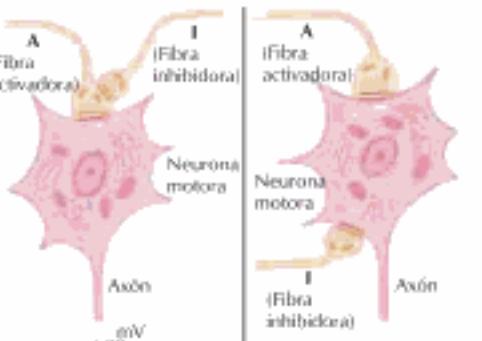


D. Adición de las activaciones en el espacio: los impulsos de dos fibras activadoras producen dos despolarizaciones sinápticas, que juntas logran el potencial umbral que desencadena el potencial de acción.



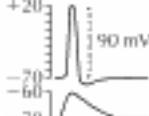
E. (cont.) Adición de activaciones en el espacio e inhibición: los impulsos procedentes de dos fibras activadoras llegan a la neurona motora, pero los impulsos de la fibra inhibitoria impiden que la despolarización alcance el potencial umbral.

E. (cont.): la neurona motora recibe impulsos activadores que se suman y alcanzan el potencial umbral, a pesar de la existencia de un impulso inhibitorio simultáneo; la adición de estímulos inhibitorios podría llegar a impedir el potencial de acción.



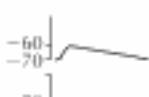
A. Solamente A desencadena un potencial
Pico de 90 mV en la terminación A

PPSA en una neurona motora



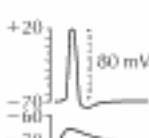
B. Solamente I desencadena un potencial
Despolarización parcial de larga duración en la terminación A

No existe respuesta en la neurona motora

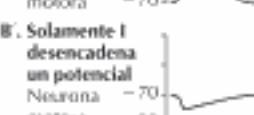


C. I desencadena un potencial antes que A
La despolarización parcial de la terminación A reduce el pico a 80 mV, y así libera menos neurotransmisores

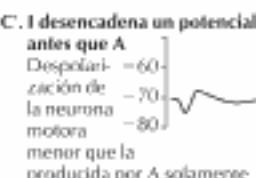
PPSA menor en la neurona motora



A'. Solamente A desencadena un potencial PPSA en la neurona motora



B'. Solamente I desencadena un potencial
Neurona motora hiperpolarizada



C. I desencadena un potencial antes que A
Despolarización de la neurona motora menor que la producida por A solamente

F. Netter

FIGURA 3-5 POTENCIALES POSTSINÁPTICOS ACTIVADORES E INHIBIDORES

La activación sináptica puede activar o bien inhibir una célula postsináptica. Durante la transmisión química en la sinapsis, los neurotransmisores varían la permeabilidad a los iones de la membrana postsináptica. Por ejemplo, el aumento de permeabilidad al Na^+ produce una activación, y un aumento de permeabilidad al K^+ y al Cl^- produce una inhibición. Estos se manifiestan como una variación que despolariza el potencial transmembrana (PPSA) y el último se manifiesta como una variación que hipopolariza (PPSI). Cada neurona recibe estímulos de

muchas otras neuronas, así que el potencial de membrana es la influencia neta de PPSA y PPSI. Los neurotransmisores activadores como el Glu y el Asp producen PPSA; los neurotransmisores inhibidores como el GABA y la Gly producen PPSI. Los fármacos que favorecen la acción del Glu o el Asp (o favorecen los PPSA de otro modo) (p. ej., dosis bajas de nicotina) poseen efectos activadores en el SNC; los fármacos que favorecen la acción del GABA o la Gly (o favorecen los PPSI de otro modo) (p. ej., diazepam) poseen efectos inhibidores sobre el SNC.

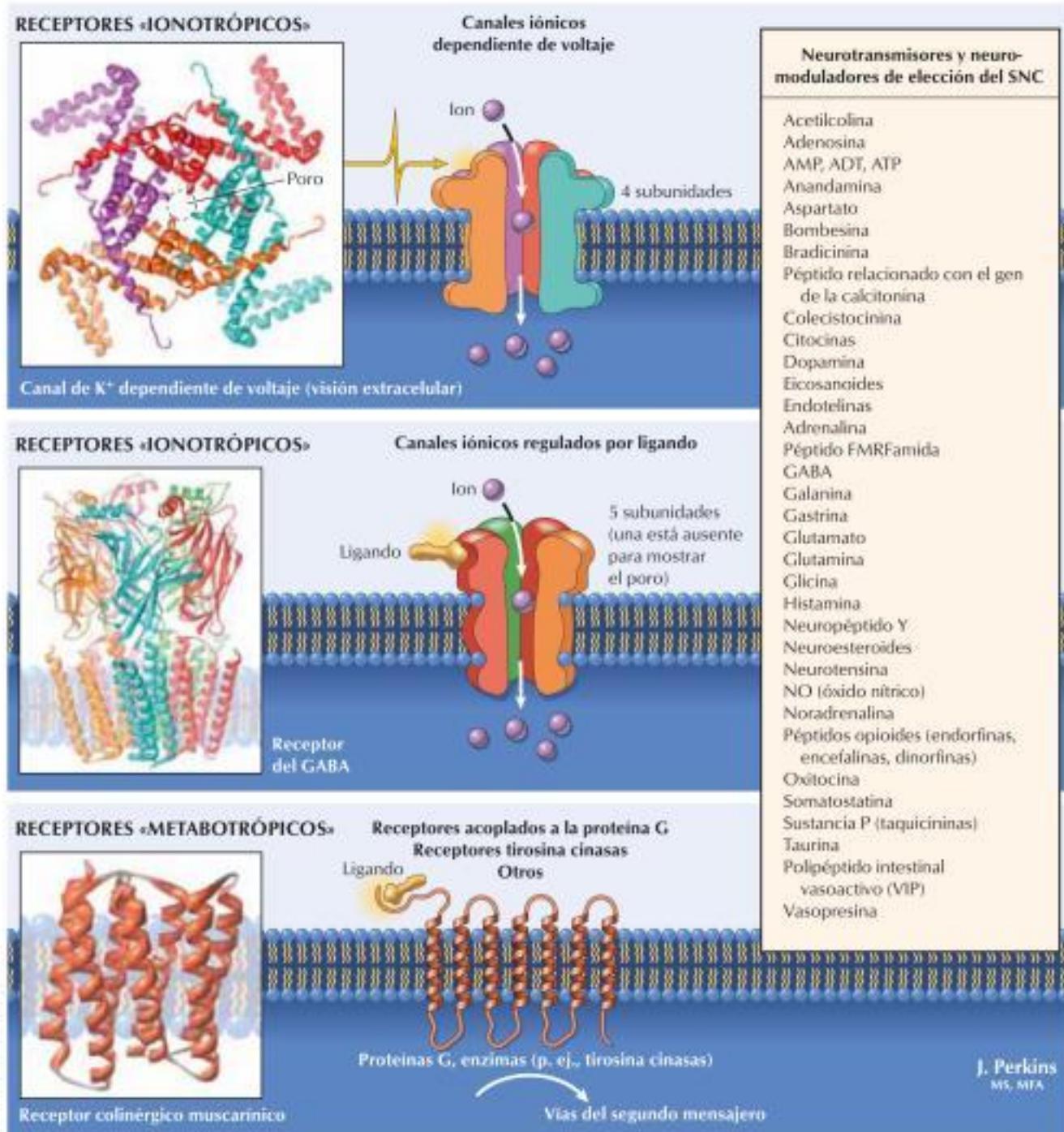
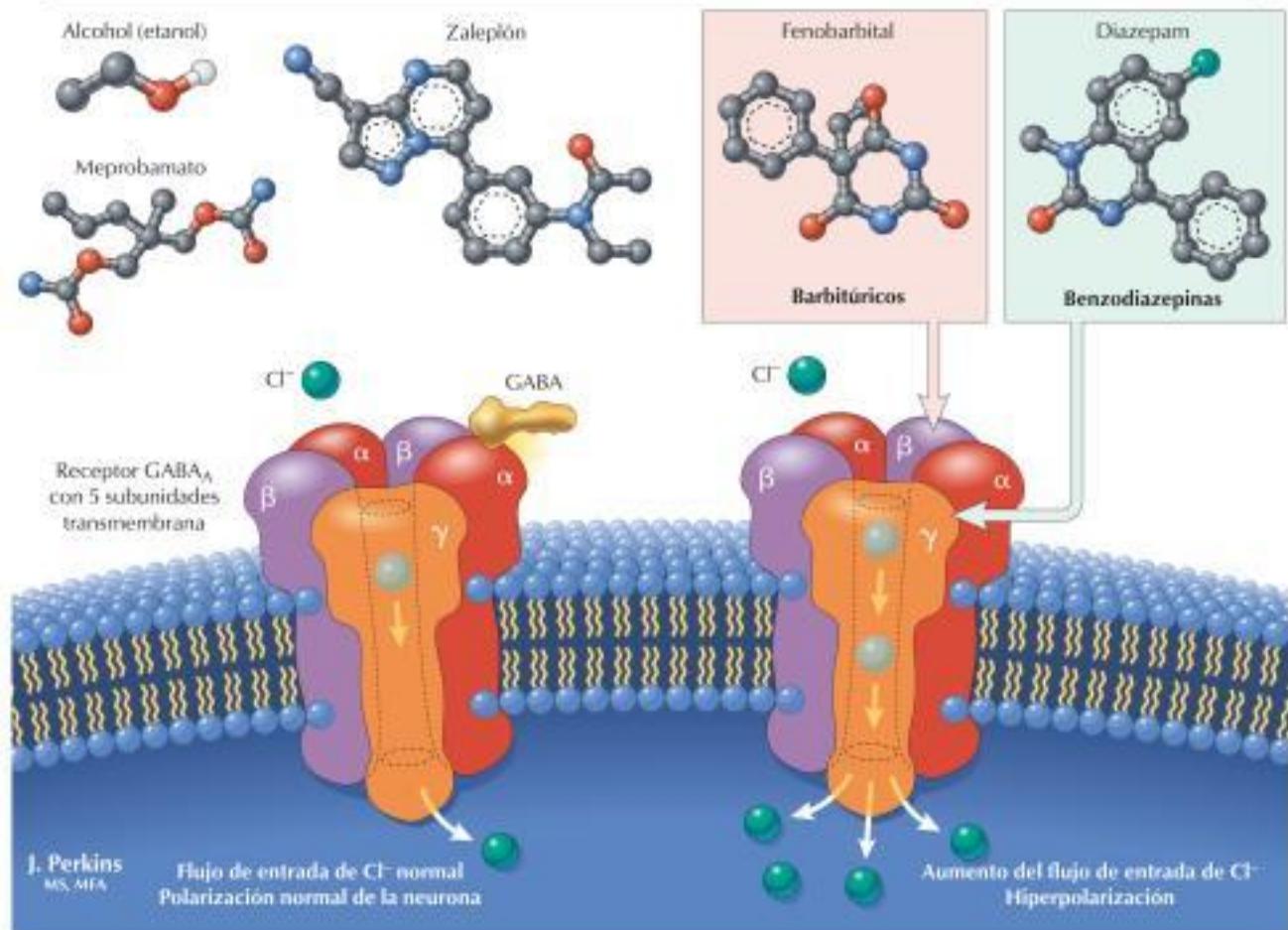


FIGURA 3-6 NEUROTRANSMISORES, RECEPTORES Y DIANAS FARMACOLÓGICAS DEL SNC

Varias sustancias en el SNC modularn las acciones de los neurotransmisores. La ACh y la noradrenalina (NA), que predominan en el SNP, funcionan tambié en el SNC. La dopamina y la 5-HT (serotonina)—que predominan en el SNC—y los péptidos, como las endorfinas, son importantes en el funcionamiento del SNC. Los mecanismos de transducción de la acción de los neurotransmisores son similares a los del SNP: los tipos ionotrópicos comprenden los canales iónicos dependientes de voltaje (que responden a cambios en el potencial de membrana) y los canales iónicos regulados por ligando (alteran la permeabilidad de

la membrana en respuesta a ligandos como los neurotransmisores o los fármacos). Los tipos metabotrópicos comprenden RAPG e implican a las vías de segundos mensajeros (afectan a canales iónicos o reacciones bioquímicas). Los fármacos intervienen en varios lugares a lo largo de las vías neuronales, que comprenden la síntesis de neurotransmisores, el almacenamiento y la liberación; la activación e inhibición de receptores; la modulación del metabolismo o recaptación de neurotransmisores en el interior de la sinapsis, y los efectos directos sobre la vía del segundo mensajero.

Sedantes e hipnóticos seleccionados					
Clase	Fármaco	Clase	Fármaco	Clase	Fármaco
Alcoholes	Etanol Hidrato de cloral	Benzodiazepinas	Alprazolam Clordiazepóxido Clorazepato Diazepam Flurazepam Lorazepam Oxazepam Prazepam Temazepam Triazolam	Carbamatos	Meprobamato
Barbitúricos	Amobarbital Aprobarbital Mefobarbital Pentobarbital Fenobarbital Secobarbital Tiopental	Otros	Buspirona Zaleplón Zolpidem		

FIGURA 3-7 COMPLEJO RECEPTOR GABA_A Y FÁRMACOS SEDANTES E HIPNÓTICOS

Muchos depresores del SNC, que comprenden alcoholes, barbitúricos, benzodiazepinas y carbamatos, producen sedación (reducción de la ansiedad) e hipnosis (inducción del sueño). Los sedantes e hipnóticos presentan una diversidad química considerable, aunque comparten la habilidad para modular el flujo de entrada de Cl⁻ mediante la interacción con un complejo canal de Cl⁻ del receptor del GABA_A, una glucoproteína oligomérica heterogénea que comprende 5 o más subunidades transmembrana. La variedad de combinaciones entre las subunidades da lugar a muchos subtipos de receptores. El GABA

aumenta el flujo de entrada de Cl⁻ al unirse a las subunidades α y β. El flujo de entrada de Cl⁻ hiperpolariza la neurona y hace que sea menos probable desencadenar un potencial de acción en respuesta a un estímulo (PPSA). Los barbitúricos deprimen la actividad neuronal al facilitar y prolongar los efectos inhibidores del GABA y la Cl⁻ mediante la interacción con los sitios del canal de Cl⁻ y al aumentar la duración de apertura del canal mediada por el GABA. Las benzodiazepinas (v. fig. 3-9) se unen a sitios específicos del complejo receptor y aumentan la frecuencia de apertura del canal mediada por el GABA.

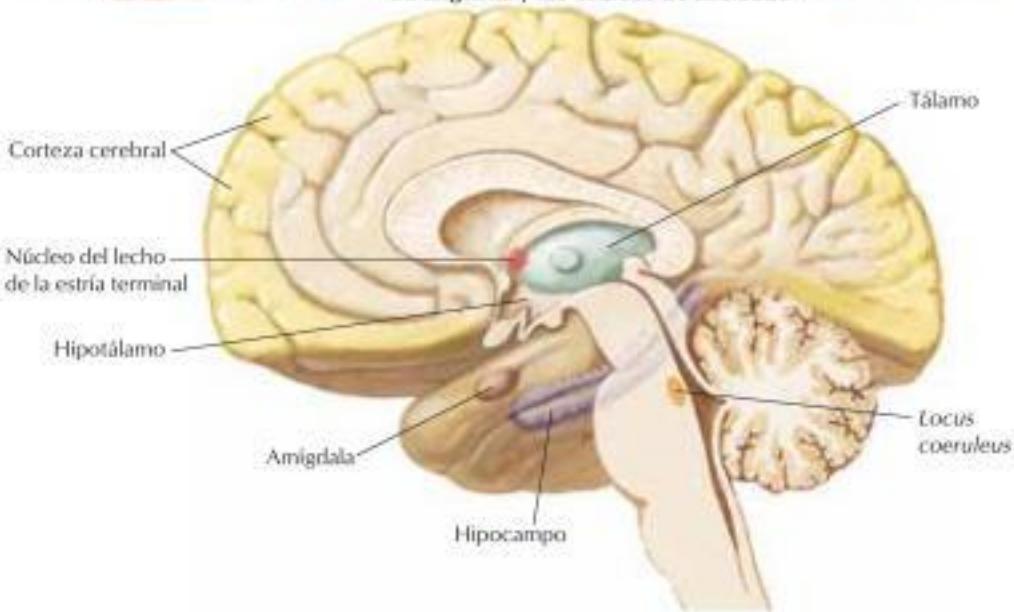
Estado de ansiedad

«Doctor, me siento angustiada, pero no sé por qué. Estoy angustiada y no tengo razón para estarlo; sin embargo, lo estoy.»

**Trastorno de angustia**

Los síntomas somáticos, como la presión en el pecho o la dificultad para respirar, son los rasgos distintivos de los ataques de angustia.

Los pacientes con frecuencia no perciben que tienen ansiedad y experimentan una sensación muy real de muerte inminente. Es fácil comprender por qué acuden a los servicios de emergencias.

**Regiones cerebrales asociadas con los trastornos de angustia y los estados de ansiedad**

*J. Nettie
C. Machado
J. Perkins
MS, MFA*

FIGURA 3-8 ESTADOS CLÍNICOS DE LA ANSIEDAD

El hecho de experimentar ansiedad es normal. Sin embargo, un *estado clínico de ansiedad* es una tensión o temor muy desproporcionado hacia un estímulo real o percibido. La fuente causante de la ansiedad puede no ser obvia y de hecho puede no ser externa; se sostienen como hipótesis un defecto bioquímico subyacente y la predisposición genética. Los estados clínicos de ansiedad, ya sean crónicos o en forma de crisis de angustia, a menudo producen síntomas somáticos, que dificultan el funcionamiento normal y afectan de manera negativa a la calidad de vida. Los trastornos son dos veces más frecuentes (po-

siblemente se dan a conocer con más frecuencia) en mujeres que en hombres. La edad de inicio es generalmente entre los 20 y los 30 años. Los factores endógenos y externos contribuyen de igual modo a la susceptibilidad y a la expresión del problema clínico. Los trastornos de ansiedad comunes en adultos comprenden el trastorno de ansiedad generalizado, la fobia social, el TOC, el trastorno de angustia y el síndrome de estrés postraumático. Los fármacos que tratan los trastornos de la ansiedad o ansiolíticos comprenden las benzodiazepinas y la buspirona.

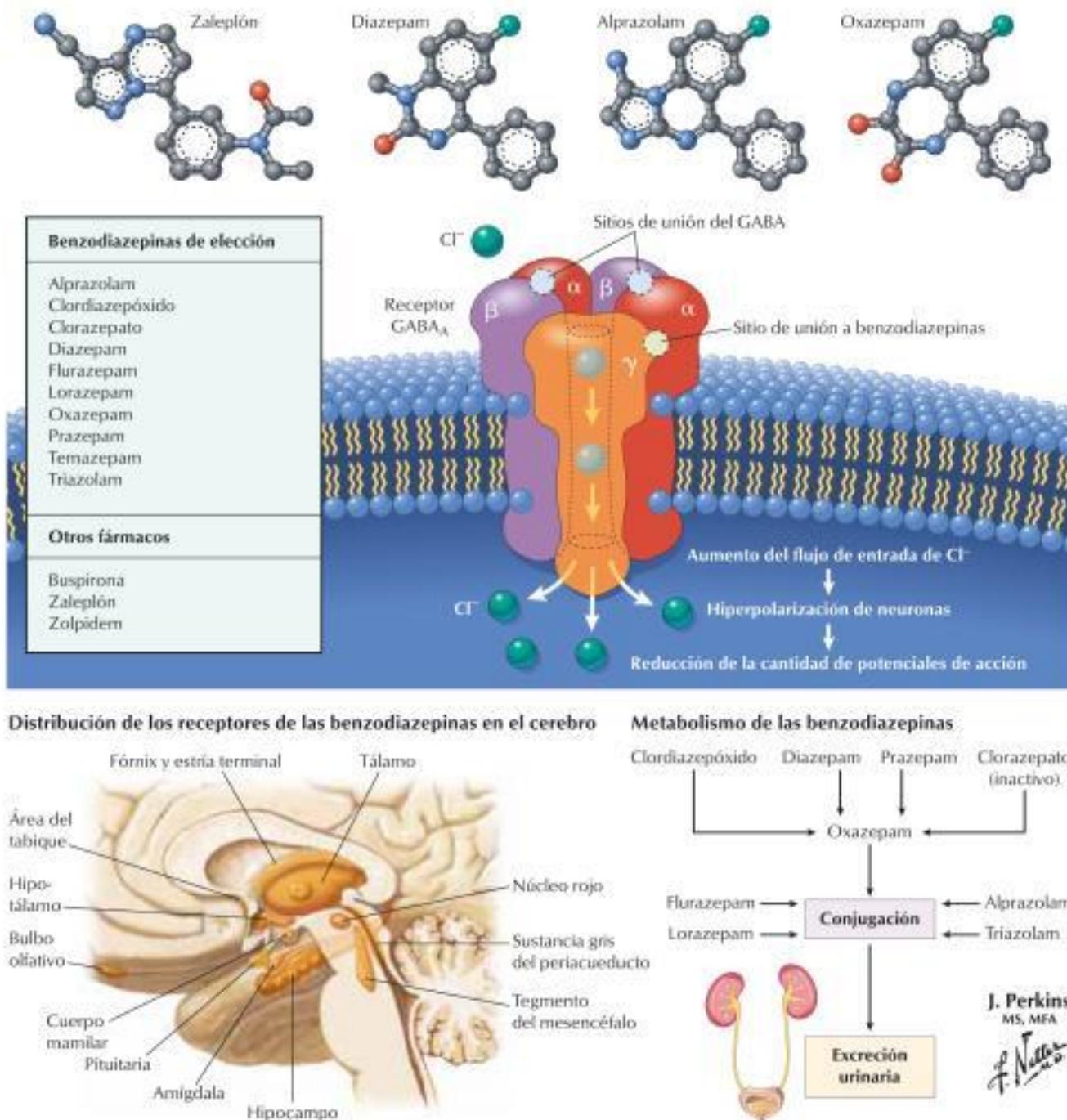
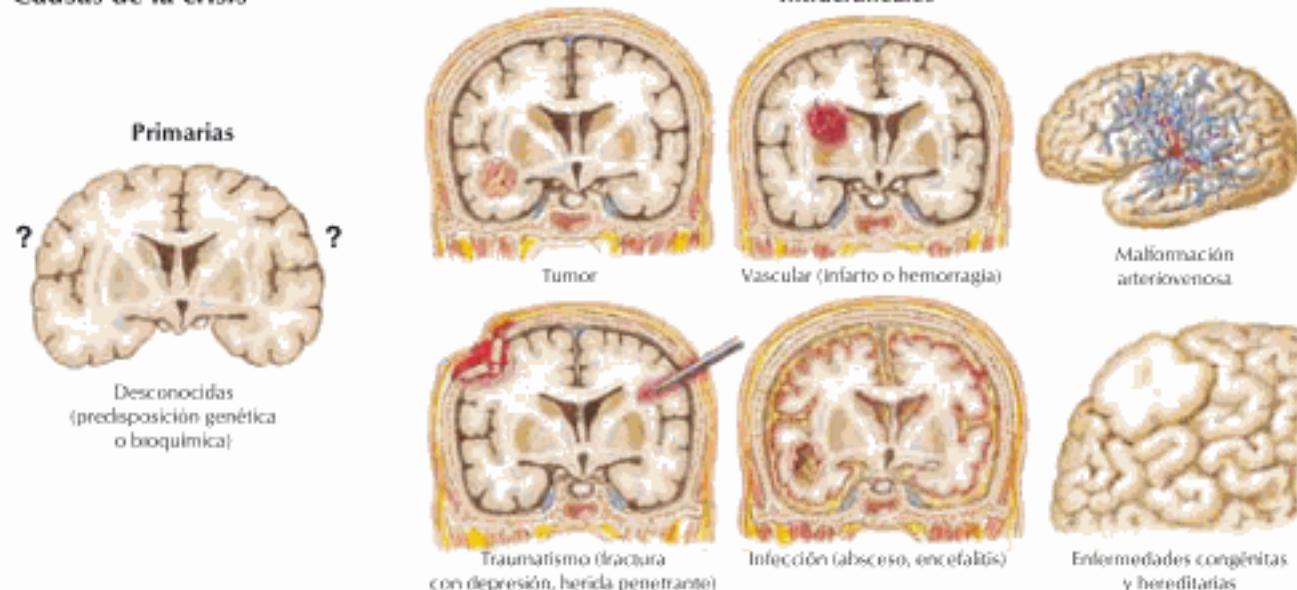


FIGURA 3-9 ANSIOLÍTICOS

Las dos categorías principales de ansiolíticos son las benzodiazepinas y otros fármacos (p. ej., buspirona, zolpídem, zaleplón). La subclasiificación de las benzodiazepinas se basa en la rapidez del inicio de su acción o la duración de ésta, el metabolismo y los efectos adversos. Las benzodiazepinas cruzan la barrera hematoencefálica y se unen a receptores específicos del complejo GABA_A; estos receptores se encuentran en muchas áreas del cerebro. Los fármacos no se unen al mismo sitio que el GABA, pero potencian la acción del GABA. Las benzodiazepinas son más inocuas que los barbitúricos (que han quedado obsoletos); los

efectos adversos comprenden la dependencia, la ataxia y la somnolencia. El diazepam, el clordiazepóxido, el prazepam y el profármaco clorazepato experimentan metabolismo hepático generando el compuesto intermedio oxazepam. El alprazolam, el flurazepam, el lorazepam y el triazolam se conjugan directamente antes de su excreción. El zolpídem y el zaleplón se asemejan farmacológicamente a las benzodiazepinas, pero difieren químicamente. La buspirona (una azapirona) actúa sobre los receptores 5-HT_{1A}. Estos últimos fármacos poseen menos efectos adversos y un potencial menor para generar conductas adictivas.

Causas de la crisis

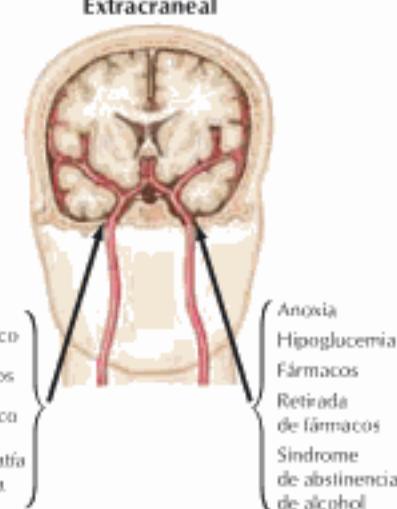


Fármacos para el tratamiento de:	Mecanismo de acción
Crisis tóxicos-clínicos y crisis parciales	
Carbamazepina, fenitoína	Bloquea los canales de Na^+ dependientes de voltaje en las membranas neuronales y prolonga el período neuronal refractorio
Primidona	Análogo estructural del fenobarbital, convertido en fenobarbital [v. más adelante]
Ácido valproico	Bloquea los canales de Na^+ dependientes de voltaje en las membranas neuronales y prolonga el período neuronal refractorio [a dosis altas; inhibe los canales de Ca^{2+} de tipo T, particularmente en el talamo; puede mejorar también el flujo de K^+]
Crisis de ausencia	
Ethosuximida	Inhibe los canales de Ca^{2+} de tipo T, particularmente en el talamo
Ácido valproico	Bloquea los canales de Na^+ dependientes de voltaje en las membranas neuronales y prolonga el período neuronal refractorio [a dosis altas; inhibe los canales de Ca^{2+} de tipo T, particularmente en el talamo; puede mejorar también el flujo de K^+]
Clonazepam	Modula allostéricamente la acción del GABA en los receptores GABA_{A} , con lo que aumenta la frecuencia de la entrada de Cl^- e hiperpolariza las neuronas
Estado epiléptico	
Diazepam, lorazepam	Modula allostéricamente la acción del GABA en los receptores GABA_{A} , con lo que aumenta la frecuencia de la entrada de Cl^- e hiperpolariza las neuronas
Fármacos adicionales	
Felbamato, gabapentina	Inciso
Lamotrigina	Bloquea los canales de Na^+ dependientes de voltaje en las membranas neuronales y prolonga el período neuronal refractorio
Fenobarbital	Bloquea los canales de Na^+ dependientes de voltaje en las membranas neuronales y prolonga el período neuronal refractorio [a dosis altas; puede ser antagonista de los receptores de Glu]
Tiagabina	Inhibe los transportadores del GABA y puede aumentar la cantidad de GABA en la sinapsis
Topiramato	Puede ser un antagonista de los receptores del Glu ; puede bloquear los canales de Na^+ y potenciar la acción del GABA
Vigabatrina	Bloquea irreversiblemente la transaminasa del GABA (enzima que termina la acción del GABA) y así favorece su acción

FIGURA 3-10 CAUSAS DE LAS CRISIS Y SU TRATAMIENTO

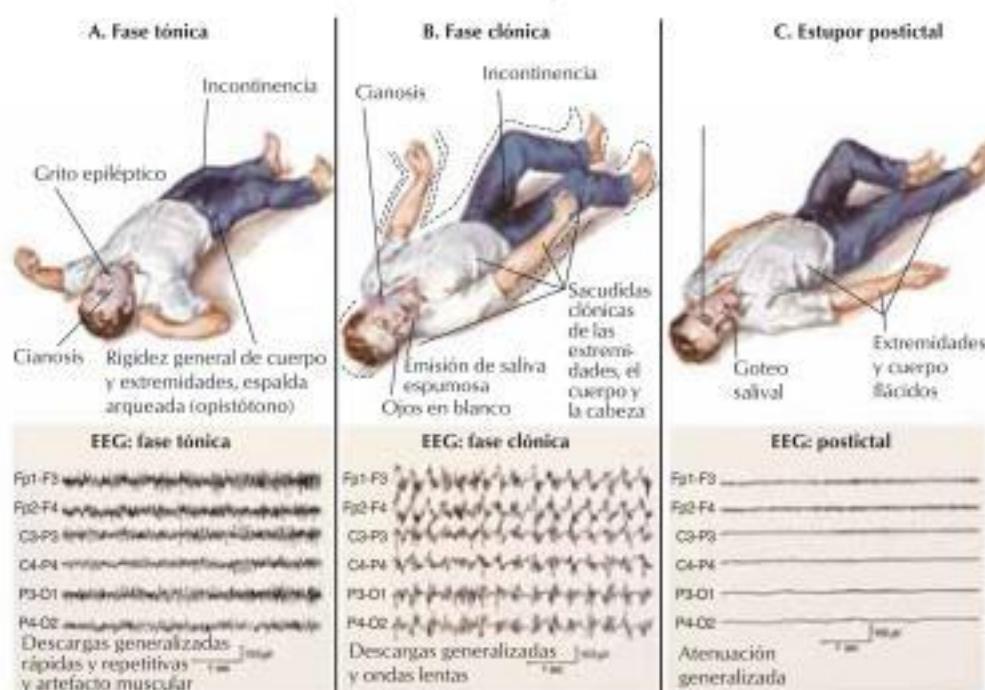
Las crisis tienen varias causas, internas (intracraeales) y externas (extracraeales). Sin embargo, muchas crisis, quizás la mayoría, son idiopáticas. Las causas internas comprenden los defectos congénitos, las enzimopatías congénitas, las infecciones, el traumaismo, la fiebre, la hemorragia intracraeal y el cáncer. Las causas externas comprenden los trastornos metabólicos, de electrolitos y otros trastornos bioquímicos; la anoxia, y la hipoglucemia, así como la administración de dosis excesivas de fármacos o la retirada brusca de los mismos. Aproximadamente el 10% de la población

en EE.UU. padece una crisis alrededor de los 80 años de edad. La epilepsia, un tipo de trastorno de crisis, es un complejo de síntomas heterogéneos que se caracteriza por crisis recurrentes, no provocadas y que afectan a cerca de un 1% de la población. Para proporcionar un tratamiento farmacológico óptimo, debe identificarse el tipo específico de epilepsia. El mecanismo de acción principal de la mayoría de los fármacos antiepilépticos actuales implica la acción sobre los canales iónicos dependientes de voltaje o sobre la función de los neurotransmisores inhibidores o activadores.



F. Nettie

Crisis tónico-clónicas generalizadas



Estado epiléptico

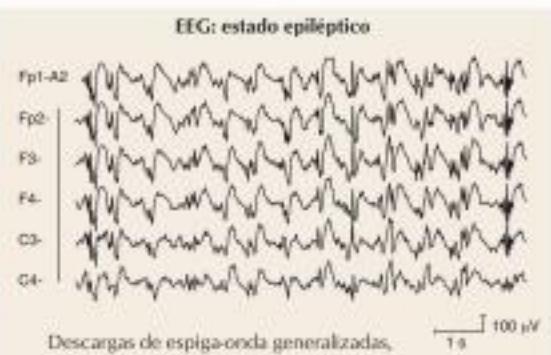
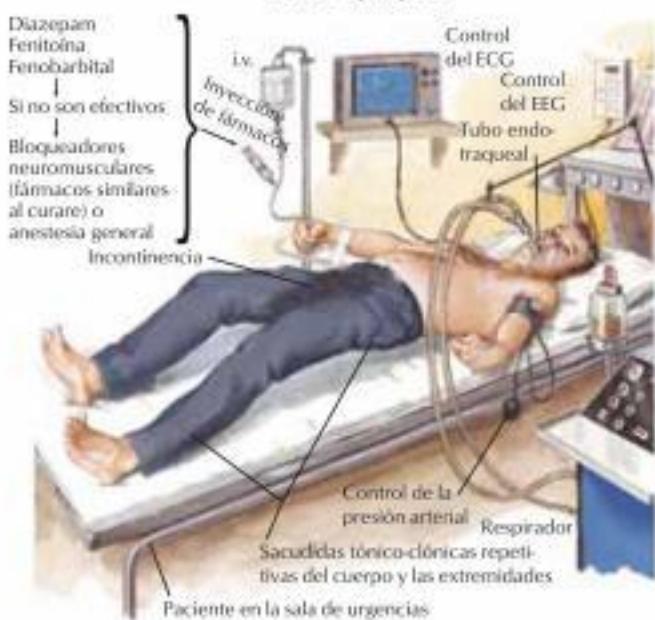
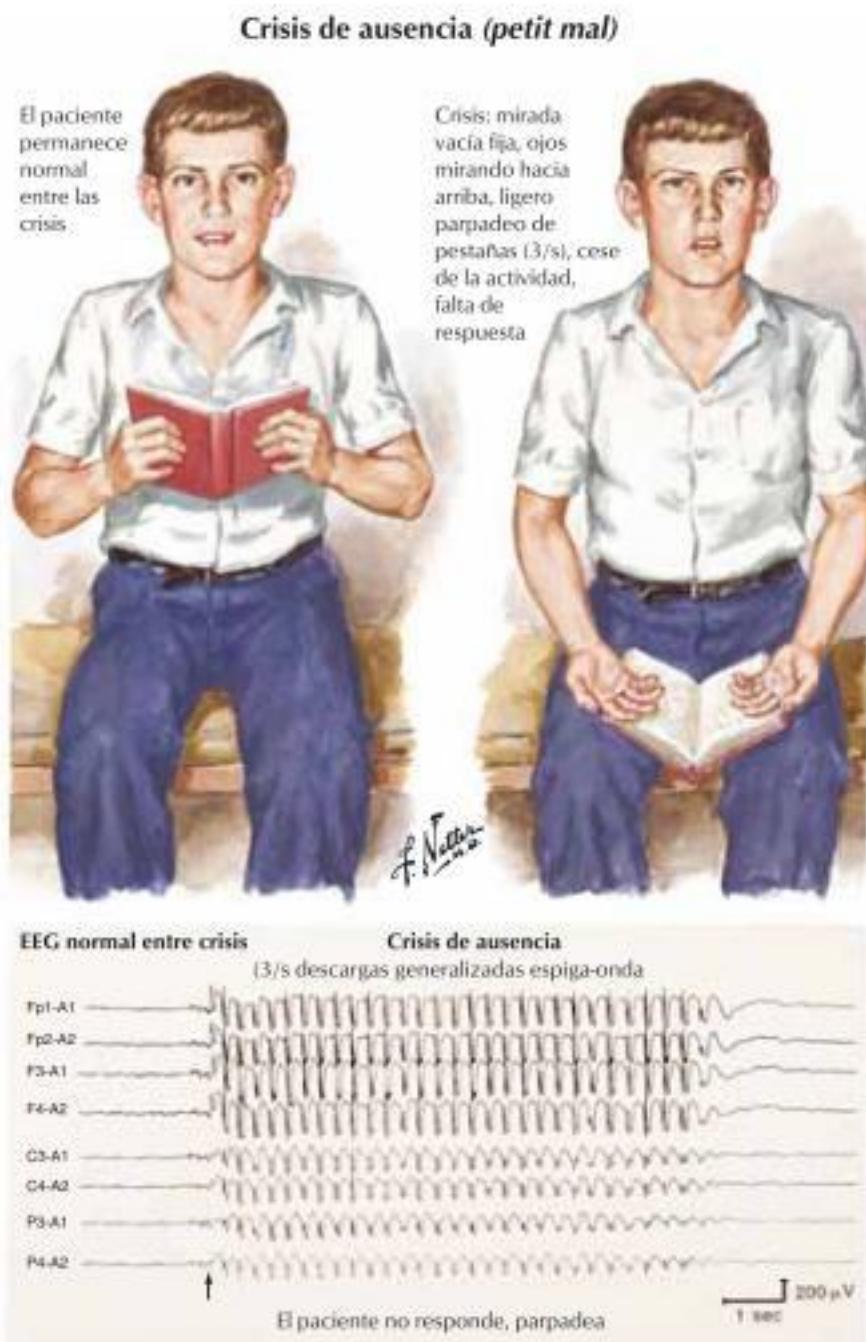


FIGURA 3-11 EPILEPSIA: CRISIS GENERALIZADAS Y ESTADO EPILEPTICO

Las crisis generalizadas primarias, entre las cuales las crisis generalizadas tónico-clónicas (*grand mal*) son el tipo más común, afectan a los dos hemisferios cerebrales. La crisis se inicia con una rigidez tónica de las extremidades en posición extendida, con la espalda arqueada, seguida de sacudidas clónicas sincrónicas de los músculos de las extremidades, el cuerpo y la cabeza. Puede producirse la mordedura de la lengua e incontinencia. Tras una crisis sigue un período de letargia postictal, confusión y desorientación. Puede aparecer un ciclo de crisis sin interrupción, denominado estado epiléptico. El estado epiléptico tóni-

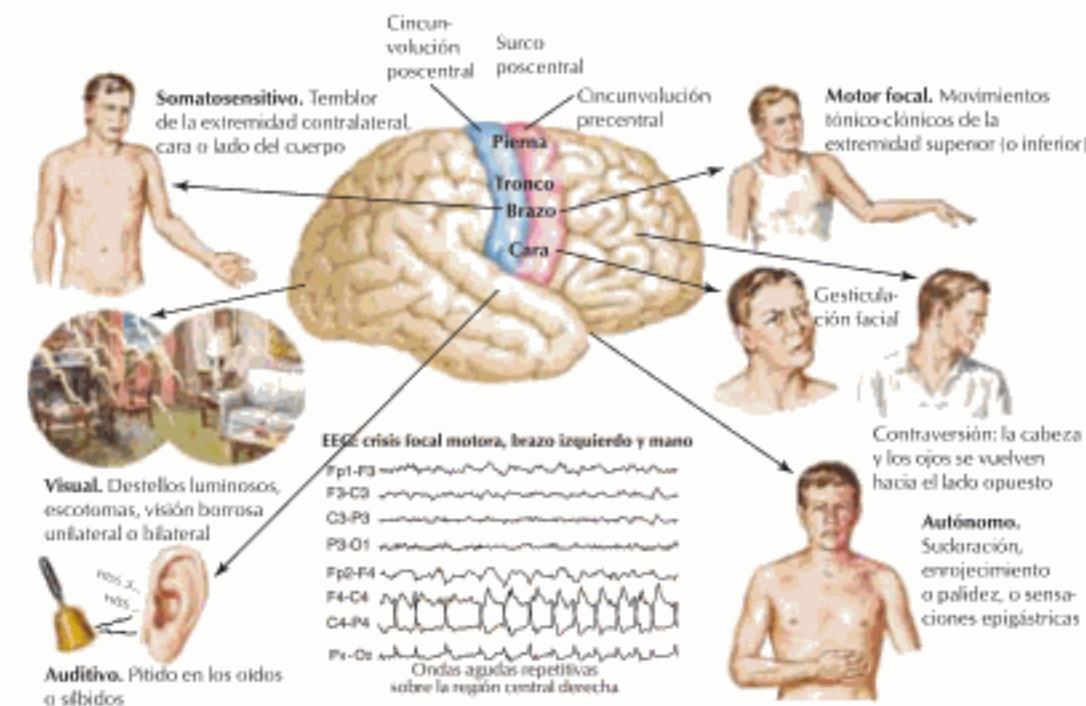
co-clónico generalizado es una situación de emergencia potencialmente mortal y es necesaria la administración intravenosa de medicación para controlar las crisis. Los fármacos para las crisis tónico-clónicas (y parciales) comprenden la carbamazepina, la fenitoína, el ácido valproico y la primidona; para el estado epiléptico se emplea el diazepam y el lorazepam. Pueden producirse efectos adversos, como la sedación, la confusión y la toxicidad hepática, e interacciones farmacológicas.

**FIGURA 3-12. EPILEPSIA: CRISIS PARCIALES Y DE AUSENCIA**

Las crisis de ausencia de inicio parcial empiezan en regiones cerebrales localizadas y pueden afectar a casi cualquier función cerebral, desde el compromiso motor y sensitivo hasta las actividades motoras repetitivas y complejas, sin finalidad, descontroladas e inapropiadas. Los pacientes pueden que no sean conscientes de estos movimientos auto-

máticos. Los síntomas representan frecuentemente a la función de la región cerebral subyacente afectada. Aparecen a menudo confusión postictal y desorientación. Los fármacos para tratar estas crisis comprenden la carbamazepina, la fenitoína, el ácido valproico y la primidona. Las crisis de ausencia (*petit mal*) se caracterizan por la presencia de

Ataques parciales simples



Deterioro del estado de conciencia:
síntomas cognitivos, afectivos

Crisis parciales complejas

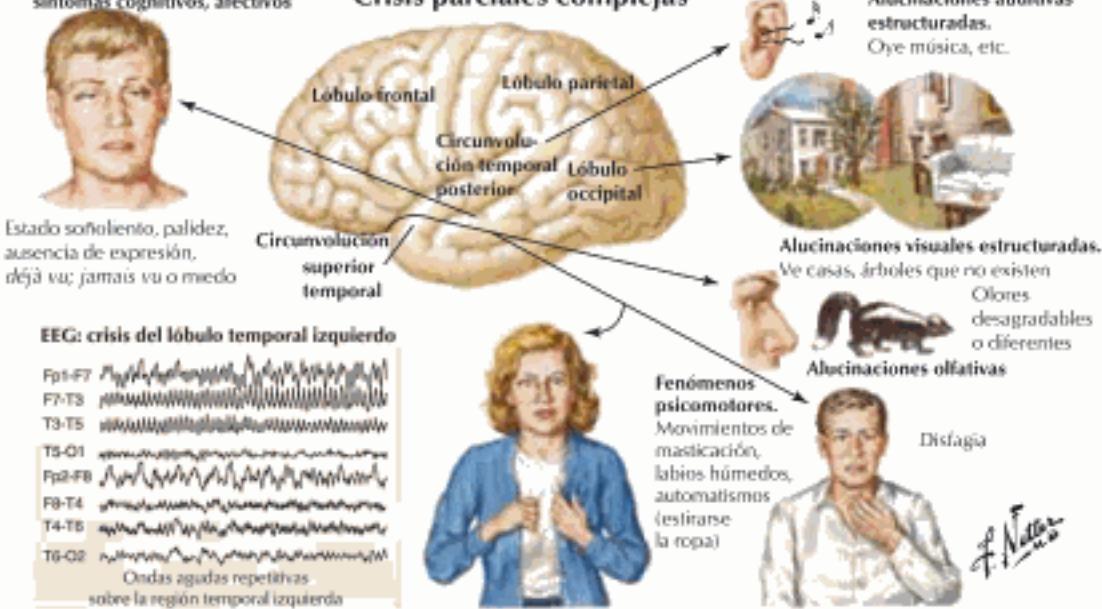


FIGURA 3-12 EPILEPSIA: CRISIS PARCIALES Y DE AUSÉNCIA (CONT.)

periodos de mirada vacía o falta de atención (ausencia), ocurren sin previo aviso y tienen una duración de 20 s aproximadamente. Pueden ocurrir cientos a lo largo de la jornada. Los pacientes con frecuencia no recuerdan los acontecimientos. Estas crisis ocurren normalmente

en niños y a menudo tienen consecuencias en la adolescencia, pueden interrumpir la actividad académica y se tratan con ethosuximida y ácido valproico y con clonazepam. Los efectos secundarios de estos fármacos incluyen sedación, leucopenia e insuficiencia hepática.

Aspecto del paciente deprimido



Bajo estado de ánimo con sentimientos de desesperanza y culpa

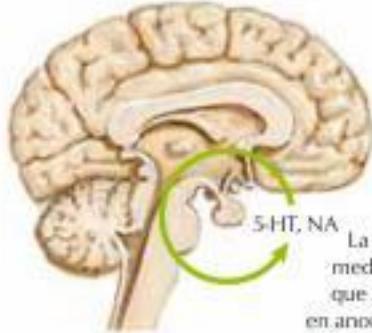


El consumo excesivo de sustancias es una comorbilidad habitual

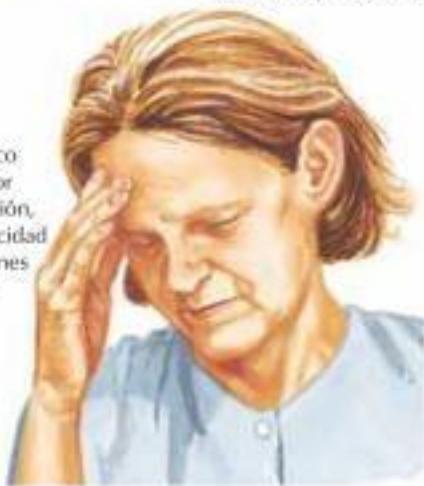


Se puede producir una pérdida de peso debida a unos hábitos alimentarios escasos

*J. Neller
C. Machado*



La depresión es un estado mediado bioquímicamente, que se basa probablemente en anomalías del metabolismo de la 5-HT y la noradrenalina



Síntomas y comorbilidades asociadas

Síndrome de abstinencia



Aumento del riesgo de cometer un suicidio

Los trastornos del sueño son un síntoma habitual

FIGURA 3-13 ESTADOS CLÍNICOS DE LA DEPRESIÓN

El estado clínico de la depresión (endógena), un trastorno biopsicológico heterogéneo que presenta predisposición genética, puede ocurrir en cualquier momento de la vida, sin relación con ningún factor estresante obvio. Precisa tratamiento: aproximadamente el 15% de estos pacientes comete suicidio. Existen formas graves (depresión mayor) y leves (trastorno distímico). Los hallazgos sobre el hecho que los estados clínicos de la depresión pueden estar relacionados con un desequilibrio de las aminas endógenas (5-HT o NA) en el SNC conducen a la hipótesis de las aminas como factor etiológico, y las estrategias

farmacológicas se encaminan a mejorar su acción en la sinapsis. Los antidepresivos se clasifican de acuerdo con su supuesto mecanismo de acción o estructura química. Los ATC y los heterocíclicos inhiben de manera no selectiva la 5-HT y la NA. Los ISRS aumentan la acción de los fármacos que se metabolizan a través de la vía del citocromo P-450. Los IMAO inhiben el metabolismo de las aminas. Se producen efectos adversos (p. ej., manía, agitación, síndrome serotonérgetico) e interacciones farmacológicas (IMAO que se administran conjuntamente con ATC o ISRS).

Antidepresivos seleccionados					
Clase	Fármaco	Mecanismo de acción	Clase	Fármaco	Mecanismo de acción
ATC	Amitriptilina Clomipramina Desipramina Doxepina Imipramina Nortriptilina Protriptilina	Inhiben la recaptación de la 5-HT y la NA de manera no selectiva	Heterocílicos	Amoxapina Bupropión Maprotilina Mirtazapina Nefazodona Trazodona Venlafaxina	Inhiben la recaptación de la 5-HT y la NA de manera no selectiva
ISRS	Citalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina	Inhiben la recaptación de la 5-HT de manera selectiva	IMAO	Fenelzina Tranilcipromina	Inhibe el metabolismo de las aminas

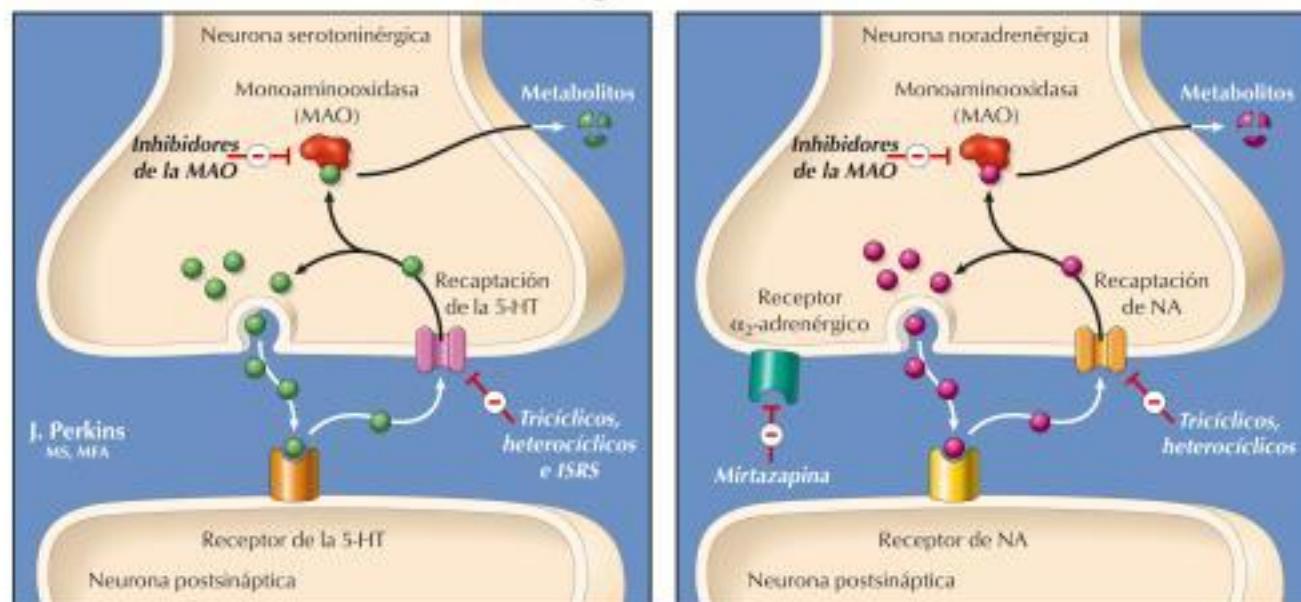
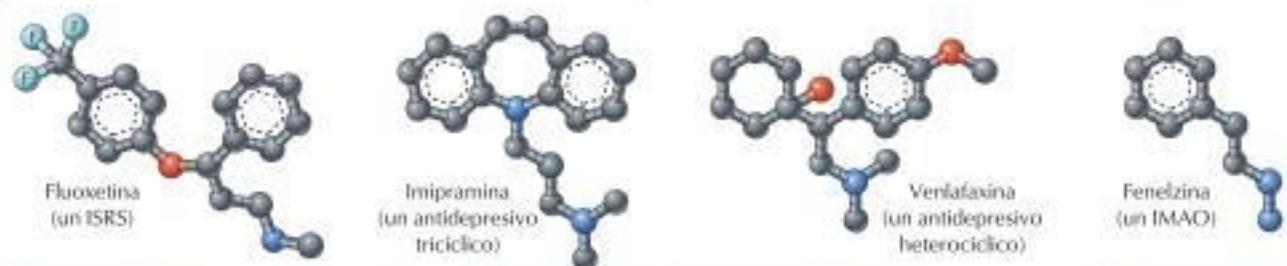
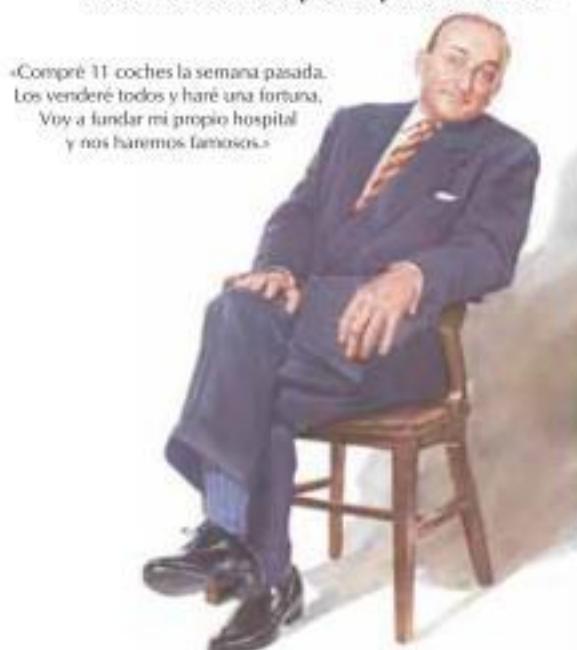
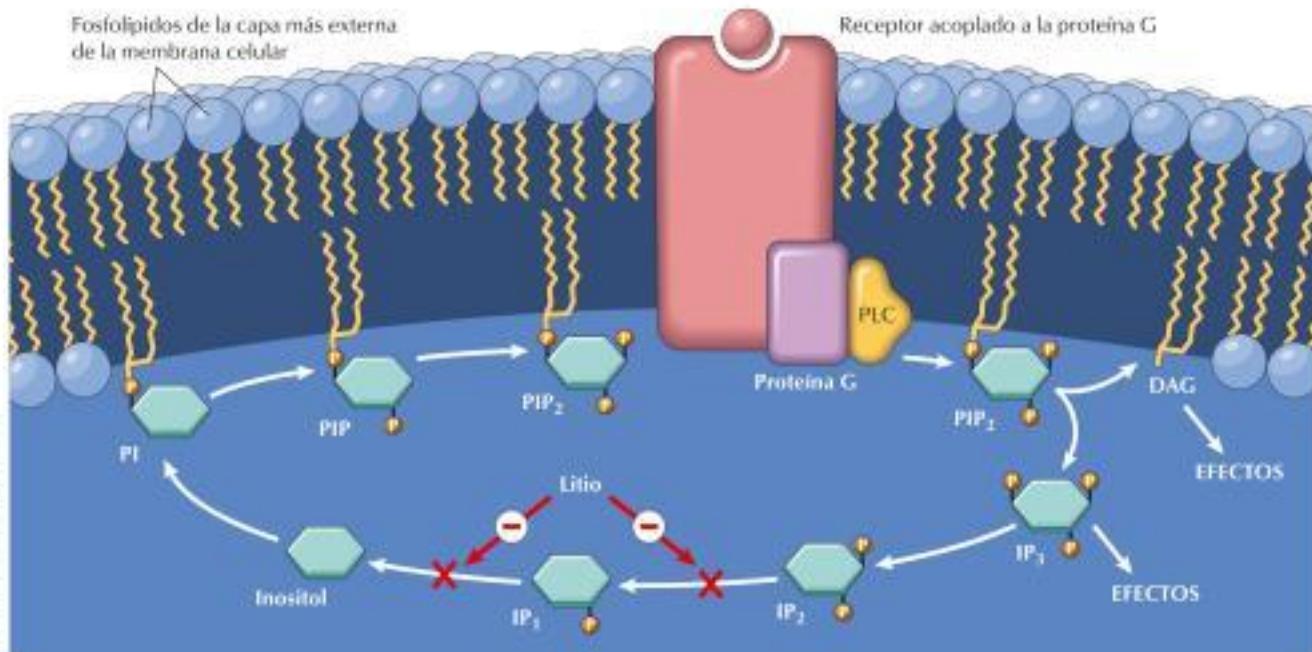


FIGURA 3-14 ANTIDEPRESIVOS: MECANISMOS DE ACCIÓN

La mayoría de los antidepresivos aumentan la acción de las aminas neurotransmisores endógenas; actúan indirectamente, no se unen a los receptores de 5-HT o a los de la NA, pero aumentan la acción de los neurotransmisores al inhibir su metabolismo o al eliminar los neurotransmisores de las sinapsis. El aumento en la cantidad de 5-HT o NA en la sinapsis corrige las cantidades anormalmente bajas que causan la depresión. El aumento de la 5-HT puede que sea más importante que el aumento de la NA, por lo que se ha generalizado el uso de los ISRS. Los IMAO inhiben el metabolismo de la 5-HT y la NA y aumentan así la

cantidad de aminas. Los mecanismos de acción de los fármacos más novedosos comprenden la unión directa a los distintos tipos de receptores de la 5-HT o la NA (p. ej., la acción antagonista en los receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos estimula la liberación de NA). La acción del bupropión aparentemente no implica la 5-HT o la NA y, por lo tanto, puede representar un mecanismo nuevo. El mecanismo de acción a largo plazo de los antidepresivos es desconocido. Todos estos fármacos modifican las vías neuroquímicas y pueden producir efectos adversos (p. ej., sedación y excitación).

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)**Trastorno afectivo bipolar: episodio maníaco****Litio: mecanismo de acción****FIGURA 3-15 TRASTORNO BIPOLAR Y COMPORTAMIENTO COMPULSIVO**

El trastorno bipolar se caracteriza porque alterna períodos de manía y depresión. La fase maníaca puede ser productiva, aunque también perturbadora y físicamente extenuante. El trastorno bipolar suele responder al tratamiento con litio, que se absorbe rápidamente desde el tubo digestivo y se distribuye por todo el cuerpo. El litio puede reducir la actividad neuronal al inhibir las vías del fosfoinositido celular, que implica a los segundos mensajeros inositol trifosfato y diacilglicerol. Los comportamientos compulsivos deterioran la interacción social y perturban las

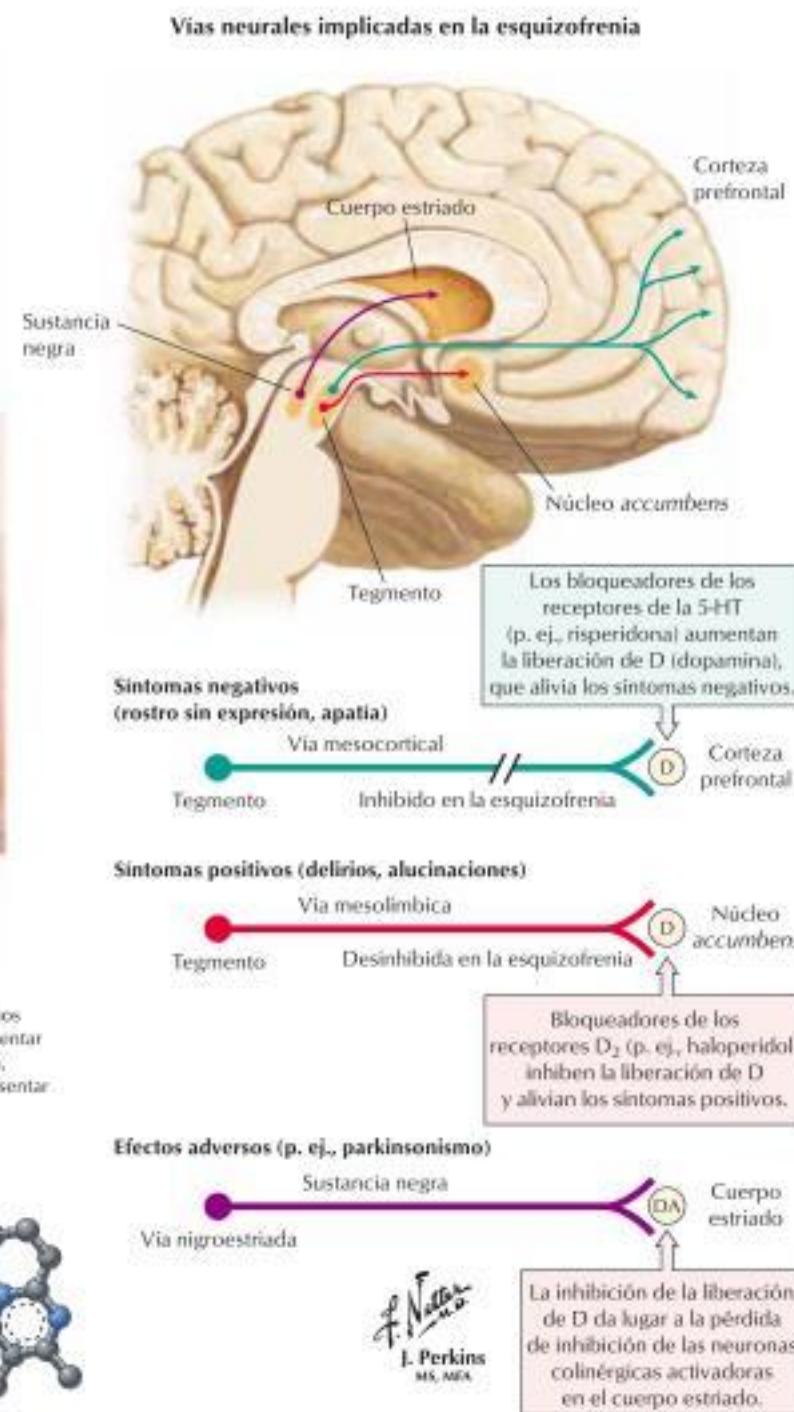
actividades diarias. El TOC afecta al menos al 2% de la población (ambos sexos por igual aproximadamente) con predisposición genética. El ATC clomipramina y los ISRS normalmente son los de elección para el tratamiento del TOC. Otros fármacos, administrados individualmente o en tratamiento conjunto, abarcan diferentes ATC, litio, buspirona, clonazepam, antagonistas del receptor de la dopamina (p. ej., haloperidol) y trazodona. El tratamiento óptimo normalmente consiste en combinar el tratamiento farmacológico y el tratamiento conductual y psicosocial.

Esquizofrenia



Esta paciente muestra un rostro sin expresión que es habitual en la esquizofrenia. En apariencia responde a estímulos internos (quizás alucinaciones auditivas). Alternativamente, puede presentar síntomas negativos significativos que comprenden anhedonia, desmotivación y pobreza de lenguaje. Finalmente, puede presentar parkinsonismo secundario a la medicación antipsicótica.

Vías neurales implicadas en la esquizofrenia



Síntomas negativos (rostro sin expresión, apatía)

Vía mesocortical
Tegmento → Inhibido en la esquizofrenia → Corteza prefrontal

Los bloqueadores de los receptores de la 5-HT (p. ej., risperidona) aumentan la liberación de D (dopamina), que alivia los síntomas negativos.

Síntomas positivos (delirios, alucinaciones)

Vía mesolimbica
Tegmento → Desinhibida en la esquizofrenia → Núcleo accumbens

Bloqueadores de los receptores D₂ (p. ej., haloperidol) inhiben la liberación de D y alivian los síntomas positivos.

Efectos adversos (p. ej., parkinsonismo)

Vía nigroestriada
Sustancia negra → Cuerpo estriado

La inhibición de la liberación de D da lugar a la pérdida de inhibición de las neuronas colinérgicas activadoras en el cuerpo estriado.

Haloperidol Risperidona

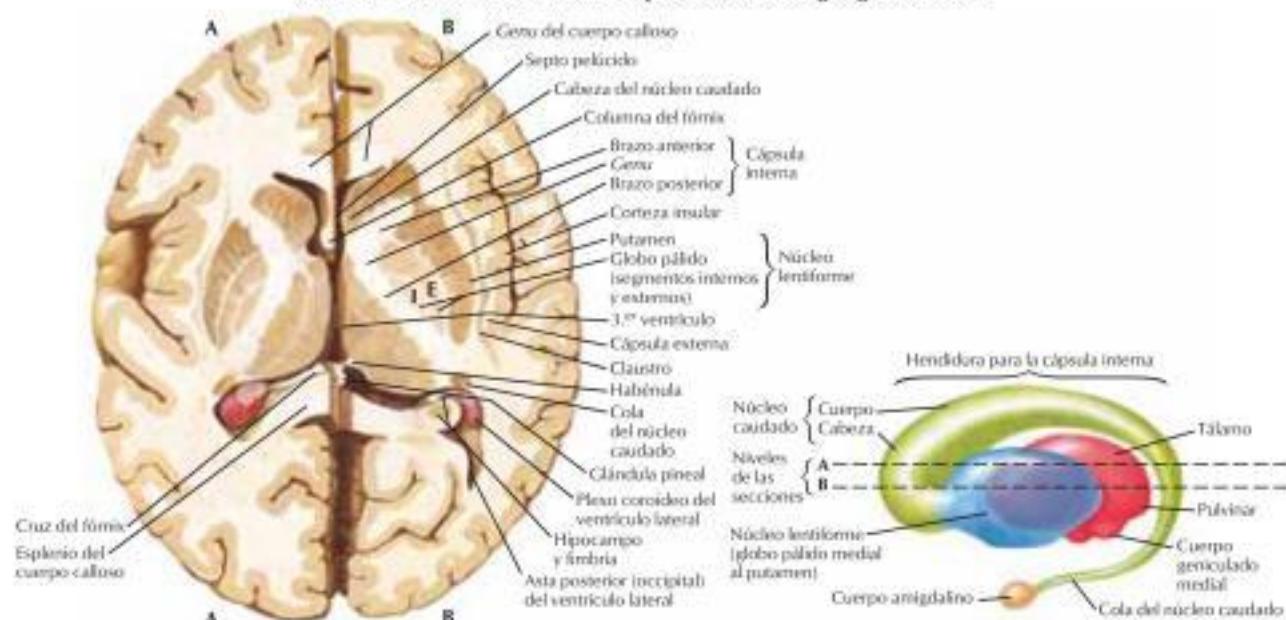
J. Perkins MS, MEd

FIGURA 3-16 Psicosis y vías dopamínergicas

Las psicosis son trastornos mentales psicogénicos que implican una pérdida de contacto con la realidad. La más común es la esquizofrenia, en la que la percepción, el pensamiento, la comunicación, el funcionamiento social y la atención están alterados. Están causadas por factores genéticos y ambientales y afectan aproximadamente al 10% de la población. Los síntomas se denominan positivos (p. ej., delirios, alucinaciones) o negativos (p. ej., rostro sin expresión, apatía); puede producirse una disfunción cognitiva. El interés en los neurotransmisores dopamina, 5-HT y Glu condujo a que los primeros fármacos actuaran so-

bre el sistema de la dopamina, principalmente como antagonistas de los receptores dopamínergicos D₂. Los antipsicóticos típicos (p. ej., clorpromazina, haloperidol) son más efectivos para los signos positivos que para los negativos. Para el tratamiento de los signos negativos, los fármacos antipsicóticos (atípicos) (p. ej., clozapina, risperidona, olanzapina) están dirigidos a otros receptores, particularmente los de la 5-HT. Pueden producirse efectos adversos neurológicos (p. ej., distorsión, parkinsonismo), anticolinérgicos (p. ej., visión borrosa) y antiadrenérgicos (p. ej., hipotensión).

Sección horizontal del cerebro que muestra los ganglios basales



Conexiones de los ganglios basales

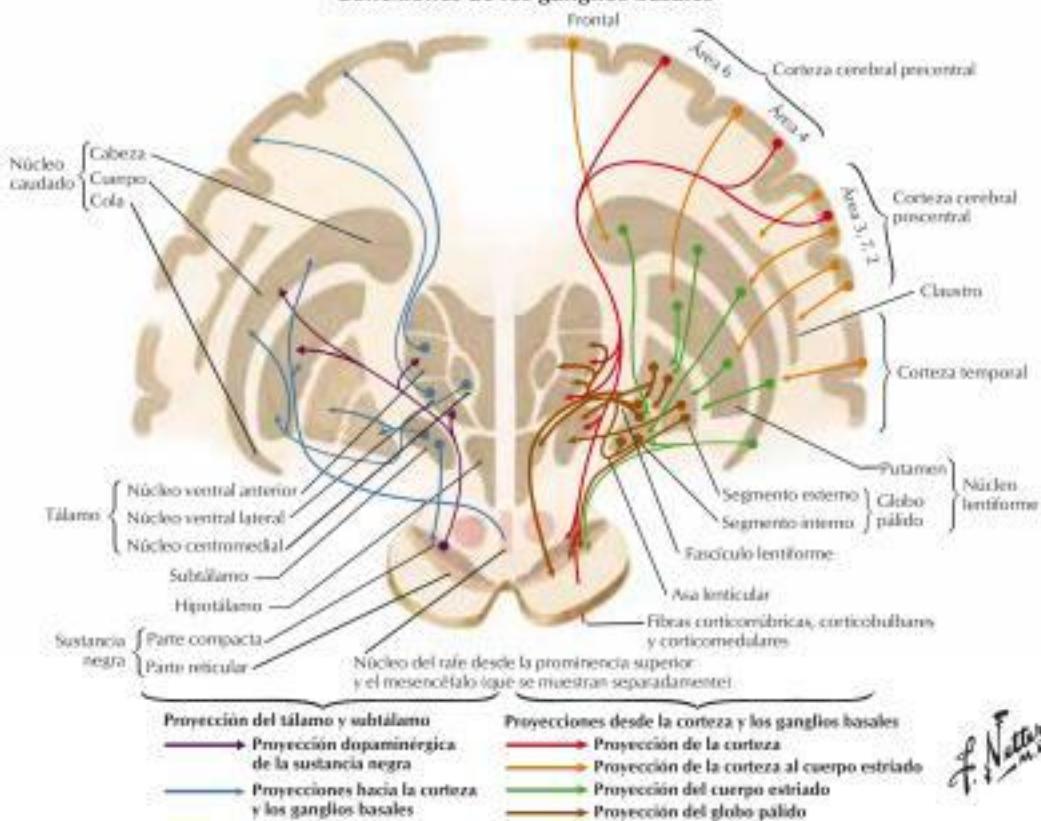
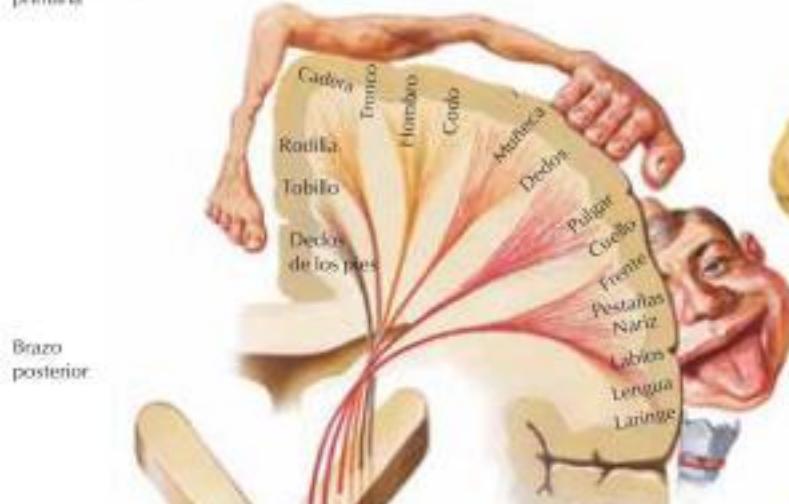


FIGURA 3-17 APARATO MOTOR, GANGLIOS BÁSALES Y VÍAS DOPAMINÉRGICAS

Muchas vías neuronales principales coordinan funciones motoras somáticas. Una de ellas es la vía piramidal, cuyos componentes motores directos van desde la circunvolución precentral a través de la cápsula interna y el mesencéfalo y terminan en las neuronas motoras en el asta

anterior de la médula espinal. Las vías extrapiramidales (p. ej., rubro-medular, reticulomedular y corticoreticular) también son importantes para el control motor. Los ganglios basales (que comprenden el n úcleo caudal, el putamen y el globo pálido) son masas subcorticales que se

Corteza motora primaria



Cápsula interna

Brazo anterior:

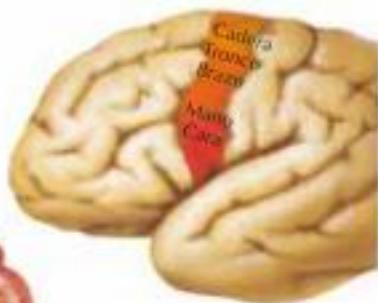
Mesencéfalo

Protuberancia

Vía corticomedular lateral (cruzada)

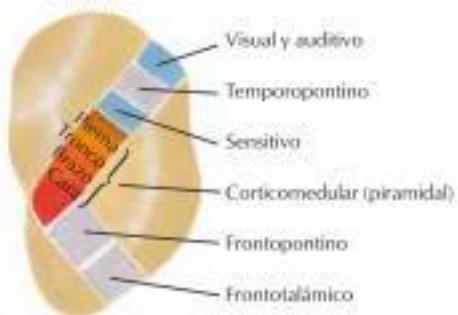
Médula espinal

Sistema piramidal



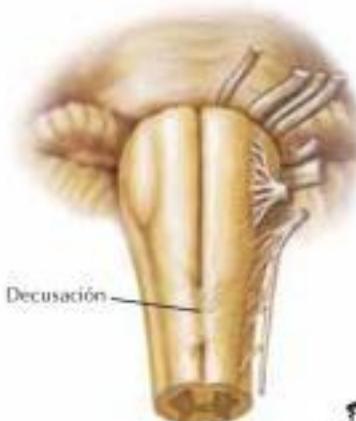
Aspecto lateral de la corteza cerebral que muestra la proyección topográfica sobre la circunvolución precentral de los centros motores

Posterior



Anterior

Sección horizontal a través de la cápsula interna que muestra la localización de las vías principales



Aspecto ventral del tronco encefálico que muestra la decusación de las pirámides

FIGURA 3-17 APARATO MOTROR, GANGLIOS BASALES Y VÍAS DOPAMINÉRGICAS (cont.)

encuentran entre la corteza cerebral y el tálamo, que junto con la sustancia negra, ayuda a coordinar el movimiento. Una vía principal, la nigroestriada, se origina en la sustancia negra y se conecta con los ganglios basales y otras estructuras. La sustancia negra recibe la entrada reciproca

de estas estructuras además de otras. Las vías eferentes (nigroestriadas) son dopaminérgicas; la entrada de estímulos aferentes proviene de neuronas que contienen 5-HT, GABA y sustancia P. Los defectos en estas vías conducen a incoordinación o incapacidad motora.

Signos clínicos de la enfermedad de Parkinson



Neuropatología de la enfermedad de Parkinson

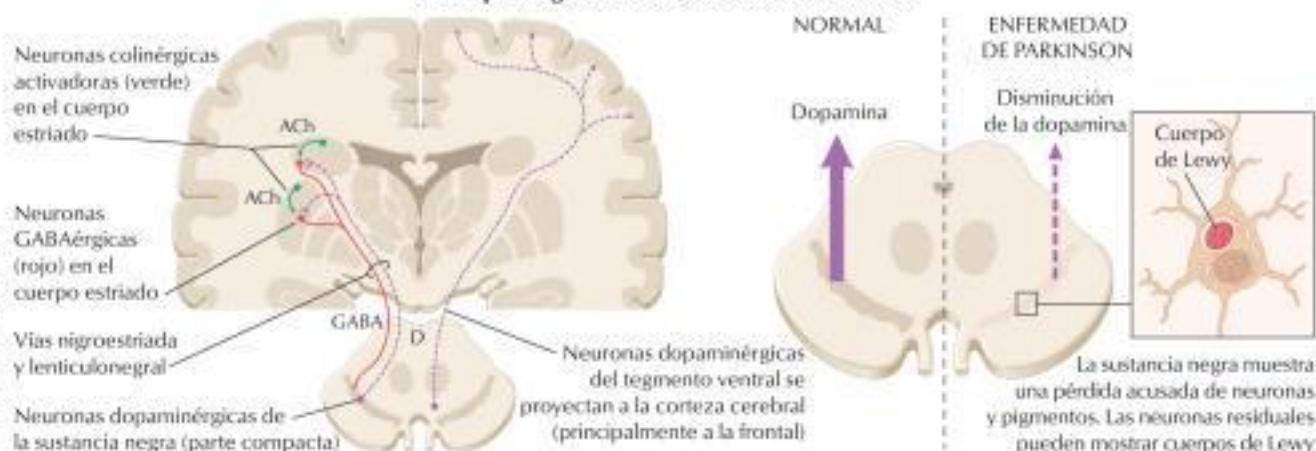
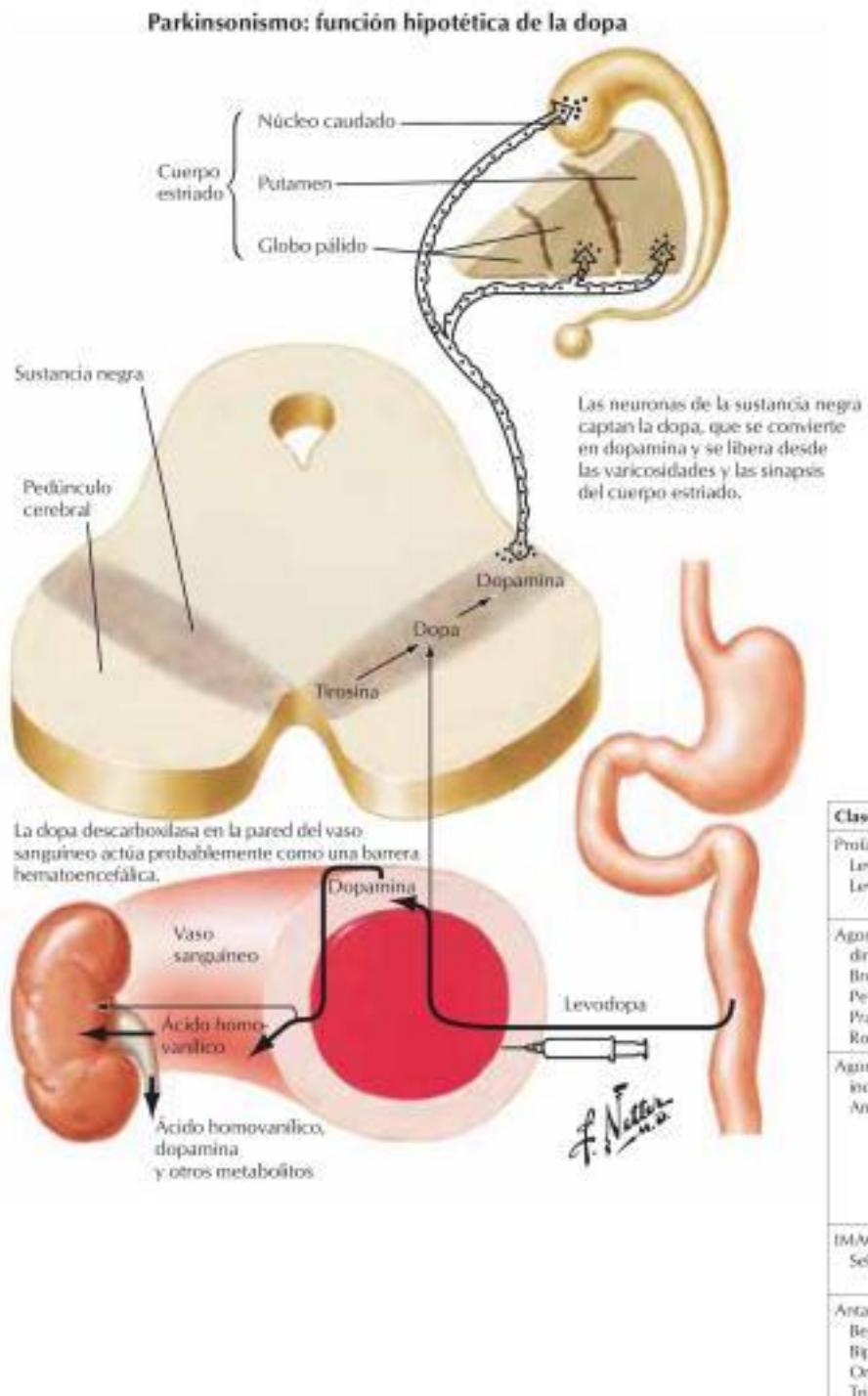


FIGURA 3-18 PARKINISONISMO: SÍNTOMAS Y ANOMALÍAS

El parkinsonismo es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta negativamente al control de las neuronas motoras. Los síntomas iniciales principales son temblor en reposo, bradicinesia, rigidez muscular e inexpressión del rostro. Si no se administra tratamiento, la enfermedad empeora y conduce finalmente a la inmovilidad completa y a la muerte temprana. La prevalencia es de un 2% aproximadamente en personas mayores de 65 años. La predisposición genética es probable, aunque los factores ambientales (que incluyen las infecciones virales y las neurotoxinas [pesticidas]) pueden ser importantes. El signo anato-

mopatológico inequívoco del sistema nervioso es la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra. Las proyecciones de las neuronas dopaminérgicas desde la sustancia negra se correlacionan con déficits motores y cognitivos. La degeneración de las neuronas dopaminérgicas en las vías nigroestriadas causa la pérdida de la acción inhibitoria de la dopamina sobre las neuronas GABAérgicas del cuerpo estriado y conduce a una activación colinérgica excesiva de estas neuronas del cuerpo estriado. Los fármacos como la levodopa (que aumenta la actividad dopaminérgica) son de utilidad.



Clase de fármaco	Mecanismo de acción
Profilácticos de la dopamina Levodopa Levodopa + carbidopa	Se convierten rápidamente a dopamina mediante la dopa-descarboxilasa (que se inhibe con la carbidopa)
Agonistas dopamínergicos directos Bromocriptina Pergolida Pramipexol Ropinirol	Se unen a los receptores de la dopamina y mimetizan la acción de la dopamina
Agonistas dopamínergicos indirectos Amantadina	Aumentan la liberación de dopamina y reducen la recaptación de dopamina en las terminaciones nerviosas dopamínergicas de las neuronas de la sustancia negra (por mecanismos desconocidos)
IMAO Selegilina	Inhibe sólo la isoenzima tipo II
Antagonistas muscarinérgicos Benzotropina Biperideno Oxantina Trihexifenidilo	Poseen acción en el SNC (cerebro) como anticolinérgicos

FIGURA 3-19 PARKINSONISMO: LEVODOPA, CARBIDOPA Y OTROS FÁRMACOS

El tratamiento tiene el objetivo de restituir la dopamina, o al menos restablecer el equilibrio entre la dopamina y el efecto de la ACh sobre las neuronas del cuerpo estriado. La dopamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, así que se utiliza su precursor metabólico, la levodopa. La mayor parte de la dosis oral se convierte rápidamente en dopamina mediante la enzima dopa-descarboxilasa, que se encuentra en las paredes de los vasos sanguíneos. Aproximadamente un 1-5% de la dosis atraviesa la barrera hematoencefálica, entra en la vía metabólica de las neuronas dopamínergicas y se convierte en dopamina. Para

aumentar la cantidad de levodopa que llega al cerebro se administra generalmente con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (como la carbidopa) que no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La conversión periférica de levodopa a dopamina se reduce de este modo, por lo que entra más levodopa en el cerebro. Los efectos adversos incluyen el efecto on-off, las aritmias y la hipotensión. Los agonistas directos de los receptores dopamínergicos, los inhibidores del metabolismo de la dopamina (p. ej., IMAO), los anticolinérgicos y la amantadina son otras opciones farmacológicas.

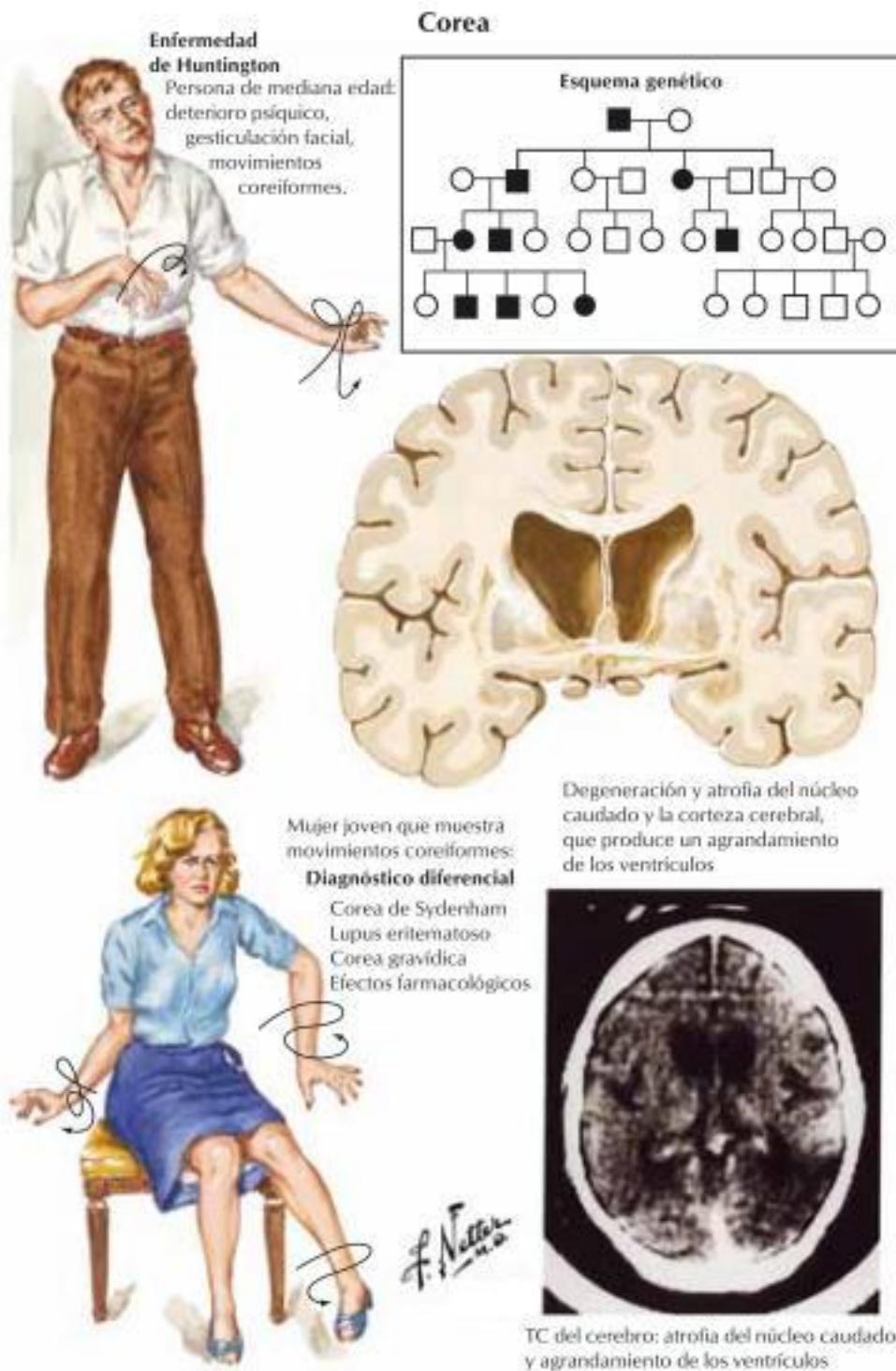
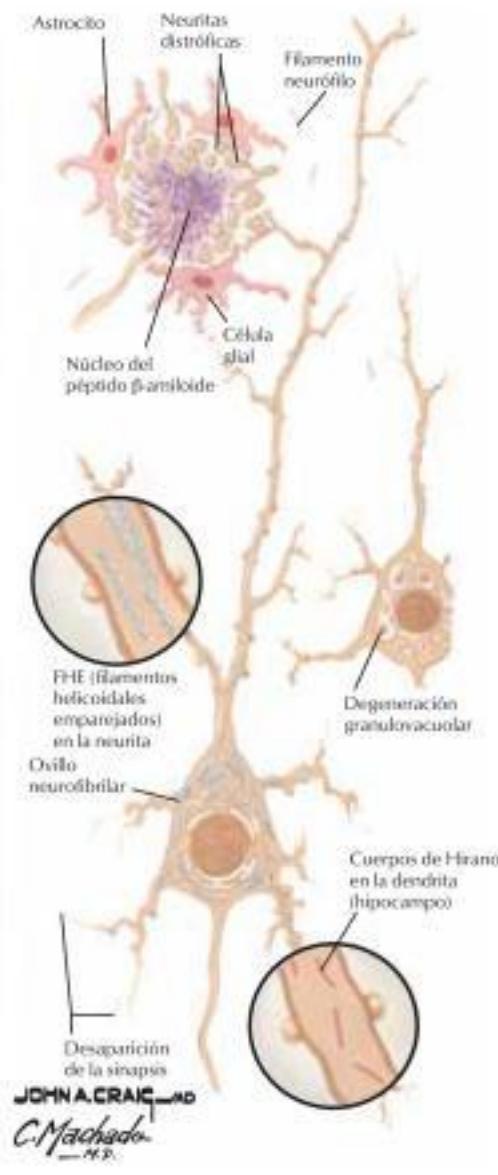
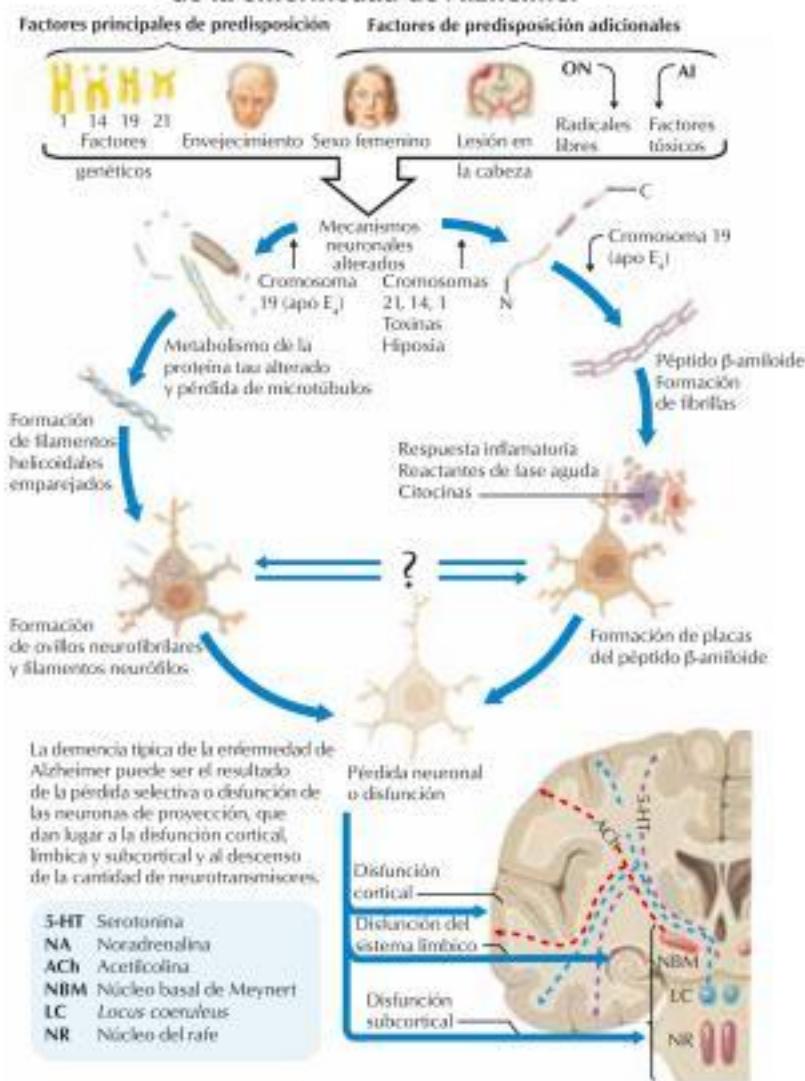


FIGURA 3-20 ENFERMEDAD DE HUNTINGTON Y SÍNDROME DE TOURETTE

Varios temblores (oscilaciones rítmicas alrededor de una articulación), los tics (movimientos repetitivos, súbitos, coordinados y anormales) y la corea (espasmos musculares irregulares, impredecibles, involuntarios) forman parte de las discinesias. El síndrome de Gilles de la Tourette (que comprende estallidos verbales involuntarios) es un trastorno de causa desconocida. El tratamiento actual consiste principalmente en haloperidol y otros antagonistas de los receptores dopamínergicos D₂. La enfermedad de Huntington es un trastorno hereditario dominante que se caracteriza por la corea progresiva y la de-

mencia. Está normalmente asociado a un inicio en la edad adulta y una vida más corta. El GABA, las enzimas para la síntesis de la ACh y el GABA están en una cantidad deficitaria en los ganglios basales de los pacientes que presentan enfermedad de Huntington. El tratamiento actual consiste generalmente en fármacos que producen la deplección de las aminas como la tetrabenazina o el haloperidol, u otros antagonistas de los receptores dopamínergicos D₂. Hipotensión, depresión, sedación, inquietud y parkinsonismo son los efectos adversos más habituales.

Factores posibles en el desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer



Fase y disfunción	Ejemplo
Fase precoz	
Pérdida de memoria	«¿Dónde está mi talonario?»
Desorientación espacial	«Me podría decir cómo llegar a mi oficina! Tengo la dirección escrita por alguna parte, pero no logro encontrarla»
Circunlocución	Le pregunta a su marido: «John, cariño, llama a la señora que me arregla el cabello, por favor»
Fase más avanzada	Vestido de forma desaliñada, lento, apático, confundido, desorientado, postura encorvada
Fase terminal	Postrado en la cama, rígido, insensible, casi muerto, incontinente

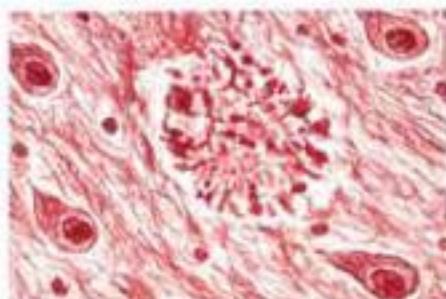
FIGURA 3-21 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: SÍNTOMAS, DESARROLLO Y ENFERMEDAD

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por el deterioro progresivo de la memoria a corto plazo y otros tipos de memoria, lenguaje y procesos del pensamiento. Las funciones se pierden normalmente en sentido inverso en las que se constituyeron. En estadios avanzados los pacientes no pueden realizar actividades simples de la vida cotidiana. El diagnóstico se realiza generalmente a partir de los 3 años o más del inicio de los síntomas y la esperanza de vida es de 7 a 10 años aproximadamente tras el diagnóstico. Una

atrofia general del cerebro acompaña la progresión de la enfermedad, con presencia de una elevada cantidad de placas neuroticas (fragmentos de proteína amiloide insoluble de tipo Ab₁) y óvulos neurofibrilares (complejos anómalo de microtúbulos y t) en las áreas del hipocampo y el lóbulo temporoparietal posterior particularmente. Los factores de predisposición comprenden el envejecimiento, la genética y la posible contribución de las toxinas medioambientales. La neurodegeneración da lugar a la pérdida o disfunción de las vías de neurotransmisión,

**Enfermedad de Alzheimer:
anatomía patológica**

Atrofia regional del cerebro con circunvoluciones más estrechas y surcos más amplios, aunque las circunvoluciones precentrales y poscentrales, frontal inferior, angular, supramarginal y algunas circunvoluciones occipitales se mantienen bastante bien conservadas; la corteza de asociación está implicada en mayor medida.



Placa senil (centro) formada por fibras argirófilas alrededor de un núcleo de amiloide teñido de color rosa (preparación Bodian); disminución de la cantidad de neuronas, con filamentos característicos en el citoplasma.



Sección del hipocampo que muestra inclusiones granulovacuolares y una pérdida de células piramidales.

Sección del cerebro que muestra esquemáticamente el transporte normal postulado de ACh desde el n úcleo basal de Meynert (sustancia innominada) hacia la sustancia gris de la corteza.

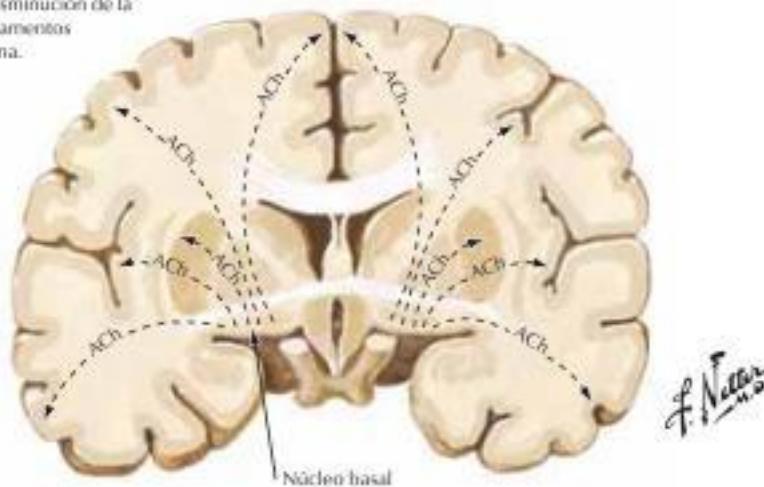


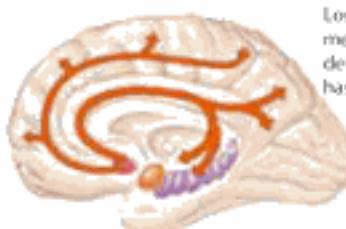
FIGURA 3-22 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: COMPROMISO COLINÉRGICO Y FÁRMACOS

Aunque muchos sistemas neurotransmisores sufren alteraciones en la enfermedad de Alzheimer, las vías colinérgicas se dañan especialmente. Los déficits colinérgicos funcionales, como el deterioro en la memoria a corto plazo, son obvios incluso en los estadios precoces de la

enfermedad. Las estrategias medicamentosas para mejorar el descenso de la función colinérgica comprende la administración de precursores (p. ej., lecithina), agonistas directos de los receptores colinérgicos y colinomiméticos de acción indirecta. Los fármacos de acción indi-

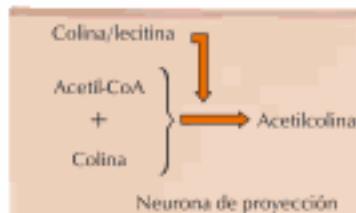
Opciones de tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer

Estrategias colinérgicas



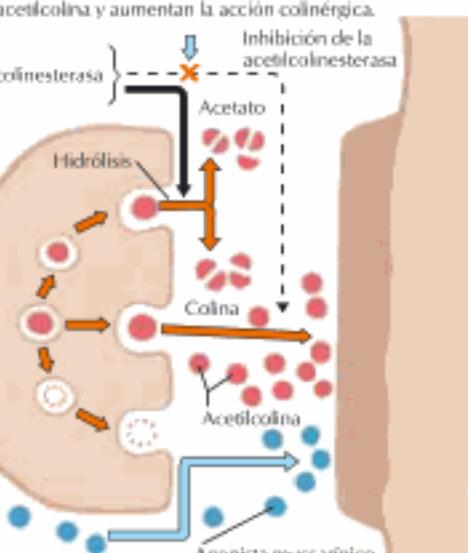
Los tratamientos con fármacos colinérgicos pretenden mejorar la función colinérgica disminuida por una pérdida de proyecciones colinérgicas desde el prosencéfalo basal hasta la corteza frontal, la amígdala y el hipocampo.

Cantidad de precursor para aumentar la cantidad inselectiva de acetilcolina



Los inhibidores de las colinesterasas impiden la hidrólisis de la acetilcolina y aumentan la acción colinérgica.

Inhibición de la acetilcolinesterasa
Acetato



Agonistas muscarínicos en estudio
(los receptores muscarínicos postsinápticos normalmente se conservan tras la pérdida de las neuronas de proyección)

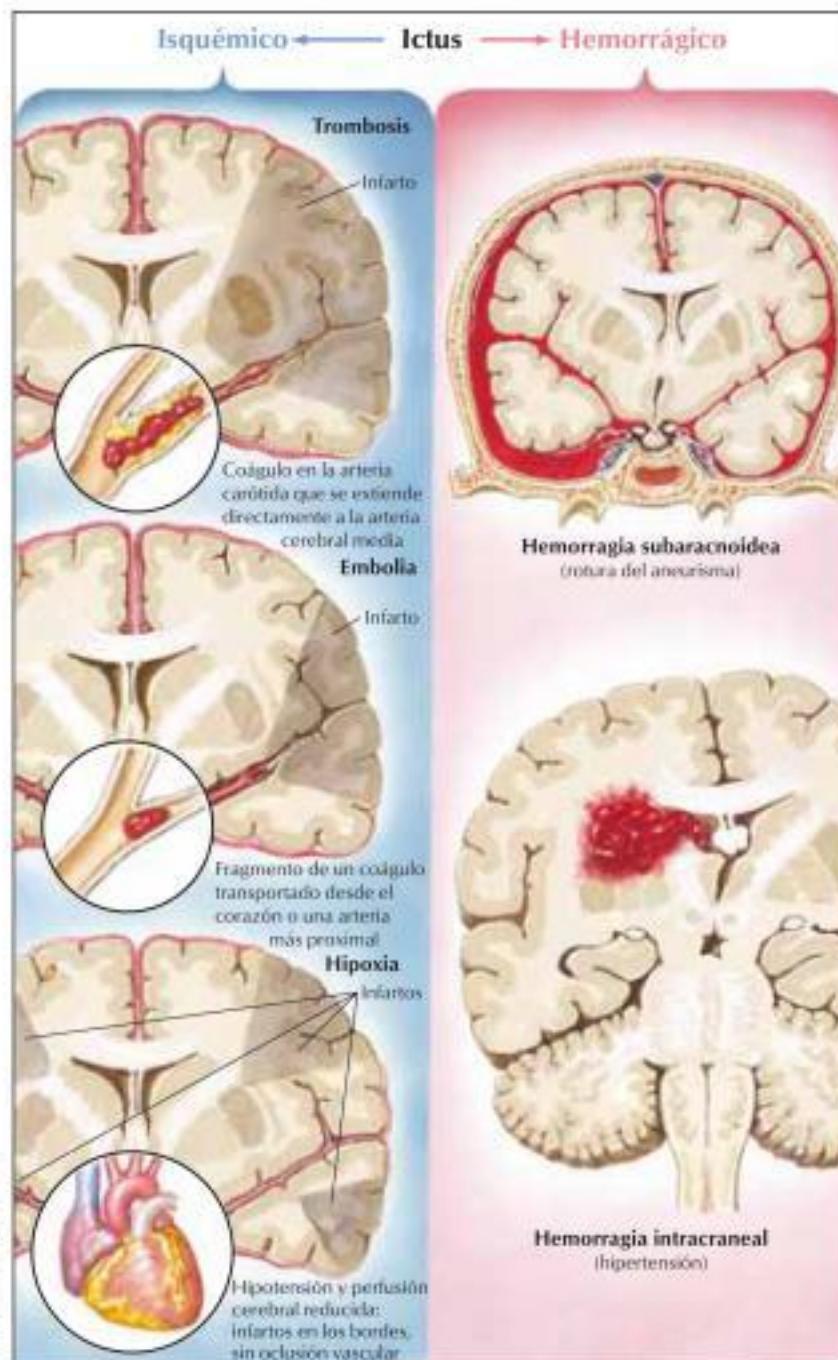
JOHN A. CRAIG, MD

C. Machado,
MD

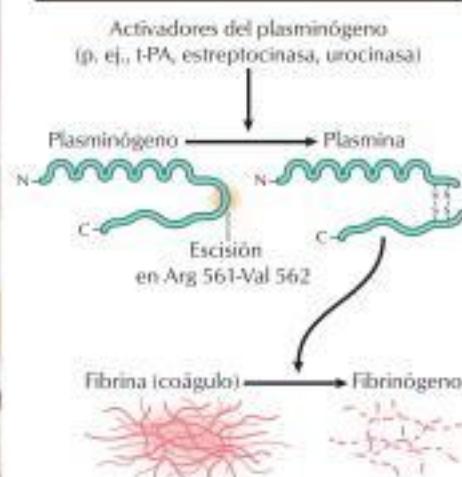
FIGURA 3-22 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: COMPROMISO COLINÉRGICO Y FÁRMACOS (cont.)

recta, específicamente inhibidores de la colinesterasa, como donepezilo, galantamina y rivastigmina, son los más usados. Las investigaciones actuales estudian otras dianas potenciales, como las enzimas res-

ponsables de la síntesis o degradación de la proteína α -t y otros mecanismos postulados causantes de la etiología o progresión de la enfermedad.



Trombólisis



J. Perkins

FIGURA 3-23 | CTUS: SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los ictus son accidentes cerebrovasculares con efectos en el SNC. Los ictus pueden clasificarse como isquémicos (oxígeno insuficiente) o hemorrágicos (sangre en exceso). La mayoría de los ictus están causados por trombos o coágulos originados por enfermedades cardíacas o cerebrovasculares, como la arteriosclerosis, que afecta a los vasos sanguíneos cerebrales. Una intervención con un tratamiento en las fases iniciales reduce el daño neuronal subsiguiente y la pérdida funcional. Los tratamientos farmacológicos actuales más comunes del ictus isquémico comprenden el uso de trombolíticos por vía intravenosa.

como alteplasa o reteplasa (activadores del plasminógeno tisular), anistreplasa (profármaco: estreptocinasa con un plasminógeno humano recombinante), estreptocinasa y urocinasa (todas activadoras del plasminógeno). El efecto adverso más importante de estos fármacos es el sangrado (hemorragia cerebral). Para la prevención del ictus se administran dosis bajas de aspirina (inhibidor de la COX-1). El ictus hemorrágico precisa una intervención anticoagulante o quirúrgica. Las investigaciones se centran en los fármacos que puedan limitar la extensión del daño causado en el SNC tras un ictus.

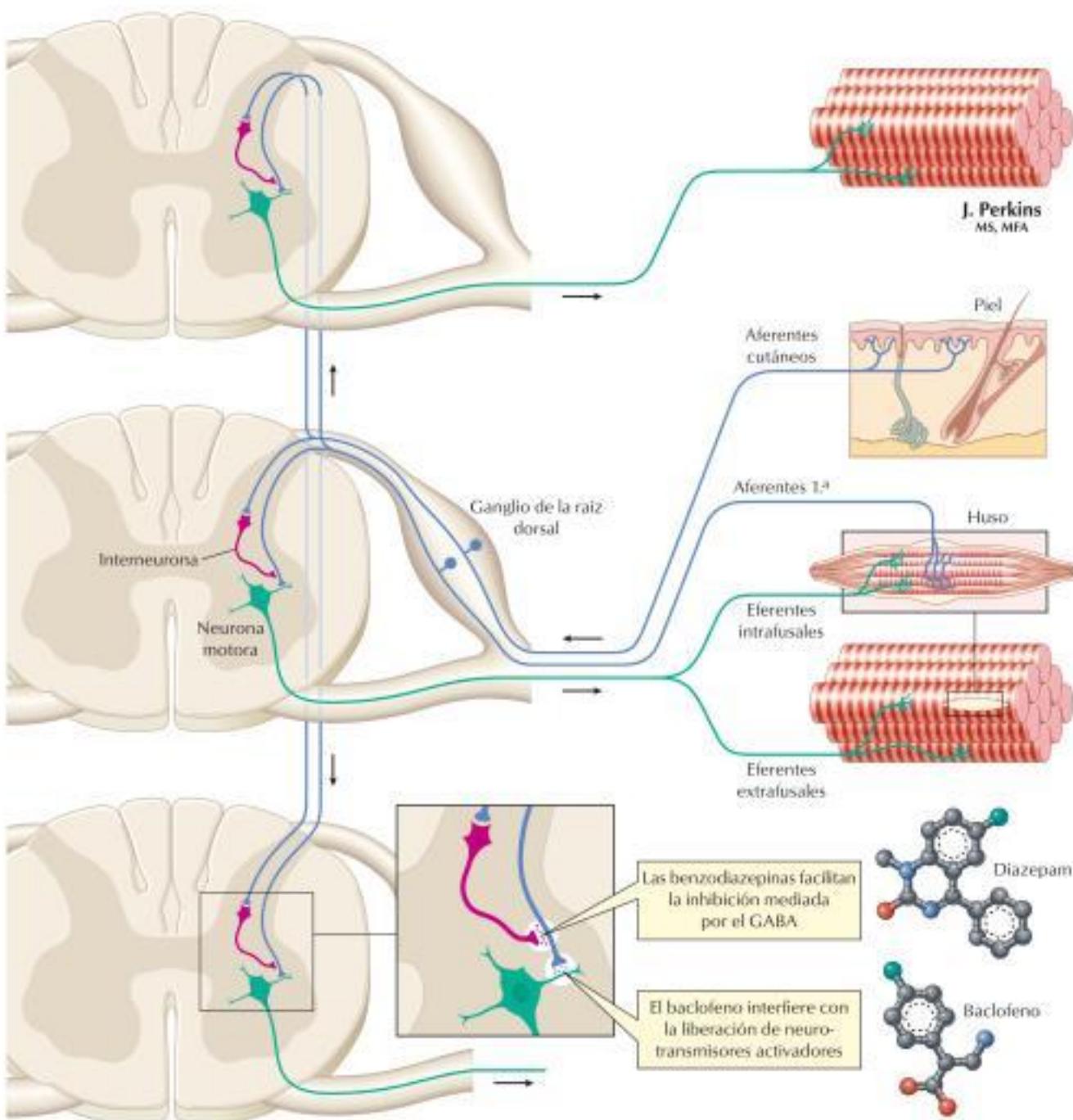


FIGURA 3-24 NEURONAS MOTORAS Y FÁRMACOS

La espasticidad del músculo esquelético a menudo se produce debido a déficits neuronales y no musculares. El arco reflejo implicado en la acción muscular esquelética coordinada afecta a muchas neuronas, que incluyen interneuronas, en la médula espinal. Estos arcos reflejos polisinápticos medulares se deprimen por la acción de varios fármacos, incluidos los barbitúricos. Sin embargo, la depresión inespecífica de las sinapsis no es deseable, ya que la función muscular normal se puede alterar. Se prefieren fármacos más específicos, que incluyen los que actúan sobre el SNC. Las benzodiazepinas facilitan allostéricamen-

te la entrada del flujo de Cl^- mediada por el GABA (v. fig. 3-9) en todo el SNC, que incluye la médula espinal. Se utilizan para los espasmos musculares de cualquier origen, pero pueden producir sedación excesiva. El baclofeno es un agonista del receptor GABA_A que hiperpolariza las neuronas al aumentar la conductancia de K^+ . Otros antiespasmodícos que actúan sobre el SNC comprenden los agonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos (p. ej., tizanidina), agonistas de los receptores GABA_A y GABA_B y el aminoácido inhibidor Gly.

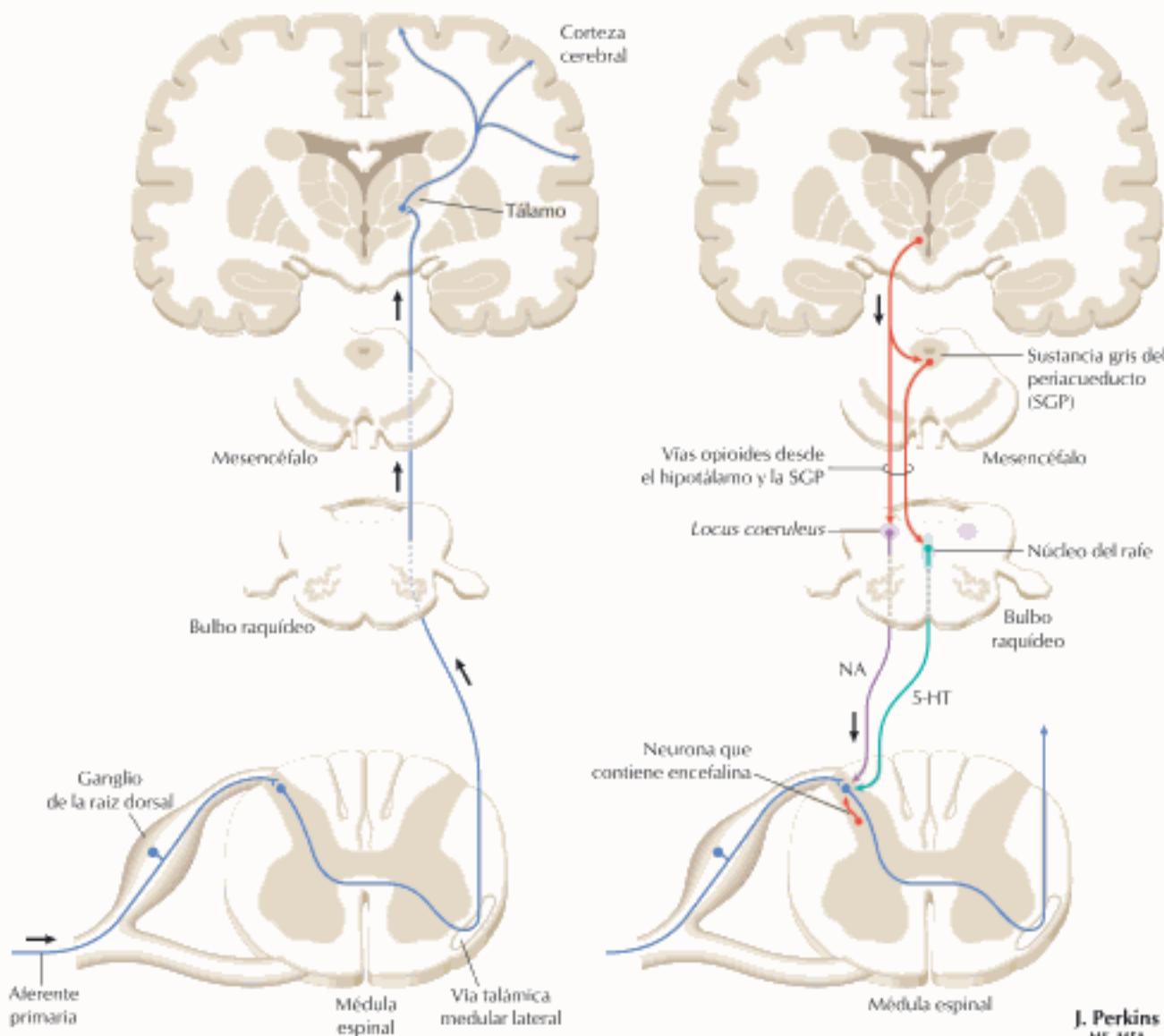


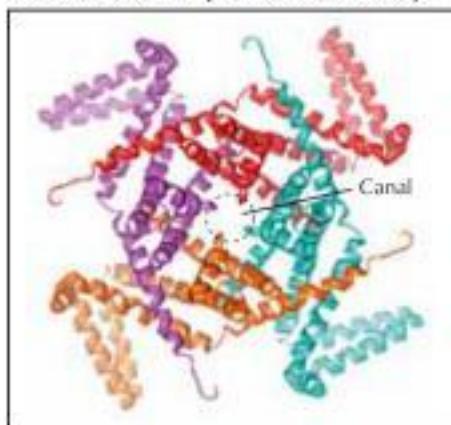
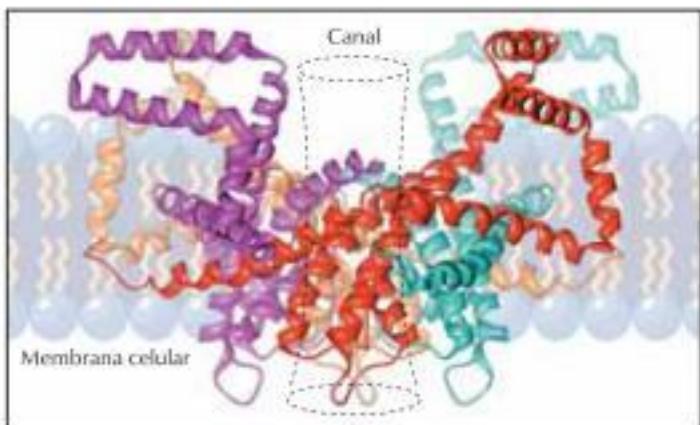
FIGURA 3-25. VÍAS DEL DOLOR

© Elsevier. Es una publicación Masson. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La lesión de los tejidos puede conducir a cambios celulares que implican la liberación de sustancias químicas (p. ej., histamina) que emplean o aceleran los impulsos neuronales que se interpretan como dolor. Varias vías neuronales transmiten sensaciones de dolor. Por ejemplo, el dolor de una lesión periférica alcanza el SNC mediante las neuronas aferentes primarias, cuyos somas forman los GRD (ganglios de la raíz dorsal). Los trastornos como el dolor del miembro fantasma pueden implicar una estructura o función GRD anormal. Las aferentes primarias terminan mayoritariamente en el asta dorsal de la médula

espinal. Las neuronas secundarias atraviesan la médula espinal y ascienden en las vías hasta el tálamo, la corteza cerebral y otros lugares. Un sistema descendente de vías opioides (endorfinas, encefalinas), 5-HT (p. ej., desde el núcleo del rafe) y noradrenérgicas (p. ej., desde el locus coeruleus) pueden minimizar las señales aferentes. Los fármacos que actúan en las vías que median la sensación o la percepción del dolor son fármacos de acción local (p. ej., lidocaina) y general (p. ej., halotanol, opioides (p. ej., morfina) y no opioides (p. ej., aspirina y paracetamol).

Anestésicos locales de elección					
Clase	Fármaco	Duración relativa de la acción	Clase	Fármaco	Duración relativa de la acción
Amidas	Bupivacaína	Larga	Ésteres	Benzocaina	Sólo tópica
	Lidocaína	Media		Cocaina	Media
	Mepivacaína	Media		Procaina	Corta
	Prilocaina	Media		Tetracaina	Larga
	Ropivacaína	Larga			

Canales de Na^+ dependientes de voltajeImagen extracelular (parte superior) del canal de Na^+ Vista lateral del canal de Na^+

Mecanismo de acción de un anestésico local

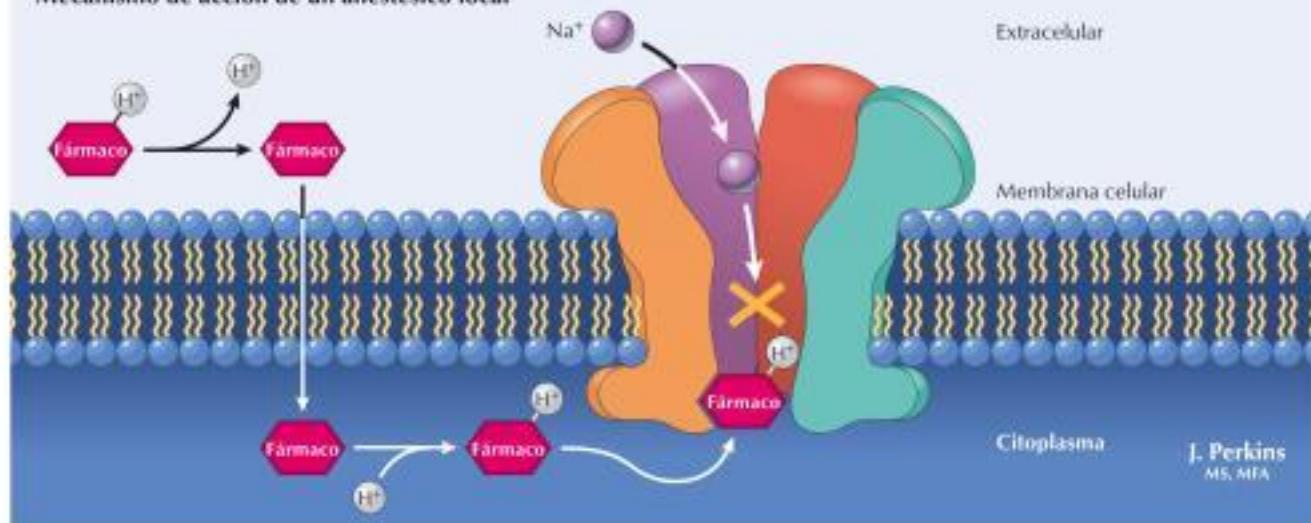


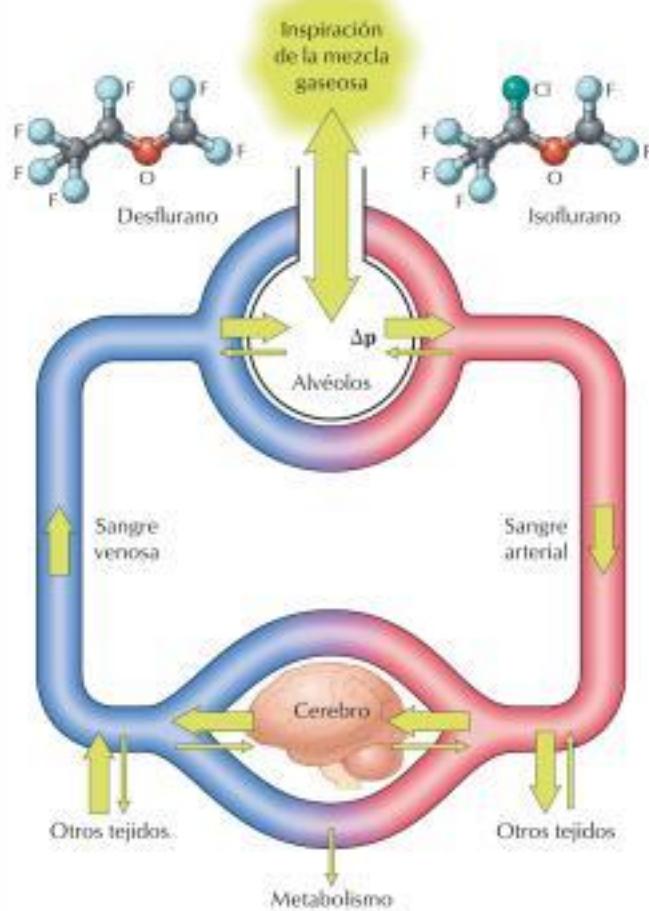
FIGURA 3-26 ANESTÉSICOS LOCALES: AFERENTES MEDULARES Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales producen una pérdida temporal de la sensación de dolor sin pérdida de la conciencia al bloquear la conducción a lo largo de las fibras del nervio sensitivo. Parte de la selectividad hacia las aferentes del dolor se consigue al administrar el fármaco cerca de las neuronas diana. Todos los fármacos que se utilizan en la actualidad bloquean los canales de Na^+ dependientes de voltaje en las células susceptibles de ser activadas, lo que disminuye la probabilidad de un potencial de acción. La diana para los fármacos se localiza en la parte citoplasmática de la membrana neuronal, por lo que las moléculas del fár-

maco tienen que atravesar la membrana. Son lipófilos e hidrófilos y son bases débiles (amidas o ésteres) en equilibrio entre formas ionizadas (hidrófilas) y no ionizadas (lipófilas). Estas últimas difunden más rápidamente a través de la membrana, y las anteriores difunden más fácilmente a través del citoplasma. Los ésteres se metabolizan mediante colinesterasas del plasma; las amidas se hidrolizan en el hígado. Debido a que actúan en todas las células susceptibles de ser activadas, los anestésicos locales pueden causar toxicidad, que incluye efectos cardiovasculares letales o apoplejía.

Anestésicos generales de elección	
Tipo de fármaco	Mecanismo de acción
Inhalación	
Desflurano Enflurano Halotano Isoflurano Metoxiflurano Óxido nítrico Sevoflurano	No se conoce totalmente; se postula que activa directamente el receptor GABA _A , que da lugar a un flujo de entrada de Cl ⁻ mayor y a la hiperpolarización de las neuronas
Intravenosos	
Barbitúricos Metohexital Secobarbital Tiamal Tiopental Benzodiazepinas Alprazolam Clonazepam Flurazepam Midazolam Opioides Alfentanilo Fentanilo Morfina Remifentanilo Fenol Propofol Disociativo (anestesia sin pérdida del conocimiento) Ketamina	<p>Facilitan la actividad inhibidora del GABA en los receptores del GABA_A al aumentar el tiempo de apertura de los canales de Cl⁻</p> <p>Facilitan la actividad inhibidora del GABA en los receptores del GABA_A al aumentar la frecuencia de apertura de los canales de Cl⁻</p> <p>Los agonistas en los receptores opioides distribuidos en todo el sistema nervioso central</p> <p>Desconocido</p> <p>Antagonista de los receptores del aminoácido activador glutamato del subtipo NMDA (<i>N</i>-metil-D-aspartato)</p>

Anestésicos generales para inhalación

J. Perkins
MS, MPA

Anestésicos generales intravenosos

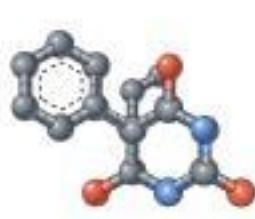
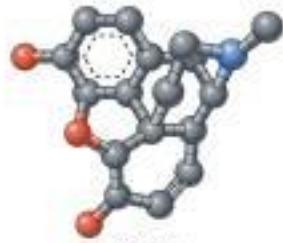
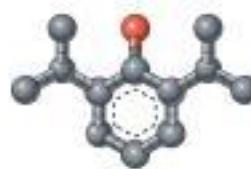
Fenobarbital
(un barbitúrico)Diazepam
(una benzodiazepina)Morfina
(un opioide)Propofol
(un fenol)

FIGURA 3-27 ANESTÉSICOS GENERALES: PROPIEDADES

Los anestésicos generales (sustancias inhaladas o intravenosas) tienen un inicio de acción rápido y progresivo y su efecto se revierte rápidamente, calidad deseable desde el punto de vista clínico. Las concentraciones de las sustancias inhaladas en el organismo y la farmacocinética dependen de la presión parcial del fármaco en los pulmones y la solubilidad en sangre y en el tejido cerebral. La inducción de la anestesia es más rápida para los fármacos con elevada presión parcial en los pulmones y una solubilidad elevada en sangre (p. ej., óxido nítrico, desflurano, sevoflurano). El inicio de la anestesia se enlentece cuando se

reduce el torrente sanguíneo pulmonar. El lugar de acción del fármaco es el cerebro; el mecanismo exacto es desconocido, pero puede estar relacionado con la solubilidad en lípidos y la activación de los receptores GABA_A (aumento del flujo de entrada de Cl⁻, hiperpolarización de las neuronas). La eliminación del cerebro y la exhalación a través de los pulmones suprimen el efecto del fármaco. La redistribución a otros tejidos retarda la eliminación y puede aumentar la aparición de efectos adversos. Los fármacos intravenosos comprenden los barbitúricos, benzodiazepinas, ketamina, opioides y propofol.

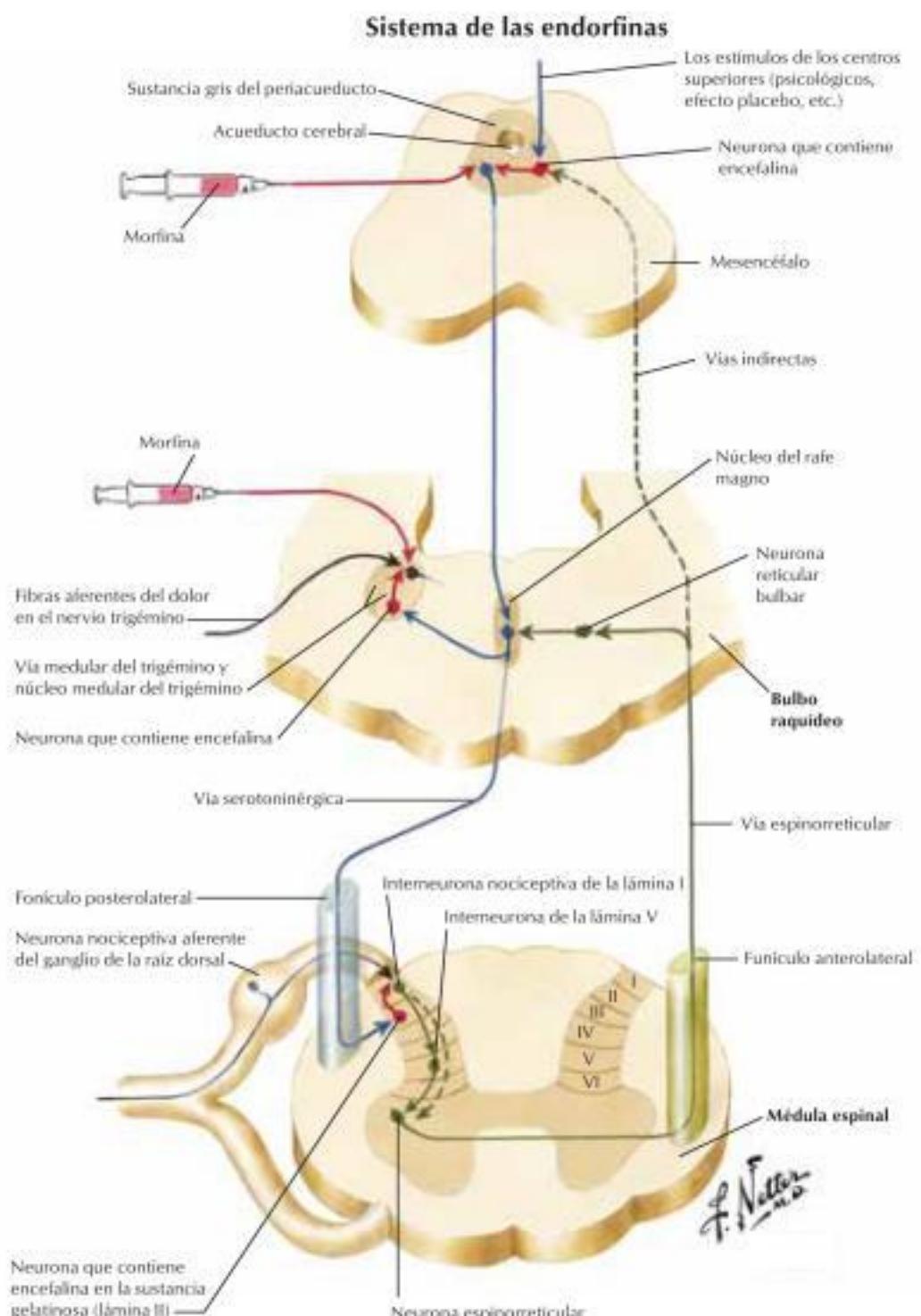


FIGURA 3-28 OPIOIDES: VÍA OPIOIDE ENDÓGENA

La morfina y los compuestos relacionados (opioides) mimetizan los efectos de los neurotransmisores endógenos (las endorfinas y las encefalinas). Los receptores de opioides endógenos se encuentran en todas las vías que transmiten la señal de dolor desde su fuente hasta los centros superiores del SNC para su procesamiento, evaluación y respuesta (como la vía del tracto espinoreticular, [v. fig. 3-25]). Las vías descendentes, que incluyen los opioides endógenos, NA y 5-HT, modulan

la transmisión de la señal de dolor que se recibe. Estas vías pueden activarse consciente o subconscientemente, lo que contribuye a un efecto placebo importante. Los opioides alteran la percepción del dolor. Tal modulación del componente afectivo del dolor puede mejorar la calidad de vida del paciente, incluso en presencia de una sensación dolorosa continua.

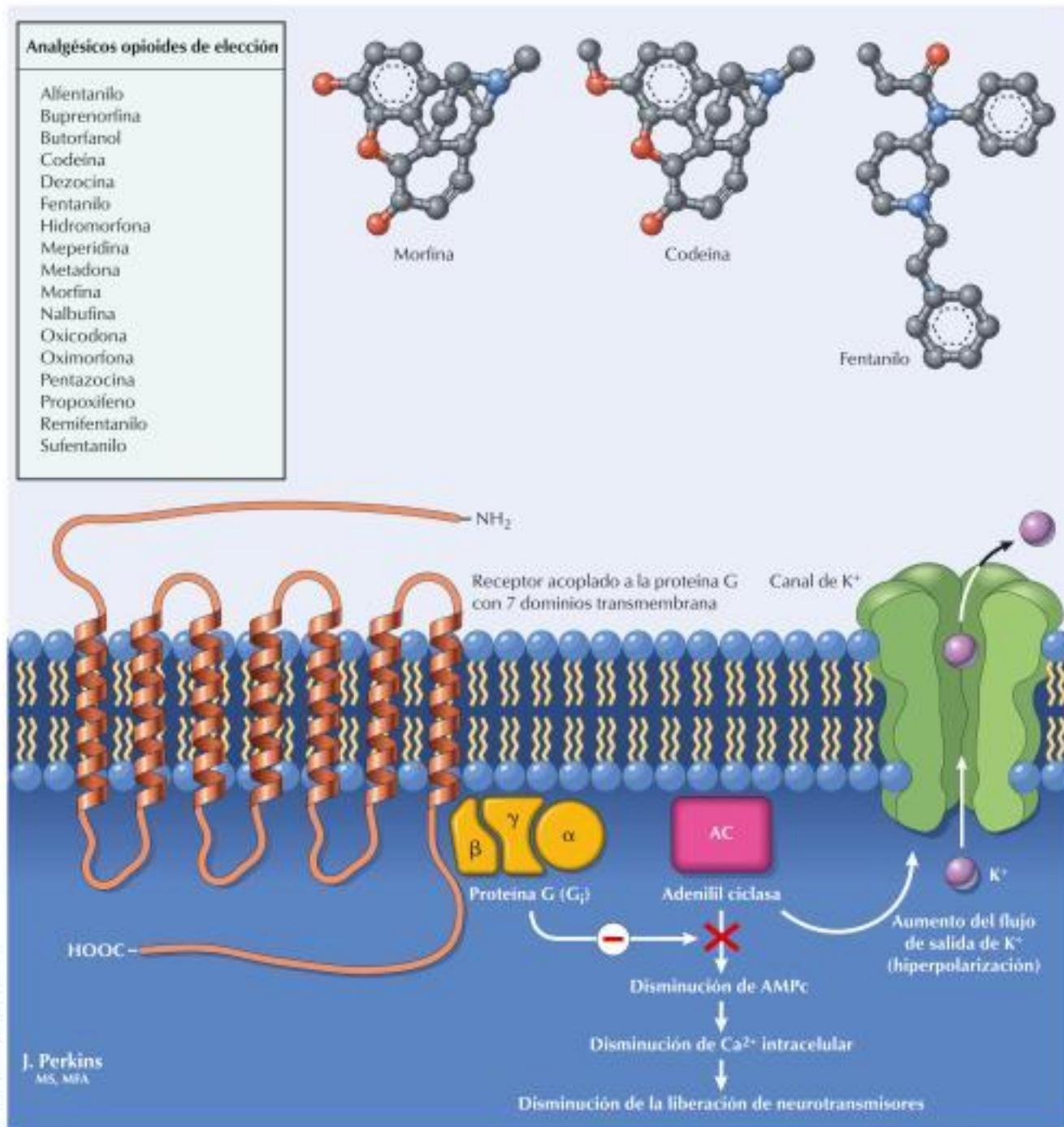
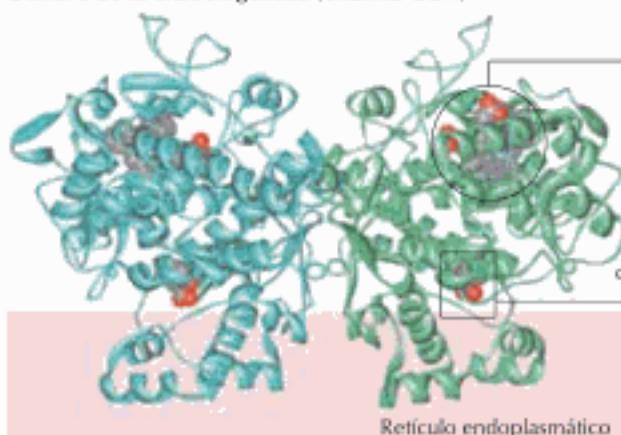


FIGURA 3-29 OPIOIDES: MECANISMOS RECEPTOR-TRANSDUCCIÓN

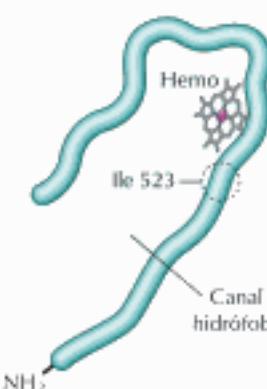
Los opioides activan RAPG con 7 dominios transmembrana situados en neuronas presinápticas y postsinápticas a lo largo de las vías de transmisión del dolor. Se encuentran densidades elevadas de receptores opioides —conocidas como μ , δ , κ — en el asta dorsal de la médula espinal y en los centros superiores del SNC. La mayoría de los analgésicos opioides utilizados en la actualidad actúan principalmente sobre los receptores opioides μ . El inicio de la acción de los opioides depende de su ruta de administración y poseen efectos adversos bien conocidos, que incluyen estreñimiento, depresión respiratoria y adicción poten-

cial. Los efectos celulares de estos fármacos comprenden el aumento del flujo de salida de K^+ (hiperpolariza las neuronas y reduce su sensibilidad a estímulos dolorosos) y la inhibición de la entrada de Ca^{2+} (disminuye la liberación de neurotransmisores desde las neuronas situadas a lo largo de la vía de transmisión del dolor). Los receptores del tronco encefálico median la depresión respiratoria producida por los analgésicos opioides. El estreñimiento resulta de la activación de los receptores opioides en el SNC y el tracto gastrointestinal.

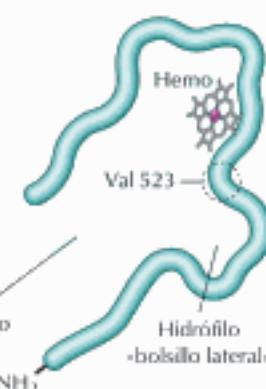
Dimero de la ciclooxigenasa (enzima COX)



Isoforma COX-1

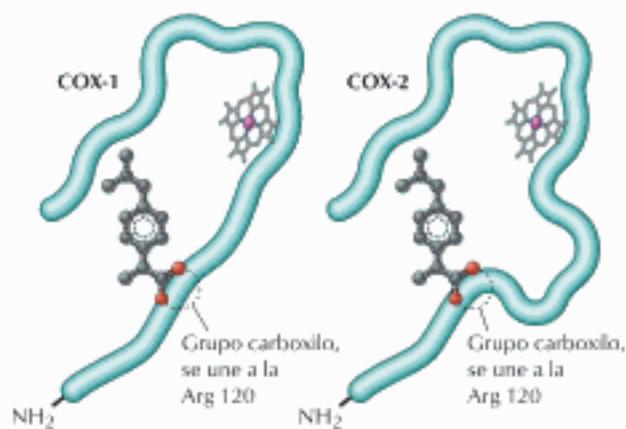


Isoforma COX-2

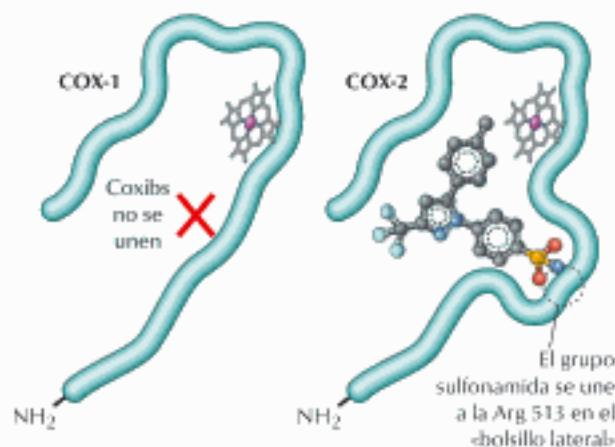


J. Perkins
MS, MFA

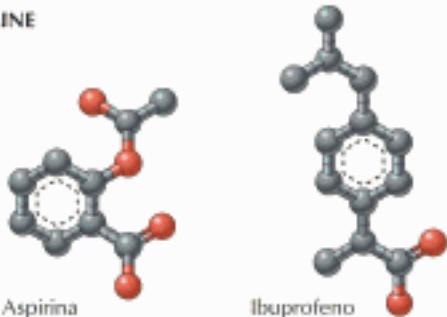
AINE: mecanismos de acción



Coxibs: mecanismo de acción



AINE



Coxibs

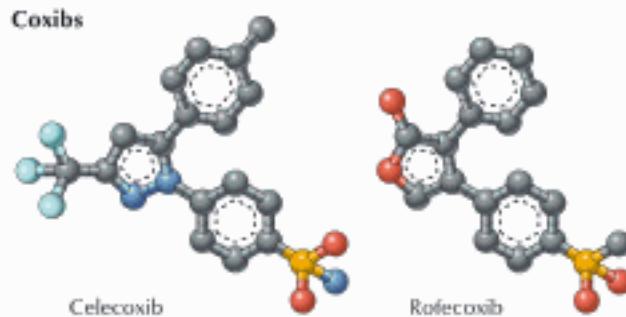


FIGURA 3-30 NO OPIOIDES: AINE, INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA CICLOOXIGENASA-2 Y PARACETAMOL

Los antiinflamatorios no esteroideos poseen una eficacia analgésica buena (pero frecuentemente inferior a la de los opioides), inicio de acción relativamente rápido y efectos adversos (p. ej., posible hemorragia digestiva letal y alteración del equilibrio hidroelectrolítico). Todos los efectos de los AINE—analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos y antiagregante plaquetario—se cree que se deben a la reducción en la biosíntesis de prostanoïdes mediante la inhibición de la COX. Los AINE tradicionales inhiben las dos isoformas COX-1 y COX-2, pero los nuevos inhibidores de la COX-2 son más selectivos. La eficacia analgésica

sica de los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxis) es aproximadamente igual a la de los AINE tradicionales, pero los efectos adversos de la inhibición de la COX-2 tienen que definirse todavía completamente y son de algún modo controvertidos. La habilidad para inhibir selectivamente la COX-2 se ha relacionado con la diferencia de aminoácidos en la posición 523 de la COX-1 y COX-2: isoleucina en la COX-1, valina en la COX-2. El mecanismo de acción del paracetamol no está dilucidado, aunque se cree que se debe a sus efectos en el SNC.

Fase de aura

Alteraciones visuales, el elemento más habitual del aura de las migrañas: visión nublada y borrosa, escotomas, líneas en zigzag centelleantes (espectro de fortificación), destellos luminosos, etc.



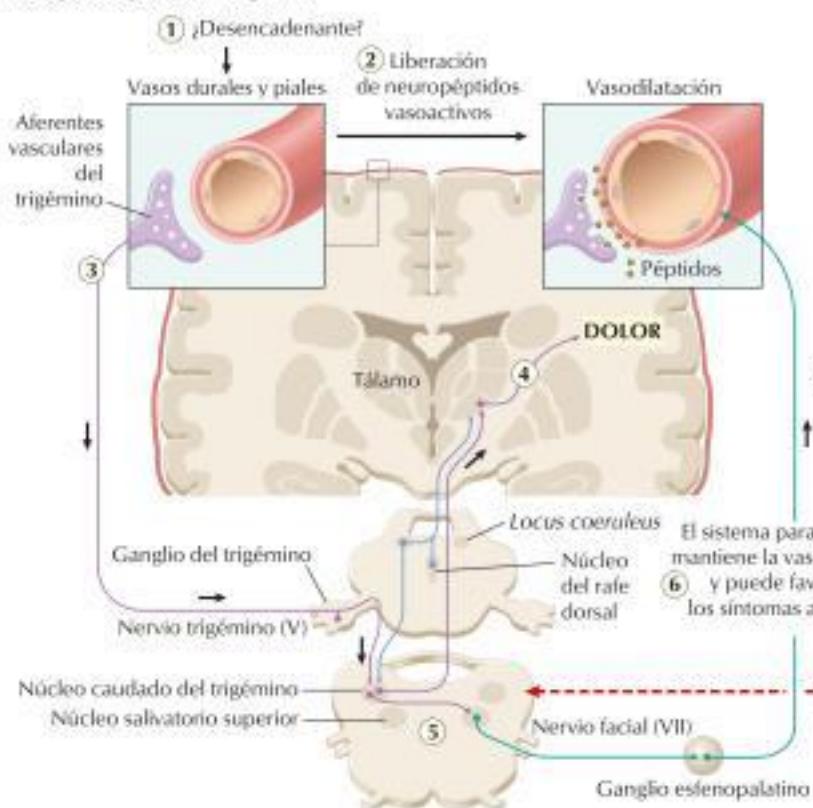
Algunas otras manifestaciones del aura, que pueden ocurrir individualmente o combinadas

Fase del ataque

Dolor de cabeza intenso y punzante; unilateral al principio, aunque puede extenderse al lado opuesto



Puede aparecer eritema local
«Sofonofobia» y fotofobia
Palidez y sudoración
Habla en voz baja para no acentuar el dolor

Fisiopatología de la migraña**Triptanes: mecanismo de acción**

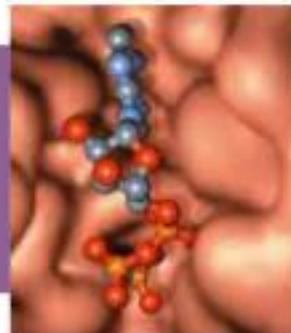
J. Perkins
MS, MEd

FIGURA 3-31 SUMATRIPTANES E INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE NA O 5-HT

Ciertos tipos de dolor pueden tratarse a veces con éxito con fármacos que no son analgésicos para otros tipos de dolor. Dos ejemplos son el sumatriptán y los compuestos relacionados (triptanes) y los inhibidores de la recaptación neuronal de la NA o la 5-HT. Los triptanes (p. ej., almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán y sumatriptán) son a menudo el tratamiento de elección para los ataques graves y agudos de migraña. Los inhibidores de la recaptación de NA o 5-HT (p. ej., tricíclicos e inhibidores de la recaptación de NA o 5-HT más se-

lectivos) se utilizan en pacientes con migraña y en algunos pacientes que experimentan dolor neuropático con hiperalgesia (sensibilidad aumentada hacia los estímulos dolorosos) o alodinia (sensibilidad dolorosa a estímulos no dolorosos). Ni los triptanes ni los inhibidores de la recaptación son muy efectivos contra el dolor inflamatorio o agudo. Pueden producirse efectos adversos cardiovasculares con los triptanes y abundantes efectos en el SNA con los inhibidores de la recaptación.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LOS TRASTORNOS DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR



INTRODUCCIÓN

El corazón y el sistema circulatorio son un prodigo de la mecánica que deben proporcionar un funcionamiento continuo, eficiente y seguro mientras se adaptan a cambios fisiológicos de corta y larga duración. Como con otros sistemas de órganos, las adaptaciones evolutivas han dado lugar a un sistema cardiovascular diseñado para cumplir con sus múltiples cometidos.

Los fármacos que se utilizan para tratar trastornos cardiovasculares constituyen una de las categorías más extensas de fármacos que se prescriben. Existen dos factores que indican que el uso de estos fármacos seguirá en aumento: una población que tiende al envejecimiento y el aumento de fármacos preventivos frente a las futuras enfermedades cardiovasculares. Los dos factores actúan de manera sinérgica; puesto que la prevención aumenta el promedio de vida, la población tiene un riesgo mayor de padecer una enfermedad cardiovascular, y a medida que aumenta la esperanza de vida, más se enfatizan las intervenciones preventivas tempranas.

Ciertos trastornos cardiovasculares, como las arritmias cardíacas y la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), producen síntomas que son evidentes para la persona afectada y tienen consecuencias bien conocidas que precisan tratamiento. Sin embargo, otras enfermedades no producen síntomas obvios y se han reconocido como problemas sanitarios sólo como resultado de los estudios epidemiológicos relativamente recientes. Por ejemplo, los valores de presión arterial que se consideraban normales debido a que eran los valores promedio (la media apropiada para una edad) se clasifican hoy en día en la categoría correspondiente a la hipertensión y se tratan con medicación de manera sistemática. Más recientemente incluso, los niveles de colesterol que se estimaban normales (o

que se consideraban tan irrelevantes que no se determinaban) se tratan con medicación de manera sistemática.

Durante muchos años, el tratamiento de los trastornos cardiovasculares principalmente se dirigía a la inervación del corazón y los vasos sanguíneos por las dos subclasiﬁcaciones del SNA. La inervación parasimpática del corazón se produce principalmente a través del nervio vago (X par craneal) y está mediada por la acción de la acetilcolina (ACh) en los receptores colinérgicos muscarínicos. La inervación simpática del corazón está mediada principalmente por la acción de la noradrenalina (NA) en los receptores β -adrenérgicos (más específicamente en el subtipo β_1). El sistema vascular está controlado de manera dependiente de la localización por la subdivisión parasimpática mediada por la ACh, que normalmente produce vasodilatación y por la subclasiﬁcación simpática mediada por la NA, que generalmente produce vasoconstricción. Las hormonas y los factores locales contribuyen también al tono vascular global.

Como resultado del reconocimiento de las contribuciones signiﬁcativas al funcionamiento cardiovascular normal y patológico de otros sistemas de neurotransmisores y hormonas, se produjo un gran avance en el desarrollo de estrategias para el tratamiento de los trastornos cardiovasculares. El establecimiento de estos sistemas como dianas, como el sistema renina-angiotensina, ha dado lugar a una variedad más amplia de tratamientos.

Los fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular incluyen algunos de los medicamentos más antiguos, que se descubrieron fortuitamente, y algunos de los más nuevos, descubiertos mediante simulación molecular y técnicas de cribado. Éstos comprenden una amplia variedad de agonistas y antagonistas de receptores e inhibidores enzimáticos.

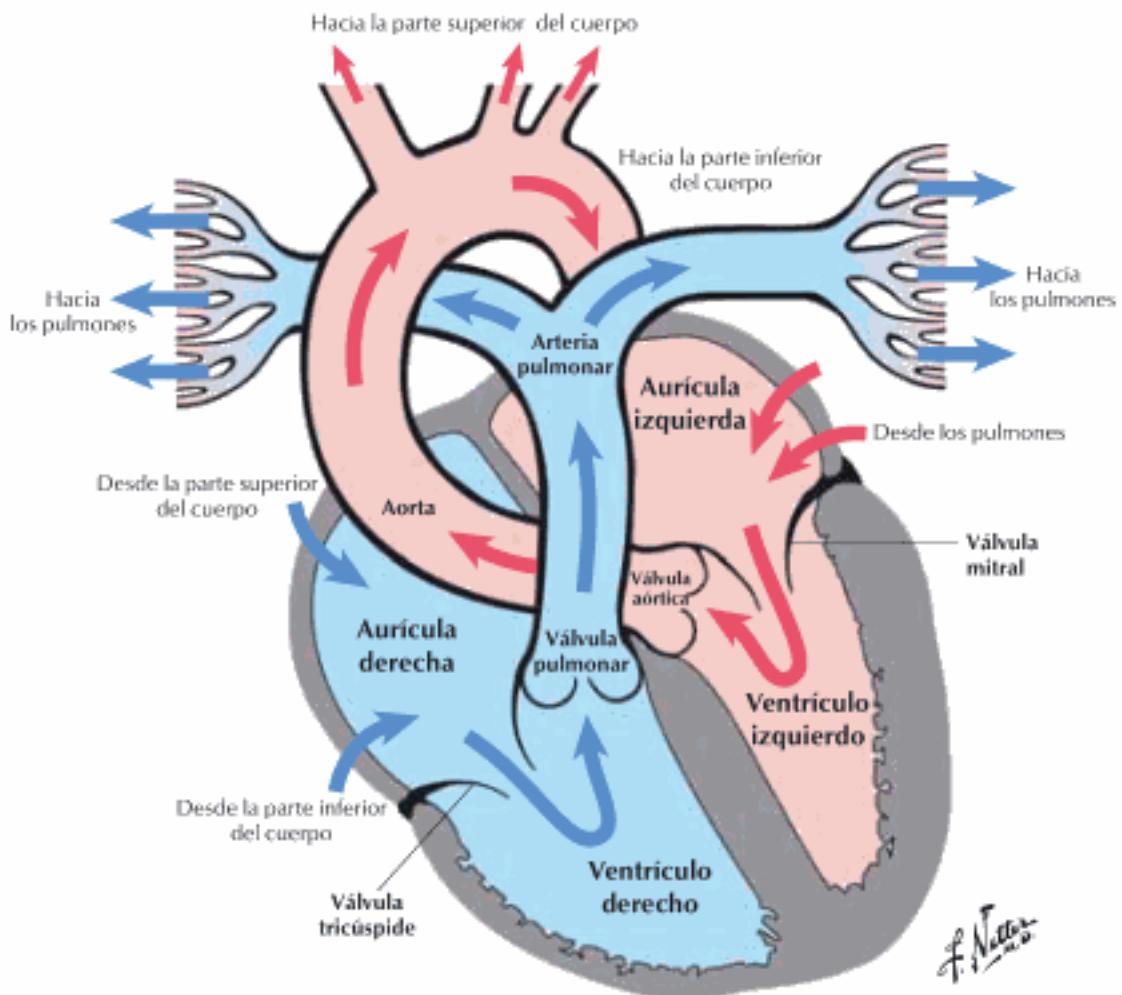
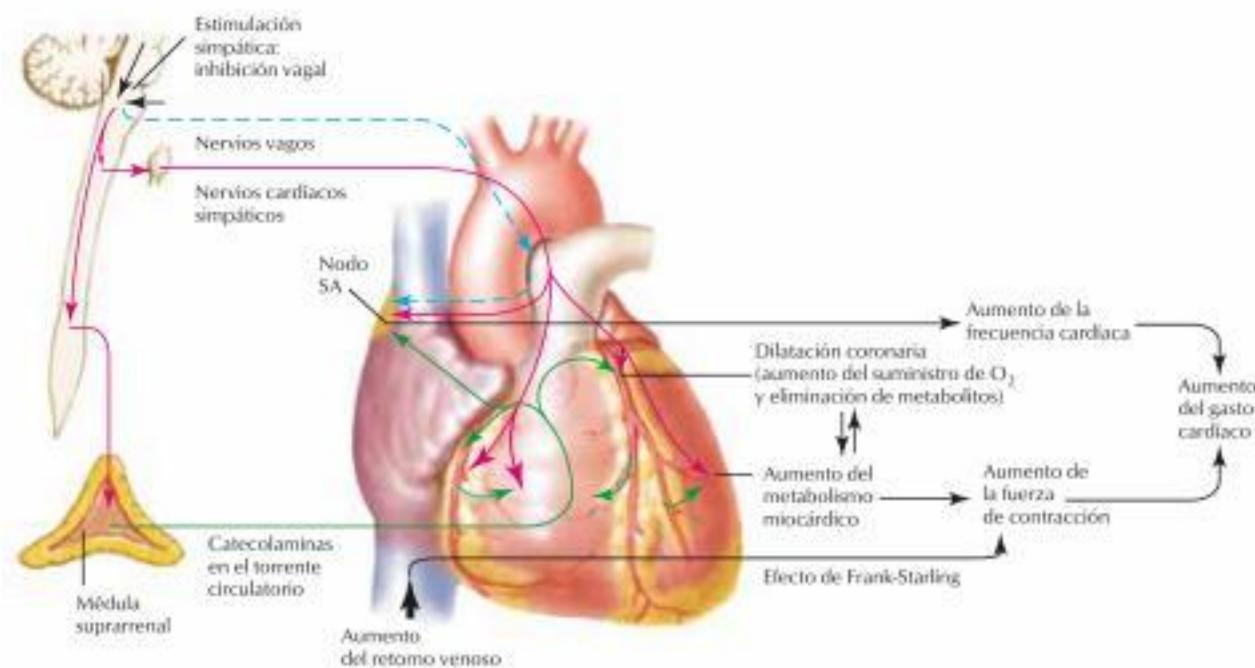
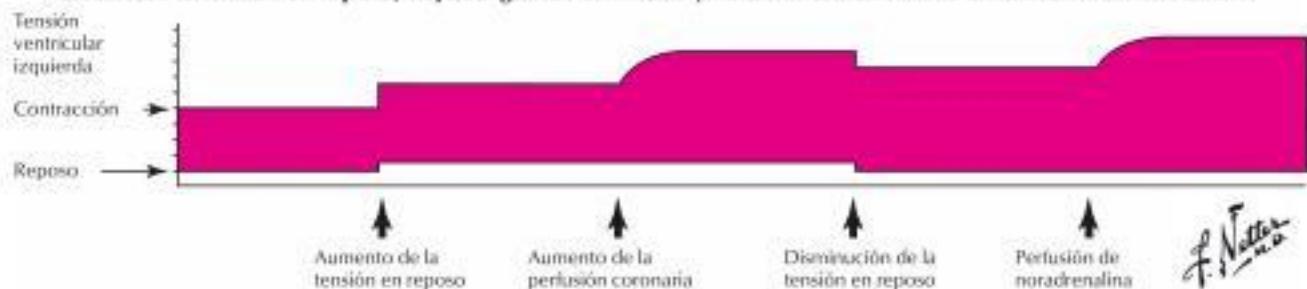


FIGURA 4-1. FUNCIÓN CARDIOVASCULAR: ANATOMÍA.

El miocardio bombea sangre por todo el sistema circulatorio. Cada día, el corazón late 100.000 veces y bombea aproximadamente 7.500 l de sangre. El corazón tiene 4 cavidades (divisiones): dos superiores (aurículas derecha e izquierda) y dos inferiores (ventrículos derecho e izquierdo). La sangre se bombea a través de las cavidades, sólo en una dirección, a través de 4 válvulas: la tricúspide, situada entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho; la pulmonar, entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar; la mitral, entre la aurícula izquierda y el ven-

trículo izquierdo, y la aórtica, entre el ventrículo izquierdo y la aorta. La sangre de color oscuro, con poco contenido de oxígeno, vuelve desde los tejidos por las venas, entra en la aurícula derecha y entonces fluye hacia el ventrículo derecho, la arteria pulmonar y los pulmones, donde se oxigena. La sangre retorna por las venas pulmonares a la aurícula izquierda y atraviesa la válvula mitral hasta el ventrículo izquierdo, que bombea sangre rica en oxígeno, de color rojo brillante a través de la válvula aórtica en la aorta y de ahí a la circulación sanguínea.

Mecanismo de adaptación del corazón a los requerimientos de perfusión del organismo**Efectos de la tensión en reposo, flujo sanguíneo coronario y noradrenalina sobre la contracción del miocardio****FIGURA 4-2 FUNCIÓN CARDIOVASCULAR: DEFINICIÓN DE TÉRMINOS Y REGULACIÓN**

El gasto cardíaco es el volumen total de sangre por minuto bombeado por los ventrículos (frecuencia cardíaca × volumen sistólico). El volumen sistólico es la sangre bombeada por latido por los ventrículos izquierdo o derecho; en un adulto en reposo corresponde a un promedio de 60 a 80 ml de sangre. La sístole es la fase de contracción de un ciclo cardíaco, cuando los ventrículos bombean volúmenes sistólicos. La diástole es la fase de reposo del ciclo, que se produce entre latidos. El volumen telediastólico es el volumen de sangre que permanece cada ventrículo al final de la diástole: 120 ml en reposo. El volumen telesistólico

es el volumen de sangre que permanece en cada ventrículo tras la contracción: 50 ml en reposo. Para mantener un flujo equivalente en los sistemas pulmonar y sistémico, los ventrículos izquierdo y derecho mantienen el mismo gasto cardíaco. El gasto cardíaco en reposo es 4,8 a 6,4 l/min. El gasto cardíaco aumenta (20-85%) durante el ejercicio físico intenso para transportar más oxígeno a los músculos. Este flujo sanguíneo mayor se produce por una tensión arterial y una vasodilatación arteriolar mayor en los músculos, que se debe a la relajación del músculo liso.

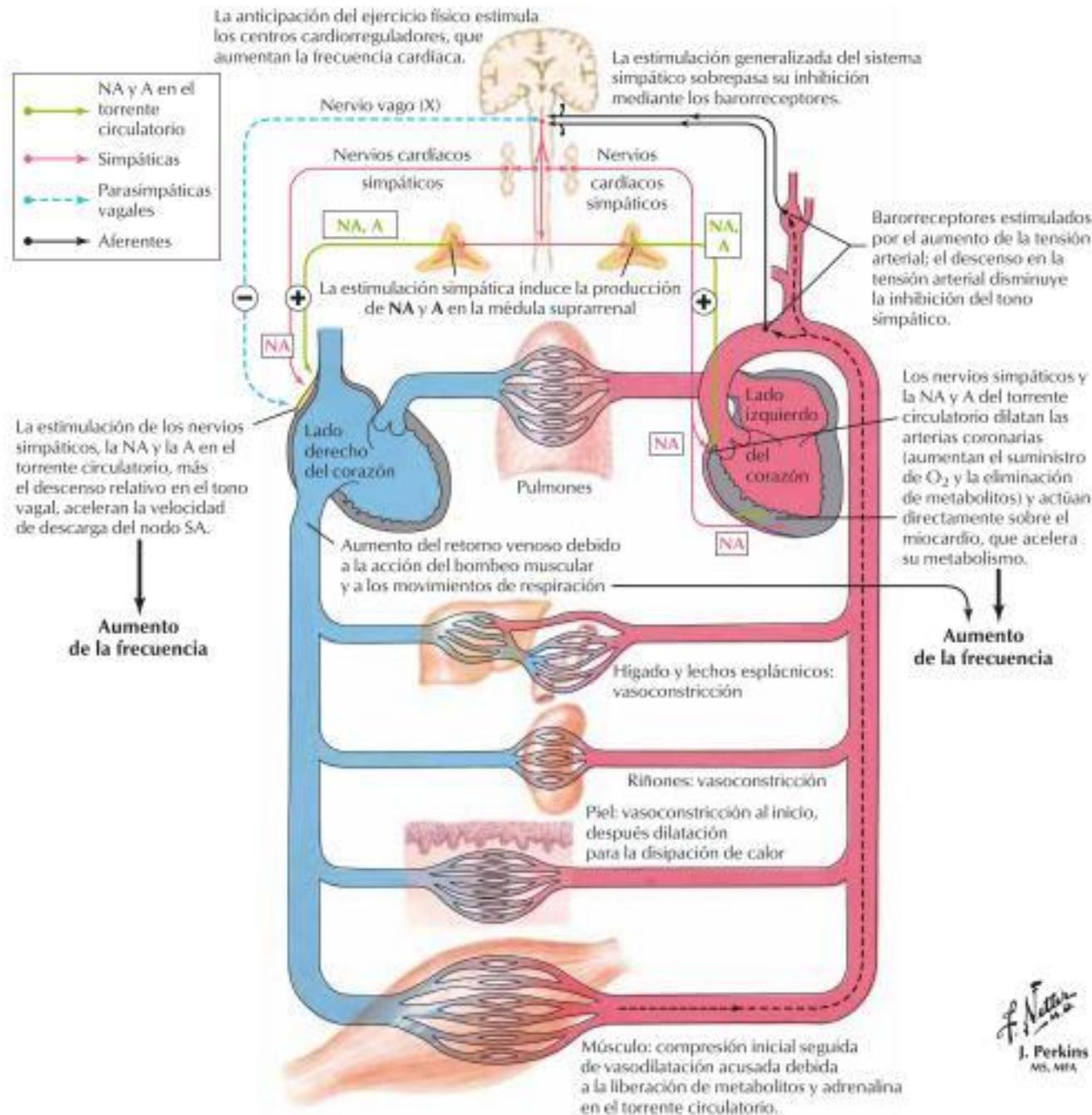


FIGURA 4-3 IMPORTANCIA DE LAS CATECOLAMINAS EN LA FUNCIÓN CARDÍACA

La médula suprarrenal libera la noradrenalina (NA) y la adrenalina (A), principales catecolaminas que regulan la función cardíaca, tras la activación de los nervios simpáticos preganglionares, que se produce durante el estrés (p. ej., ejercicio físico, insuficiencia cardíaca, dolor). Se libera más A (85%) que NA (15%). Una segunda fuente de NA es la que proviene de los nervios simpáticos, especialmente de aquellos que inervan las células de los marcapasos cardíacos. Los efectos simpáticos producen un aumento de la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción al activar los receptores β_1 -adrenérgicos, la vasoconstricción de las arterias

y venas sistémicas al activar los receptores α -adrenérgicos, la vasodilatación en el músculo esquelético a concentraciones bajas al activar los receptores β_2 , y la vasoconstricción a concentraciones elevadas al activar los receptores α_1 . La respuesta cardiovascular total se traduce en un gasto cardíaco mayor, además de una pequeña variación en la tensión arterial media. La liberación de A tiene efectos cardíacos similares. La frecuencia cardíaca, que al principio aumenta con la NA, disminuye generalmente debido a la activación de los barorreceptores y al enfriamiento de la frecuencia cardíaca mediada por el nervio vago.

Regulación neural y humorral de la función cardíaca

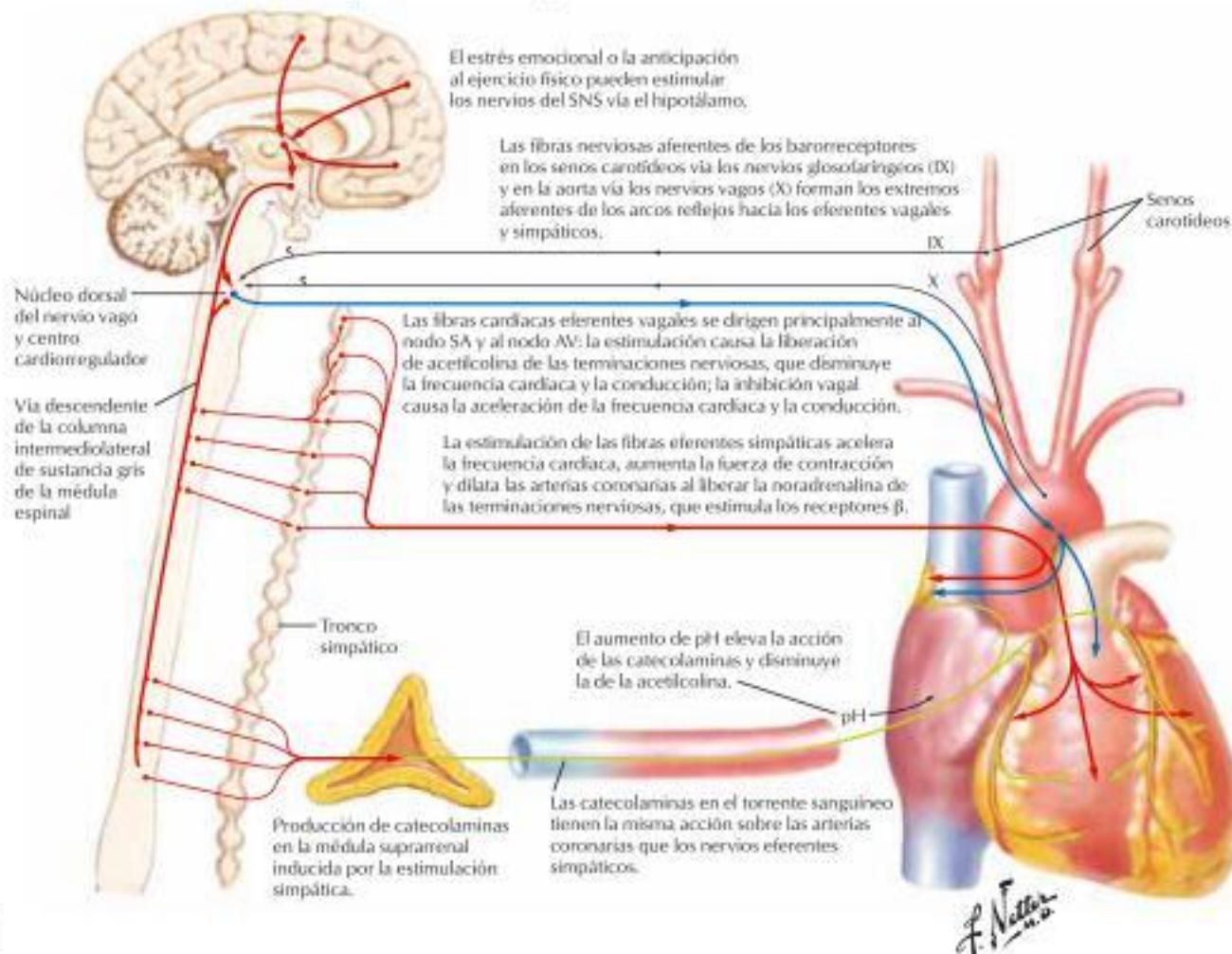


FIGURA 4-4 REGULACIÓN SIMPÁTICA Y PARASIMPÁTICA DE LA FUNCIÓN CARDÍACA

Los sistemas simpático y parasimpático inervan el corazón y regulan su función. Su activación aumenta la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción al aumentar la liberación de A y NA. El sistema parasimpático estimula la liberación de ACh y reduce la frecuencia cardíaca. Las células del marcapasos del nodo SA despolaranizan y activan la contracción auricular. La contracción ventricular se debe a impulsos que van desde el nodo AV al haz AV y a las fibras de Purkinje. El aumento de la activación simpática activa los receptores β_1 en el nodo SA y aumenta la velocidad de despolarización de las células del marcapasos, la fre-

cuencia cardíaca y la fuerza de contracción. Los impulsos parasimpáticos (a través de los nervios vagos) reducen la frecuencia cardíaca, la conducción en el nodo AV y la fuerza de contracción. El aumento de la liberación de ACh y la activación de los receptores M_2 , muscarínicos median estos efectos. La activación del receptor M_2 reduce las concentraciones de AMPc celular y aumenta la conductancia de K^+ , que da lugar a la hiperpolarización de las células del marcapasos. Como resultado, la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción se reducen.

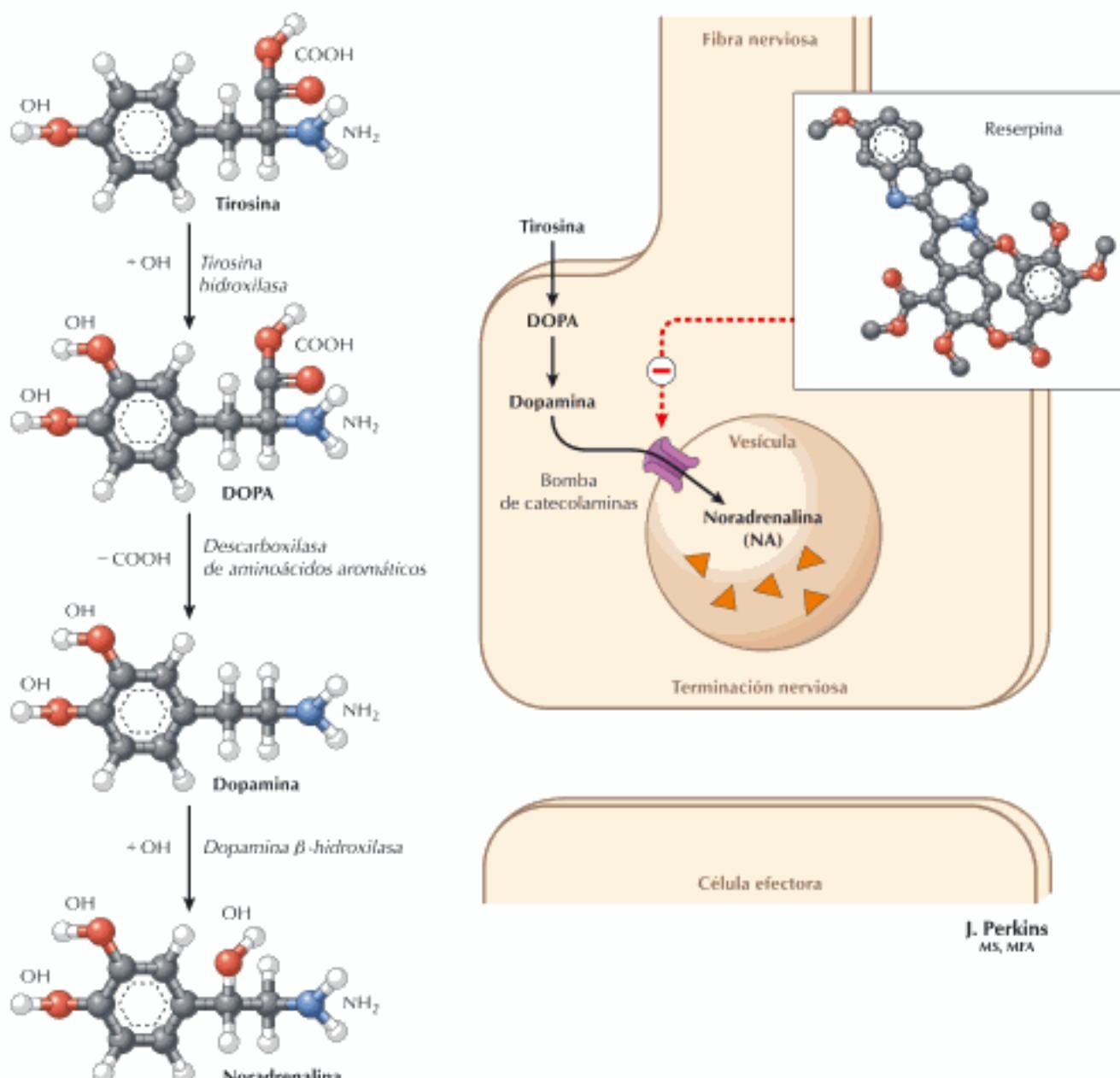


FIGURA 4-5 SÍNTESIS Y ALMACENAMIENTO DE LAS CATECOLAMINAS

La síntesis de noradrenalina se inicia con el aminoácido tirosina. Los nervios catecolaminérgicos la obtienen mediante transporte activo; la tirosina hidroxilasa añade un grupo hidroxilo para formar la parte catecol de la molécula. La hidroxilación de la tirosina es la fase limitante de la velocidad de síntesis de las catecolaminas y está regulada mediante inhibición por retroalimentación. El producto hidroxifenilalanina (dopa) se convierte mediante la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos en dopamina, una de las 3 catecolaminas naturales. La dopamina entra en las vesículas sinápticas mediante la bomba de catecol-

aminas y se convierte en NA mediante la adición de un grupo hidroxilo. La concentración de catecolaminas en las vesículas sinápticas es mucho mayor que la concentración citosólica circundante. La reserpina es un fármaco que inhibe la bomba de catecolaminas de las vesículas, y por lo tanto detiene la captación de catecolaminas en las vesículas y reduce su concentración. La baja concentración citosólica de catecolaminas en los nervios se mantiene gracias a la bomba de captación de aminas de las vesículas y a la monoaminoxidasa mitocondrial, que degrada las catecolaminas.

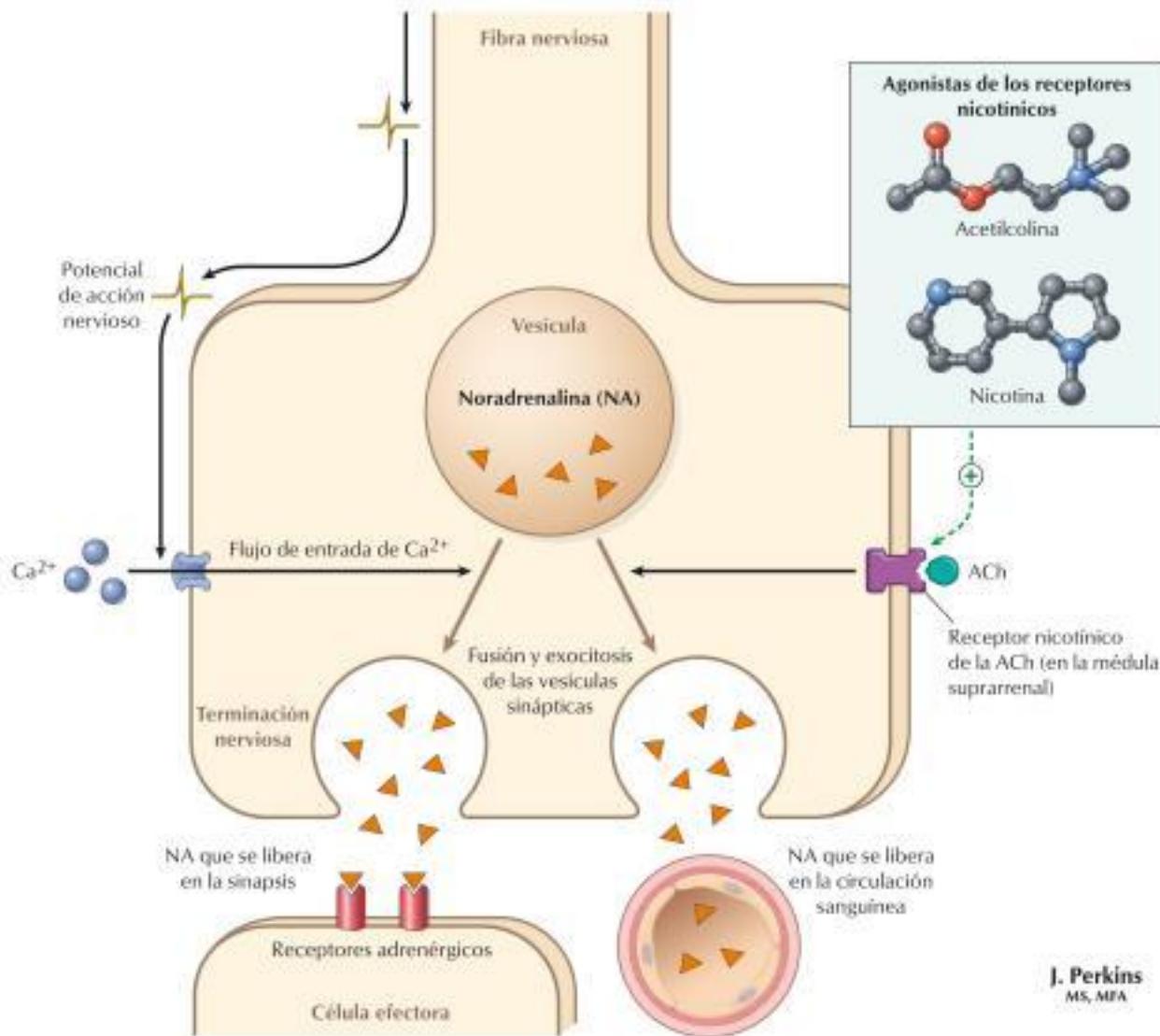


FIGURA 4-6 REGULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE NORADRENALINA

La liberación de NA de las vesículas depende de la despolarización de la terminación nerviosa y el flujo de entrada de iones Ca^{2+} . El flujo de entrada de Ca^{2+} desencadena la fusión de las vesículas sinápticas en la membrana plasmática y su exocitosis posterior. En la médula suprarrenal, la ACh que interviene como el neurotransmisor del ganglio simpático actúa sobre los receptores nicotínicos y favorece la liberación de catecolaminas en el torrente circulatorio. Ciertos fármacos pueden ac-

tivar también la liberación de catecolaminas. En ciertas condiciones experimentales es posible mimetizar este efecto nicotínico de la ACh no sólo en la médula suprarrenal, sino también en los ganglios simpáticos. Por lo tanto, la activación de los receptores colinérgicos mediante los agonistas nicotínicos provoca una liberación de catecolaminas sustancial desde las neuronas posganglionares y la médula suprarrenal.

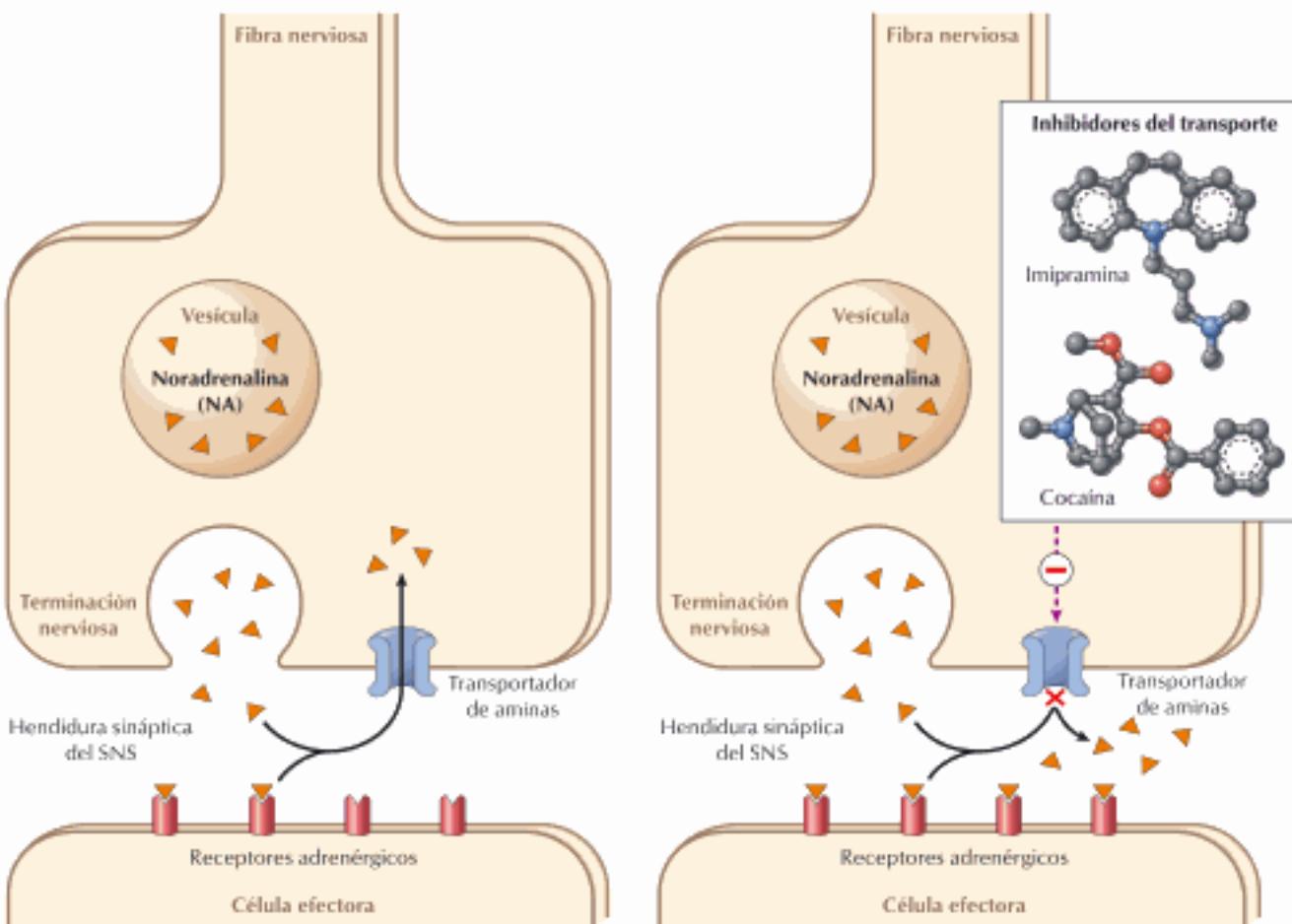
J. Perkins
MS, MFA

FIGURA 4-7 INACTIVACIÓN DE LA NORADRENALINA

El principal mecanismo de inactivación de NA es la recaptación mediante un transportador de aminas situado en la membrana plasmática, la bomba de captación de aminas. Este transportador es un miembro de una familia de proteínas de membrana que transportan diferentes sustancias transmisoras a través de la membrana plasmática de la terminación nerviosa. El transportador de captación de aminas funciona indirectamente gracias a un gradiente de sodio, es selectivo para NA y A y es inhibido por la cocaína y los antidepresivos tricíclicos.

como la imipramina. La captación de NA es un mecanismo importante en la terminación de la transmisión nerviosa simpática. Los inhibidores del transportador de aminas potencian las respuestas a la estimulación del sistema nervioso simpático o a los compuestos que se inyectan y son captados por las terminaciones nerviosas simpáticas. En un tejido inervado por el sistema simpático, como el corazón, la captación principal de catecolaminas es la captación neuronal.

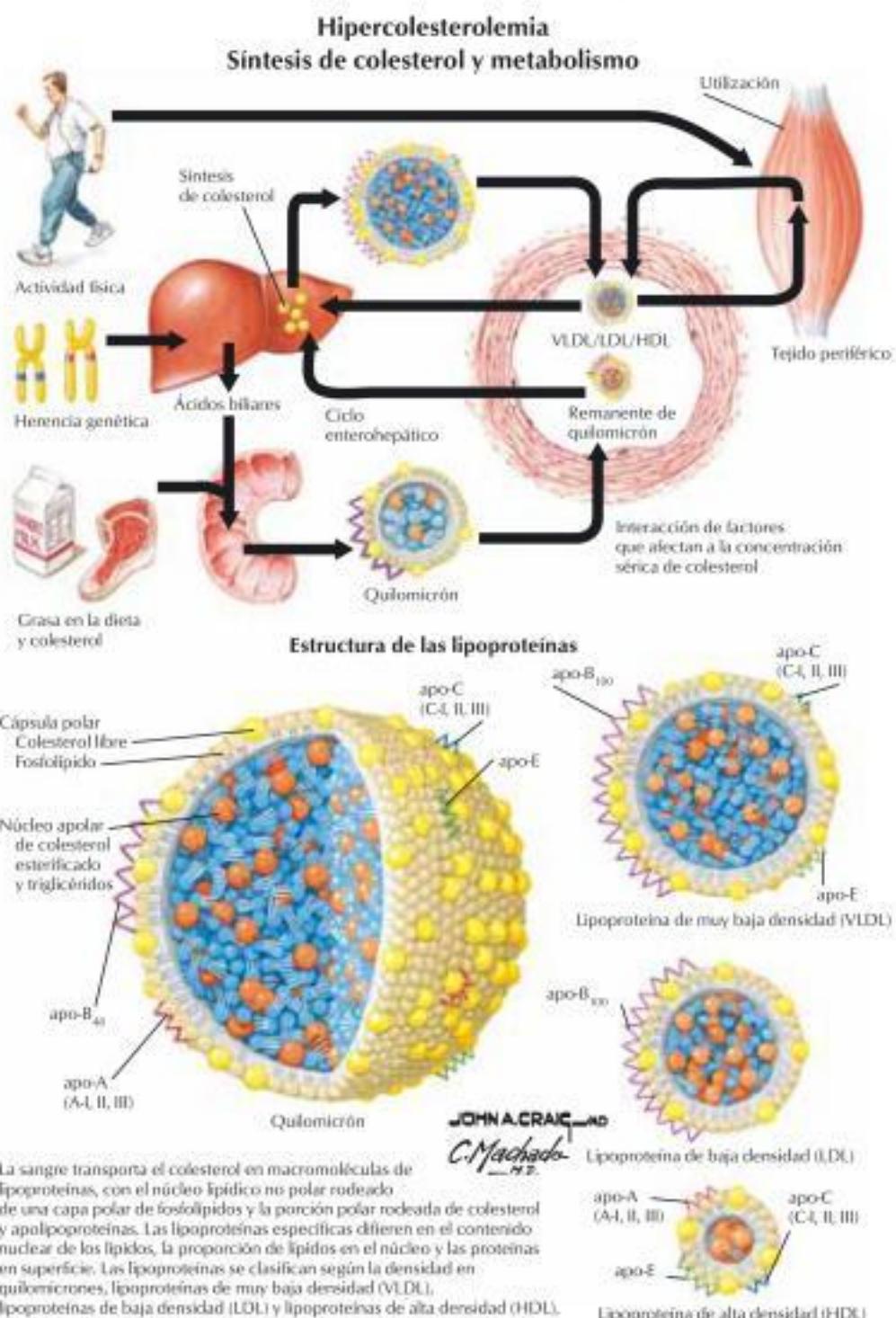
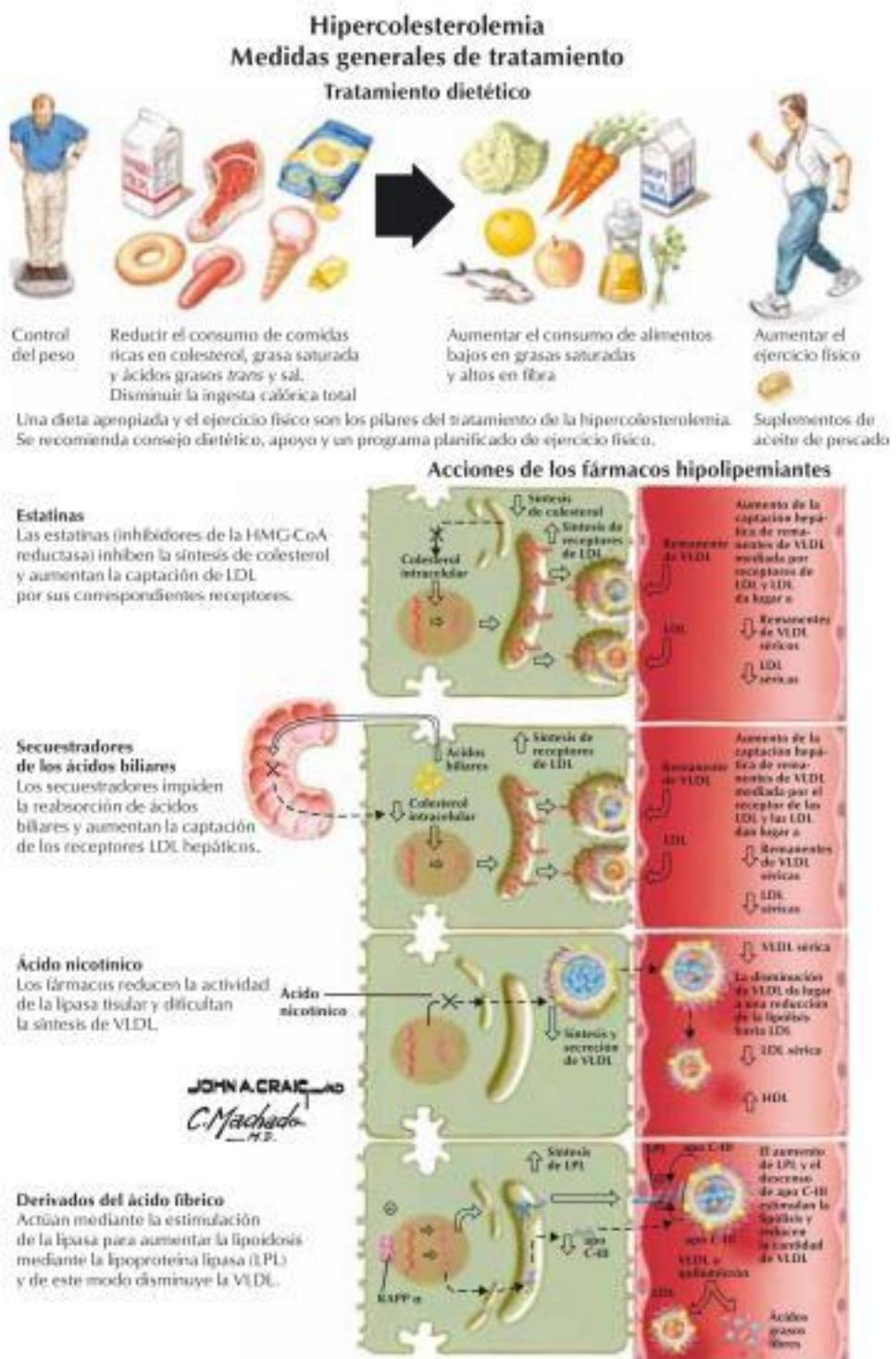


FIGURA 4-8 HIPERCOLESTEROLEMIA: CAUSAS

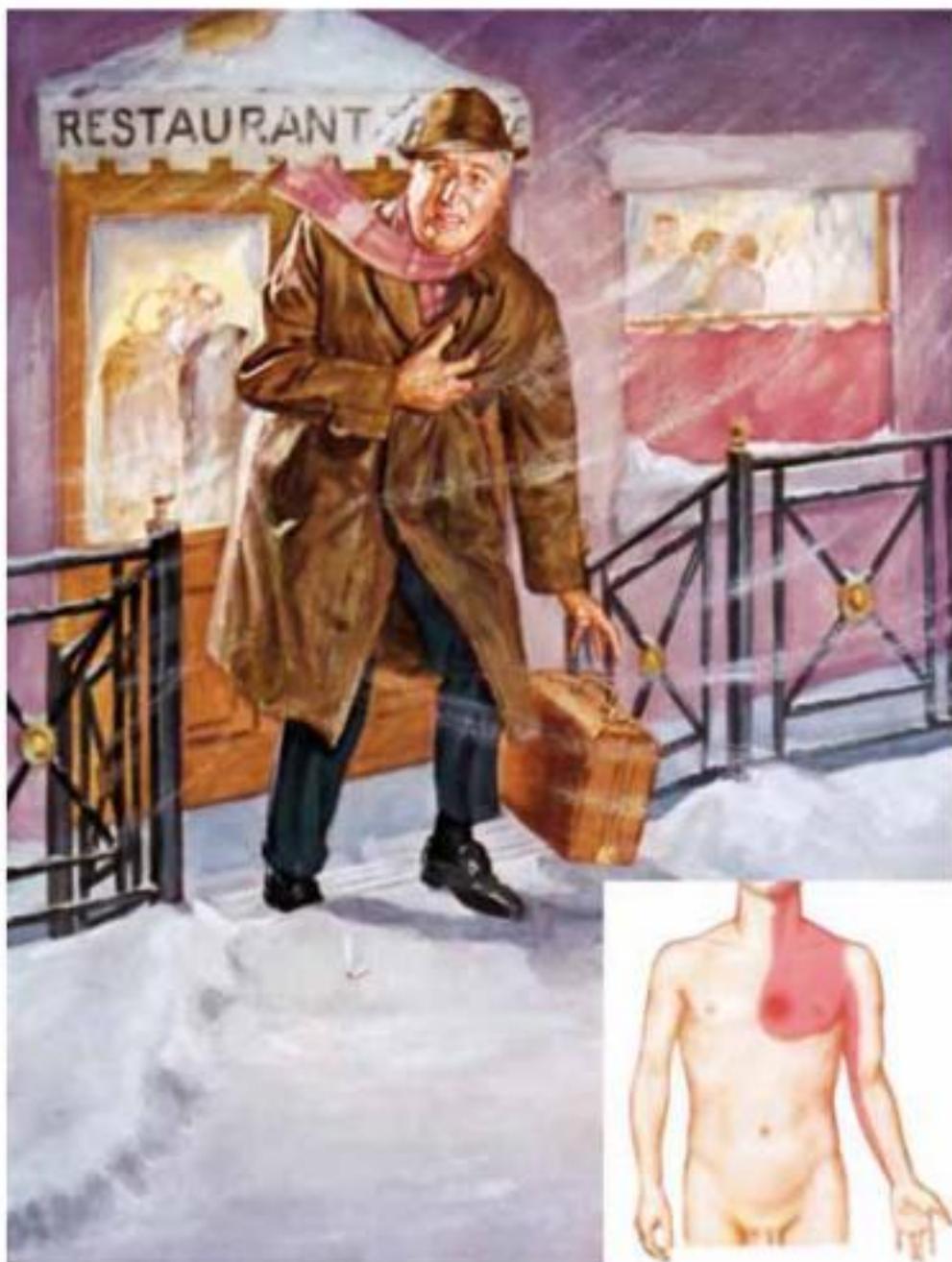
El colesterol es un lípido simple que se encuentra en las membranas celulares, es un precursor de los esteroides, los ácidos biliares y la vitamina D, y forma la mayor parte de las placas de aterosclerosis. La mayor parte de colesterol en el torrente circulatorio se sintetiza a partir del acetyl-CoA hepático y se excreta en forma de sales biliares. Solo el 25% del colesterol sanguíneo proviene de la dieta, pero las dietas ricas en grasas aumentan la producción de colesterol en el hígado y la colesterolémia. La formación de HMG-CoA a partir de la HMG-CoA reductasa, la fase determinante de la velocidad de síntesis de colesterol,

se regula mediante una inhibición por retroalimentación. Cuando la captación de colesterol es baja, el hígado y el intestino delgado aumentan la síntesis de colesterol. La capacidad del colesterol de formar placas está relacionada con las LDL, que promueven la formación de placas; las HDL eliminan el colesterol de las arterias y lo transportan al hígado. Las HDL eliminan el colesterol de las placas y frenan la progresión de la aterosclerosis. El control del colesterol y la concentración de LDL es uno de los principales objetivos del tratamiento para las cardiopatías.

**FIGURA 4-9 HIPERCOLESTEROLEMIA: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

El objetivo principal del tratamiento es conseguir concentraciones menores de LDL y mayores de HDL. Los mejores fármacos para este tratamiento son las estatinas: lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina y atorvastatina. Éstas interfieren en la producción de colesterol en el hígado al bloquear la síntesis de HMG-CoA, así el hígado puede eliminar mejor el colesterol de la circulación sanguínea. Las estatinas reducen el colesterol LDL en un 60%, y pueden producir efectos secundarios. El ácido nicotínico (niacina) reduce el colesterol total y el colesterol LDL y aumenta las concentraciones de colesterol HDL, pero

puede ser tóxico debido a que la dosis terapéutica es 100 veces superior a la dosis diaria recomendada. Las resinas (p. ej., la colestiramina y el colestipol) se unen a los ácidos biliares intestinales e impiden que se reciclen a través del hígado. El hígado necesita colesterol para producir bili, de modo que aumenta la captación del colesterol de la sangre. Los derivados del ácido fíbrico reducen la cantidad de triglicéridos y aumentan la de HDL. Las dosis bajas de aspirina bloquean la síntesis de tromboxano A₂ en las plaquetas, que conduce a una agregación plaquetaria reducida y a viscosidad sanguínea.



Factores frecuentes desencadenantes de la angina de pecho:
esfuerzo, comida copiosa, frío, tabaco

Distribución característica
del dolor en la angina de pecho

FIGURA 4-10 GENERALIDADES SOBRE LA ANGINA

La angina o angina de pecho es un dolor opresivo en el centro del pecho que puede irradiar hasta el cuello, mandíbula y brazos, cuya causa más frecuente es el ejercicio físico; otras causas son las emociones, las comidas y el frío. Sigue cuando el corazón recibe un aporte deficiente de oxígeno debido al estrechamiento de los vasos sanguíneos, que resulta mayoritariamente del envejecimiento y también del tabaquismo, de los niveles de colesterol elevados, la obesidad y la diabetes. Hay tres tipos: *a)* angina estable (angina de esfuerzo o típica), causada por la aterosclerosis, con un tratamiento para reducir la sobrecarga

cardiaca y aumentar el flujo sanguíneo del miocardio; *b)* angina vasospástica (variante o angina de Prinzmetal), causada por una fuerte contracción de los vasos coronarios, con dolor en el pecho en reposo; se administran fármacos con el objetivo de detener el vasoespasmo; y *c)* angina inestable (angina *in crescendo*), en la que el dolor se produce sin estrés. Se utilizan nitratos y antagonistas de los receptores β , ya que son antagonistas de los canales de calcio si el mecanismo es el vasoespasmo. La reducción de la función plaquetaria y los episodios trombóticos ayuda a reducir la mortalidad por angina inestable.

Nitratos	
Fármaco	Duración de la acción
De acción corta	
Nitroglicerina, sublingual	10-30 min
Dinitrato de isosorbida, sublingual	10-60 min
Nitrato de amilo, inhalado	3-5 min
De acción larga	
Nitroglicerina, acción sostenida oral	6-8 h
Nitroglicerina, 2% ungüento	3-6 h
Nitroglicerina, liberación lenta, bucal	3-6 h
Nitroglicerina, liberación lenta, transdérmica	8-10 h
Dinitrato de isosorbida, sublingual	1,5-2 h
Dinitrato de isosorbida, oral	4-6 h
Dinitrato de isosorbida, masticable	2-3 h
Mononitrato de isosorbida	6-10 h
Efectos secundarios	
Cefalea, taquicardia (elevación anormal de la frecuencia cardíaca), hipotensión ortostática, rubor facial y tolerancia; contraindicado junto con el sildenafilo	

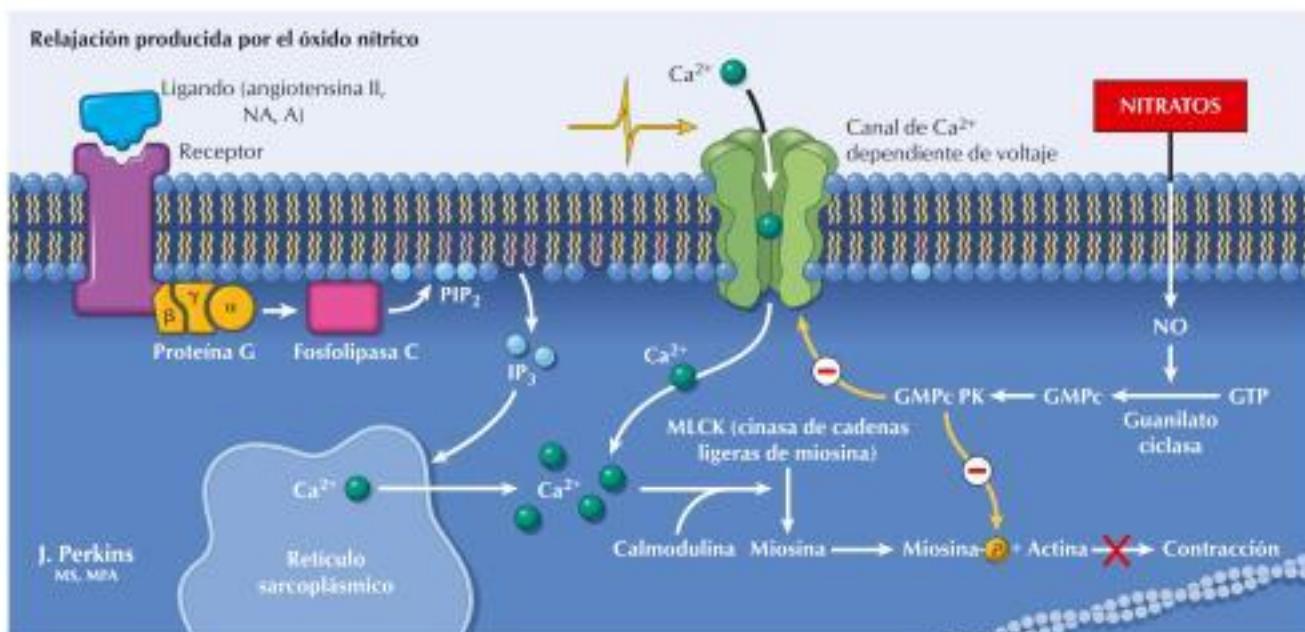
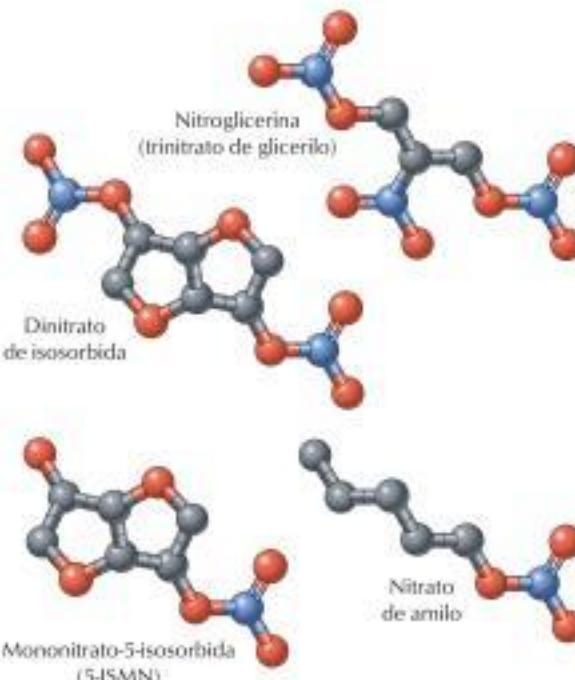


FIGURA 4-11 NITRATOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANGINA: CLASES, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, FARMACOLOGÍA Y EFECTOS ADVERSOS

Los nitratos orgánicos se conocen como *nitrovasodilatadores*. Los nitratos que se usan más habitualmente son la nitroglicerina (NTG), el dinitrato de isosorbida y el 5-ISMN. Otro grupo de sustancias, los nitratos orgánicos (p. ej., nitrato de amilo, nitrato de isobutilo) contienen el grupo funcional nitrato. La última clase de fármacos —los que contienen NO (NTG, nitroprusiato)— se clasifican frecuentemente como nitratos orgánicos, aunque la estructura química difiere, debido a sus efectos farmacológicos similares. La NTG oral se absorbe completamente, pero experimenta un metabolismo de primer paso hepático extenso; los metabolitos di-nitrato probablemente producen efectos terapéuticos. El 5-ISMN evita el metabolismo de primer paso y es 100% fiable por vía oral. La administración sublingual se utiliza para aliviar las crisis agudas, mientras que los fármacos de acción prolongada (orales, transdérmicos) que presentan un inicio de acción lento se utilizan para la profilaxis a largo plazo. La pérdida de eficacia de los nitratos debida a la tolerancia se puede revertir con fármacos donantes de sulfidrilos como la N-acetilcisteína.

ta un metabolismo de primer paso hepático extenso; los metabolitos di-nitrato probablemente producen efectos terapéuticos. El 5-ISMN evita el metabolismo de primer paso y es 100% fiable por vía oral. La administración sublingual se utiliza para aliviar las crisis agudas, mientras que los fármacos de acción prolongada (orales, transdérmicos) que presentan un inicio de acción lento se utilizan para la profilaxis a largo plazo. La pérdida de eficacia de los nitratos debida a la tolerancia se puede revertir con fármacos donantes de sulfidrilos como la N-acetilcisteína.

Aterogénesis: formación de placas inestables

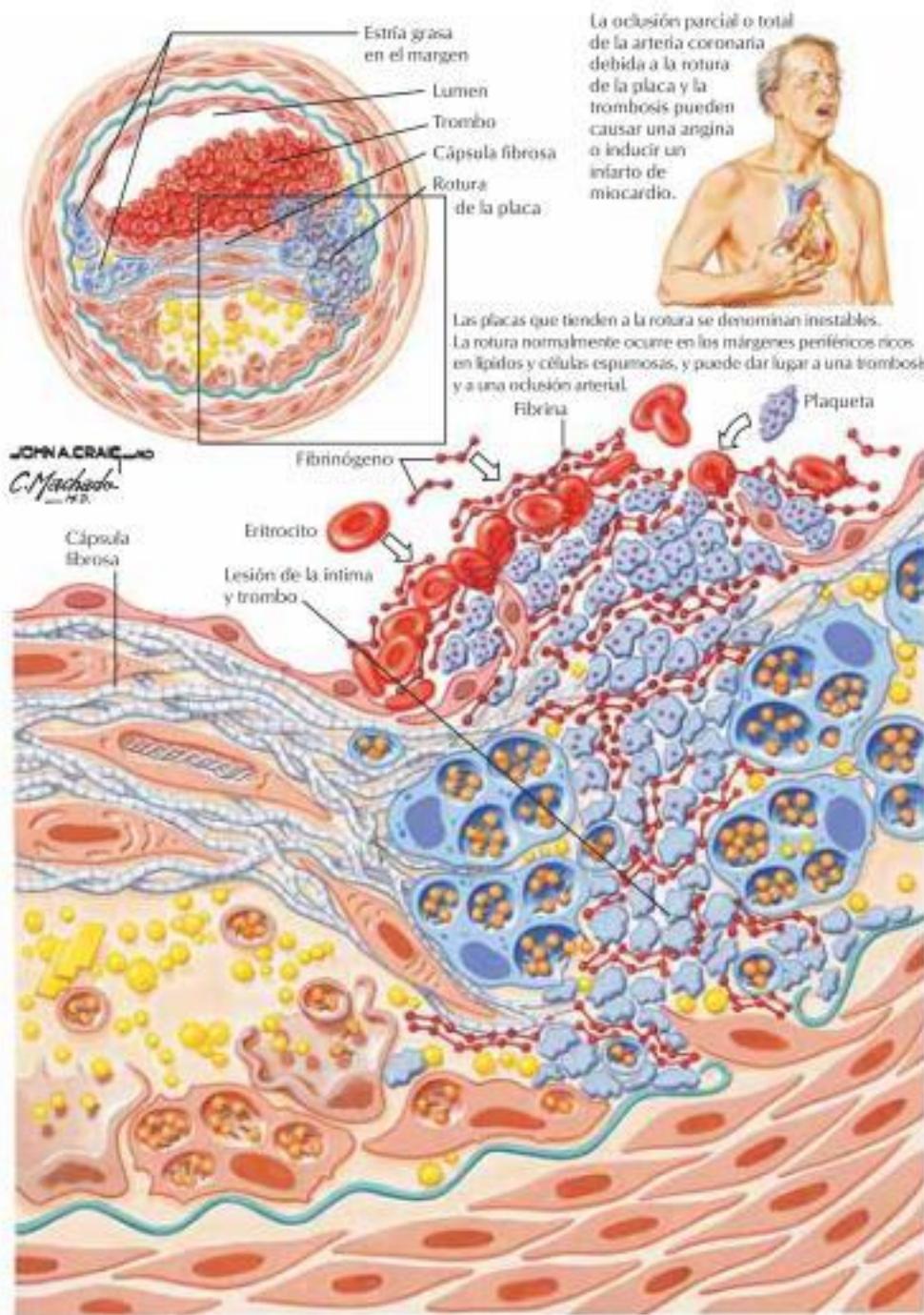


FIGURA 4-12 NITROGLICERINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ANGINA

Los fármacos que se utilizan en la angina son aquellos que relajan los vasos sanguíneos, reducen el esfuerzo del corazón y aumentan el aporte de sangre oxigenada al mismo. Los fármacos se administran a largo plazo para reducir el número de crisis, justo antes de realizar ciertas actividades para prevenir las crisis agudas y durante las crisis para aliviar el dolor y la presión. La NTG (de duración corta o larga o en forma intravenosa) está indicada para la angina, el IAM y la ICC. Al liberar NO, la NTG favorece la dilatación venosa, inhibe el retorno venoso y

la precarga cardíaca, reduce el esfuerzo intraventricular, dilata las arterias coronarias principales y reduce la resistencia vascular sistémica. Los efectos adversos comprenden hipotensión y cefalea. La NTG es más efectiva para reducir el retorno venoso que el nitrprusiato, un nitrato orgánico similar, pero menos efectiva para la expansión arterial. La NTG no debe tomarse junto con sildenafil debido a la posible aparición de hipotensión acusada; interfiere también con la acción anticoagulante de la heparina.

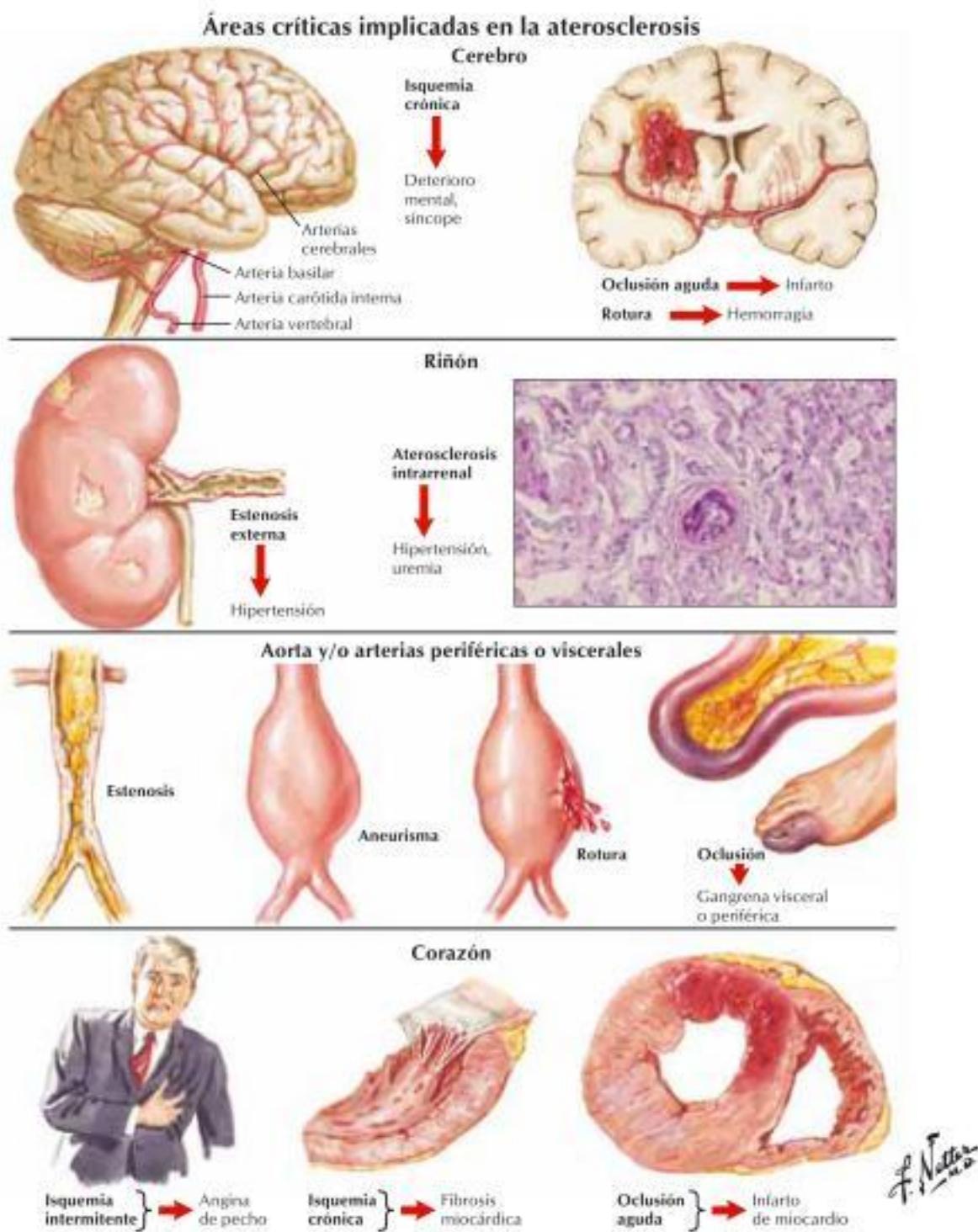


FIGURA 4-13 NITROGLICERINA: MECANISMO DE ACCIÓN

La NTG produce vasodilatación al liberar NO, que favorece la relajación de los vasos sanguíneos en los sistemas cardiovascular y nervioso. Los fármacos que liberan o inducen la liberación de NO son importantes para el tratamiento de la hipertensión, el infarto de miocardio y otras enfermedades circulatorias. El infarto de miocardio está causado por espasmos o el estrechamiento de los vasos sanguíneos, y ocurre cuando la sangre no puede fluir a través del corazón. El NO relaja los vasos sanguíneos y permite que se dilaten, y por lo tanto aumentan el flujo sanguíneo.

El NO que libera la NTG difunde a las células y activa la guanilil ciclase soluble. Esta enzima sintetiza el segundo mensajero, cGMPc, a partir de GTP. El cGMPc modula la actividad de la proteína cinasa G, dos fosfodiesterasas nucleotídicas cíclicas (POE-2 y -3) y varios canales iónicos. El NO puede actuar también a través de la nitrosilación de proteínas, la interacción con metales de transición y la modificación directa del ADN. Por lo tanto, la NTG favorece la vasodilatación y alivia la presión asociada con la angina al activar la vía del NO-cGMPc.

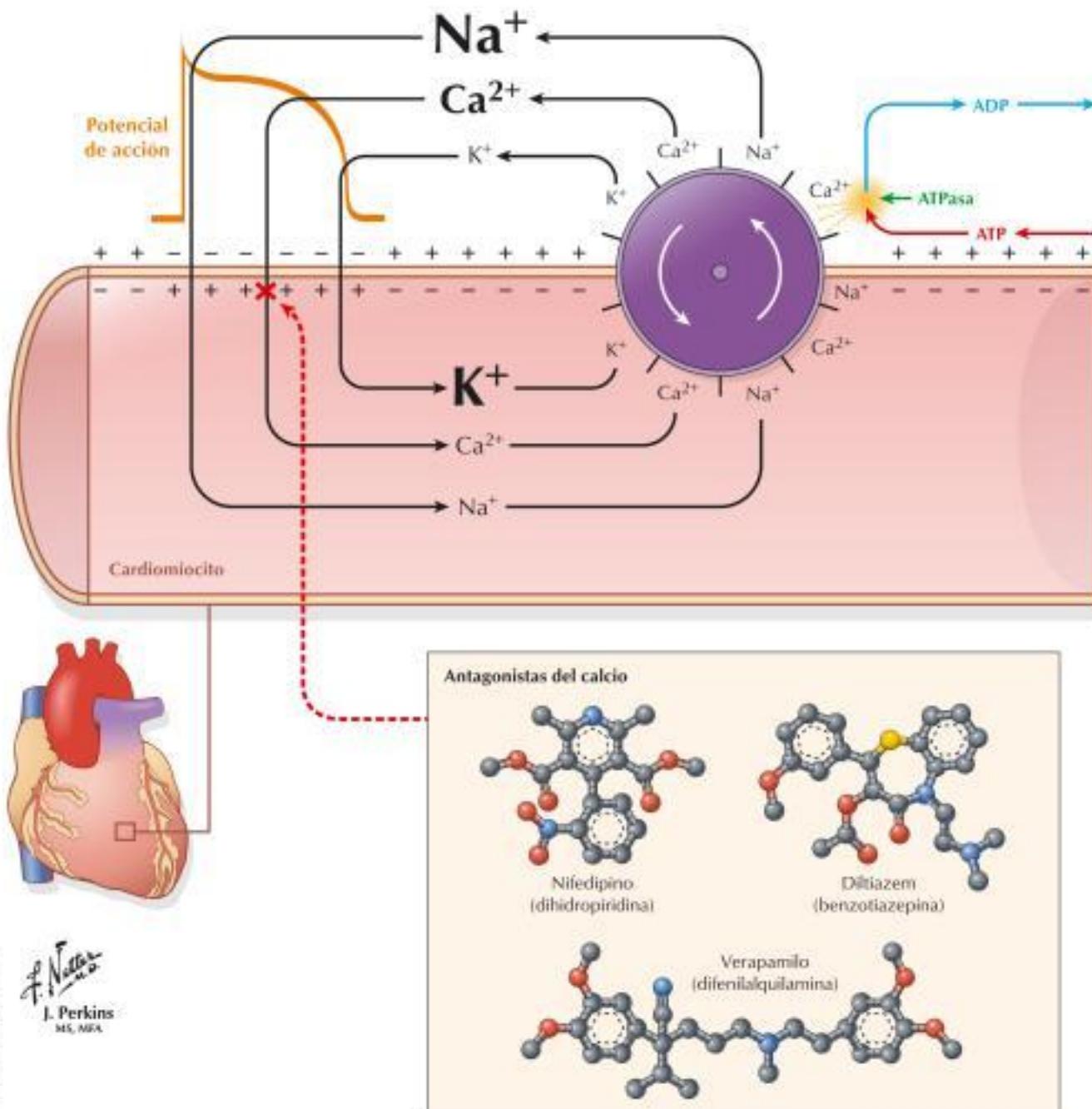


FIGURA 4-14 ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DEL CALCIO

Los antagonistas de los canales del calcio (ACC) reducen el flujo de entrada del Ca^{2+} en las células cardíacas al bloquear los canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje, que suprimen la despolarización y reducen la conducción dependiente de Ca^{2+} en el corazón. El Ca^{2+} se une a la calmodulina en el músculo liso y a la troponina en el corazón y afecta a la contracción muscular. Los ACC bloquean estos procesos y, por lo tanto, reducen la contracción. Las tres clases de ACC corresponden a las dihidropiridinas (nifedipino, nimodipino y nicaldipino), las fenilalquilaminas (verapamilo) y las benzotiazepinas (diltiazem).

El bloqueo de los canales de calcio lentos por parte de los dos últimos fármacos puede tener efectos inotrópicos negativos y de este modo reducir la velocidad de conducción SA o AV. Los resultados son efectos inotrópicos negativos (fuerza de contracción), cronotrópicos (frecuencia) y dromotrópicos (conducción). Los ACC reducen la pós carga (no la precarga), la resistencia vascular coronaria y el esfuerzo; facilitan el suministro de oxígeno, y aumentan el flujo sanguíneo coronario. Los efectos adversos comprenden la vasodilatación, la hipotensión, los episodios cardiovasculares, la hemorragia digestiva y el cáncer.

Resumen de los tratamientos farmacológicos para los pacientes con angina estable crónica

Medicación	Posología	¿Qué pacientes?	Efectos sobre los criterios clínicos de valoración cardiovascular
Aspirina	80-325 mg cada 6 h	Todos los pacientes que presenten vasculopatías	Reduce el riesgo de mortalidad, de IM y de ictus
Estatinas	Varía según el fármaco	Sí las LDL > 130; todos los pacientes que presenten vasculopatías extensas. En pacientes con arteriopatía coronaria conocida, LDL > 100	Reduce el riesgo de mortalidad en pacientes que han sufrido un IM previo
IECA	Varía según el fármaco; la dosis inicial dependerá de la tensión arterial	Todos los pacientes que presentan vasculopatías (en particular, cualquier paciente con vasculopatía e hipertensión o diabetes)	En el estudio clínico HOPE, el ramipril 10 mg/6 h reduce la tasa de mortalidad, IM e ictus en pacientes con vasculopatía
Bloqueadores β	Inicio con dosis bajas (p. ej., metoprolol 6,25 o 12,5 mg dos veces al día) y ajustar según la frecuencia cardíaca y la tensión arterial	Pacientes que sufrieron un IM previo o con miocardiopatía (precaución en pacientes con ICC al iniciar el tratamiento con antagonistas de los receptores β)	Reduce el riesgo de muerte en pacientes que han sufrido un IM previo y mejora los resultados en pacientes con miocardiopatía dilatada
Nitratos	Se utiliza cuando sea necesario el nebulizador sublingual o bucal; existen fórmulas orales de acción prolongada y transdérmica disponibles	Pacientes con síntomas anginosos	Ninguno
Antagonistas del calcio	Varía según el fármaco; las dosis iniciales dependerán de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca	Pacientes con síntomas anginosos	Sin efecto beneficioso; el nifedipino reduce la supervivencia en los síndromes coronarios agudos; el diltiazem reduce la supervivencia en la disfunción ventricular izquierda
Warfarina	Varía según la respuesta; precisa un control continuo	Útil en pacientes seleccionados con vasculopatías	Un metaanálisis demuestra la reducción del riesgo de mortalidad, IM, o ictus si INR > 2 y se usa junto con AAS; las hemorragias aumentan en 1,9 veces

FIGURA 4-15 RESUMEN DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANGINA

El objetivo del tratamiento farmacológico para la angina ha cambiado de aliviar los síntomas a mejorar la supervivencia. Los fármacos que mejoran la supervivencia y reducen la cantidad de episodios cardiovasculares comprenden la aspirina y las estatinas linhbitores de la HMG-CoA reductasa; p. ej., lovastatina; los antagonistas de los receptores β (p. ej., propranolol, metoprolol); reducen la mortalidad en pacientes que presentaron un infarto de miocardio previo o una disfun-

ción del ventrículo izquierdo. Los IECA (p. ej., enalapril, captopril) se recomiendan cuando los bloqueadores β y los diuréticos están contraindicados, no son efectivos o no se toleran. Los nitratos (p. ej., NTC) y los ACC (p. ej., diltiazem) se utilizan para tratar los síntomas sin alterar la supervivencia. La warfarina puede reducir el riesgo de acontecimientos cardíacos graves o de mortalidad.

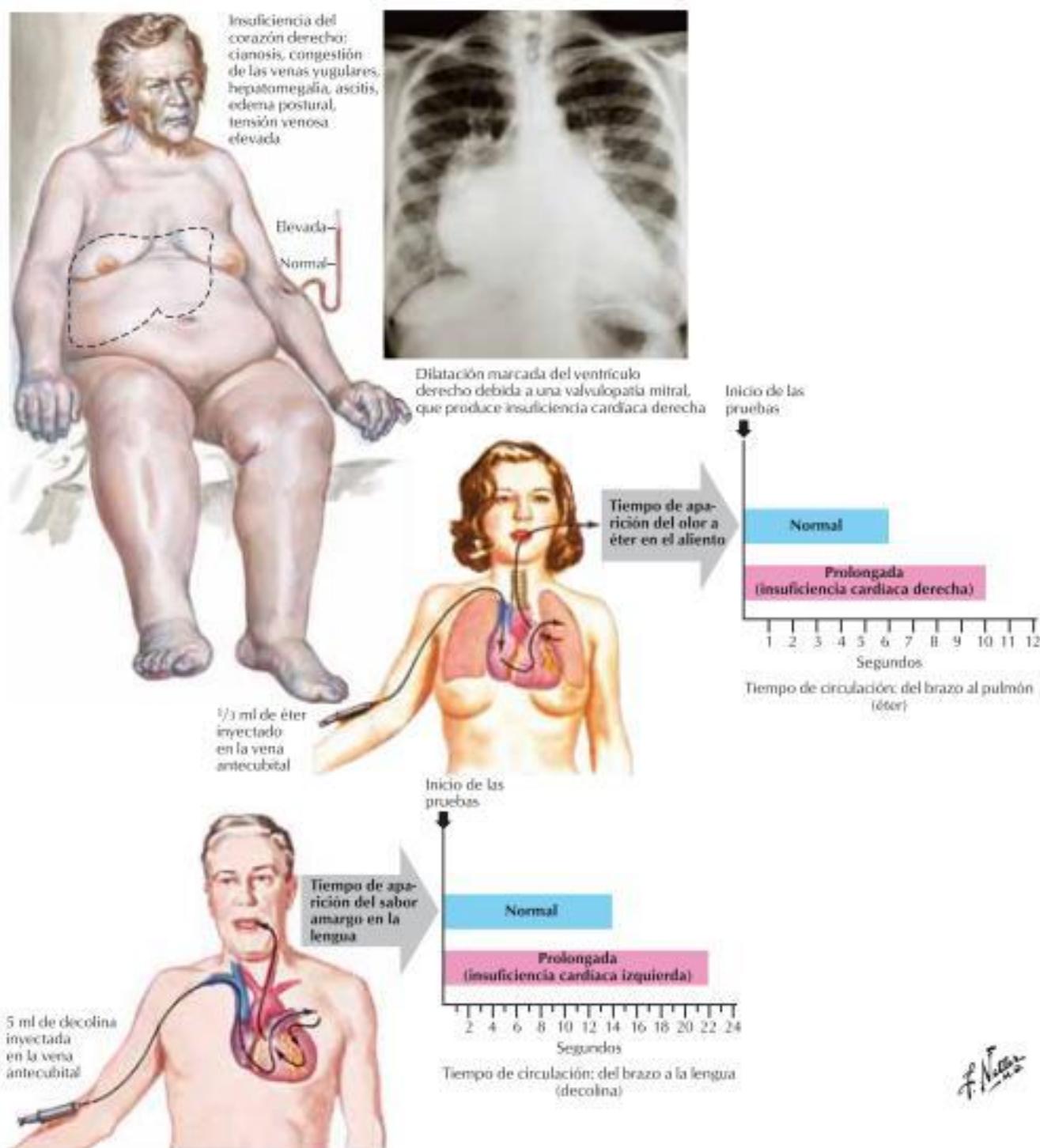


FIGURA 4-16 GENERALIDADES SOBRE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

En la insuficiencia cardíaca, la causa más común de estancias hospitalarias de pacientes mayores de 65 años, el corazón y la circulación no pueden cubrir la demanda metabólica periférica mientras mantienen una presión de llenado normal. La insuficiencia sistólica es la incapacidad del ventrículo para vaciarse normalmente; la disfunción diastólica es la incapacidad del ventrículo de llenarse correctamente. El envejecimiento, el tabaquismo, la obesidad, la grasa, el colesterol, la inactividad, los virus y los defectos genéticos inducen la insuficiencia cardíaca; el riesgo aumenta también con la hipertensión y la diabetes. La acumulación de depósi-

tos grasos en las arterias cardíacas conduce a arteriopatías coronarias. El tejido cardíaco normal trabaja más debido a que hay una cantidad menor de sangre disponible. Los infartos de miocardio previos causan una disminución del aporte de oxígeno y nutrientes y lesiones en el corazón. Las válvulas cardíacas anormales que no se abren o se cierran completamente en cada latido aumentan el esfuerzo. En la EPOC, el funcionamiento anormal de los pulmones provoca que el corazón realice un mayor esfuerzo para aportar oxígeno al organismo. La insuficiencia cardíaca se produce cuando el esfuerzo es demasiado elevado.

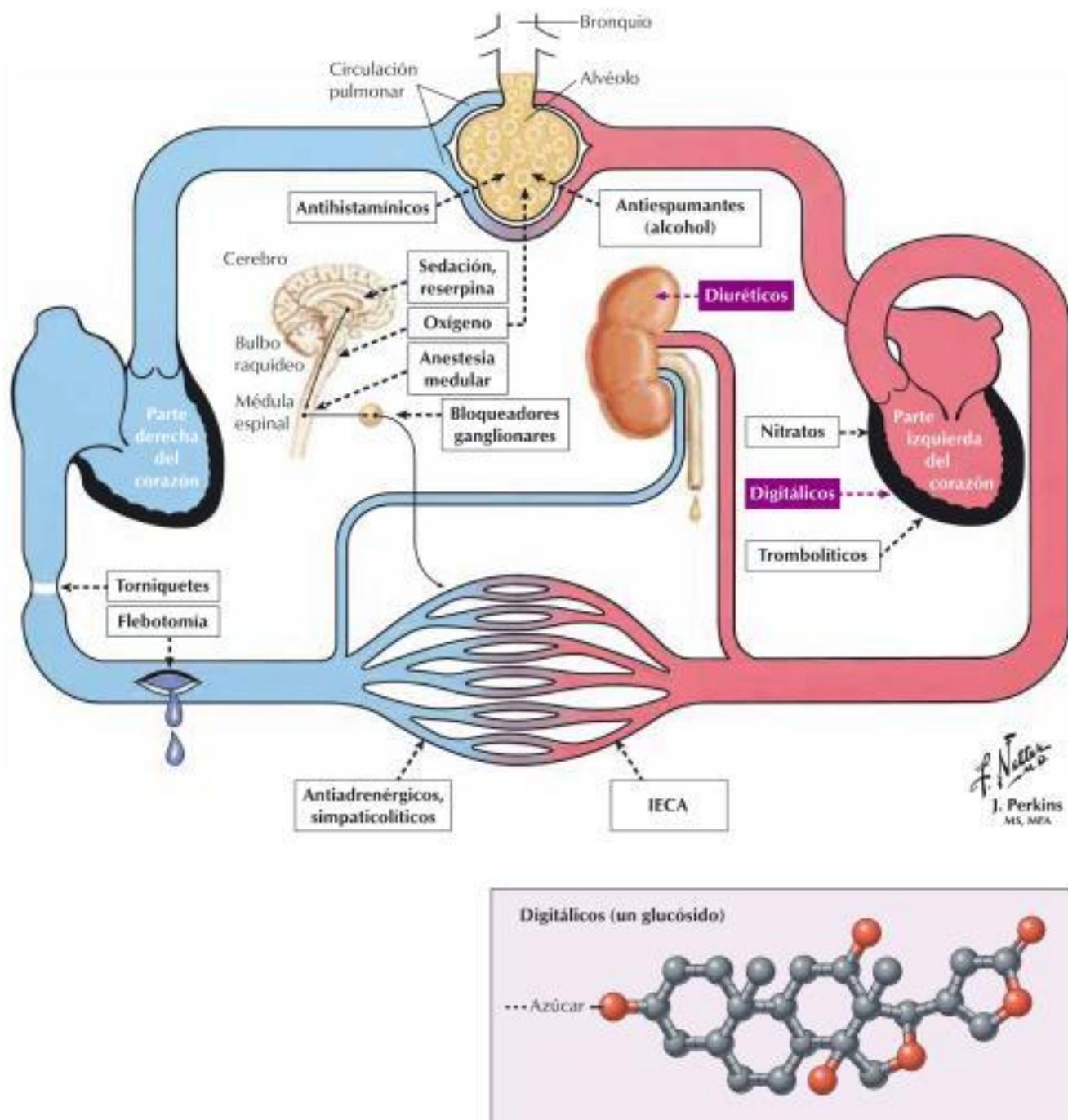


FIGURA 4-17 INSUFICIENCIA CARDIACA: TRATAMIENTO

La insuficiencia cardiaca causada por esfuerzo excesivo se cura tratando la enfermedad causante (p. ej., tirotoxicosis); la cirugía puede ser útil en aquellas patologías relacionadas con problemas anatómicos. El infarto agudo de miocardio (IAM) se produce cuando el flujo sanguíneo del corazón está reducido debido a un trombo y conduce a un aporte cardíaco de oxígeno insuficiente. Las formas más comunes de insuficiencia cardiaca—causadas por un miocardio dañado—se tratan con fármacos que mejoran la calidad de vida y la supervivencia. Generalmente se administran como mínimo combinaciones de 2 fármacos.

Los diuréticos reducen la cantidad de fluidos corporales al disminuir la retención de sal y agua. Los glucósidos aumentan la contractilidad del corazón y la fuerza de contracción al activar las bombas de Na^+ y K^+ en los miocitos. Los IECA mejoran la supervivencia y retrasan la pérdida de la capacidad de bombeo del corazón al reducir la tensión arterial y el esfuerzo. Los nitratos orgánicos se usan cuando no pueden administrarse IECA. Para el IAM, los fármacos trombólíticos (p. ej., alteplasa) o los activadores del plasminógeno producen plasminia y disuelven los coágulos sanguíneos al digerir la fibrina.

Fármaco: acción	Efecto directo	Efecto reflejo	Resultados
Noradrenalina			
Corazón: Los receptores β se estimulan moderadamente	Tiende a aumentar la frecuencia y la fuerza de contracción y la perfusión coronaria Aumento del automatismo	La frecuencia cardíaca puede disminuir a pesar del efecto sobre los receptores β	El gasto cardíaco puede disminuir o permanecer inalterado Pueden aparecer arritmias
Lecho vascular: Los receptores α se estimulan intensamente	Vasoconstricción Aumento de la resistencia periférica		Aumento de la tensión arterial diastólica Descenso del flujo sanguíneo periférico Aumento de la tensión arterial sistólica
Adrenalina			
Corazón: Los receptores β se estimulan intensamente	Aumento de la frecuencia Aumento de la fuerza de contracción Aumento de la perfusión coronaria Aumento del automatismo	Barorreceptores activos, pero la estimulación intensa de los receptores β los supera	Aumento del gasto cardíaco Aumento de la tensión arterial sistólica Pueden aparecer arritmias
Lecho vascular: Receptores α se estimulan medianamente en algunos sitios e intensamente en otros Los receptores β se estimulan intensamente	Vasodilatación en muchos emplazamientos (músculo), vasoconstricción en algunos (piel) Descenso de la resistencia periférica		La tensión arterial diastólica puede descender El flujo sanguíneo periférico aumenta en algunos órganos y disminuye en otros
Isoproterenol			
Corazón: Los receptores β se estimulan muy intensamente	Aumento de la frecuencia Aumento elevado de la fuerza de contracción Aumento de la perfusión coronaria Aumento del automatismo	Aumento adicional de la fuerza de contracción	Aumento elevado del gasto cardíaco Elevación de la tensión arterial sistólica La tensión arterial media desciende Pueden aparecer arritmias
Lecho vascular: Los receptores α no se estimulan Los receptores β se estimulan muy intensamente	Vasodilatación Disminución de la resistencia periférica		Descenso marcado de la tensión arterial diastólica Aumento elevado del flujo sanguíneo periférico

FIGURA 4-18. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA: ESTIMULANTES Y ANTAGONISTAS β -ADRENÉRGICOS

La activación de los receptores β aumenta la estimulación simpática, incrementando la contracción y la frecuencia del corazón. Los antagonistas de los receptores β impiden estas acciones. Estos bloquean la activación de los receptores β , provocada por la NA y la A, por lo tanto reducen la contractilidad del corazón y la frecuencia cardíaca. Los antagonistas β como el propranolol son especialmente útiles para la angina de esfuerzo, pero no son efectivos para la angina vasoespástica. Se usan junto con los antagonistas del calcio (p. ej., dihidropiridinas, verapamilo, diltiazem), nitratos orgánicos, o ambos, para tratar

los síntomas cardiacos resistentes a un solo fármaco. Las dihidropiridinas no mejoran los efectos adversos del propranolol, ya que no alteran la conducción nodal SA o AV. La terapia triple (coadministración de tres fármacos) se utiliza a veces. El descenso en la precarga mediante los nitratos, la poscarga mediante los ACC y la frecuencia cardíaca gracias a los antagonistas β son efectivos para el tratamiento de la angina que no se puede controlar con dos tipos de fármacos antianginosos. Las dihidropiridinas pueden utilizarse en dicha combinación, aunque no con el diltiazem y el verapamilo.

Efectos de los digitálicos en el funcionamiento anómalo del corazón

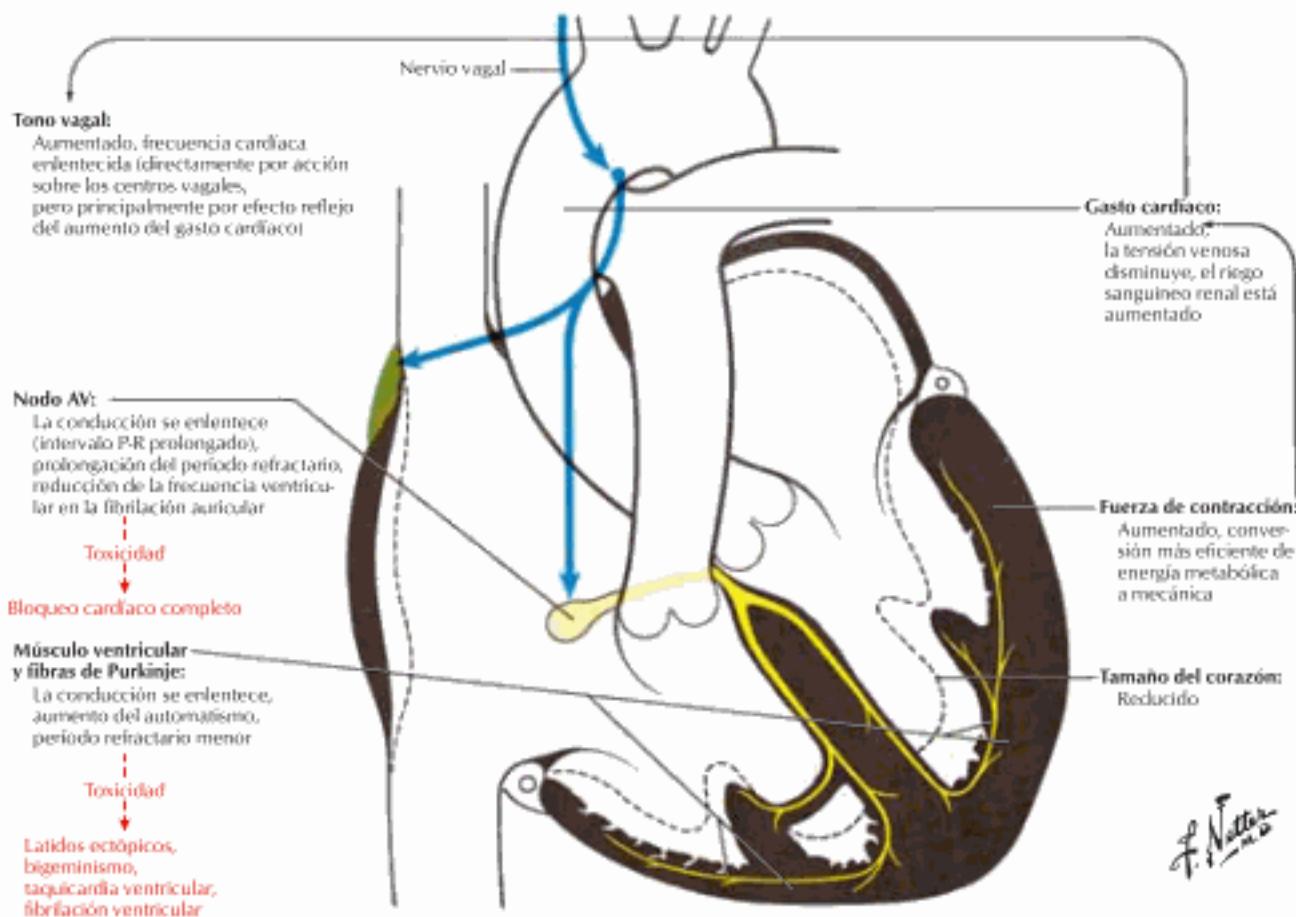
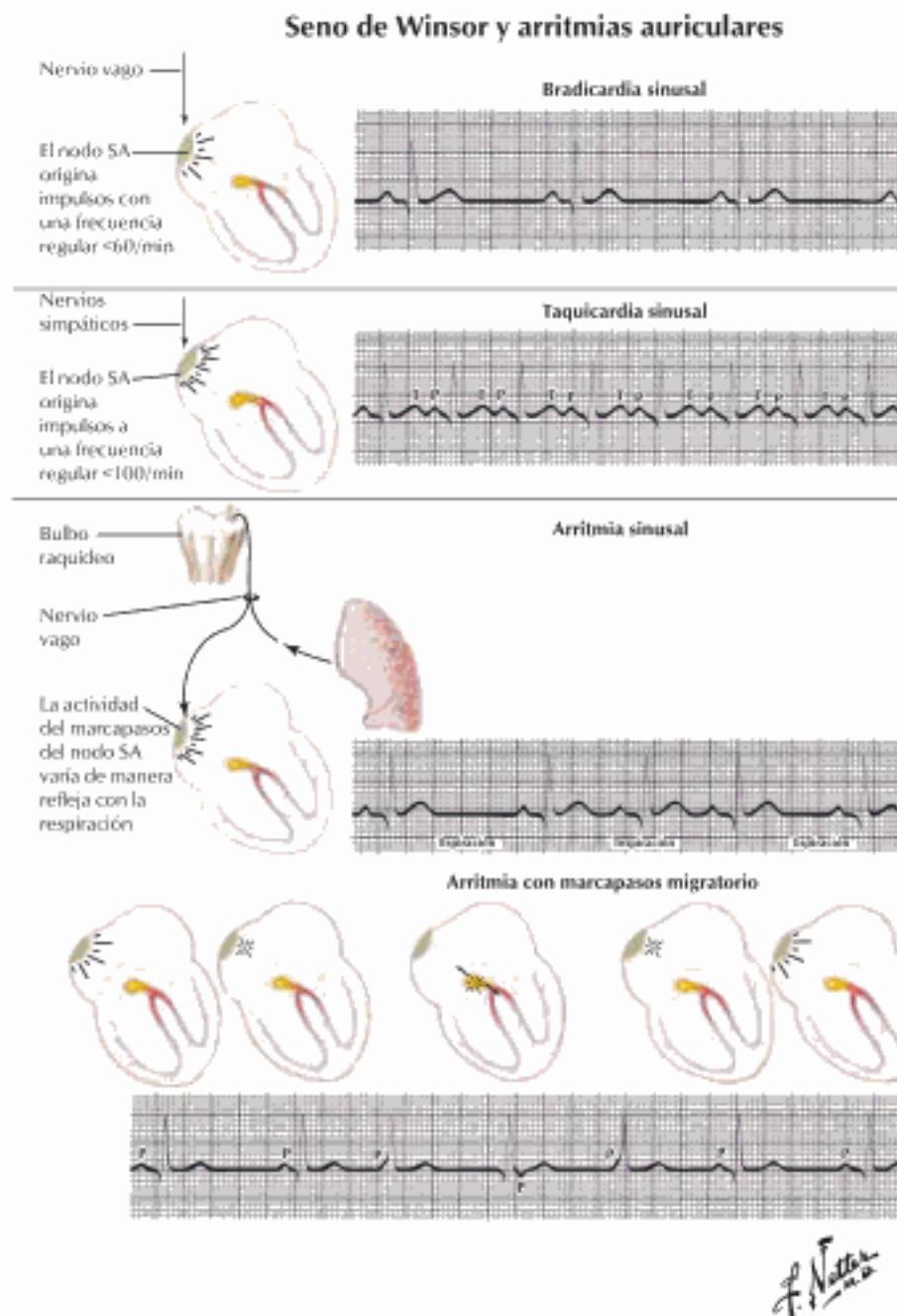


FIGURA 4-19 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA: DIGITÁLICOS

Los digitálicos inhiben la bomba ATPasa de Na^+ y K^+ y aumentan el Na^+ intracelular; por lo tanto, ensordecen la tasa de intercambio de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ y aumentan el Ca^{2+} intracelular. Se utilizan en la insuficiencia cardiaca con un gasto cardíaco bajo con arritmias auriculares. La digoxina es la preparación más habitual a partir de la digital; la digitoxina se usa cuando se requiere una semivida más larga (7 días frente a los 1-2 días de la digoxina). La mejoría con los digitálicos depende de la reserva cardíaca; los corazones muy dañados no responden satisfactoriamente. Tras el restablecimiento de la función cardíaca con digitálicos,

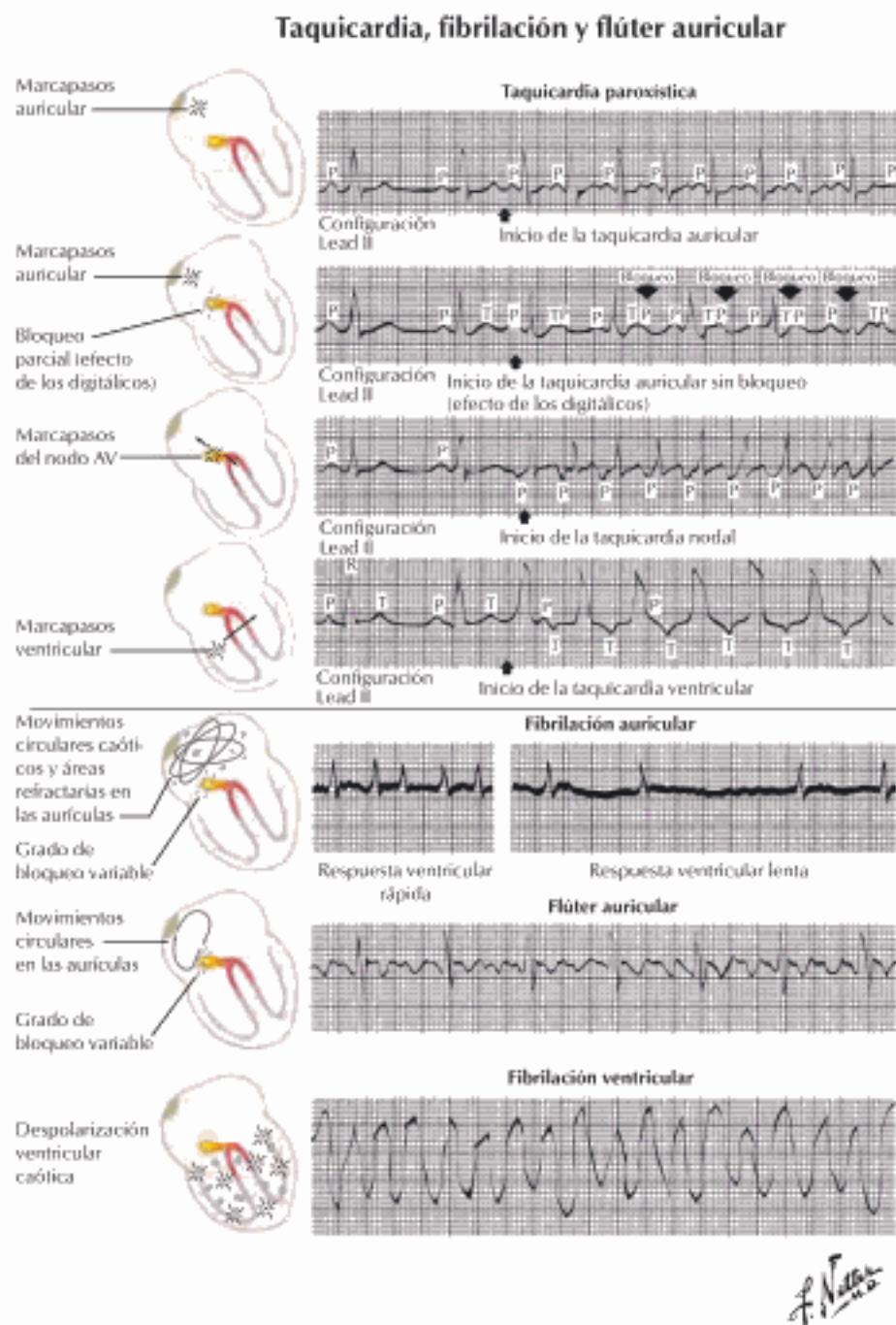
se continúa su administración para prevenir la recurrencia de la insuficiencia cardiaca. Los digitálicos pueden reducir la velocidad de progresión del daño coronario en algunos pacientes, especialmente aquellos en los que se produce un aumento en la presión telediastólica y en el volumen. Los digitálicos reducen el tono simpático al bloquear directamente la respuesta de los barorreceptores. También poseen efectos tóxicos, que comprenden taquiarritmias ventriculares, síntomas gastrointestinal, mareos y convulsiones, razón por la cual se debe evitar su uso en algunos pacientes.

**FIGURA 4-20 ARRITMIAS CARDÍACAS: GENERALIDADES**

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La arritmia es una alteración del ritmo del corazón. El mal funcionamiento del nodo SA generalmente desencadena una frecuencia de impulsos eléctricos anormales. Debido a que todo el tejido cardíaco puede iniciar un latido, cualquier parte del miocardio puede interrumpir el ritmo eléctrico o convertirse en el marcapasos del corazón y producir

un latido anormal y una arritmia. El término arritmia sinusal se usa cuando los cambios están causados por despolarización espontánea del nodo SA. El sistema parasimpático normalmente enfrente la velocidad de descarga espontánea del nodo SA de 100 lat./min a aproximadamente 70 lat./min. Las arritmias pueden variar de benignas a

**FIGURA 4-20 ARRITMIAS CARDIACAS: GENERALIDADES (cont.)**

conllevar un peligro de muerte inminente. La mayoría de las arritmias no causan síntomas, aunque se puede presentar ansiedad, mareo, desmayo, palpitations y sensaciones de aleteo o latidos fuertes. Las enfermedades (p. ej., anemia, fiebre, insuficiencia cardíaca, desequilibrio

electrolítico) pueden causar arritmias. El shock eléctrico sincronizado (desfibrilación), los marcapasos electrónicos y la ablación por radiofrecuencia son tratamientos no farmacológicos.

Tratamiento agudo y a largo plazo de las arritmias

Arritmia	Asistencia inmediata	Tratamiento a largo plazo
Taquicardia sinusal (>100 lat./min)	Tratar la causa subyacente	Si es inapropiado, antagonista de los receptores β /antagonista del calcio. Si es persistente, considerar ARF de la porción superior del nodo sinusal
Bradicardia sinusal (<60 lat./min)	Si es asintomático, sin intervención. Si es sintomático y grave (frecuencia <40 /min) con causa no reversible, considerar una estimulación temporal	Si es asintomático, sin intervención. Si es sintomático y grave (frecuencia <40 /min) con causa no reversible, considerar una estimulación permanente
Complejos auriculares prematuros	Si es asintomático, sin intervención. Comprobar el potasio y el magnesio	Si es asintomático, sin intervención. Comprobar el potasio y el magnesio. Si es sintomático, considerar un antagonista β
Complejos ventriculares prematuros	Si es asintomático, sin intervención. Comprobar el potasio y el magnesio	Ecocardiografía para evaluar el funcionamiento del VI y el VD, y el espesor de la pared del VI. Ecocardiografía normal: sin intervención. Antagonista β para los síntomas. Ecocardiografía anormal: evaluar la etiología y añadir un antagonista β
Disfunción del nodo sinusal	Sin intervención, a menos que sea inestable	Marcapasos permanente. Permite el uso de antagonista β en pacientes con síndrome de disfunción sinusal
Intervalo P-R prolongado	Sin intervención	Sin intervención a menos que sea sintomático
Bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo 1 (Wenckebach)	Sin intervención, a menos que sea inestable	Paciente sintomático, considerar la colocación de un marcapasos permanente
Bloqueo AV Mobitz tipo 2	Sin intervención, a menos que sea inestable	Marcapasos permanente
Bloqueo cardíaco completo	Posible marcapasos temporal	Marcapasos permanente
Taquicardia supraventricular (TSV)	Control TSV con adenosina	
Síndrome de Wolff-Parkinson-White y vía accesoria ocupada	Control TSV con adenosina	WPW con TSV precisa EEF y ARF, debido al riesgo de muerte súbita
Taquicardia por reentrada nodal auriculovenricular	Control TSV con adenosina, metoprolol, diltiazem	Considerar EEF y ARF para episodios recurrentes
Taquicardia auricular	Control TSV con metoprolol o diltiazem	Considerar EEF y ARF para episodios recurrentes

(continúa)

FIGURA 4-21 ARRITMIAS CARDÍACAS: TRATAMIENTO

En el tratamiento de las arritmias se emplean muchas estrategias farmacológicas. La warfarina, un anticoagulante, se usa en la fibrilación auricular para prevenir la formación de coágulos que inducen los ictus. El efecto adverso más común de la warfarina es la hemorragia, desde un sangrado nasal sin importancia a una hemorragia con peligro de muer-

te inminente. Los fármacos antiarrítmicos, como la amiodarona y el sotalol, mantienen el ritmo normal del corazón. Los efectos adversos comprenden hipotensión, bloqueo AV, arritmias variadas, toxicidad pulmonar (amiodarona) y broncoespasmo (sotalol). Los antagonistas β , como acebutolol, esmolol y propranolol, limitan los

Tratamiento agudo y a largo plazo de las arritmias (cont.)

Arritmia	Asistencia en casos agudos	Tratamiento a largo plazo
Fibrilación auricular	Control de la frecuencia	Warfarina con INR 2,0 a 3,0 en todos los pacientes con riesgo. Considerar tratamiento farmacológico y/o cardioversión electiva de CC.
Paroxística	Control de la frecuencia	Los episodios recurrentes precisan antiarrítmicos. Ablación focal en los fracasos farmacológicos
Persistente	Control de la frecuencia	Cardioversión, adición de antiarrítmicos en el caso de recidivas. Ablación focal en los fracasos farmacológicos
Permanente	Control de la frecuencia	Control de la frecuencia. Fracaso de la ablación del nido AV y marcapasos permanente
Flúter auricular	Control de la frecuencia	ARF en los episodios recurrentes
Taquicardia ventricular	Si es inestable o refractaria a fármacos antiarrítmicos, cardioversión de CC	Eocardiografía para evaluar el funcionamiento del VL. Evaluación de la isquemia ± invasivación. Colocación de un DAI. Ecocardiografía normal, considerar TSVD o TV/VI y ablación
Fibrilación ventricular	Cardioversión de CC emergente	Averiguar si existe IM. En ausencia de IAM, colocación de un DAI
Taquicardia ventricular no sostenida (de 3 a 30 lat.)	Control de la frecuencia	Fracción de eyeción baja, precisa un estudio electrofisiológico. Si es positivo, es necesario un DAI
Distunción del ventrículo izquierdo	Prevención primaria de muerte cardíaca súbita	Infarto de miocardio previo, fracción de eyeción del VI <30% requiere la colocación de un DAI
Miocardiopatía hipertrófica	Tratamiento equivalente al de la arritmia	EEF para cualquier taquicardia ventricular. Si es positivo, precisa un DAI
Síndrome QT largo	Reanimación igual a la de la arritmia	Antagonista β/marcapasos permanentemente a 85 lat./min/DAI
Síndrome de Brugada	Reanimación igual a la de la arritmia	Colocación de un DAI. Electrocardiograma asintomático y anormal, EEF ± DAI

ARF, ablación por radiofrecuencia; AV, auriculoventricular; CC, corriente continua; DAI, desfibrilador automático implantable; EEF, estudio electrofisiológico; INR, Coeficiente Internacional Normalizado; TSVD, tracto de salida del ventrículo derecho; TV, taquicardia ventricular; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; WPW, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

FIGURA 4-21 ARRITMIAS CARDÍACAS: TRATAMIENTO (cont.)

efectos estimulantes de la NA y la A sobre el corazón, por lo tanto reducen la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular. Los antagonistas β selectivos presentan menos efectos adversos en el SNC que los

antagonistas β no selectivos, como el propranolol. Los ACC, como el verapamilo y el diltiazem, reducen la frecuencia cardíaca y suprimen la taquicardia, aunque pueden empeorar la taquicardia ventricular.

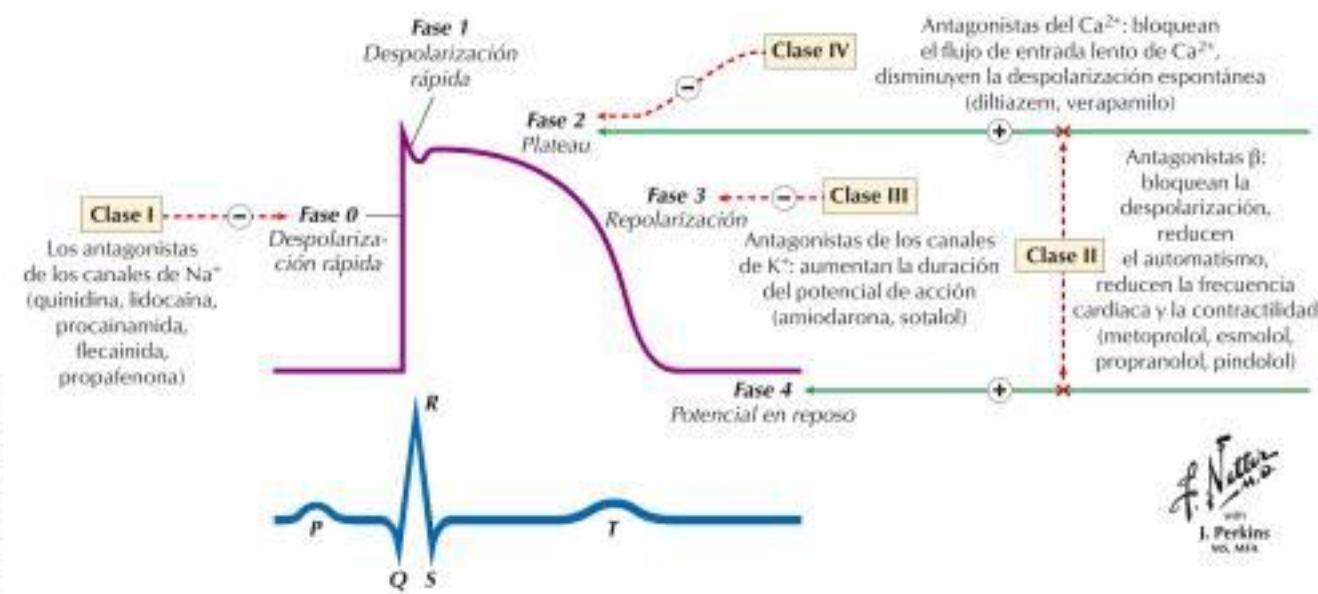
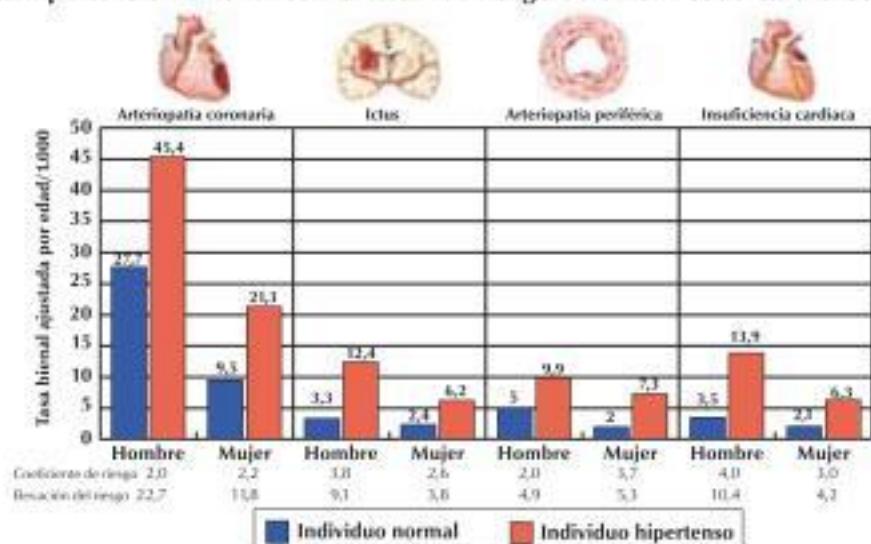


FIGURA 4-22 ARRITMIAS CARDIÁCAS: CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS

La clasificación estándar se estableció según los 4 tipos de acción de estos fármacos. La clase I corresponde a los fármacos que bloquen los canales de sodio dependientes de voltaje y se clasifican en 3 subgrupos basándose en los efectos de despolarización y repolarización en la fase 0: los fármacos 1A poseen una potencia moderada para bloquear los canales de calcio y generalmente prolongan la repolarización (aumentan el QRS), los fármacos 1B son los bloqueadores de los canales de sodio menos potentes, no alteran la duración del potencial de acción y acortan la repolarización. Los fármacos 1C son las sustancias bloquea-

doras de los canales de calcio más potentes, pero tienen poco efecto sobre la repolarización (aumentan el PR). Los fármacos de clase II actúan indirectamente sobre los parámetros electrofisiológicos al bloquear los receptores β-adrenérgicos (aumentan el PR). Los fármacos de la clase III prolongan la repolarización (aumentan la refractariedad), y tienen poco efecto sobre la velocidad de despolarización (QT). La clase IV de fármacos son ACC relativamente selectivos del nodo AV, principalmente canales de tipo L (aumentan el PR). Además de estas clases de fármacos, los glucósidos cardíacos actúan sobre las arritmias.

La hipertensión arterial como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular*



* Según la hipertensión de los sujetos de 35 a 64 años que participaron en el Estudio Framingham tras un período de seguimiento de 16 años. Modificado de Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA. 1996;275:1571-6.

La presión arterial está asociada con los acontecimientos cardiovasculares de manera continua, escalonada y aparentemente independiente†

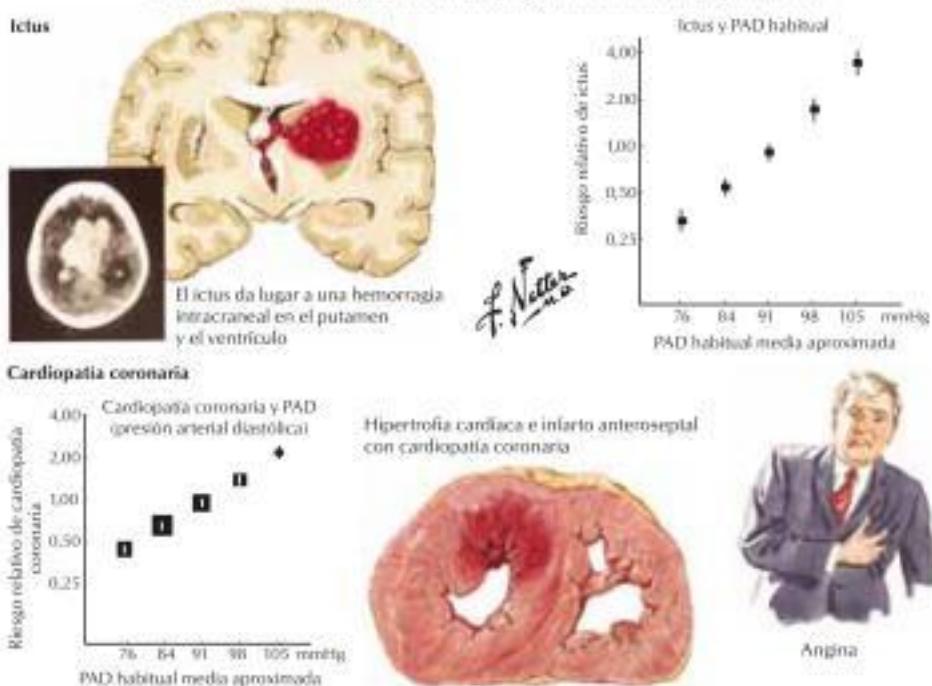


FIGURA 4-23 GENERALIDADES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

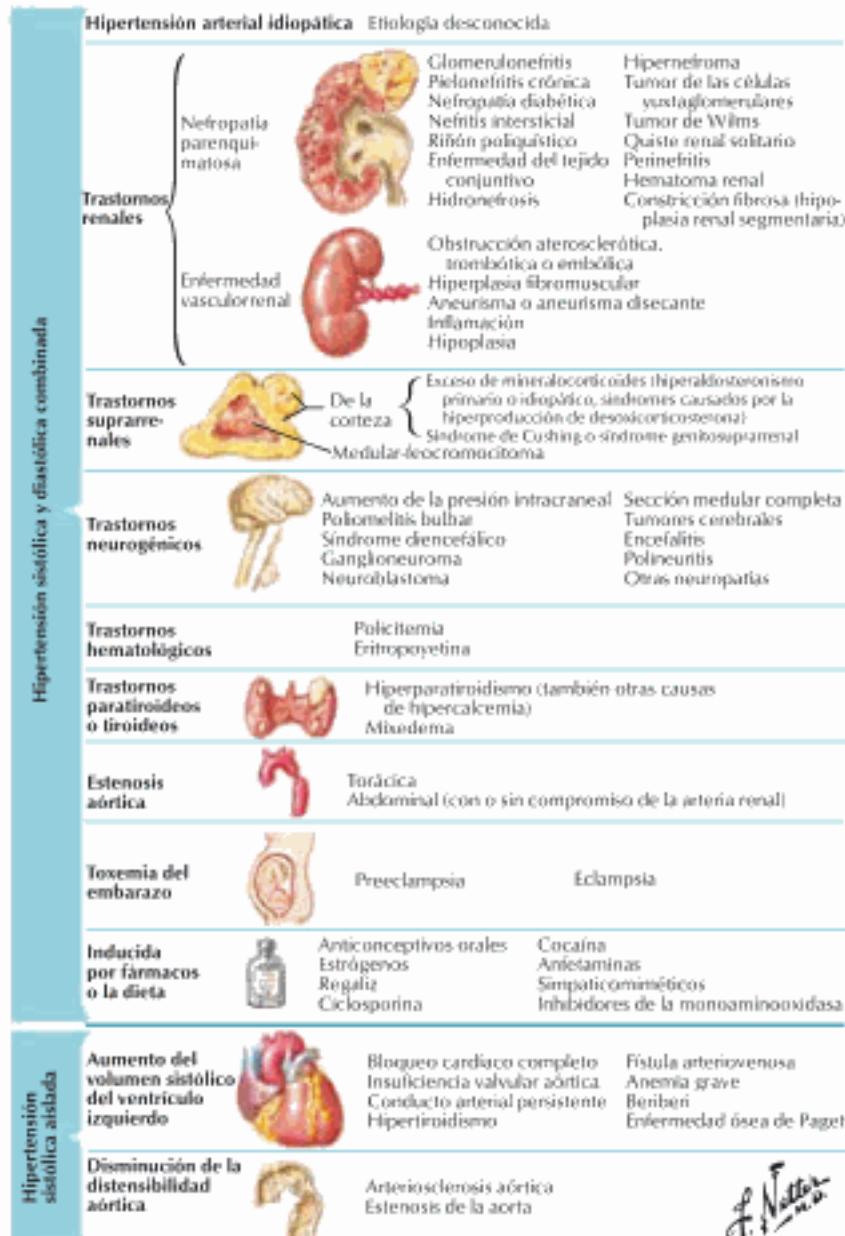
Aproximadamente el 25% de los adultos presentan hipertensión (presión arterial elevada), aumento de la presión arterial que permanece anormalmente elevada durante un largo período. El corazón bombea sangre desde la aurícula izquierda a las arterias. El torrente circulatorio ejerce una fuerza contra las paredes arteriales. Esta fuerza, o presión sanguínea, es una medida del trabajo que debe realizar el corazón para impulsar la sangre a través de las arterias. Los dos valores que indican la tensión arterial corresponden a la sistole y a la diástole (p. ej.,

120/80 mmHg). El valor sistólico (superior) refleja la presión de la sangre contra las paredes arteriales que se produce por la contracción del corazón. El valor diastólico (inferior) refleja la presión sanguínea arterial mientras el corazón se llena y se relaja entre latidos. La hipertensión arterial en adultos se define como un aumento de presión arterial consistente que equivale a 140/90 o superior. La hipertensión se denomina el «asesino silencioso» porque causa complicaciones graves sin producir síntomas obvios. Algunos signos son cefaleas, mareos y visión borrosa.

Elección de los fármacos antihipertensivos según las enfermedades coexistentes

Indicaciones para el uso de fármacos específicos	
Diabetes mellitus	IECA o IA
Insuficiencia cardíaca congestiva	IECA o IA, antagonista β , diurético
Infarto de miocardio	IECA, antagonista β
Arteriopatía coronaria crónica	IECA, antagonista β
Insuficiencia renal	IECA o IA
Contraindicaciones de los fármacos específicos	
Embarazo	IECA o IA
Insuficiencia renal*	Diuréticos ahorradores de potasio
Enfermedad vascular periférica	Antagonista β
Uricemia*	Diuréticos
Depresión*	Antagonista β , agonistas α de acción central
Enfermedad reactiva de las vías aéreas	Antagonista β
Bloqueo cardíaco de 2. ^o y 3. ^o grado	Antagonista β , antagonistas del calcio no pertenecientes a las dihidropiridinas
Insuficiencia hepática	Labetalol, metilklopa

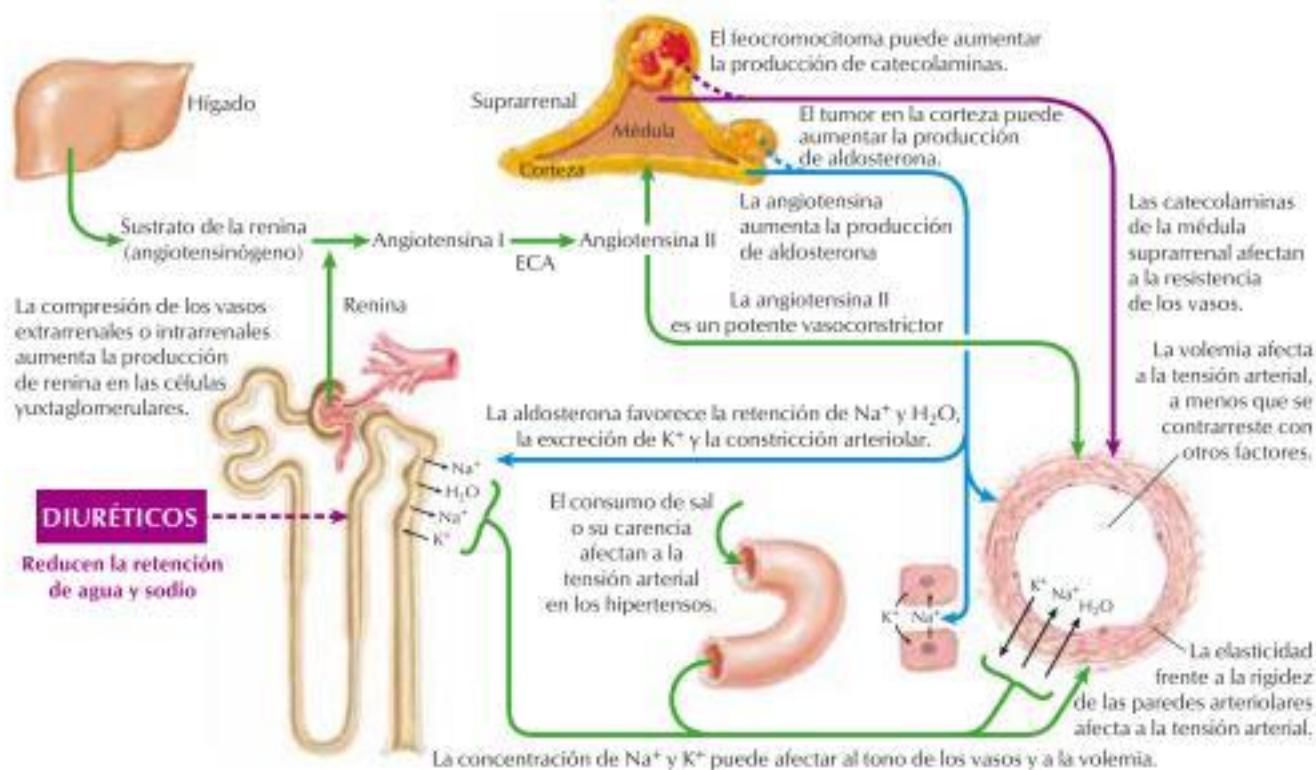
*Contraindicaciones relativas.

Causas de hipertensión arterial

FIGURA 4-24 HIPERTENSIÓN ARTERIAL: CAUSAS

La hipertensión se clasifica como primaria (idiopática) o secundaria. La primera no se relaciona directamente con ninguna causa y constituye el 90% de los casos de hipertensión. La segunda se da en menos del 10% de los pacientes hipertensos y está causada por enfermedades hepáticas y renales, la hiperproducción de hormonas suprarrenales, el embarazo y los trastornos del sueño, así como los corticoides (p. ej., prednisona, cortisona), AINE (p. ej., aspirina, ibuprofeno), el alcohol, la

nicotina y la cafeína. El sistema renina-angiotensina regula todos los aspectos del control de la presión arterial. Las ECA convierten la angiotensina I (AlI) en angiotensina II (AlII). La AlII en el torrente circulatorio aumenta la actividad simpática, construye la musculatura lisa de los vasos, reduce la cantidad de bradicinina y aumenta la retención de sales y agua; todos estos efectos aumentan la presión arterial, la precarga cardíaca y la poscarga.

Tratamiento de la hipertensión arterial: diuréticos



Los riñones en la hipertensión arterial

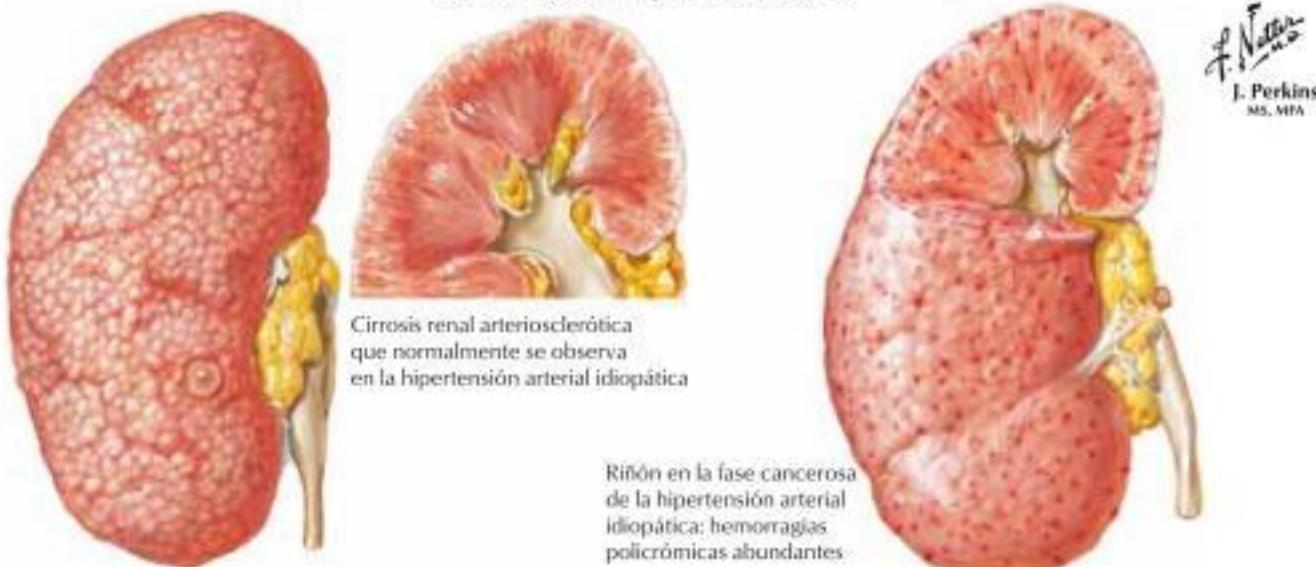


FIGURA 4-25 TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: DIURÉTICOS

El objetivo para la mayoría de pacientes es la disminución de la tensión arterial hasta un valor de tensión sistólica inferior a 140 mmHg, e inferior a 90 mmHg la diastólica. El tratamiento farmacológico comprende 4 clases principales de fármacos diuréticos, IECA, ACC y antagonistas β (que se utilizan con fármacos de otra clase). Los diuréticos han sido los principales fármacos antihipertensivos durante décadas y todavía se consideran tratamiento de elección para los pacientes afroamericanos y los ancianos, y son los fármacos más eficaces para la prevención del ictus. Los diuréticos minimizan también la coagulación sanguínea y reducen la osteoporosis en los ancianos. Se utilizan tres tipos principales de diuréticos. Las tiazidas (p. ej., clortialidona) se administran en monoterapia en la hipertensión arterial moderada o junto con fármacos de otros tipos. Los diuréticos de asa (p. ej., furosemida, bumetanida) bloquean el transporte de Na^+ en el riñón. Su inicio de acción y su potencia son superiores a los de las tiazidas. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, espironolactona) aumentan la retención de potasio en los riñones y aumentan la cantidad de K^+ en el organismo.

nes y reducen la osteoporosis en los ancianos. Se utilizan tres tipos principales de diuréticos. Las tiazidas (p. ej., clortialidona) se administran en monoterapia en la hipertensión arterial moderada o junto con fármacos de otros tipos. Los diuréticos de asa (p. ej., furosemida, bumetanida) bloquean el transporte de Na^+ en el riñón. Su inicio de acción y su potencia son superiores a los de las tiazidas. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, espironolactona) aumentan la retención de potasio en los riñones y aumentan la cantidad de K^+ en el organismo.

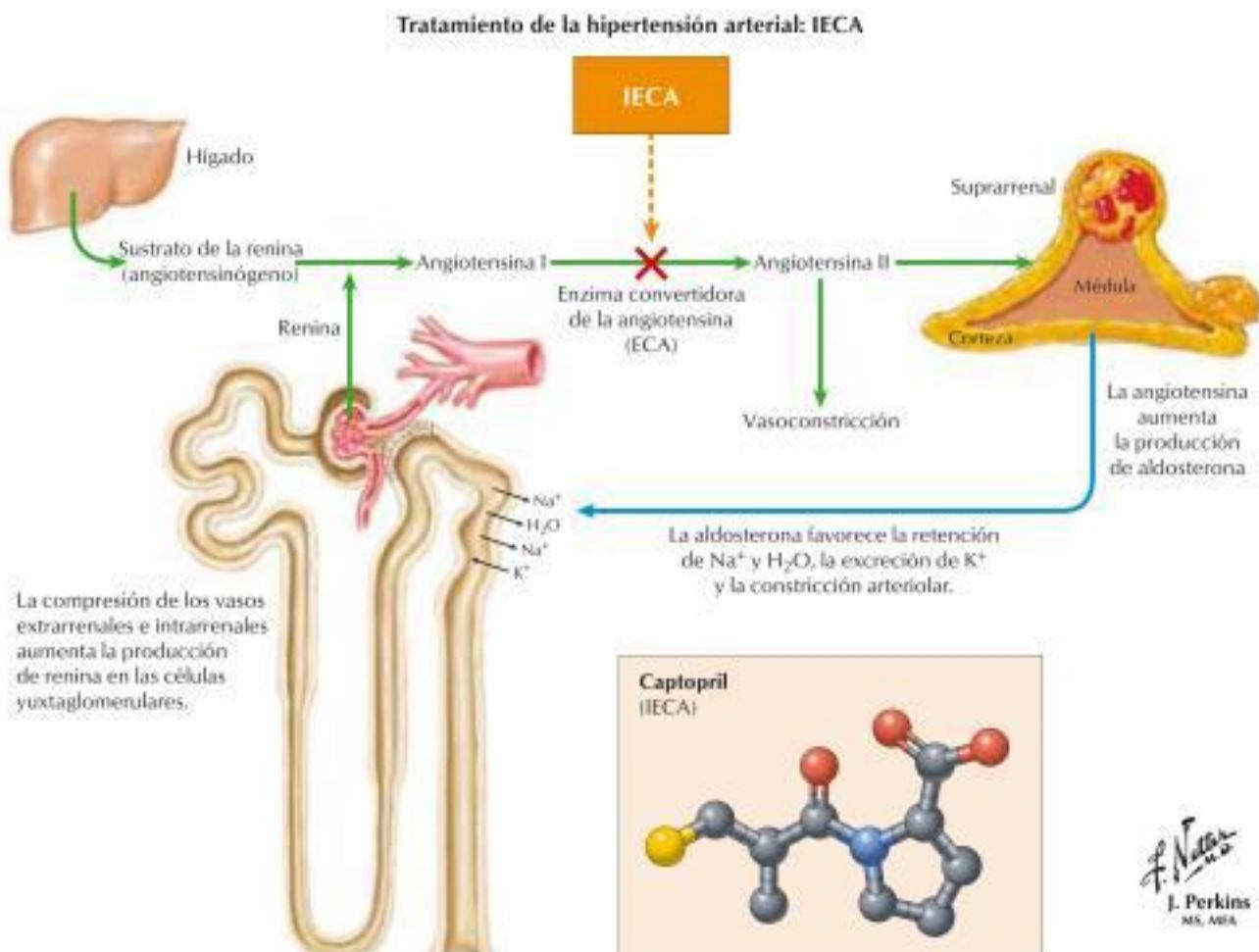
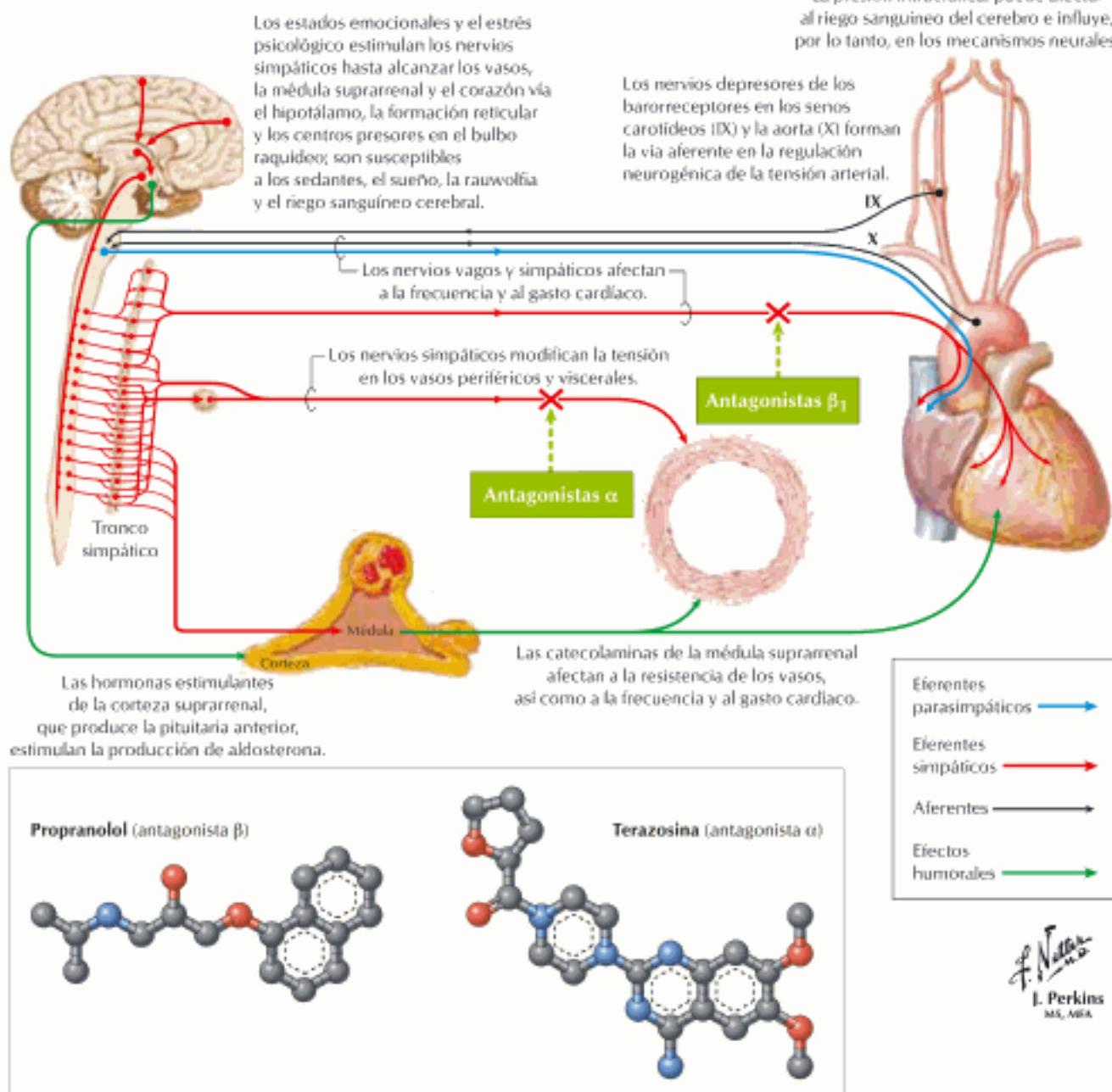


FIGURA 4-26 TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA

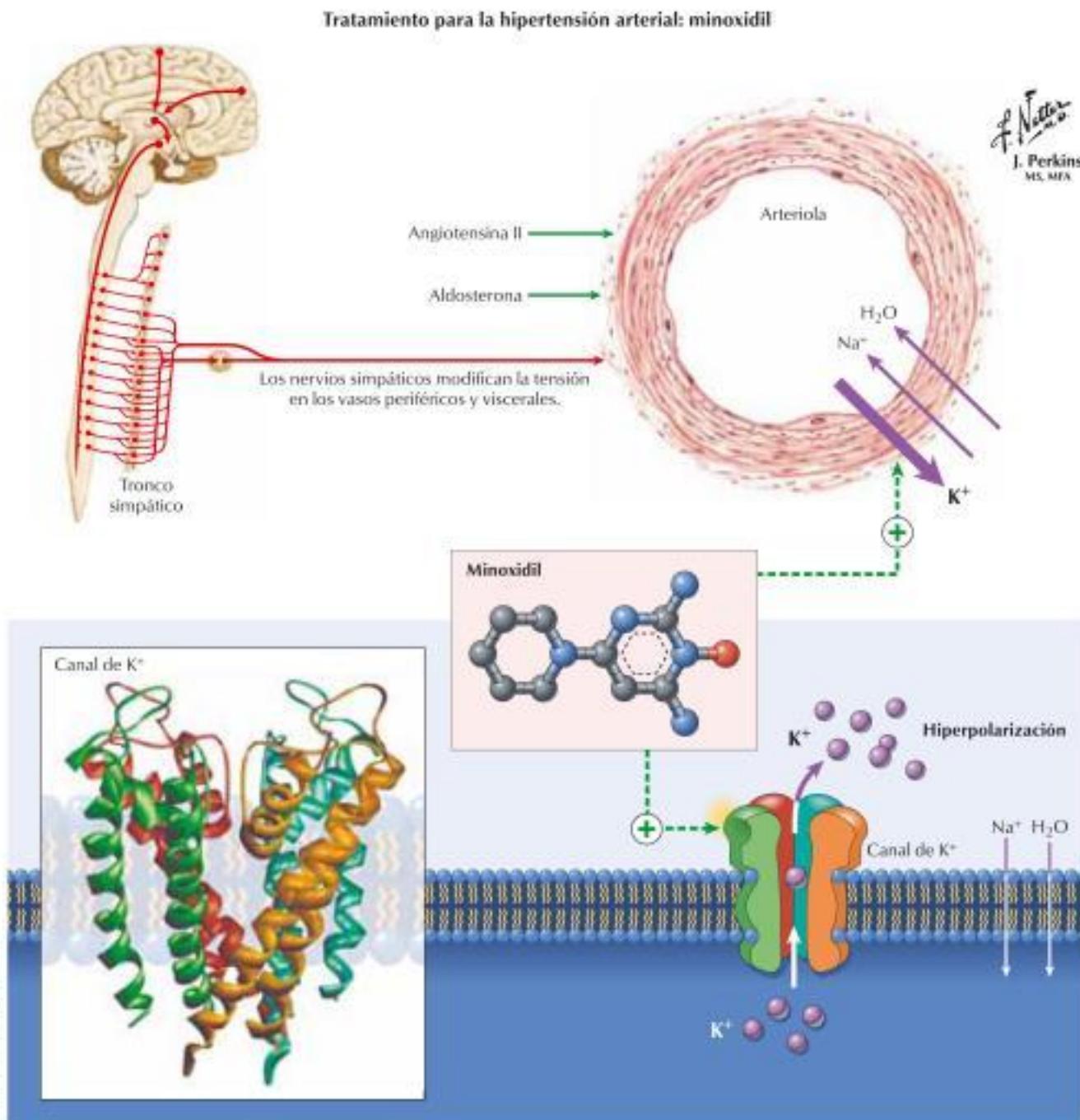
La enzima convertidora de la angiotensina convierte la forma inactiva de la angiotensina (AI) en la activa All. La All causa vasoconstricción arterial y aumenta la tensión arterial. El bloqueo de la ECA con inhibidores (p. ej., captopril, enalapril) inhibe la formación de All, que reduce la tensión arterial, aumenta la eficiencia del bombeo del corazón y mejora el gasto cardíaco en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Los IECA ralentizan también la progresión de la enfermedad renal, especialmente en los pacientes diabéticos. Por lo tanto, son los fármacos de elección para la hipertensión arterial cuando además hay insu-

ficiencia renal crónica en pacientes diabéticos y no diabéticos, ICC e infarto de miocardio, que daña el miocardio. Los IECA permiten el control de la hipertensión arterial en el 60% de los pacientes de raza blanca; los pacientes de raza negra precisan dosis superiores y un diurético. Todos los antagonistas de los receptores son fármacos nuevos que reducen la tensión arterial al bloquear la unión de la All con los receptores en la musculatura lisa vascular. La mayoría de los efectos adversos son leves; puede producirse insuficiencia renal y morbilidad fetal/neonatal.

Tratamiento de la hipertensión arterial: antagonistas β y α FIGURA 4-27 TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: ANTAGONISTAS β Y α

Los antagonistas β reducen el gasto cardíaco y la tensión arterial al disminuir la frecuencia de despolarizaciones espontáneas en las células del marcapasos. Previenen la activación de los receptores β -adrenérgicos provocada por la NA y la A, y además bloquean el aumento de efectos simpáticos sobre el corazón. Los antagonistas β se prescriben junto con otros fármacos antihipertensivos en el tratamiento de la hipertensión. Son excelentes para pacientes con angina, pero deben evitarse en pacientes con bradicardia (frecuencia cardíaca baja), asma y bronquitis crónica. Los principales antagonistas β comprenden propra-

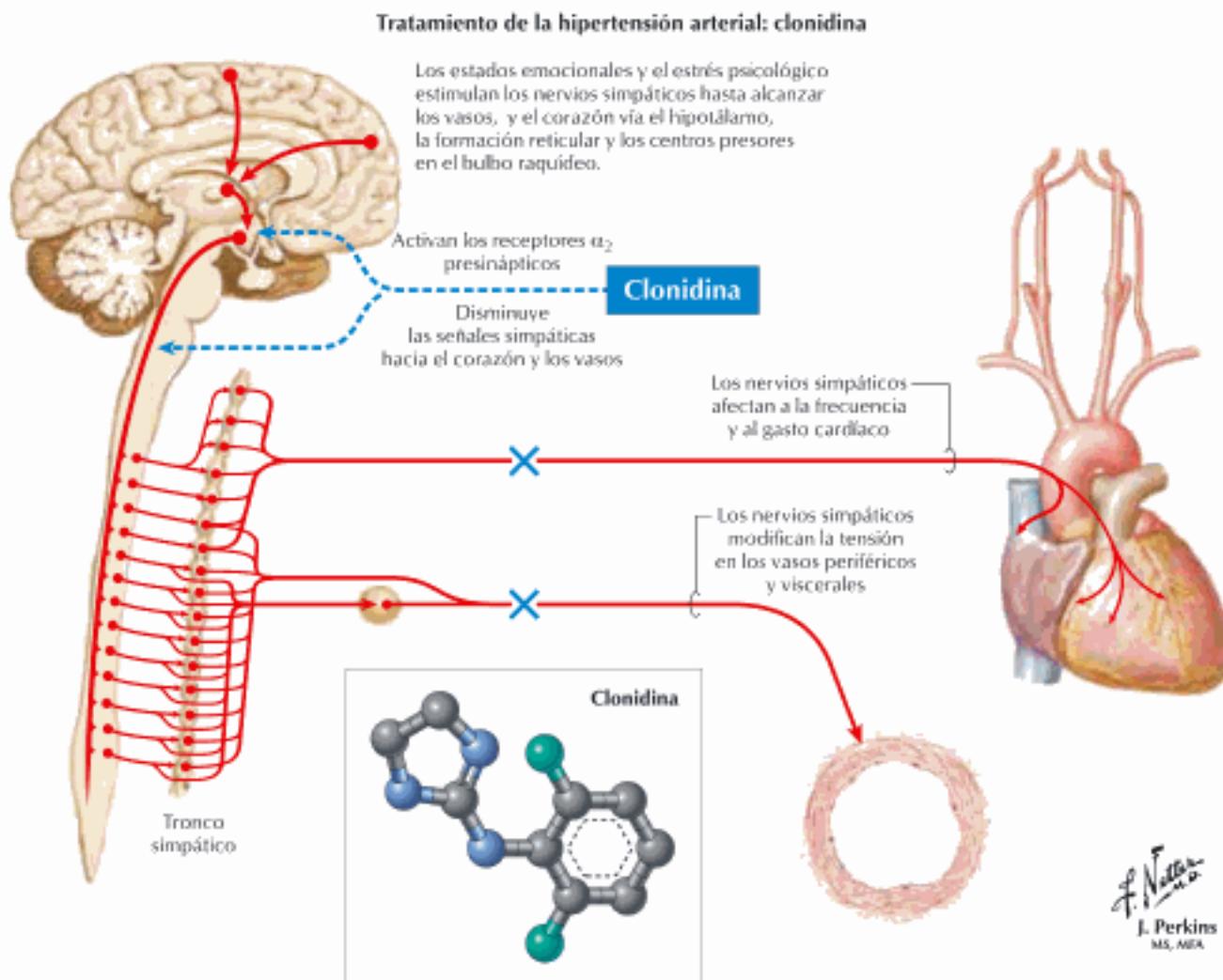
nolol, atenolol, acebutolol, metoprolol, pindolol y nadolol. Los efectos secundarios son fatiga, insomnio, pesadillas, impotencia, trastornos digestivos y pérdida de la libido. Los antagonistas α -adrenérgicos (la terazosina, la doxazosina) reducen la tensión arterial al bloquear los efectos simpáticos sobre los receptores α en la musculatura lisa de las arterias periféricas. Estos fármacos aumentan el riesgo de presentar un infarto de miocardio y un ictus, y no son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión.

**FIGURA 4-28 TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: MINOXIDIL.**

© Elsevier. Es una publicación Masson. Fotocopiajar sin autorización es un delito.

El minoxidil administrado por vía oral es el fármaco más potente para disminuir la tensión arterial al dilatar las arterias periféricas. El minoxidil por vía tópica ha cobrado mucho interés por su habilidad para aumentar el crecimiento del cabello en hombres y en mujeres. El minoxidil, al contrario que los antagonistas α y β , no actúa en el sistema nervioso simpático periférico. En cambio, es un relajante muscular que activa los canales de K⁺ directamente en las células del músculo liso de las arterias periféricas. Este efecto aumenta la permeabilidad del K⁺ y mejora

el flujo de salida, que causa una hiperpolarización de la membrana celular y una reducción general de la tensión arterial. El riesgo sanguíneo en la piel, el músculo esquelético y el corazón aumenta. Este fármaco se utiliza sólo en pacientes que no responden a otros antihipertensivos. Se usa junto con antagonistas β o clonidina para reducir la frecuencia cardíaca y está contraindicado durante el embarazo. Los efectos adversos más habituales son la retención de fluidos y sales y el crecimiento de vello en el rostro, la espalda, los brazos y las piernas.

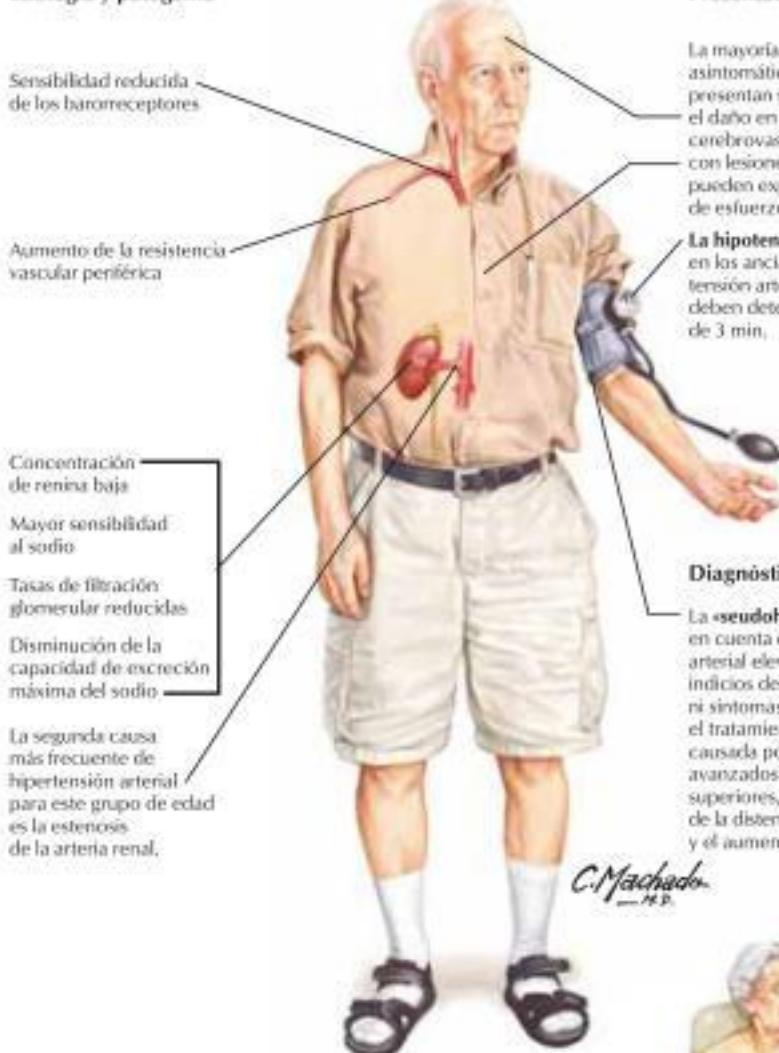
**FIGURA 4-29 TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: CLONIDINA**

La clonidina, un fármaco oral y tópico, reduce la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Al estimular los receptores adrenérgicos en el cerebro, disminuye las señales que se originan en el SNC y se transmiten al organismo mediante el SNS. La clonidina actúa sobre el centro de control simpático en el SNC y es un agonista α central. Reduce la actividad simpática desde el cerebro y la resistencia arterial periférica, que da lugar a una tensión arterial menor mediante la vasodilatación. La clonidina se usa sólo cuando otros fármacos han sido ineficaces. Los efectos

adversos son la sequedad de boca y la fatiga. La clonidina puede producir bradicardia, por lo que no debe utilizarse con antagonistas β ni con los antagonistas del calcio que reducen la frecuencia cardíaca. La clonidina aumenta también la sedación causada por los analgésicos narcóticos, los barbitúricos y el alcohol. Pueden producirse ritmos cardíacos anormales con el uso de clonidina y verapamilo. La cocaína, la seudoefedrina, la fenilefrina y las anfetaminas contrarrestan las acciones antihipertensivas de la clonidina.

El diagnóstico de hipertensión arterial en los adultos se basa en el hallazgo de una tensión arterial sistólica superior a 140 mmHg y una tensión arterial diastólica superior a 90 mmHg, después de dos o más lecturas. Cada lectura debe realizarse después de que el paciente haya descansado sentado durante 3 min. Una lectura sencilla con una tensión arterial sistólica superior a 210 mmHg o una tensión arterial diastólica superior a 120 mmHg se considera hipertensión arterial.

Etiología y patogenia



Presentación clínica

La mayoría de pacientes permanecen asintomáticos, pero algunos presentan síntomas que reflejan el daño en la circulación cerebrovascular y los pacientes con lesiones de órgano blanco pueden experimentar disnea de esfuerzo o dolor en el pecho.

La hipotensión postural es frecuente en los ancianos. Las lecturas de la tensión arterial en bipedestación deben determinarse después de 3 min.

Diagnóstico diferencial

La «**seudohipertensión**» debe tenerse en cuenta en los ancianos con tensión arterial elevada persistente, no existen indicios de daño de órgano blanco ni síntomas cercanos al síncope con el tratamiento. Esta enfermedad está causada por cambios ateroscleróticos avanzados en las extremidades superiores, como la disminución de la distensibilidad de la pared arterial y el aumento de la rigidez vascular.

C. Machado
M.D.



Otro diagnóstico diferencial que tiene una prevalencia mayor en los ancianos es la hipertensión arterial debida al **«efecto de la bata blanca»**, especialmente en pacientes de sexo femenino.

FIGURA 4-30 HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PACIENTES ANCIANOS

Los pacientes ancianos presentan un reto en la selección y en el ajuste de dosis de los fármacos en el control de la tensión arterial. Una de las preocupaciones principales es el deterioro de la capacidad de metabolizar los fármacos, razón por la que debe considerarse la toxicidad de los fármacos. Los diuréticos son inocuos, efectivos y bien tolerados, pero las dosis elevadas pueden inducir efectos como la hipopotasemia (concentración sanguínea de K⁺ baja) y la hiperglucemía (concentración sanguínea de glucosa elevada). Las tiazidas eliminan agua del organismo, lo que las hace útiles en la reducción de edemas causados

por enfermedades cardíacas, hepáticas o renales. Los suplementos de potasio o los diuréticos ahorradores de potasio pueden ayudar a contrarrestar la pérdida de K⁺. Pueden administrarse otros fármacos no diuréticos, pero normalmente son más costosos y menos eficaces. Los antagonistas β son menos eficaces que los diuréticos en la prevención del ictus, y los ACC tienen efectos secundarios como la hipotensión postural, edema en los tobillos y acidez. Los IECA y los antagonistas de la ATII alivian la hipertensión arterial, pero no deben administrarse a pacientes con estenosis de la arteria renal o carótida.

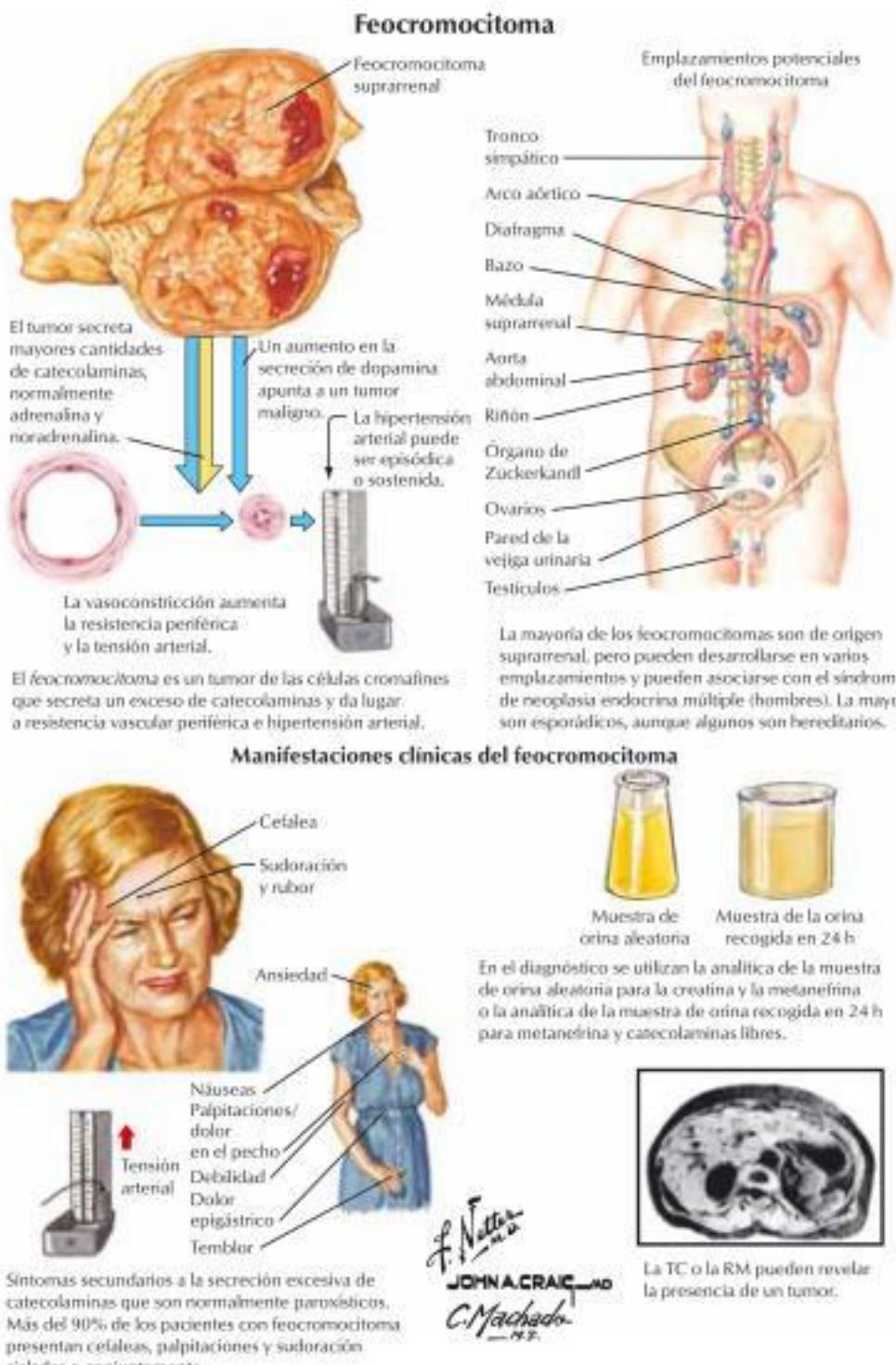


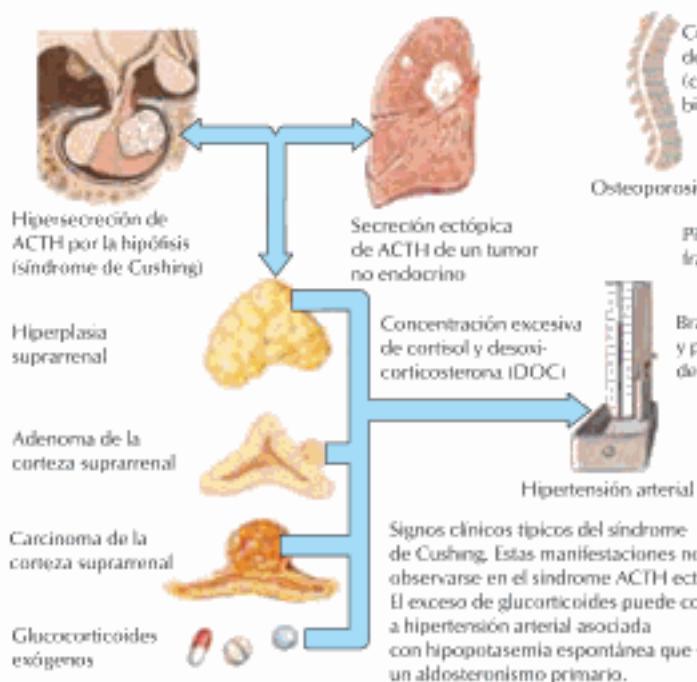
FIGURA 4-31 HIPERTENSIÓN ARTERIAL INDUCIDA POR UN FEOCROMOCITOMA

El feocromocitoma es un tumor poco frecuente que aparece en el tejido de la glándula suprarrenal. El tumor aumenta la producción de A y NA y, por lo tanto, aumenta la concentración de catecolaminas en la sangre, eleva los efectos simpáticos en las células cardíacas y en los vasos sanguíneos periféricos y aumenta la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Frecuentemente se produce sudoración, cefaleas, ansiedad y nerviosismo. Los feocromocitomas son normalmente benignos, pero pueden estar asociados con tumores malignos en las glándulas endo-

crinas. Normalmente es necesaria la extirpación quirúrgica del tumor para eliminar las concentraciones altas de catecolaminas, el aumento de la actividad simpática, la hipertensión y la disfunción cardíaca. Sin embargo, antes de practicar la cirugía y en los casos en los que no se puede practicar, los fármacos como los antagonistas α y β se utilizan para bloquear los efectos de las catecolaminas. En los casos de hipertensión grave, se administran de manera sistemática por vía intravenosa los nitratos orgánicos como el nitropresiato o la fentolamina.

Síndrome de Cushing/hipertensión mineralocorticoide

Causas del síndrome de Cushing



Cuadro clínico



Mecanismos posibles de hipertensión arterial asociados con el exceso de glucocorticoides

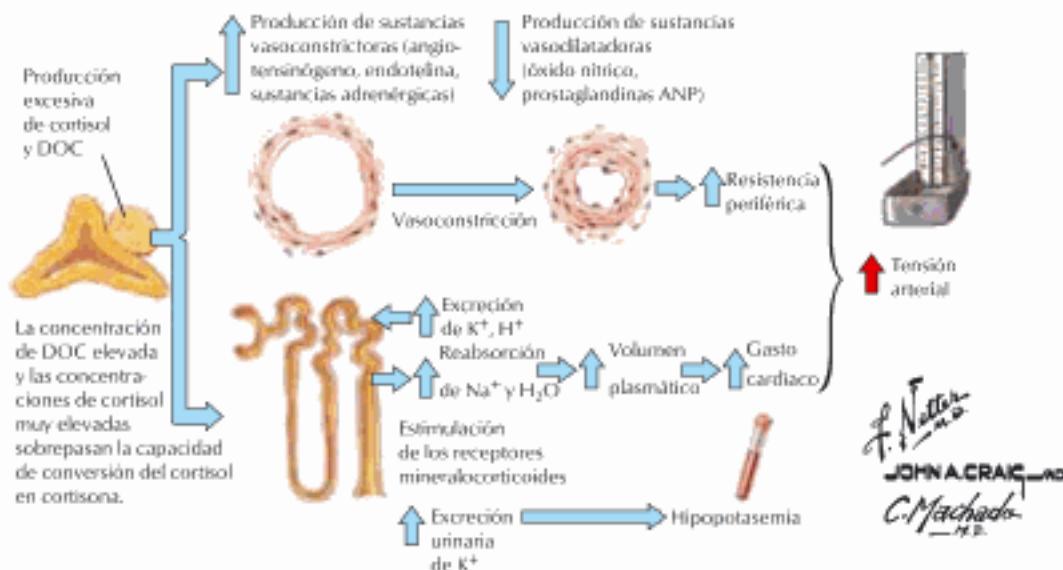


FIGURA 4-32 HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL SÍNDROME DE CUSHING

El síndrome de Cushing, o hipercortisolismo, tiene lugar como resultado de una producción de cortisol excesiva y se produce por una hiperproducción de cortisol en las glándulas suprarrenales o tras un uso prolongado de corticoides. Las únicas manifestaciones de este síndrome son un cúmulo graso entre los hombros, el rostro redondeado y unas estrias rosa-liláceas en la piel. El síndrome puede causar hipertensión, diabetes y pérdida de masa ósea. El tratamiento pretende disminuir la concentración de cortisol. Si la causa es el uso de corticoides, la reducción de la dosis puede eliminar el síndrome y controlar el asma, la artritis y las enfermedades asociadas. Si un tumor es el causante del síndrome, se prefiere la extirpación quirúrgica total o la radioterapia. Cuando la cirugía y la radioterapia no normalizan la concentración de cortisol, el tratamiento farmacológico con ketoconazol y mitotano habitualmente puede inhibir la síntesis de cortisol. Se administran por vía oral. Los antihipertensivos pueden controlar las cefaleas y la hipertensión arterial que acompañan al síndrome de Cushing, pero no se utilizan para tratar otras enfermedades inducidas por el síndrome.

El síndrome de Cushing, o hipercortisolismo, tiene lugar como resultado de una producción de cortisol excesiva y se produce por una hiperproducción de cortisol en las glándulas suprarrenales o tras un uso prolongado de corticoides. Las únicas manifestaciones de este síndrome son un cúmulo graso entre los hombros, el rostro redondeado y unas estrias rosa-liláceas en la piel. El síndrome puede causar hipertensión, diabetes y pérdida de masa ósea. El tratamiento pretende disminuir la concentración de cortisol. Si la causa es el uso de corticoides, la reducción de la dosis puede eliminar el síndrome y controlar el asma, la artritis y las enfermedades asociadas. Si un tumor es el causante del síndrome, se prefiere la extirpación quirúrgica total o la radioterapia. Cuando la cirugía y la radioterapia no normalizan la concentración de cortisol, el tratamiento farmacológico con ketoconazol y mitotano habitualmente puede inhibir la síntesis de cortisol. Se administran por vía oral. Los antihipertensivos pueden controlar las cefaleas y la hipertensión arterial que acompañan al síndrome de Cushing, pero no se utilizan para tratar otras enfermedades inducidas por el síndrome.

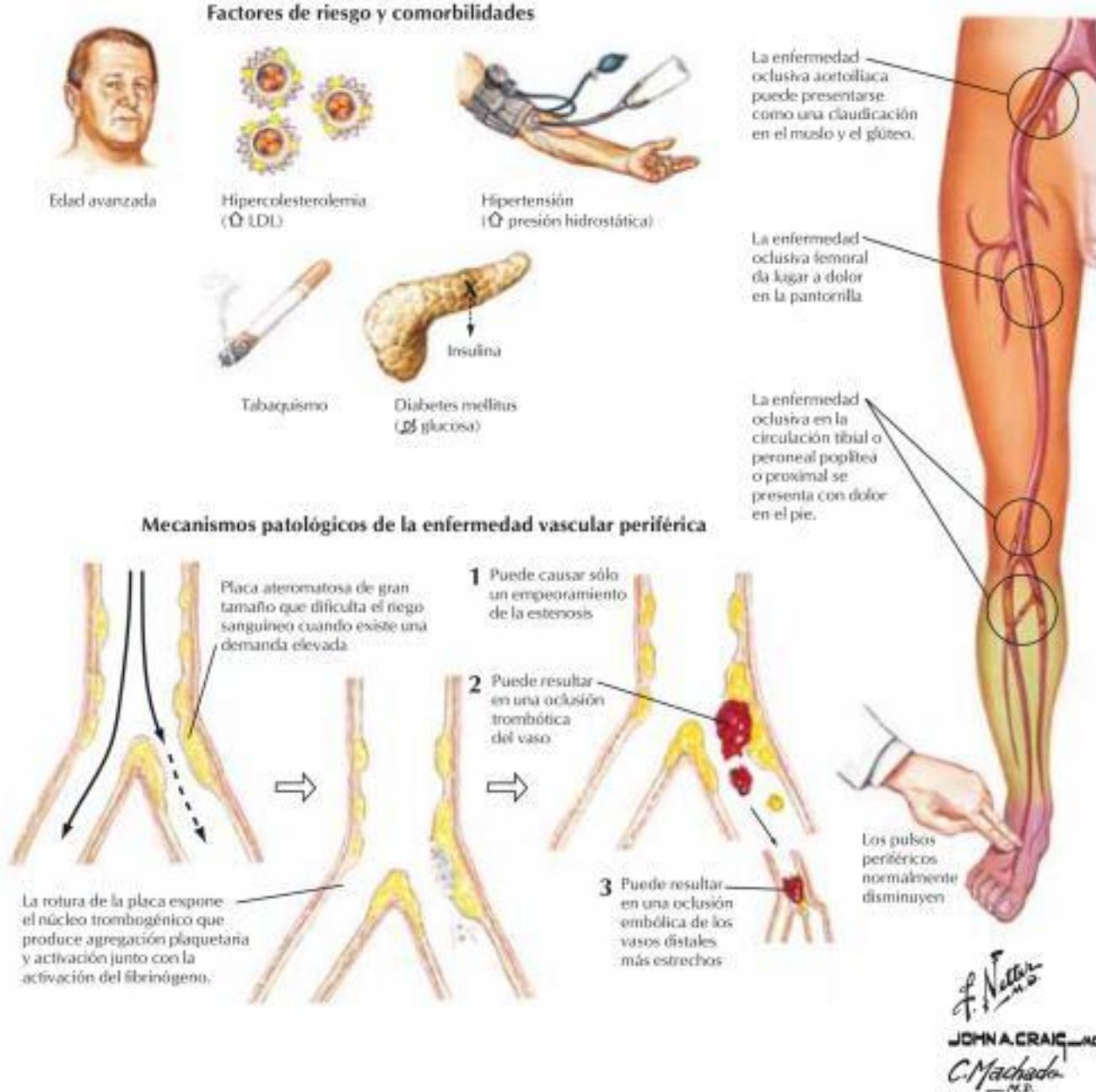
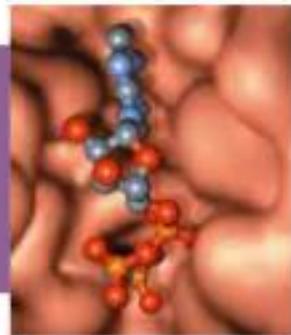


FIGURA 4-33 ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

La enfermedad vascular periférica puede causar la pérdida de una extremidad o ser mortal, y se caracteriza por una progresión crónica de los síntomas como la claudicación intermitente (dolor en las piernas producido por la aterosclerosis) y la presencia de úlceras que no curan. La perfusión insuficiente de los tejidos que resulta de la aterosclerosis y compuesta de émbolos es la causa principal. La arteriopatía coronaria, el infarto de miocardio, la fibrilación auricular, el ictus y la insuficiencia renal son otras causas. Los factores de riesgo son la hipertensión, el tabaquismo, la diabetes, la hiperviscosidad y los tra-

tornos autoinmunes. El tratamiento convencional consiste en los fármacos antiagregantes plaquetarios (que inhiben las plaquetas) como la aspirina, el dipyridamol y la ticlopidina y los fármacos hipocolesterolínter (niacina, lovastatina, pravastatina), que frecuentemente se utilizan junto con medicación para tratar la claudicación (cilostazol, pentoxifilina). Las operaciones para restablecer el riego sanguíneo o los procedimientos de revascularización (es decir, angioplastia, aterectomía, colocación de endoprótesis vasculares y derivaciones) se reservan para pacientes que presentan síntomas progresivos.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN TRASTORNOS DEL SISTEMA ENDOCRINO



INTRODUCCIÓN

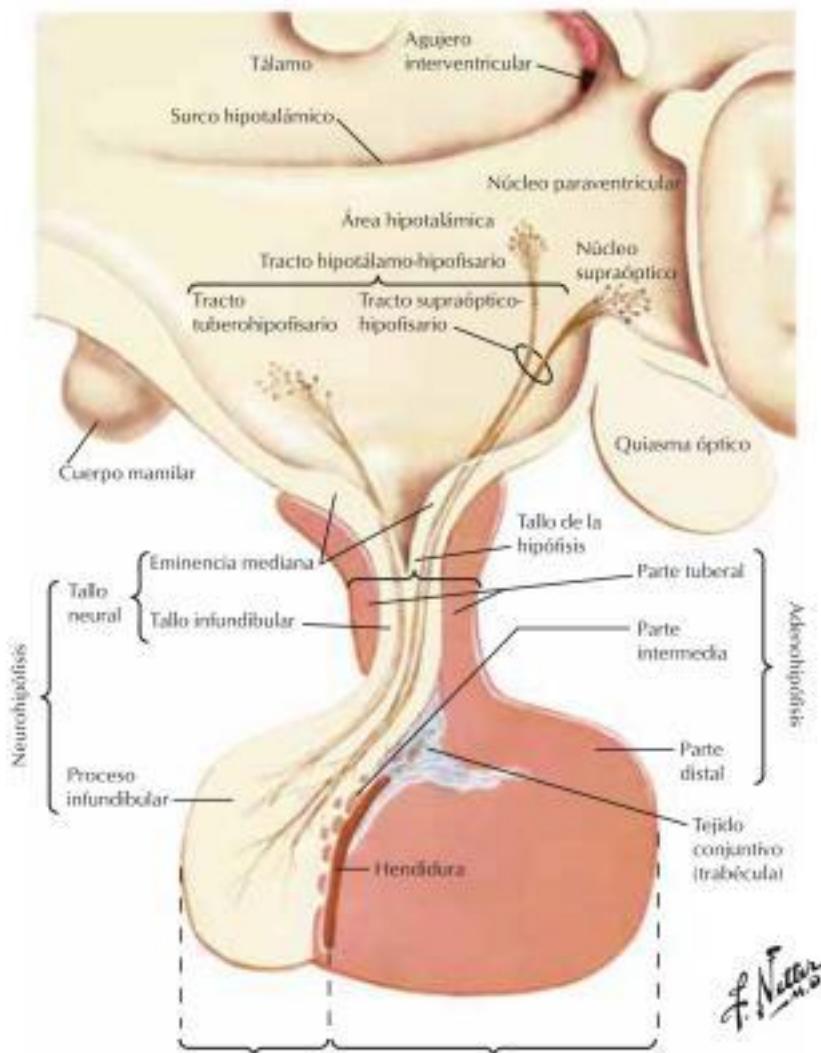
El sistema endocrino se ha considerado un sistema fisiológico más complejo que otros, sobre todo porque el órgano diana está situado relativamente lejos del sitio de liberación del mediador químico de la señal. Sin embargo, en la actualidad se admite que los mecanismos de señalización —que utilizan enzimas, neurotransmisores químicos, hormonas y receptores— son similares (sin tener en cuenta la distancia) a los de otros sistemas. Por lo tanto, los principios farmacológicos básicos del tratamiento son los mismos. Algunas de las aplicaciones principales de estos fármacos comprenden el tratamiento de los trastornos hipotalámicos e hipofisarios, trastornos tiroideos, trastornos que implican a los corticoides suprarrenales y la diabetes.

La insuficiencia adenohipofisaria puede ser parcial o completa y derivar de una enfermedad hipotalámica (que conduce a una deficiencia de hormonas liberadoras hipotalámicas) o una enfermedad hipofisaria intrínseca (que causa deficiencia de hormonas hipofisarias). La insuficiencia adenohipofisaria puede afectar a cualquiera de estas hormonas hipofisarias: tirotropina, somotropina (hormona de crecimiento, GH), lutropina, folitropina y corticotropina (ACTH). Al seleccionar una de estas hormonas, el tratamiento de la deficiencia de GH pretende restablecer la composición normal del organismo, así como favorecer el crecimiento lineal en los niños. El tratamiento de la acromegalía, causado por la secreción excesiva de GH, incluye la cirugía y la radioterapia o la administración de un inhibidor de la GH.

El hipotiroidismo puede producirse a partir de una disfunción de la tiroide o del hipotálamo. El tratamiento de elección es la terapia hormonal sustitutiva con una hormona sintética. El hipertiroidismo (tirotoxicosis) se caracteriza por un aumento del metabolismo, y las opciones principales de tratamiento comprenden las intervenciones quirúrgicas, el yodo radiactivo o los fármacos inhibidores de la formación de las hormonas tiroideas, como los que bloquean la utilización del yodo.

Las principales funciones de los glucocorticoides implican la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono y una variedad de acciones fisiológicas. Los corticoides sintéticos (p. ej., hidrocortisona, prednisona y dexametasona) se utilizan ampliamente como fármacos en el tratamiento del cáncer y los trastornos autoinmunes o de tipo inflamatorio. También se dispone de tratamiento farmacológico para la insuficiencia suprarrenal, que se manifiesta como enfermedad de Addison, un exceso de administración de glucocorticoides, que da lugar al síndrome de Cushing.

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome causado por una deficiencia relativa o absoluta de insulina, y la hiperglucemia es el signo clínico característico. La DM puede iniciarse de forma temprana (tipo 1) o gradual (tipo 2). En la primera, las células β del páncreas se destruyen o son activas de manera insuficiente y los pacientes precisan un tratamiento de por vida con insulina exógena. En la DM tipo 2 puede lograrse un control adecuado de la enfermedad mediante el control de la dieta y el ejercicio físico; si estos métodos no son efectivos, los pacientes toman hipoglucemiantes orales, que reducen la concentración de glucosa plasmática, mejoran la resistencia a la insulina y disminuyen las complicaciones a largo plazo (problemas macrovasculares y microvasculares como la neuropatía, la nefropatía y la retinopatía). La insulina es el único tratamiento para la DM tipo 1 y a veces también se utiliza para la DM tipo 2. Los fármacos para la DM tipo 2 comprenden las sulfonilureas, que estimulan la secreción de insulina de las células β pancreáticas; la metformina, una biguanida que causa un descenso de la glucemia al reducir la producción de glucosa hepática y el metabolismo del glucógeno en el hígado y reduce la resistencia a la insulina; las meglitinidas, que aumentan la secreción de insulina de las células β pancreáticas; los inhibidores de la α -glucosidasa, que retrasan la digestión de hidratos de carbono y la absorción de glucosa, así como los derivados de las tiazolidinodionas (TZD), como la rosiglitazona y la pioglitazona, que reducen la resistencia a la insulina.



Hormonas hipotalámicas	Hormonas hipofisarias	Órgano diana	Hormona específica
Somatostatina (-) GHRH (somatotropina) (+)	GH (hormona del crecimiento; somatotropina)	Hígado	Somatomedinas, IGF
CRH (corticotropina)	ACTH (corticotropina)	Corteza suprarrenal	Glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos
TRH (tirotropina)	TSH (hormona tiroestimulante o tirotropina)	Tiroides	Tiroxina, triyodotironina
GnRH (gonadotropina)	FSH (folitropina)	Gónadas	Estrógeno
	LH (lutropina)	Gónadas	Progesterona, testosterona

FIGURA 5-1 REGULACIÓN DE LAS HORMONAS HIPOTALÁMICAS E HIPOFISARIAS

El hipotálamo y la hipófisis controlan un sistema neuroendocrino complejo que gobierna el metabolismo, el crecimiento y la reproducción. El hipotálamo produce neuropéptidos inhibidores y liberadores y hormonas, que alcanzan la hipófisis mediante un sistema porta hipofisario. Las hormonas hipotalámicas desencadenan la liberación de las hormonas de la hipófisis anterior, que se dirigen a los órganos diana en los

que inducen la síntesis de hormonas. La mayoría de estas vías entre el sistema endocrino y los órganos funcionan mediante retroalimentación negativa; por ejemplo, la CRH hipotalámica estimula la secreción de ACTH de la hipófisis, que estimula la secreción suprarrenal de cortisol, que a su vez inhibe la secreción de la CRH y la ACTH. Las hormonas hipotalámicas y pituitarias se utilizan como herramientas en las

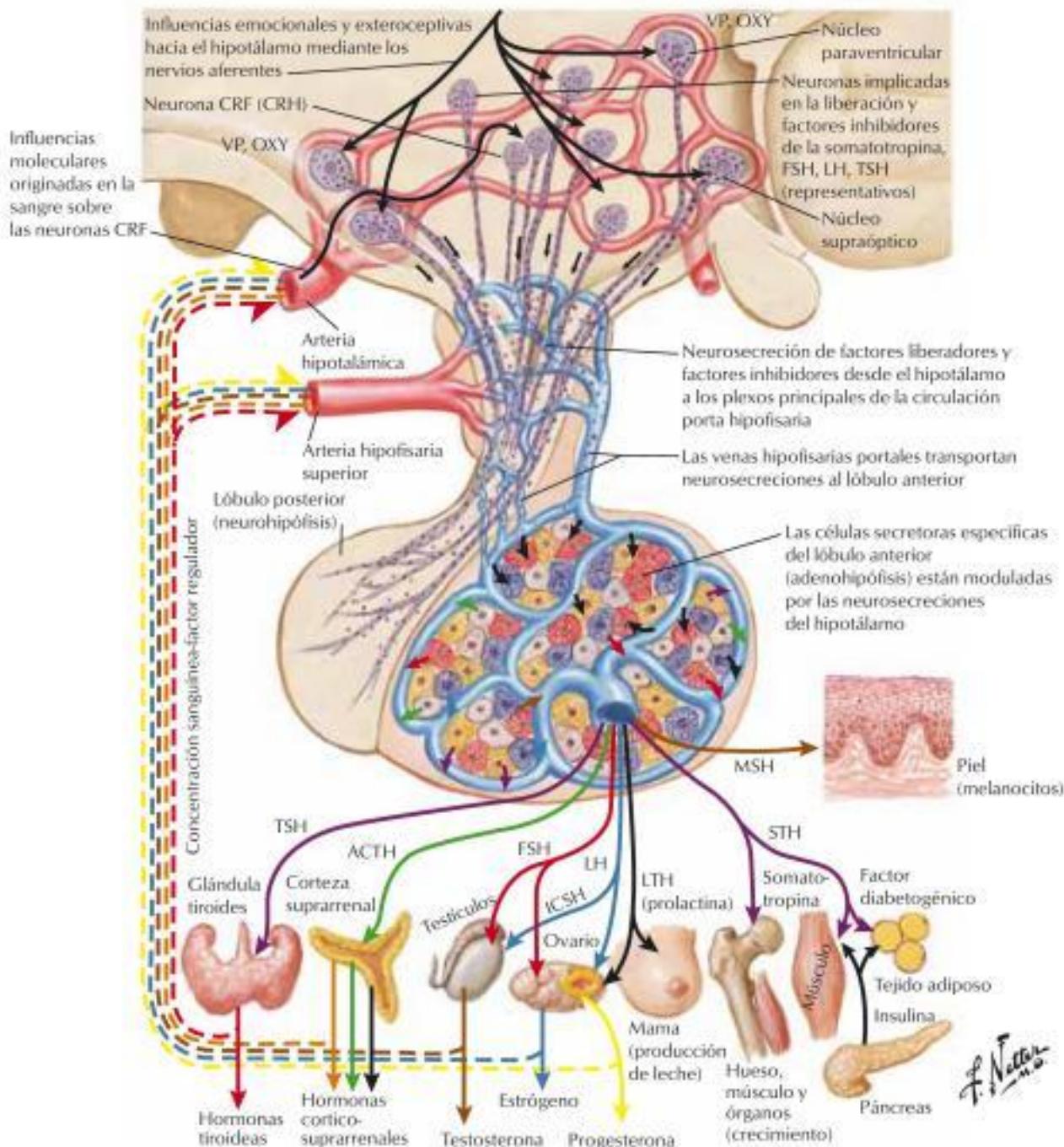
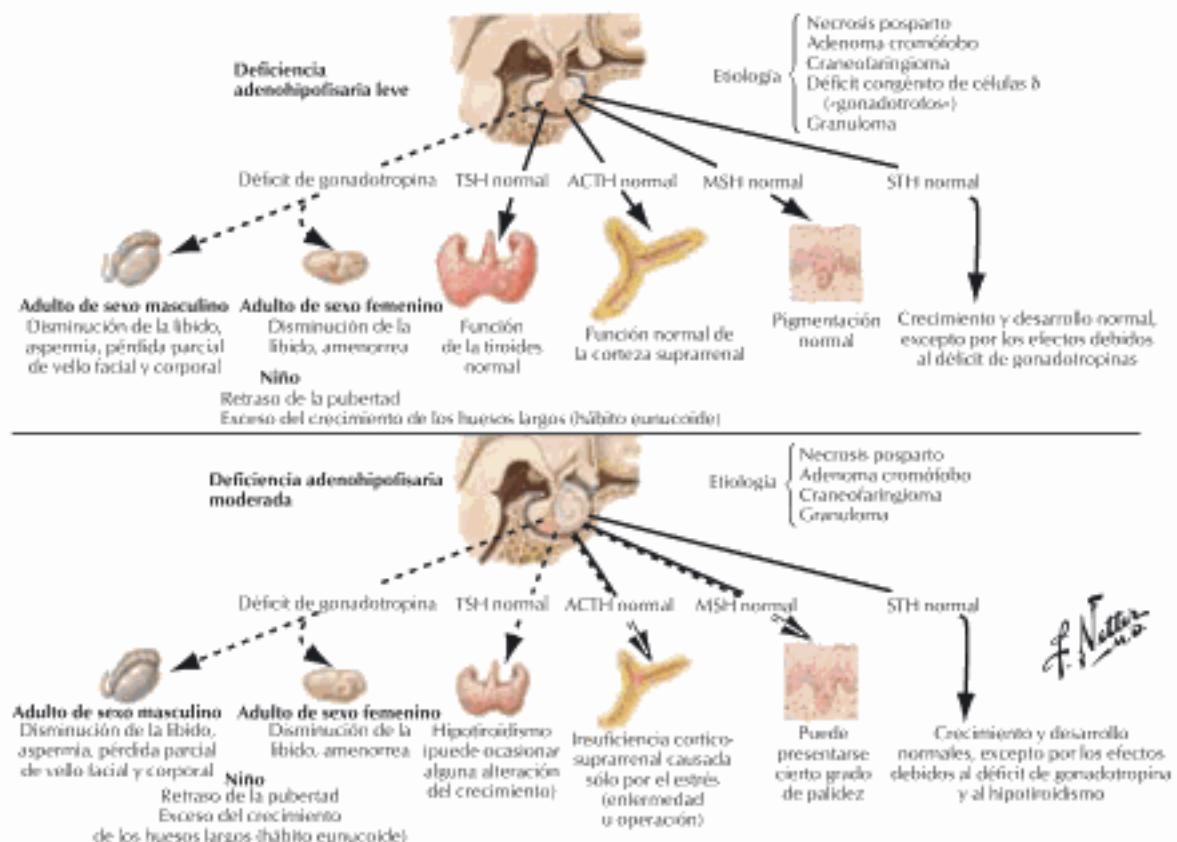


FIGURA 5-1 REGULACIÓN DE LAS HORMONAS HIPOTÁLAMICAS E HIPOFISARIAS (CONT.)

© Elsevier. Es una publicación Masson. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pruebas de estimulación para diagnosticar los estados de hipofunción e hiperfunción del sistema endocrino. Por ejemplo, la ACTH y la CRH, cuyas dianas son la corteza suprarrenal, permiten el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. Las hormonas pituitarias se utilizan también como tratamientos restitutivos para déficits como la insuficiencia adenohipofisaria.



Déficit hormonal	Manifestaciones
ACTH	Se produce fatiga, debilidad, cefalea, anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, dolor abdominal y actividad mental alterada. Las mujeres con insuficiencia suprarrenal de larga duración con frecuencia presentan pérdida de vello axilar y púbico. Se puede producir hiponatremia como resultado del aumento en la secreción de vasopresina, aunque la concentración sérica de potasio es habitualmente normal ya que la producción suprarrenal de aldosterona no depende de la ACTH. Por el contrario, la hiponatremia y la hipertonatremia son frecuentes en pacientes que presentan insuficiencia suprarrenal primaria. Pueden ocurrir también anemia normocítica, normocítica y eosinofilia.
Tirotropina	Se produce fatiga, debilidad, incapacidad para perder peso (o aumento de peso), edema, estreñimiento e intolerancia al frío. El deterioro de la memoria o una actividad mental alterada son características del hipotiroidismo grave. El examen físico puede revelar bradicardia, edema periorbitario y relajación retardada de los reflejos tendinosos. Otros hallazgos incluyen la hiponatremia leve y la anemia normocítica y normocítica.
Lutropina y FSH producidas por el mismo tipo de células hipofisarias	Los pacientes de sexo masculino con hipogonadismo presentan disminución de la libido y disfunción eréctil. Disminución del vello facial y corporal, arrugas faciales finas, ginecomastia y testículos blandos son características del hipogonadismo a largo plazo. Los pacientes de sexo femenino en edad reproductiva con déficit de gonadotropina presentan alteraciones de la menstruación que oscilan desde ciclos anovulatorios regulares a oligomenorrea o amenorrea. Otros síntomas de insuficiencia ovárica comprenden los sofocos, disminución de la libido, sequedad vaginal y dispareunia. El vello púbico y axilar sigue presente a menos que exista insuficiencia suprarrenal concomitante.
Somatotropina	En los adultos, la deficiencia se manifiesta en forma de carencia de vigor, disminución de la tolerancia al ejercicio físico y disminución del funcionamiento social. Los niños presentan estatura baja y una velocidad de crecimiento inferior en relación con la edad y el grado de pubertad.

FIGURA 5-2 INSUFICIENCIA ADENOHIPOFISARIA

La insuficiencia adenohipofisaria puede ser parcial o completa y producirse como resultado de una enfermedad hipotalámica (que conduce al déficit de hormonas liberadoras hipotalámicas) o una enfermedad hipofisaria intrínseca (que causa déficit de hormonas hipofisarias). Los pacientes pueden presentar, por ejemplo, insuficiencia suprarrenal o hipotiroidismo. Los signos clínicos dependen del grado y la precocidad del inicio del déficit. Por ejemplo, la secreción de cortisol basal es normal en el déficit de ACTH parcial, aunque puede producirse durante una enfermedad. En el déficit total de ACTH, la secreción de cortisol

es siempre inferior a la normal. El diagnóstico del déficit total es relativamente fácil: la mayoría de pacientes presentan síntomas, y concentraciones séricas de la hormona que actúa sobre el órgano diana. (p. ej., el cortisol, la tiroxina y la testosterona en los hombres) y la hormona pituitaria (p. ej., ACTH, tirotropina y lutropina, respectivamente) son bajas. Las causas de la insuficiencia adenohipofisaria comprenden tumores en la hipófisis (lo más frecuente); tumores hipotalámicos o quistes; trastornos con infiltración, vasculares y otros, y la radioterapia craneal o de la hipófisis.

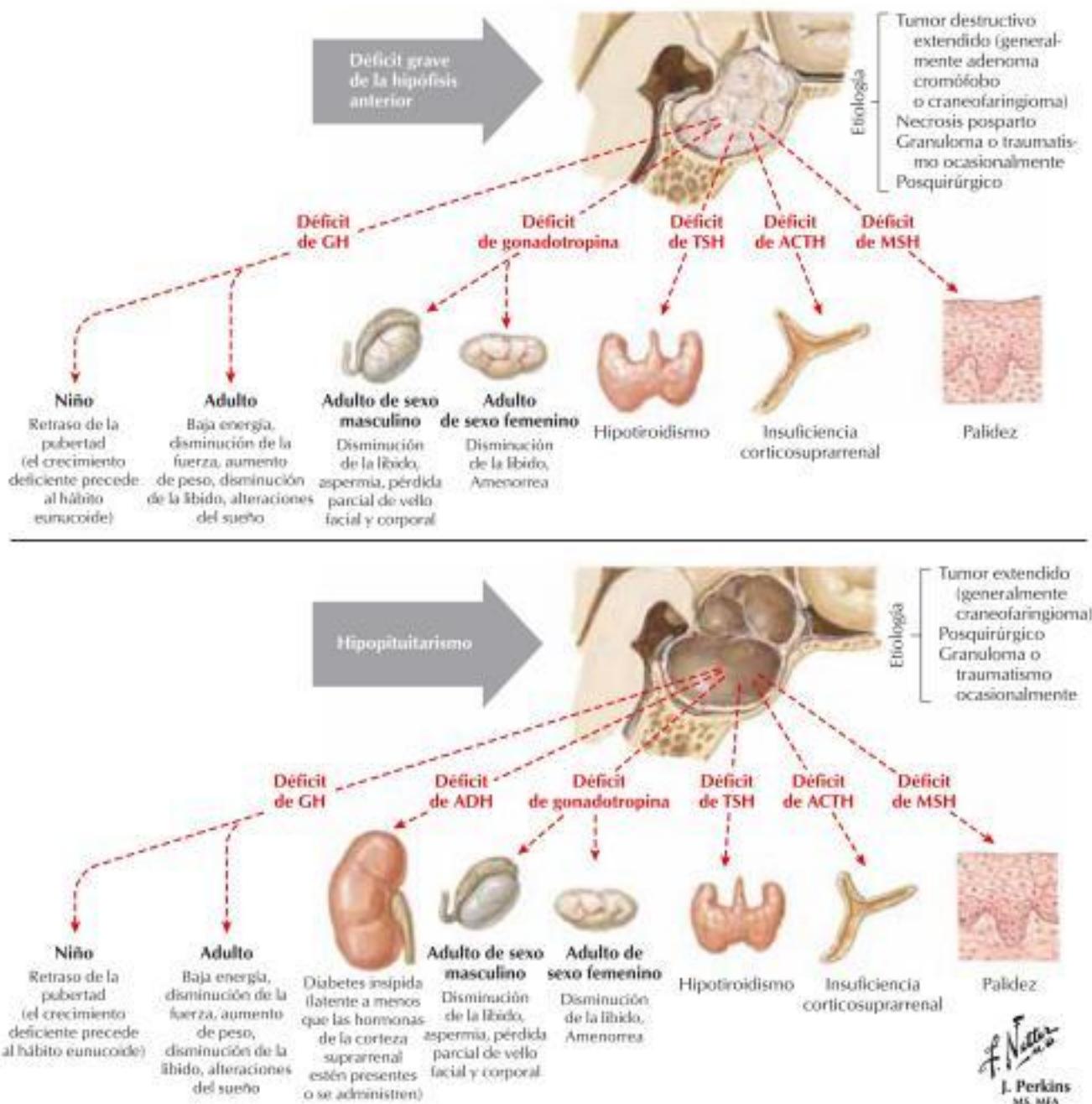
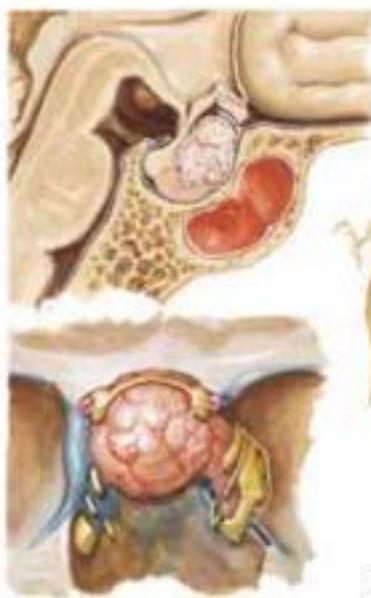


FIGURA 5-3 DEFICIENCIA DE SOMATOTROPIA Y TRATAMIENTO

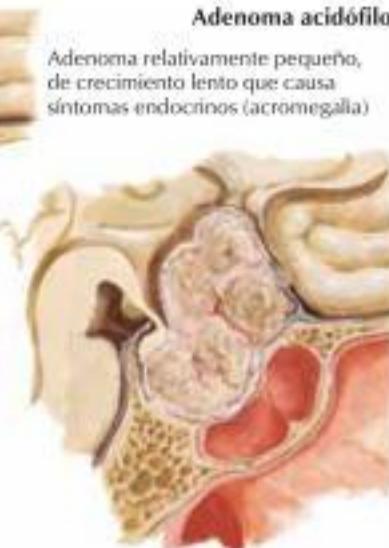
La hormona del crecimiento favorece un crecimiento lineal al regular la producción endocrina y paracrina de IGF-1. Aparte de la alteración del crecimiento, el déficit de GH produce también el aumento de grasa visceral subcutánea y una reducción de la masa muscular, la densidad ósea y la realización de ejercicio físico. En los niños da lugar a estatura baja y velocidad de crecimiento lenta en relación con la edad y el estado de la pubertad. En adultos, que generalmente han presentado tumores en la hipófisis o traumatismo en la cabeza, causa niveles bajos de energía, reducción de la fuerza, aumento de peso, ansiedad, disminución de la libido y

alteración del sueño. Los objetivos del tratamiento con GH difieren en niños y adultos. En adultos, son la mejora de la forma física y la fuerza, el restablecimiento de la composición normal del organismo y la mejora de la calidad de vida. En niños, el tratamiento favorece el crecimiento lineal y restablece la composición del organismo. La GH sintética es efectiva en niños con déficit de GH siempre que las epífisis no se hayan cerrado. Los efectos secundarios comprenden edema, dolor muscular y articular, hipertensión craneal benigna, pérdida de cabello, hipotiroidismo, hipoglucemias o hiperglucemias, y como más grave, el riesgo de padecer cáncer.

Acromegalía



Adenoma invasivo (maligno); extensión al seno cavernoso



Adenoma acidófilo de gran tamaño; destrucción masiva de la sustancia de la hipófisis, compresión del quiasma óptico, invasión del tercer ventrículo y el suelo de la silla turca

Adenoma acidófilo

Adenoema relativamente pequeño, de crecimiento lento que causa síntomas endocrinos (acromegalia)

Acetato de octreotida
un octapéptido ciclico análogo de la somatostatina

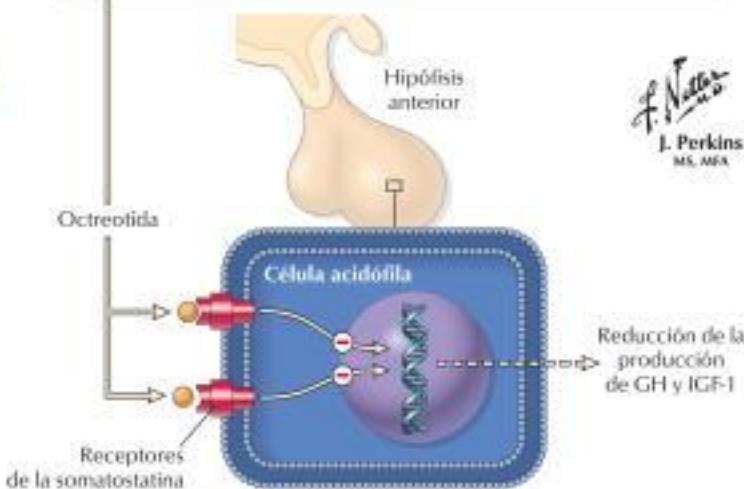


FIGURA 5-4 EXCESO DE SOMATOTROFINA (ACROMEGALIA) Y TRATAMIENTO

La acromegalía es un trastorno hormonal que causa desfiguración y está producido por un exceso de secreción de GH de un tumor de la hipófisis. Los signos de la acromegalía comprenden el endurecimiento de las facciones faciales y manos, pies, lengua y órganos internos agrandados (que conllevan cardiopatías, hipertensión, diabetes y artralgias). El tratamiento comprende la extracción quirúrgica del tumor o radioterapia o la administración subcutánea de octreotida, un inhibidor de la GH, disponible en una forma depot de acción prolongada.

Los efectos de la octreotida mimetizan los de la hormona natural somatostatina (inhibición de la concentración de GH e IGF-1; supresión de la respuesta de la lutropina a la gonadotropina). Al normalizar la concentración de GH e IGF-1 —ambas marcadores para la acromegalía—, la octreotida controla los signos y síntomas clínicos. Los efectos adversos frecuentes son digestivos; los más graves comprenden arritmias cardíacas, hipoglucemia o hiperglucemia, supresión de la tirotrópina, pancreatitis y anomalías de las vías biliares.

Anatomía de la glándula tiroides y paratiroides

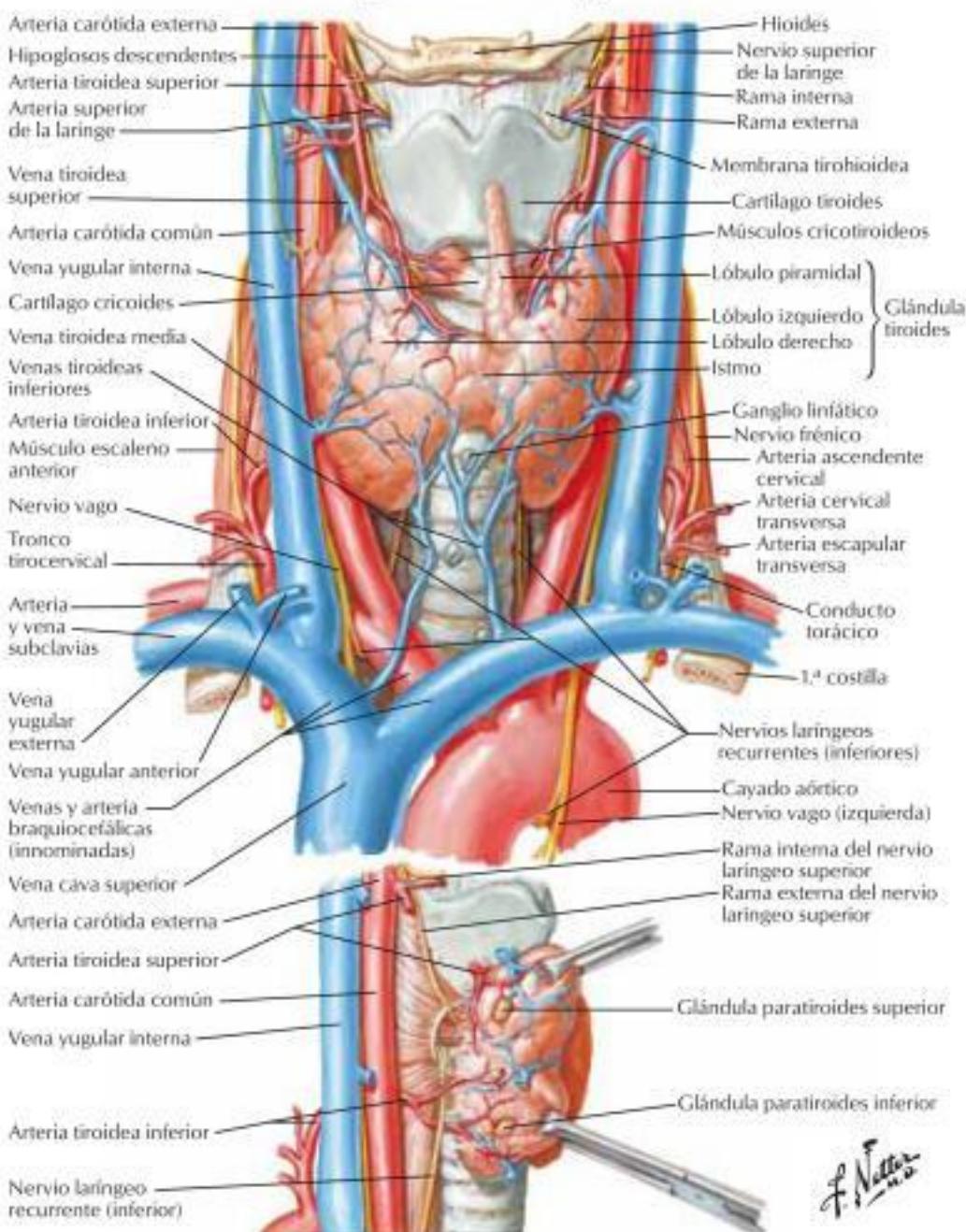


FIGURA 5-5 HORMONAS TIROIDEAS

La glándula tiroides es la encargada de regular el crecimiento y el desarrollo normales al mantener un nivel óptimo de metabolismo en los tejidos del organismo para que el funcionamiento sea normal. La tiroides sintetiza, almacena y libera dos hormonas principales, activas metabólicamente: la triyodotironina (T_3) y la tiroxina (T_4). La T_3 , la forma activa de la hormona tiroidea es cuatro veces más potente que la T_4 , pero su concentración sérica es menor. Aproximadamente el 80% de la producción diaria de T_3 de la glándula proviene de la conversión de T_4 en

T_3 mediante desyodación de T_4 . Ambas se encuentran en forma libre (activa) o en forma ligada a proteína (inactiva). Más del 99% de T_4 en el torrente circulatorio está unida a proteínas plasmáticas, por lo que sólo existe una pequeña fracción en forma libre. Como resultado, la T_3 se metaboliza muy lentamente y presenta una semivida larga (7 días). La T_4 se une en menor proporción a las proteínas plasmáticas, y por lo tanto experimenta un metabolismo más rápido y tiene una semivida más corta (1,5 días).

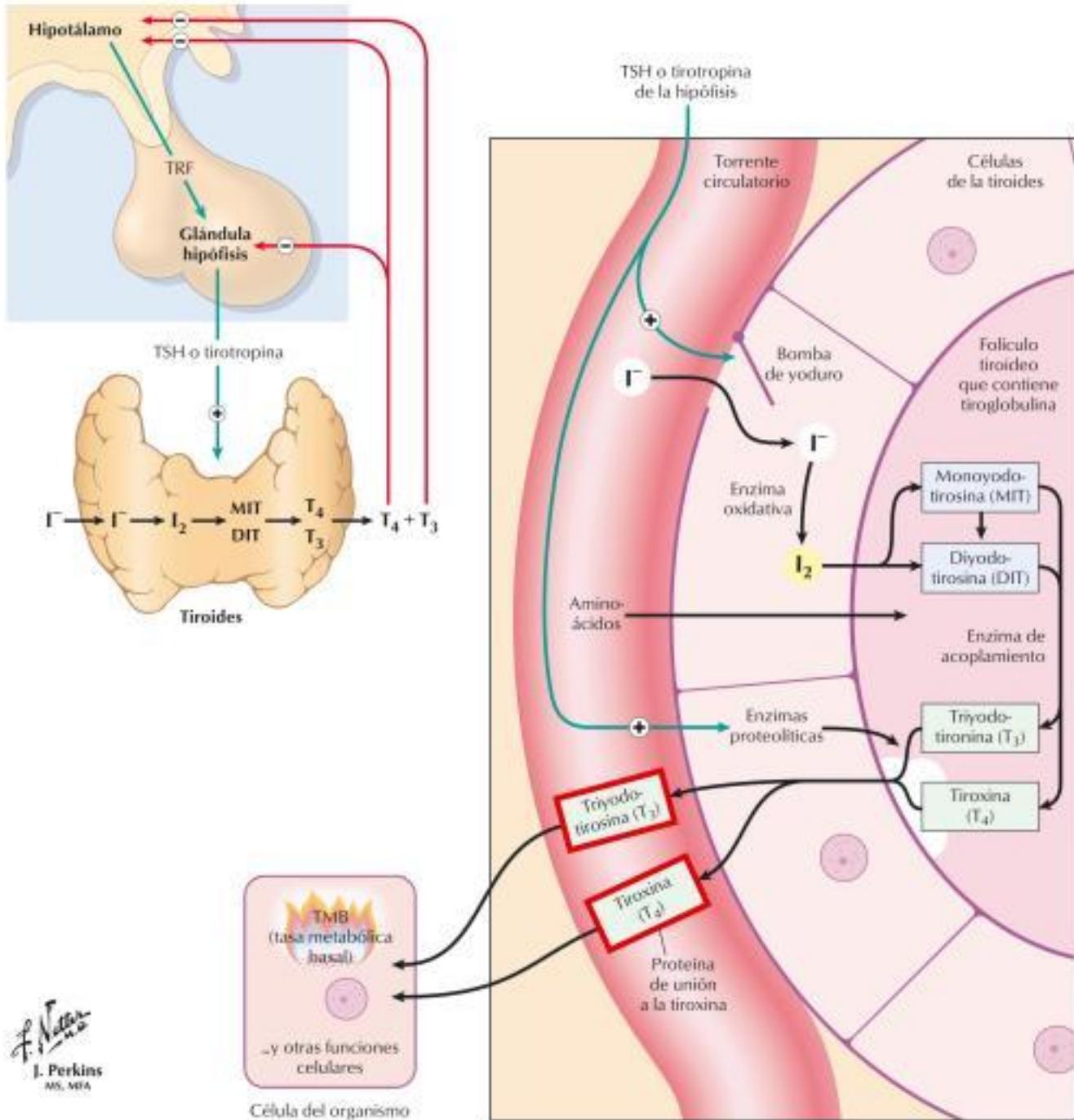
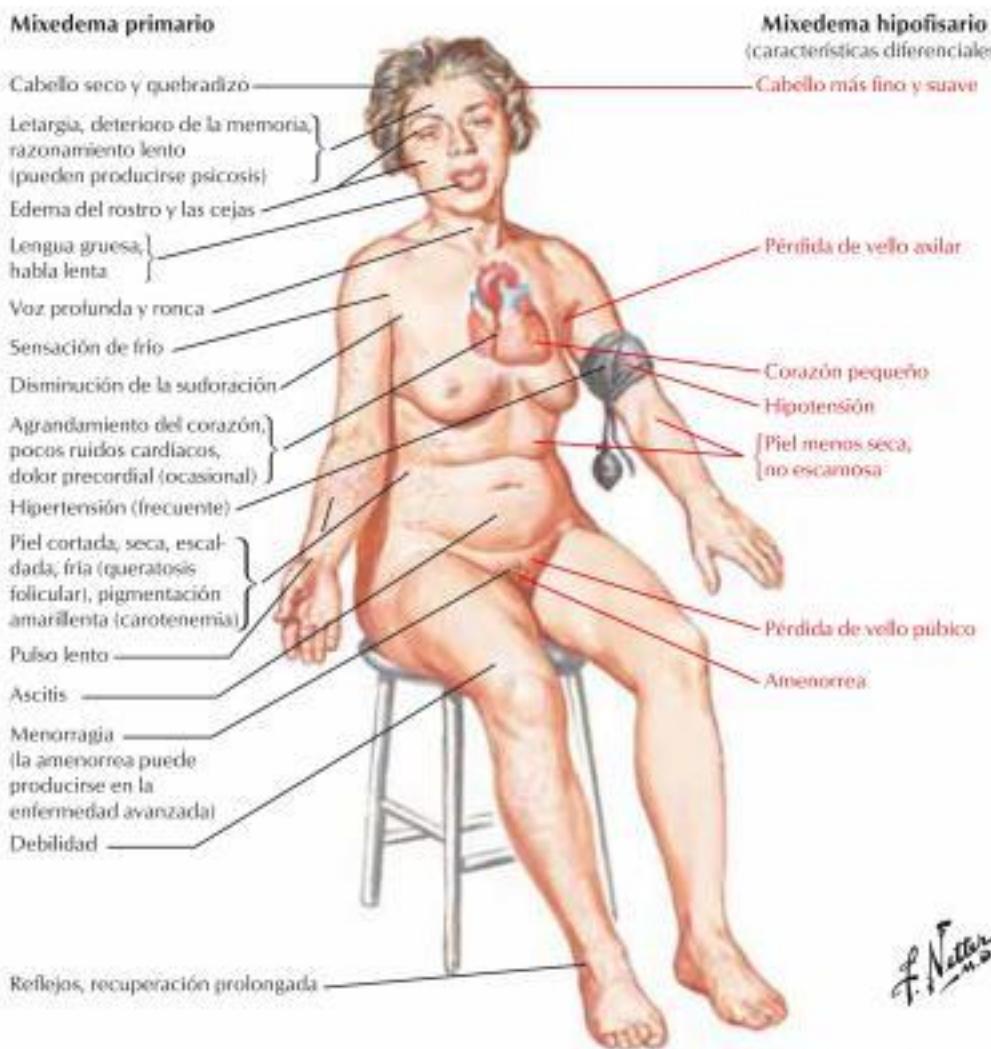


FIGURA 5-6 HORMONAS TIROIDEAS: SÍNTESIS, LIBERACIÓN Y REGULACIÓN

Las hormonas tiroideas se sintetizan y se almacenan en forma de residuos de aminoácidos de la tiroglobulina. Las fases principales de la síntesis y la liberación comprenden la captación de yoduro por parte de la tiroides, la oxidación del mismo y la yodación de los grupos tirosilo de la tiroglobulina, el acoplamiento de residuos a las yodotirosinas para generar yodotironinas, proteólisis de tiroglobulinas, liberación de T_4 y T_3 en la sangre y la conversión de T_4 a T_3 en los tejidos periféricos y la tiroides. La síntesis y la liberación hormonal se controlan mediante un mecanismo de retroalimentación negativa (tiroides, eje hipotálamo-hipofisario,

autorregulación de la captación de yoduro). La concentración baja de hormonas en el torrente circulatorio desencadena la liberación desde el hipotálamo de la tiroliberina (TRF), que induce la secreción de tirotropina (hormona estimulante de la tiroides, TSH) de la hipófisis. El aumento de la concentración de TSH estimula la captación de yoduro en la tiroides y la síntesis hormonal. Las hormonas de la circulación sanguínea interrumpen la secreción de TRF y TSH. La tiroides regula también su propia captación de yodo para protegerse contra la producción hormonal excesiva si se ingiere una cantidad extra de yoduro.



PBI y BEI; bajos; no aumentan tras la administración de TSH	Bajos, pero aumentan tras la administración de TSH
^{131}I ; captación baja en 24 h, no aumenta tras la administración de TSH	Bajo, pero aumenta tras la administración de TSH
Colesterol; elevado (generalmente)	Normal (generalmente)
Ácido úrico; elevado en hombres y en mujeres durante la posmenopausia	Igual
Gonadotropinas en la orina; positivo	Ausente
17-cetoesteroides; bajo	Inferior
TMB; generalmente bajo, aunque muy variable	Igual

FIGURA 5-7 HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo, un síndrome debido a una deficiencia de hormonas tiroideas, puede producirse por una disfunción primaria (glándula tiroides) o secundaria (hipotalámica hipofisaria). La causa más común del hipotiroidismo primario es la tiroiditis de Hashimoto, un trastorno autoinmune en el que los linfocitos T no suprimidos producen cantidades excesivas de anticuerpos que destruyen las células de la tiroides. Ciertos fármacos, como el litio, el nitroprussato, yoduros y sulfonilureas, pueden inducir también hipotiroidismo. La enfermedad es generalmente más prevalente en mujeres y en mayores de 60 años. Normal-

mente se presenta con síntomas de «enlentecimiento» (p. ej., aumento de peso, fatiga, desánimo, poca tolerancia al frío, estreñimiento, dolores musculares). Puede aparecer bocio. Los pacientes con hipotiroidismo muy avanzado o coma producido por mixedema pueden experimentar hipotermia, confusión, estupor o coma, retención de dióxido de carbono, hiponatremia y obstrucción intestinal.

Los hallazgos de laboratorio indican un aumento de la TSH y una concentración baja de T_4 libre.

Medicaciones y enfermedades que afectan a la levotiroxina	
Fármaco o condición	Efecto
Resinas de unión (p. ej., colestiramina, colestipol)	Disminuyen la absorción de T ₄
Productos que contienen aluminio	Disminuyen la absorción de T ₄
Sulfato de hierro	Disminuyen la absorción de T ₄
Carbonato cálcico	Disminuyen la absorción de T ₄
Sertralina y posiblemente otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Aumentan la eliminación de T ₄
Inductores enzimáticos (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, fenobarbital)	Aumentan el metabolismo y el aclaramiento de T ₄
Embarazo	Aumentan los requerimientos de T ₄
Edad	Disminuyen el aclaramiento de T ₄
Malabsorción (p. ej., diarrea)	Disminuyen la absorción de T ₄

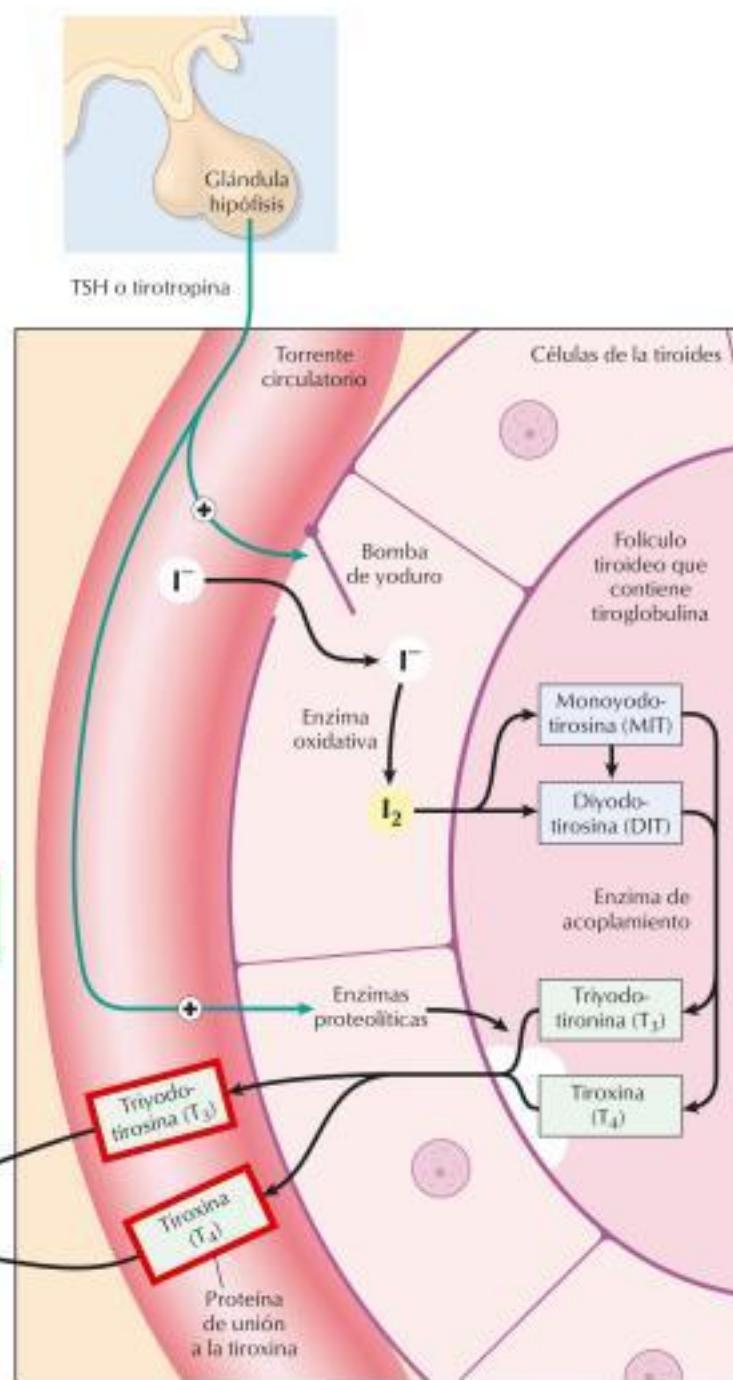
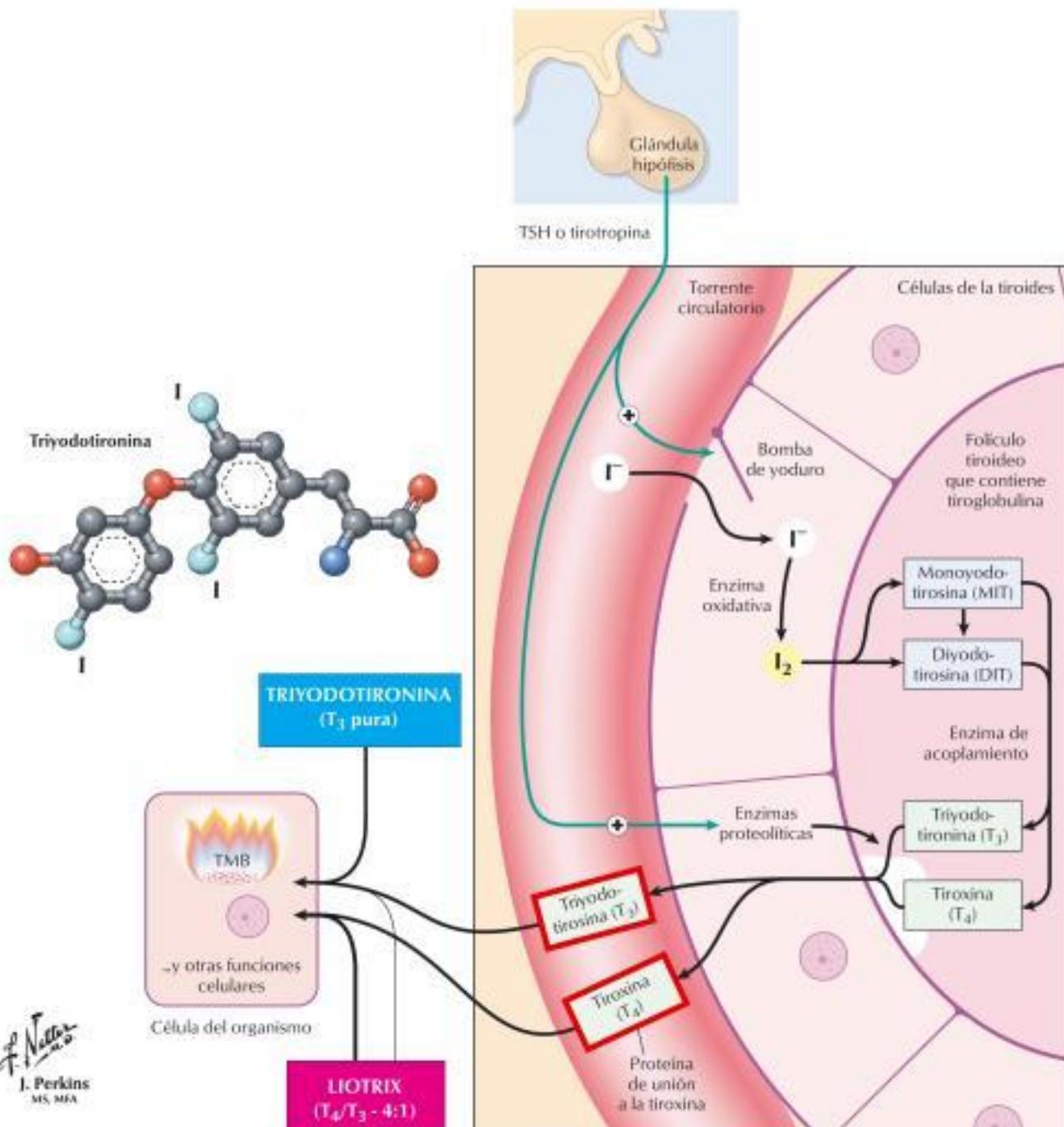


FIGURA 5-8 HIPOTIROIDISMO: TRATAMIENTO DE ELECCIÓN

El principal objetivo del tratamiento del hipotiroidismo es alcanzar un estado eutiroideo con el tratamiento sustitutivo de hormonas tiroideas. La preparación de elección es la levotiroxina, una fórmula de T₄ sintética con ventajas que incluyen la estabilidad, potencia uniforme, coste relativamente bajo, dosis diaria única y ausencia de proteínas exógenas. La levotiroxina puede tener actividad metabólica innata, pero la mayor parte de su actividad se debe a su conversión a T₃. Los pacien-

tes deben notar una mejora en los síntomas típicos del hipotiroidismo tras 3 o 4 semanas de tratamiento. La toxicidad está directamente relacionada con la concentración de T₄ y se manifiesta como nerviosismo, taquicardia, intolerancia al calor y pérdida de peso. La levotiroxina está disponible en varias marcas y genéricos, que puede que no sean bioequivalentes, por lo que debe utilizarse un solo producto durante todo el tratamiento.

FIGURA 5-9 TRIYODOTIRONINA Y COMBINACIONES DE T_4/T_3

© Elsevier. Es una publicación Masson. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La triyodotironina es una preparación de T_3 pura que no está recomendada como tratamiento sistemático de reemplazo de hormonas tiroideas. Tras la ingestión oral, la T_3 se absorbe más rápidamente que la T_4 , lo que puede producir concentraciones plasmáticas suprafisiológicas de T_3 , que puedes conducir a una tirotoxicosis. Las concentraciones de T_3 libres permanecen también bajas durante la administración de T_3 , y si se malinterpretan podría llevar a la administración incorrecta de más cantidad de hormona. Por lo tanto, debe controlarse la concentración de T_3 . Otras desventajas son la necesidad de dosis múltiples, el

coste elevado y un potencial de cardiotoxicidad superior. Por lo tanto, la T_3 no es mejor que la T_4 , que se convierte en T_3 de todos modos. Sin embargo, la T_3 se recomienda para el mixedema agudo grave. El liotrix (un preparado sintético estable) y la tiroides desecada contienen T_4 y T_3 . El liotrix utiliza una proporción fisiológica de 4:1, pero tiene los mismos problemas que T_3 y es más costosa. La tiroides desecada que deriva principalmente del cerdo no se recomienda: la potencia y la composición del producto varían y puede producir efectos tóxicos, que incluyen las reacciones alérgicas a proteínas animales.

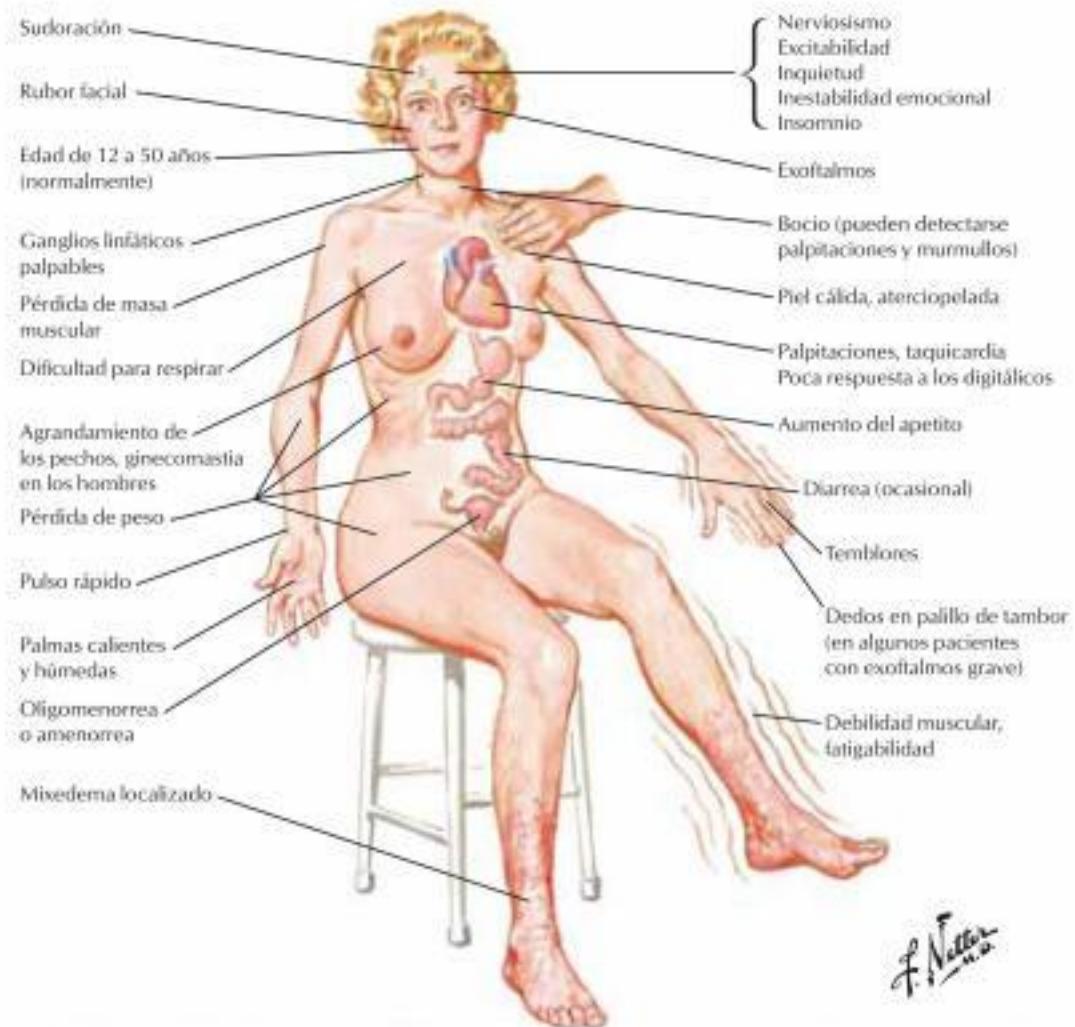


FIGURA 5-10 HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo o tirotoxicosis se debe a la producción excesiva de hormona tiroidea y se caracteriza por un aumento en el metabolismo en todos los tejidos del organismo. La causa más común del hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, un trastorno autoinmune en el que un receptor anómalo de la tiroide se une al receptor de la TSH y genera una producción de hormona tiroidea incontrolada. Los fármacos como la amiodarona, yoduros y litio también pueden producir hipertiroidismo. Al igual que el hipotiroidismo, el hipertiroidismo aparece con más frecuencia en hombres que en mujeres. Los síntomas compren-

dien bocio, exoftalmos, nerviosismo, intolerancia al calor, palpaciones, pérdida de peso, insomnio y síntomas cardíacos nuevos o empeoramiento de los ya existentes (fibrilación auricular, angina). El hipertiroidismo sin tratamiento puede progresar a una crisis tirotóxica, un estado potencialmente mortal de inicio súbito con fiebre elevada, síntomas de tirotoxicosis exagerados, colapso cardiovascular y shock. Los datos del laboratorio incluyen concentraciones séricas elevadas de T_4 libre, concentraciones de TSH indetectables, o ambos.

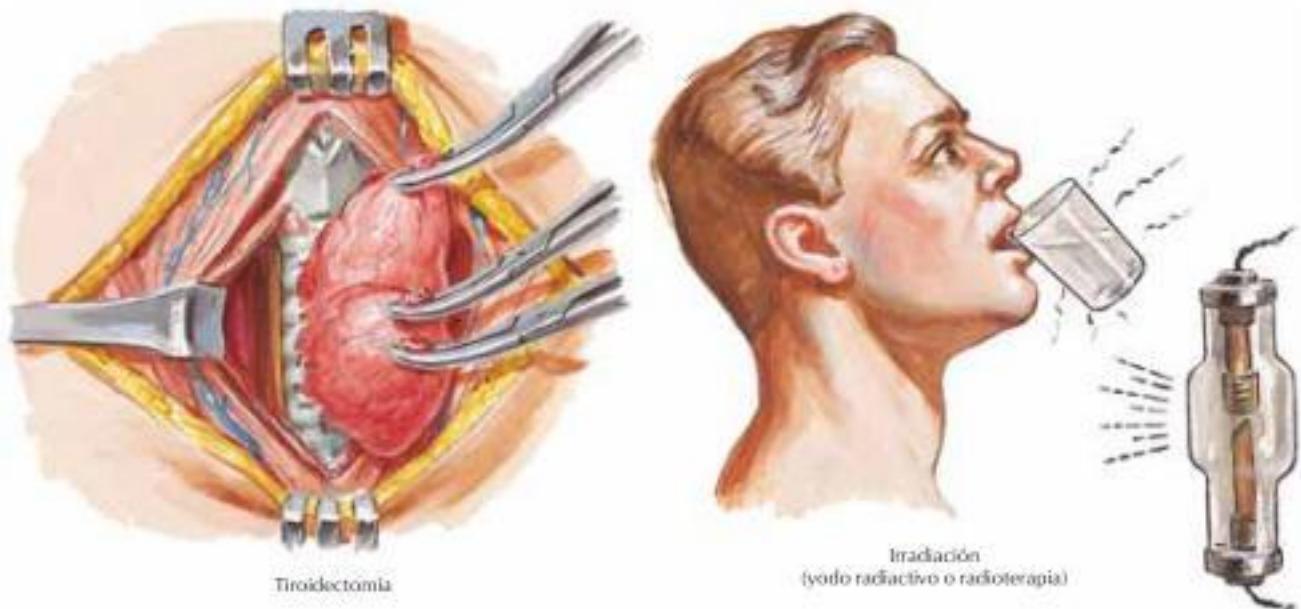


FIGURA 5-11 HIPERTIROIDISMO: TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento principales para los pacientes con hipertiroidismo comprenden las tioamidas, el yodo radiactivo (IRA) y las intervenciones quirúrgicas. Los fármacos complementarios a estos tratamientos principales comprenden los antagonistas de los receptores adrenérgicos y los yoduros. La cirugía (tiroidectomía subtotal o total) se considera el tratamiento de elección en casos en los que se sospecha cáncer, obstrucción esofágica, dificultades respiratorias, presencia

de bocio de gran tamaño o contraindicaciones a otros tratamientos. Los fármacos de elección para el tratamiento en niños, mujeres embarazadas y adultos jóvenes con enfermedad de Graves no complicada son las tioamidas (propiltiouracilo [PTU] y metimazol). Los fármacos pueden utilizarse como tratamiento de larga o corta duración para reducir la concentración de hormona tiroidea previamente al IRA o a la cirugía.

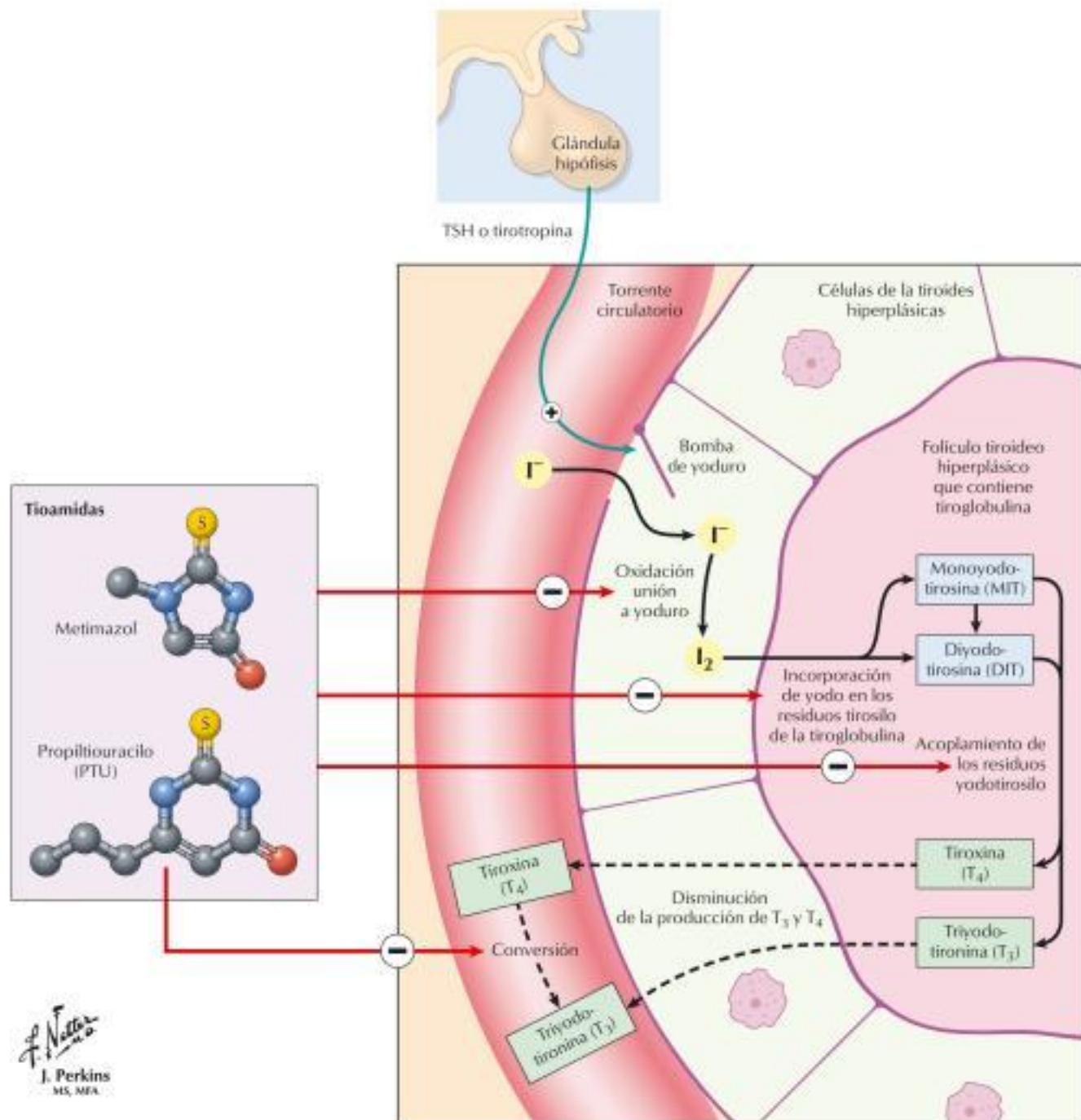


FIGURA 5-12. TIOAMIDAS

Las tioamidas inhiben la formación de hormonas tiroideas al interferir con la incorporación de yodo en los residuos de tirosilo de la tiroglobulina e inhiben el acoplamiento de los residuos de yodotirosilo para formar yodotironinas. Las tioamidas bloquean también la unión oxidativa del yoduro, porque están yodadas y se degradan en la glándula tiroidea, que desvía el yoduro oxidado fuera del alcance de la tiroglobulina. El PTU, pero no el metimazol, inhibe la desyodación periférica de

T_4 a T_3 , que causa un descenso más rápido de la concentración de T_4 en pacientes con crisis tiroidea. El metimazol puede tomarse una vez al día, mientras que el PTU debe administrarse cada 6 a 8 h. El PTU es preferible para mujeres embarazadas. La respuesta clínica se percibe generalmente tras 6 u 8 semanas de tratamiento con tioamidas. La duración del tratamiento es generalmente de 12 a 18 meses.

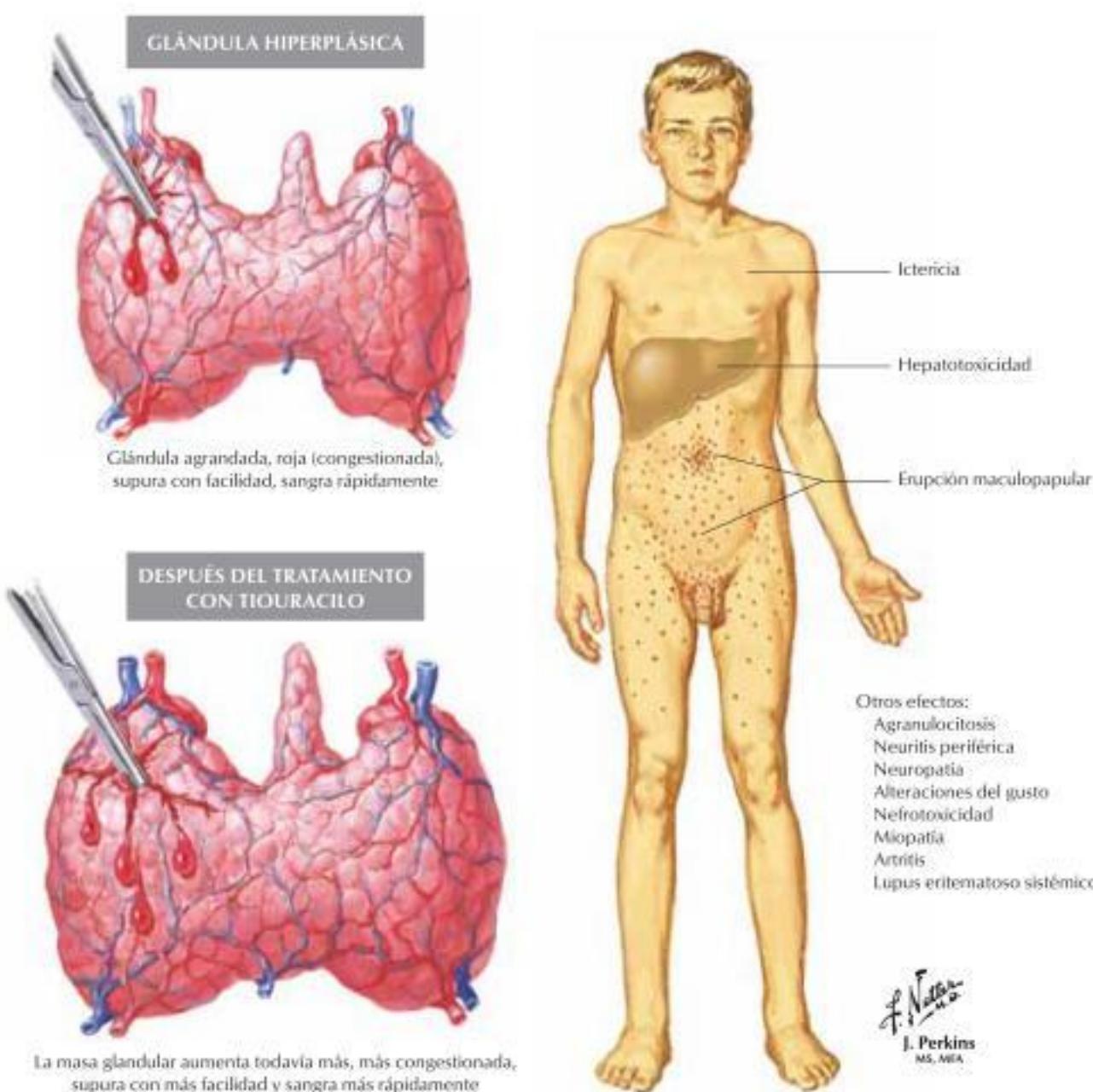


FIGURA 5-13 TIOAMIDAS: EFECTOS ADVERSOS

La erupción maculopapular prurítica, sin otros síntomas sistémicos, es el efecto adverso más frecuente de las tioamidas. En los casos leves, las erupciones se resuelven a pesar de continuar el tratamiento, o puede emplearse otra tioamida (con una sensibilidad cruzada mínima). Si se producen síntomas sistémicos (p. ej., fiebre, artralgias), el tratamiento con tioamidas debe suspenderse. La hepatotoxicidad implica daño hepatocelular (con PTU) e ictericia obstructiva (con metimazol). Los resultados de la prueba de función hepática (PFH) deben comprobarse si existe una historia clínica de hepatopatía o riesgo de hepatitis. La

agranulocitosis (leucopenia con una cantidad de leucocitos polimorfonucleares mucho más baja) es el efecto adverso más grave. El inicio de los síntomas (fiebre, malestar) es bastante repentino; las dosis altas de metimazol pueden generar un riesgo mayor. Si se diagnostica este trastorno, la administración de tioamidas debe suspenderse y el paciente debe controlarse para la determinación de infecciones. Otros efectos graves comprenden neuritis periférica, neuropatía, alteraciones del gusto, nefrotoxicidad, miopatía, artritis y lupus eritematoso sistémico.

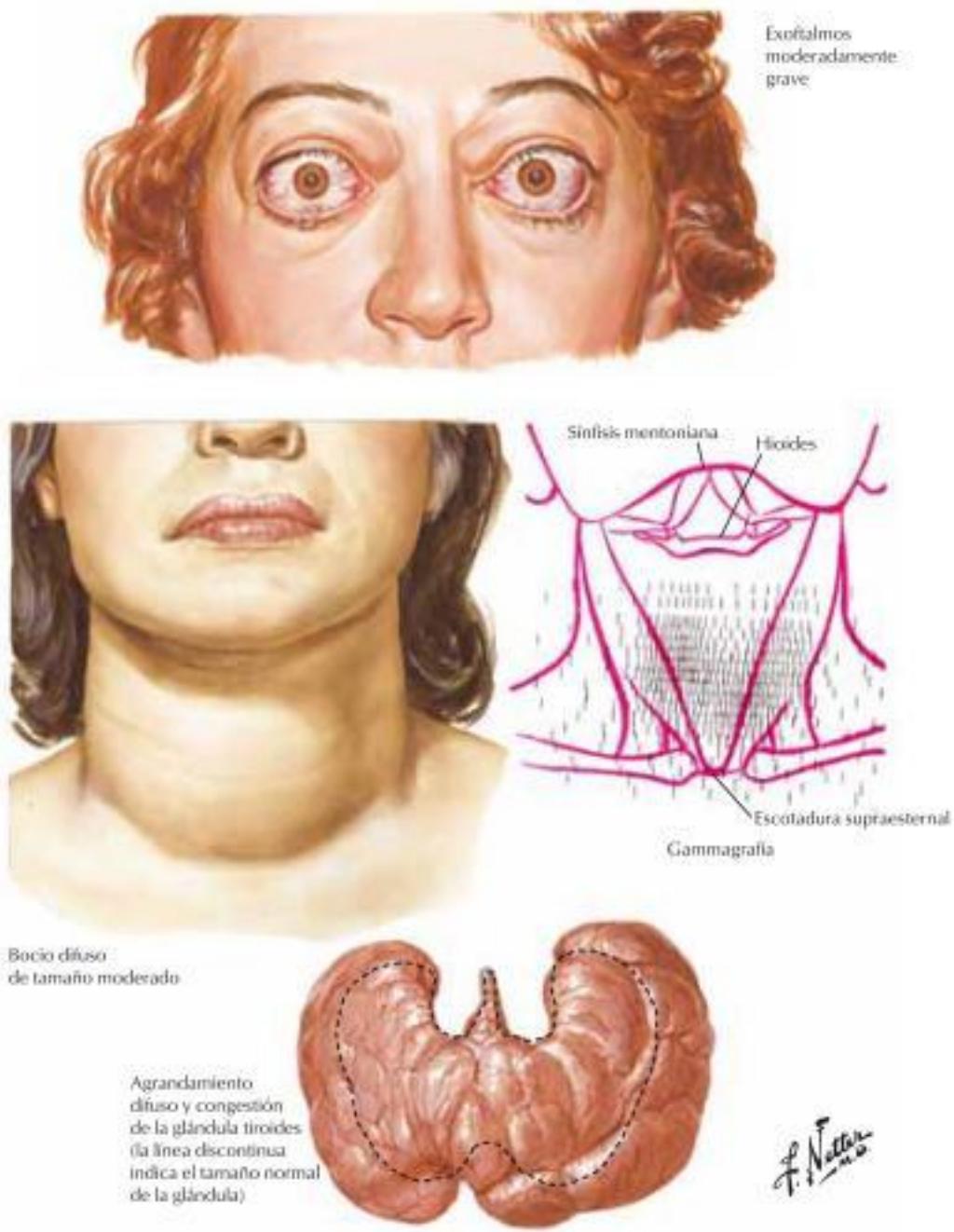


FIGURA 5-14 YODO RADIACTIVO

El yodo radiactivo se usa en pacientes que hayan superado la adolescencia, pacientes con oftalmopatía de Graves o historia clínica de cirugía de la tiroides, candidatos poco aptos para la cirugía y en aquellos que no responden a las tioamidas. Es el tratamiento de elección en los ancianos con cardiopatías y en aquellos con bocio multinodular tóxico. Los efectos máximos del IRA no aparecen hasta los 3 o 4 meses. El ^{131}I , que es el más usado, lo capta rápidamente la tiroides; las partículas β actúan mayoritariamente sobre las células parenquimatosas de la tiroides y causan un daño mínimo en los tejidos adyacentes. Los efectos de la radioterapia dependen de la dosis; las dosis altas causan cito-

toxicidad. Las dosis de IRA adecuadas pueden destruir la glándula sin lesionar los tejidos circundantes. El efecto adverso principal del IRA es el hipotiroidismo. Puede producirse un hipertiroidismo posterior al IRA, causado por hormonas que supuran desde la tiroides dañada, pero se minimiza con la administración de tioamidas o antagonistas de los receptores β previamente al IRA (vacía la glándula de hormonas). Los efectos adversos inmediatos comprenden dolor leve de la tiroides y pérdida de cabello; los efectos a largo plazo incluyen carcinogénesis y alteraciones genéticas.

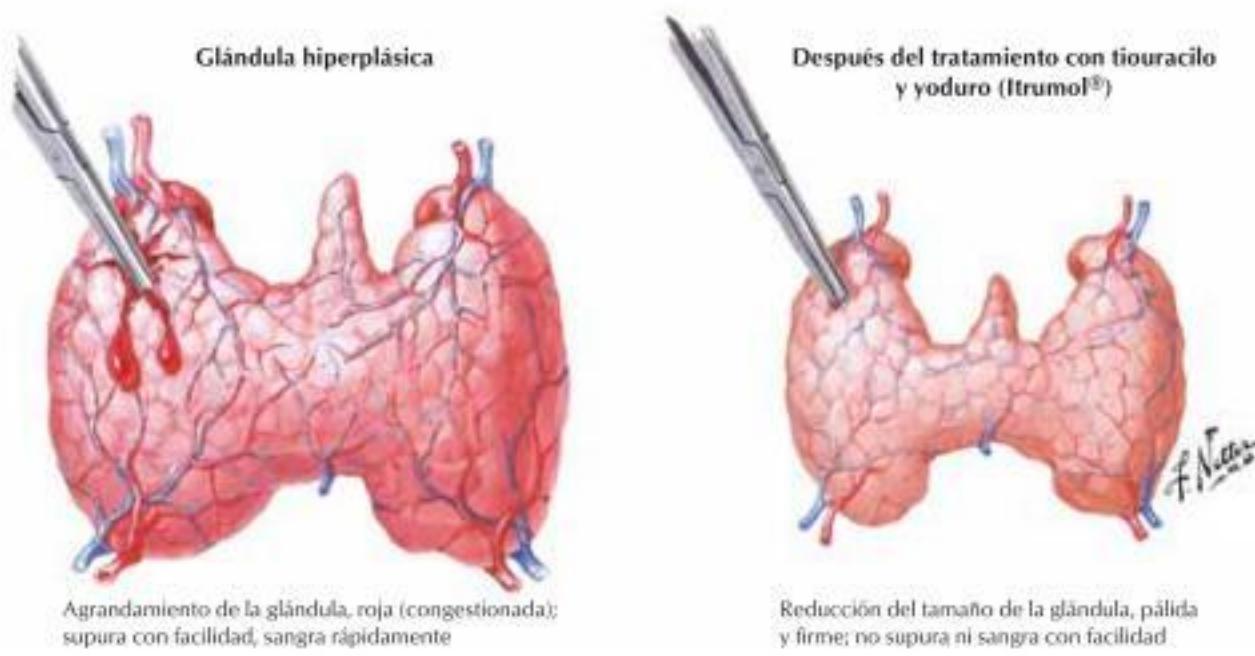


FIGURA 5-15 YODURO

El yoduro (es decir, la solución de lugol: 5% de yodo y 10% de yoduro de potasio) es el remedio más antiguo conocido para el alivio sintomático del hipertiroidismo, y fue el único tratamiento disponible antes de la aparición de los tratamientos farmacológicos. Actualmente han sustituido mayoritariamente el tratamiento con yoduro las tioamidas y los antagonistas β . Los yoduros bloquean la organificación del yodo, inhiben la liberación de hormonas tiroideas y reducen el tamaño y la vascularización de la glándula. Los yoduros actúan rápidamente y producen alivio sintomático después de 2 a 7 días. Por lo tanto, son útiles en

pacientes con crisis tiroideas y en aquellos que no consiguen alivio con el tratamiento con tioamidas. Los yoduros se administran de manera sistemática, preferiblemente con tioamidas, de 10 a 14 días antes de la intervención quirúrgica para facilitar la eliminación de la glándula al reducir su tamaño y vascularización. Los yoduros no deben administrarse antes del IRA, porque pueden bloquear la retención del IRA en la glándula. Los principales efectos adversos del yoduro comprenden reacciones de hipersensibilidad, riesgo de hipotiroidismo o exacerbación del hipertiroidismo.

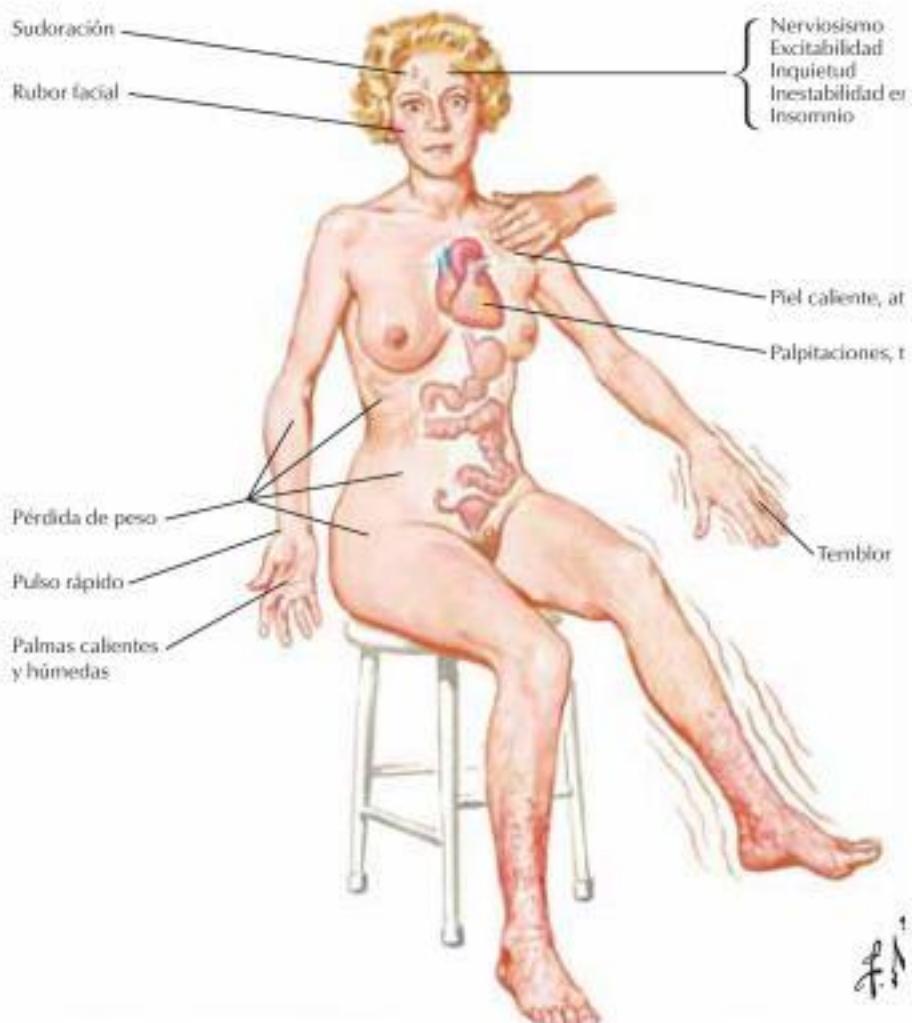


FIGURA 5-16 ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS

Muchos de los signos y síntomas del hipertiroidismo están mediados a través del sistema nervioso simpático, por lo que es lógico utilizar antagonistas de los receptores adrenérgicos para el alivio sintomático, ya que estos fármacos bloquean los efectos de las hormonas tiroideas sobre las catecolaminas. Los antagonistas adrenérgicos no afectan al proceso de la enfermedad subyacente, por lo que no se utilizan como tratamiento primario, pero son bastante útiles para proporcionar un alivio sintomático rápido previamente a que las tioamidas, el IRA o la cirugía produzcan su efecto. Pueden utilizarse también como tratamiento

complementario a las tioamidas y el IRA en la tirotoxicosis neonatal, la tirotoxicosis en el embarazo y las crisis tiroideas. El antagonista de los receptores β propranolol, que disminuye la conversión de T_4 a T_3 , es el antagonista más usado; alivia las palpitaciones, la taquicardia, la ansiedad, la sudoración, el temblor y las manifestaciones neuromusculares del hipertiroidismo. El antagonista del calcio diltiazem puede ser útil cuando deba evitarse el propranolol (p. ej., en los pacientes con asma, ICC o diabetes).

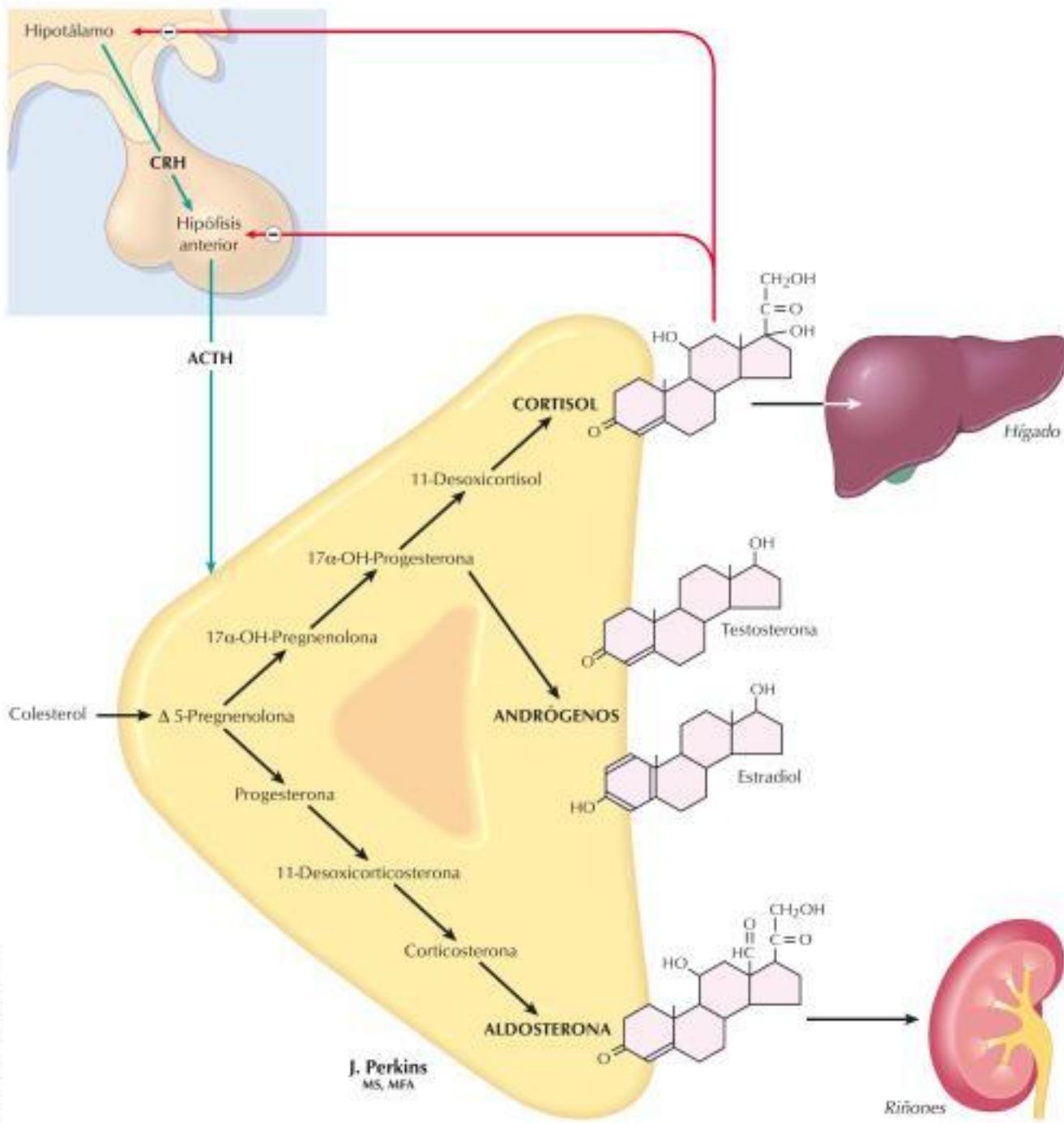


FIGURA 5-17. REGULACIÓN DE LAS HORMONAS SUPRARRENALES

Las dos glándulas suprarrenales del cuerpo humano son las responsables de producir los mineralocorticoides (p. ej., aldosterona), que regulan el equilibrio hidroelectrolítico, y los glucocorticoides (p. ej., cortisol) que son esenciales en el metabolismo de los hidratos de carbono. La producción de aldosterona está mediada principalmente por el sistema renina-angiotensina; la producción de cortisol está regulada por un mecanismo de retroalimentación que implica el eje hipotálamo-hi-

pófisis-suprarrenal (HH-S). Primero, el hipotálamo libera CRH en respuesta a varios estímulos que comprenden neurotransmisores, vasopresina y catecolaminas. La CRH estimula la hipófisis anterior que libera la ACTH, que a su vez activa la corteza suprarrenal que produce cortisol. Al aumentar la concentración sérica de cortisol, la síntesis y secreción de CRH y ACTH disminuyen gracias a un mecanismo de autoregulación.

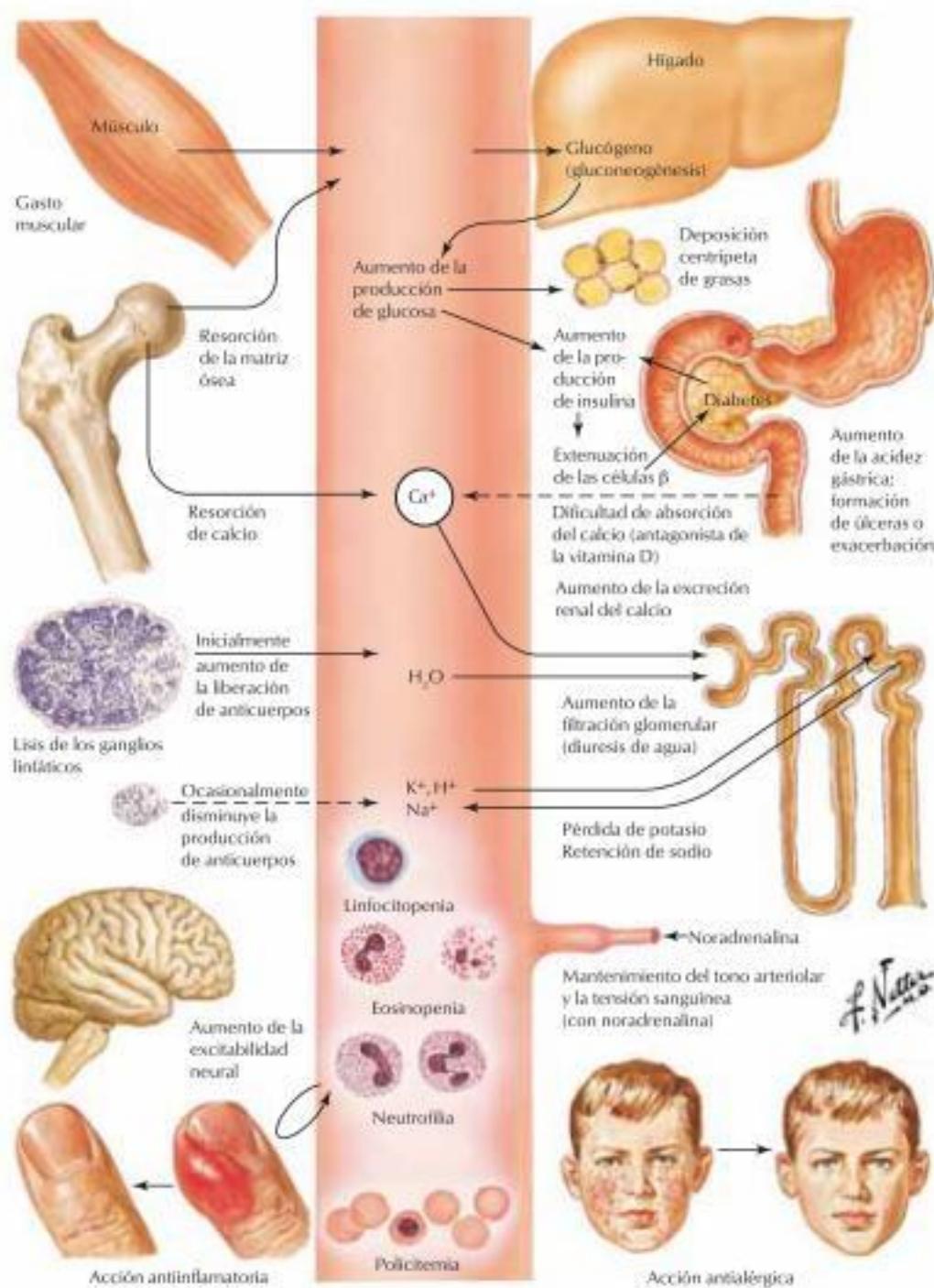
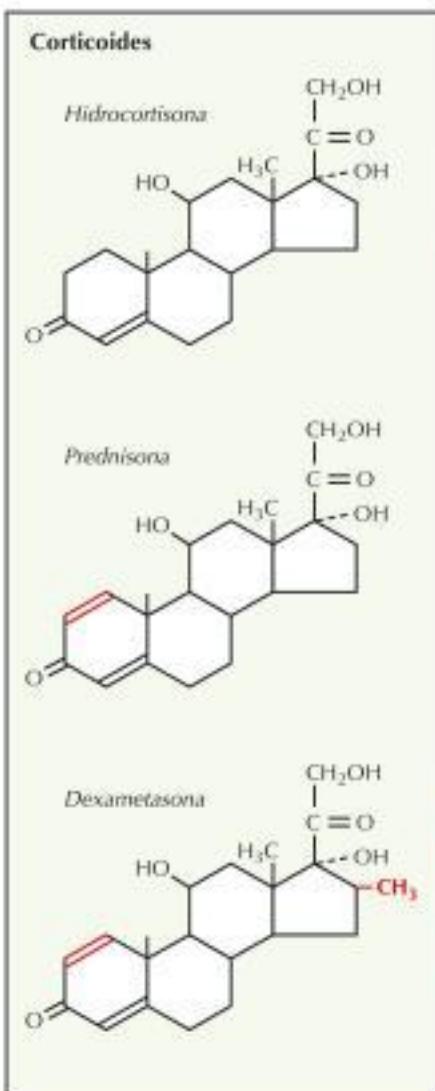


FIGURA 5-18 MINERALOCORTICOIDEOS Y GLUCOCORTICOIDEOS

Los mineralocorticoideos mejoran la reabsorción de sodio y agua desde los túbulos distales del riñón y aumentan la excreción urinaria de los iones potasio e hidrógeno. La función principal de los glucocorticoides comprende la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, pero están implicados en otras acciones fisiológicas, que incluyen la gluconeogénesis, la utilización de la glucosa, el metabolismo lipídico y óseo, la homeostasis hidroelectrolítica, la alteración de la concentración

y la participación en las funciones neuropsiquiátricas. Como resultado de estas funciones —destacan las acciones inmunsupresoras y antiinflamatorias (resultado directo de los efectos inmunsupresores)—, los glucocorticoides se utilizan extensamente en el tratamiento del cáncer y los trastornos autoinmunes e inflamatorios como el asma, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis y las alergias.



J. Perkins
MS, MPA

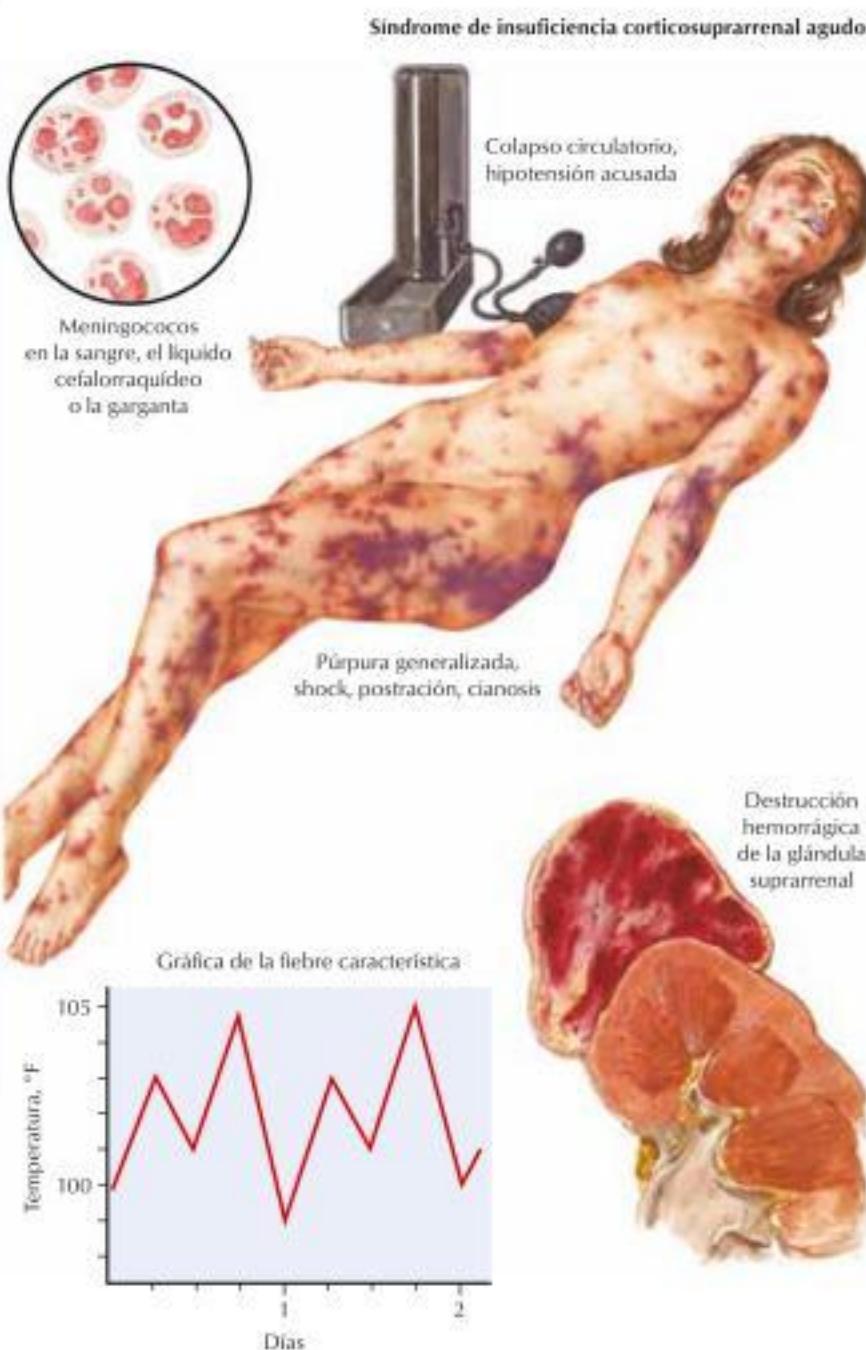


FIGURA 5-19. CORTICOIDES

Los corticoides (p. ej., hidrocortisona, prednisona, dexametasona) con diferentes actividades mineralocorticoideas y glucocorticoideas son antiinflamatorios e inmunosupresores mediante la inhibición de las células inmunitarias. Este hecho reduce la formación, liberación y actividad de los mediadores de la inflamación (p. ej., citocinas, histamina, prostaglandinas, leucotrienos). Los efectos adversos del tratamiento a corto plazo incluyen insomnio, euforia y aumento del apetito; los efectos del tratamiento a largo plazo comprenden osteoporosis, hipertensión, edema, hiperglucemia y síndrome tipo Cushing. La administración de

estos fármacos a largo plazo puede suprimir el eje HHS (hipotálamo-hipófiso-suprarrenal); y la supresión repentina del tratamiento puede causar el síndrome potencialmente mortal de insuficiencia suprarrenal aguda. El ajuste a dosis bajas permite que el eje HHS empiece a funcionar. Para reducir la absorción sistémica y los efectos secundarios, los fármacos pueden administrarse por vía tópica o por inhalación o nebulizador nasal, mediante inyección intraarticular o suppositorio. La administración en días alternos y de dosis efectivas mínimas puede limitar los efectos secundarios y la atrofia suprarrenal.

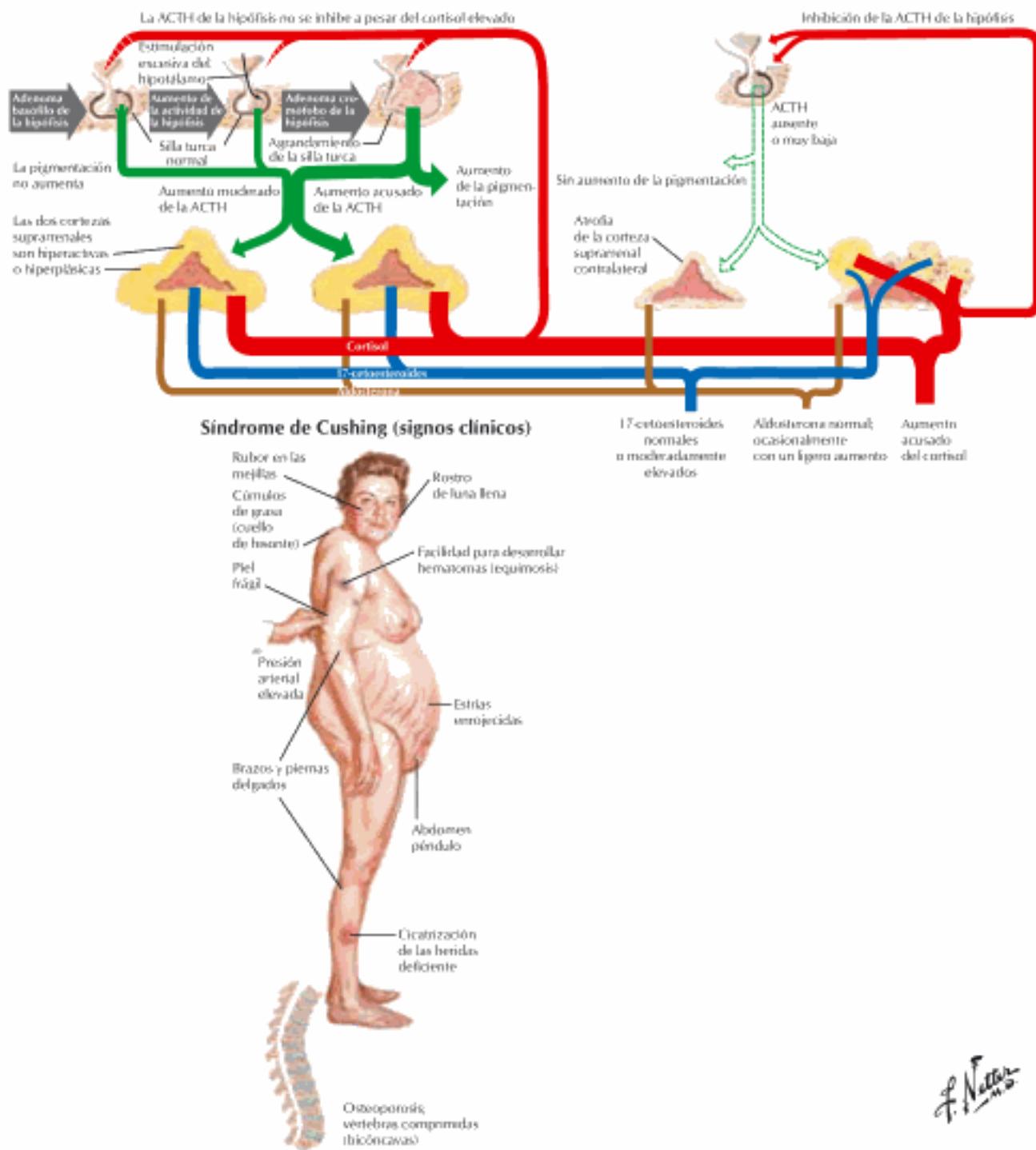


FIGURA 5-20 SÍNDROME DE CUSHING

El síndrome de Cushing es un conjunto de síntomas clínicos que se produce por la exposición prolongada a un exceso de glucocorticoides. La enfermedad puede estar causada por factores exógenos, como el uso de corticoides a largo plazo o tener un origen endógeno. Este último puede deberse a un exceso de secreción de ACTH (dependiente de ACTH) o a una hipersecrección de cortisol producida por el SNA (independiente de ACTH). Las enfermedades como adenomas corticosuprarrenales y los carcinomas, así como los síndromes de ACTH y CRH ectópicos, son causantes del síndrome endógeno. Las manifestaciones

clínicas afectan a sistemas de múltiples órganos y dependen del grado y duración del hipercortisolismo. El signo más frecuente es la obesidad progresiva, que se percibe en el rostro, cuello, tronco y abdomen. La acumulación de grasa facial produce una apariencia de luna llena y el aumento del cúmulo de grasa dorsocervical causa el cuello de bisonte. Otros síntomas incluyen debilidad, pérdida de músculo, reducción de la masa muscular de los brazos, osteoporosis y complicaciones cardiovasculares y metabólicas.

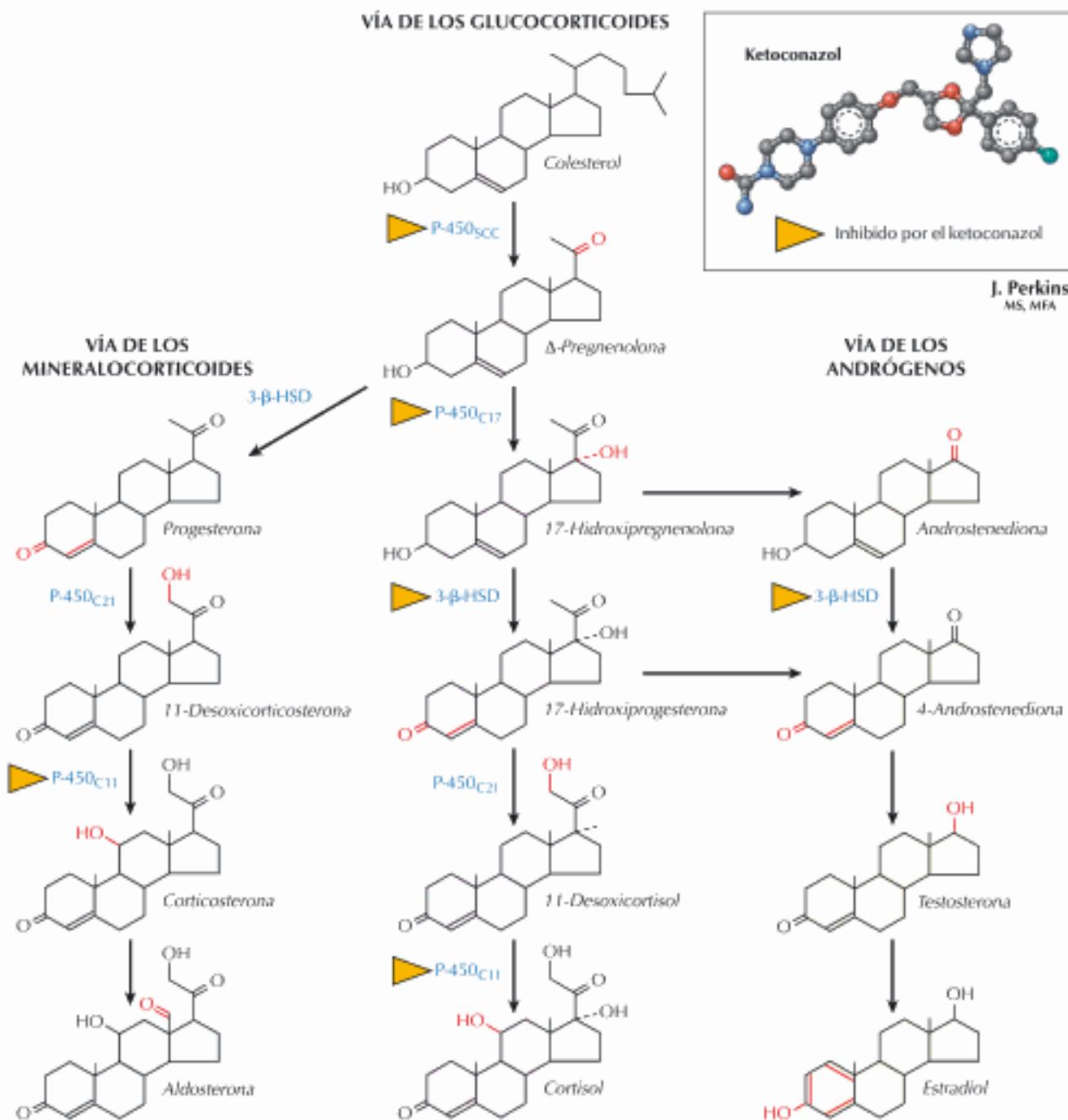


FIGURA 5-21 KETOCONAZOL

© Elsevier. Es una publicación Masson. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El tratamiento para el síndrome de Cushing de origen exógeno consiste en minimizar la exposición a los glucocorticoides o la ACTH. Para el síndrome endógeno, el tratamiento tiene como objetivo reducir la producción de cortisol en la preparación de los pacientes para intervenciones quirúrgicas o para mantener concentraciones plasmáticas de cortisol normales hasta percibir todos los efectos de la cirugía o la radioterapia. El antifúngico ketoconazol se utiliza para tratar el síndrome de Cushing paraneoplásico secundario a la producción de ACTH ectópica. Este fármaco es muy eficaz en la reducción de cortisol al inhibir

las enzimas corticosuprarrenales dependientes del citocromo P-450. Estas enzimas catalizan la formación de los precursores del cortisol como la pregnenolona, así como los fármacos metabolizadores. Debido a que el ketoconazol inhibe el último efecto, puede aumentar la concentración de varios fármacos que experimentan un metabolismo hepático, como la ciclosporina, la warfarina, la digoxina y la fenitoína. Los efectos secundarios comprenden disrasias sanguíneas, cefaleas, mareo, fatiga, ginecomastia, síntomas digestivos y erupciones. Los pacientes responden al tratamiento tras 4 a 6 semanas.

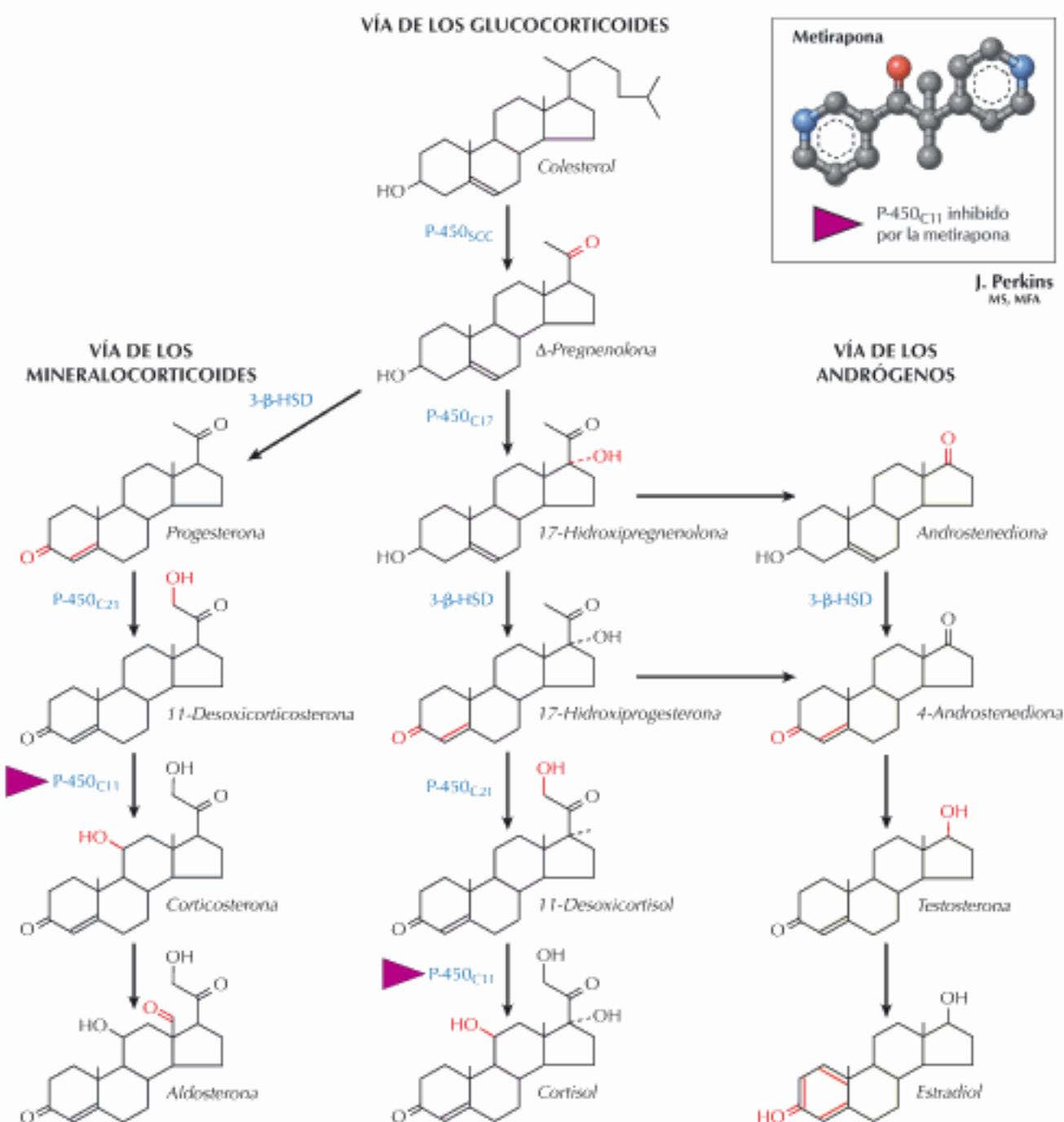


FIGURA 5-22 METIRAPONA

La metirapona se usa en el tratamiento del síndrome de Cushing cuando se producen efectos secundarios con el ketoconazol que limitan su dosificación, y puede administrarse junto con otros fármacos. El fármaco puede utilizarse también como una prueba de la función de las glándulas suprarrenales. La metirapona reduce la producción de cortisol al inhibir la 11-β-hidroxilación, el último paso en la síntesis de los

glucocorticoides. Este proceso conduce a la acumulación de andrógenos suprarrenales y del potente mineralocorticoide 11-desoxicorticosterona. Los efectos adversos que resultan incluyen la retención de agua, hirsutismo, alteraciones digestivas y mareo. La reducción de las dosis puede limitar estos efectos adversos. La metirapona puede tardar hasta 4 meses en producir una respuesta.

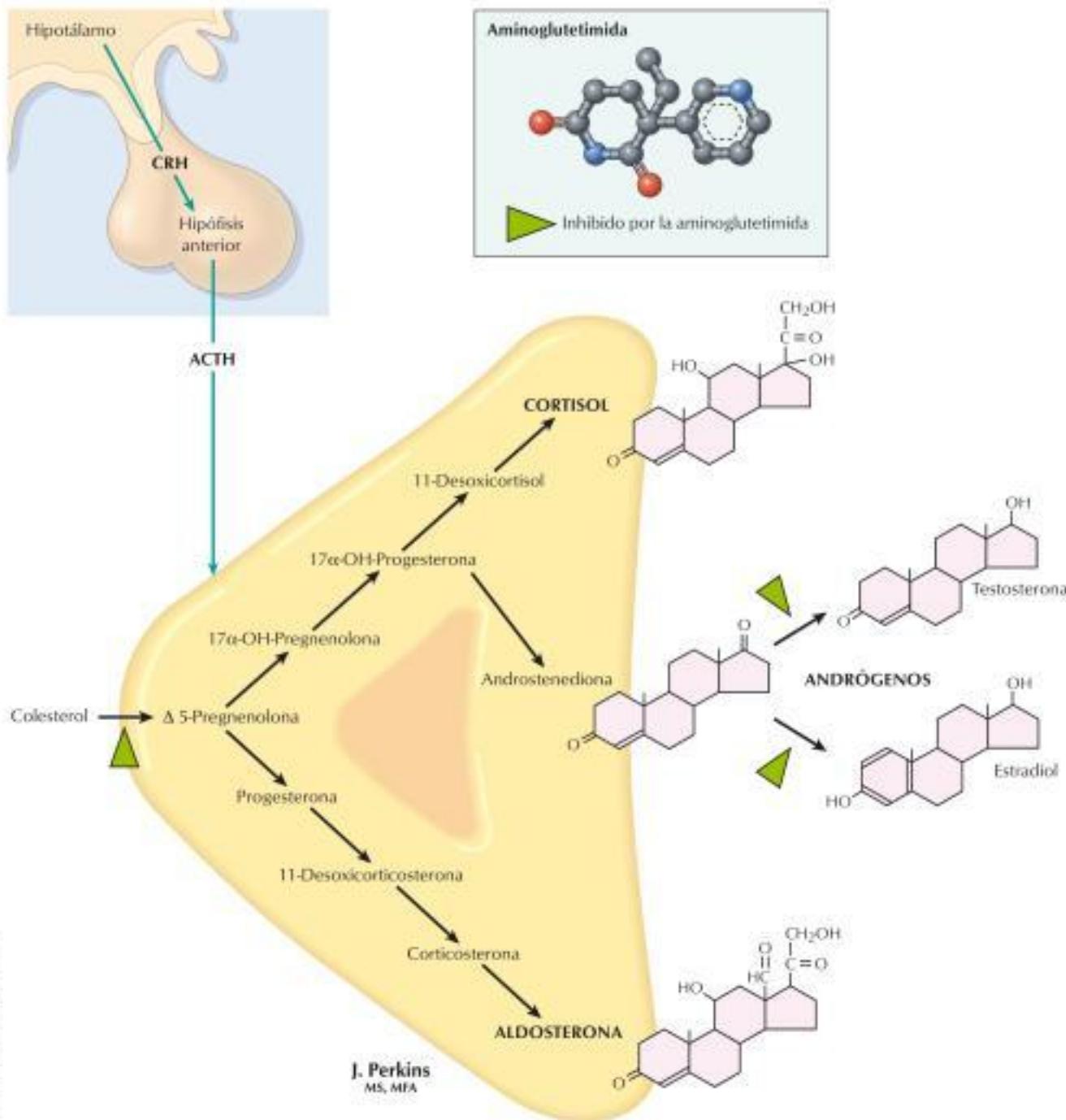


FIGURA 5-23 AMINOGLUTETIMIDA

La aminoglutetimida se usa principalmente para el síndrome de Cushing secundario a la hiperplasia suprarrenal, la producción ectópica de ACTH o el carcinoma suprarrenal. El fármaco actúa mejor al administrarse tras la radioterapia de la hipófisis o junto con la metirapona. La aminoglutetimida inhibe parcialmente la conversión del colesterol a pregnenolona en las glándulas suprarrenales y bloquea la conversión de androstenediona (prehormona producida en las glándulas suprarrenales) a estrona y estradiol en los tejidos periféricos. Esta inhibición in-

terrumpe la producción de cortisol, aldosterona y estrógenos y provoca un aumento reflejo en las concentraciones de ACTH que supera parcial o totalmente el bloqueo, pero este reflejo puede impedirse con la administración de cantidades de reemplazo de hidrocortisona, pero no de dexametasona, administradas concomitantemente. Los efectos adversos comprenden cefaleas, sedación, mareo, náuseas, anorexia, erupción, discrasias sanguíneas, taquicardia e hipertensión arterial. Este fármaco puede tardar hasta 4 meses en producir un efecto.

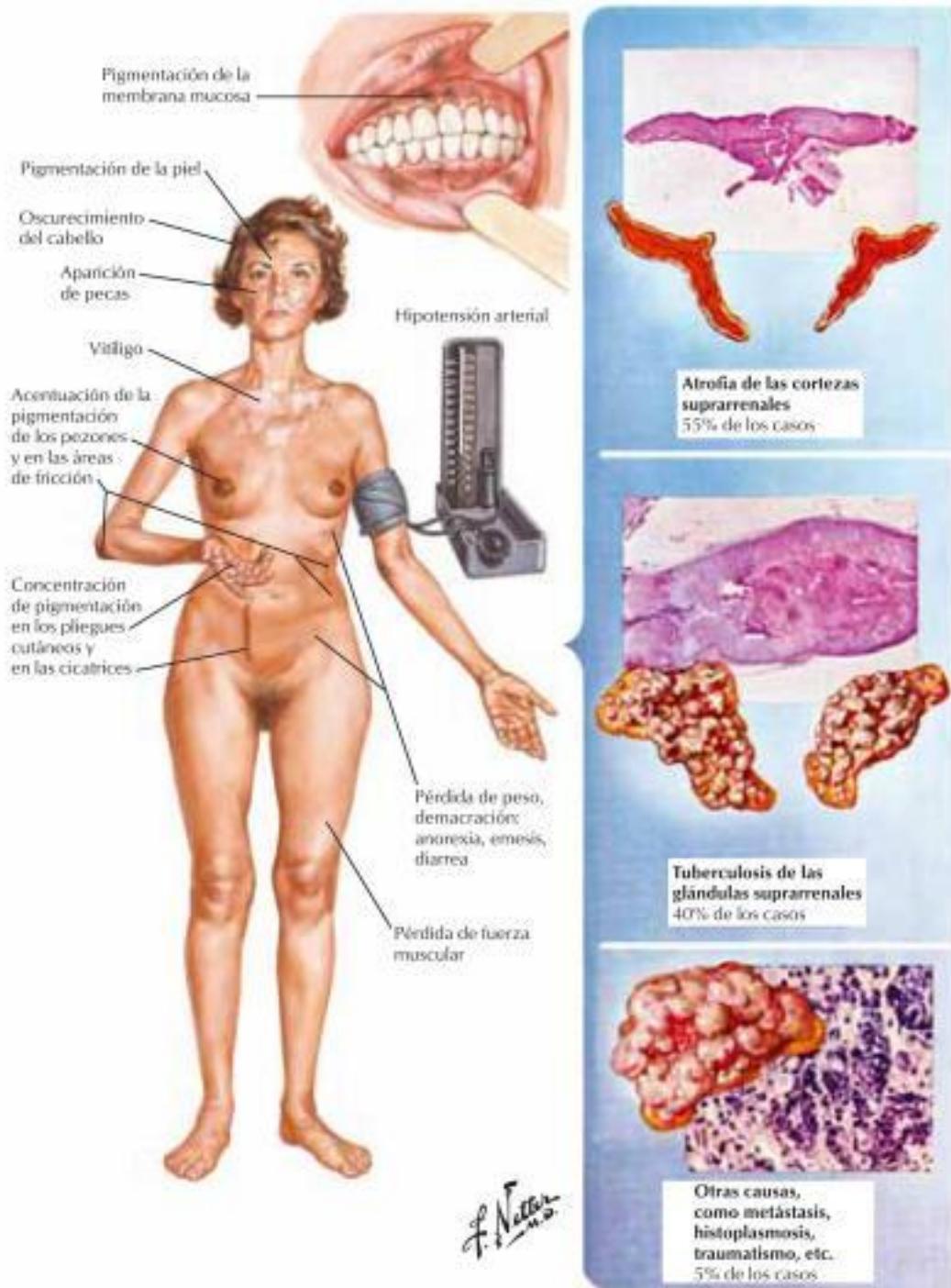


FIGURA 5-24 ENFERMEDAD DE ADDISON O INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA

La enfermedad de Addison se debe a una destrucción de la corteza suprarrenal de causa autoinmune, por infección micobacteriana, metástasis suprarrenal o por el uso de ciertos fármacos. Los síntomas, causados por una reducción de la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas sexuales, oscilan entre una percepción vaga de la enfermedad hasta la aparición de un síncope agudo y alteraciones en el estado psíquico. Generalmente existen anomalías bioquímicas (p. ej., hiponatremia, hipopotasemia). La crisis suprarrenal potencialmente mortal, que se produce en casos de insuficiencia suprarrenal

sin diagnosticar y estrés sin tratar, mimetiza el shock séptico y concurre con anorexia grave, deshidratación e hipotensión arterial; como tratamiento se utilizan fluidos i.v. y dosis altas de glucocorticoides i.v. La enfermedad crónica se trata con un glucocorticoide (hidrocortisona) y un mineralocorticoide (fludrocortisona), en una dosis ajustada para evitar el síndrome de Cushing o un tratamiento inadecuado. Deben controlarse los efectos secundarios de la fludrocortisona (p. ej., alteraciones electrolíticas, hipertensión arterial, edema e hiperglucemias).

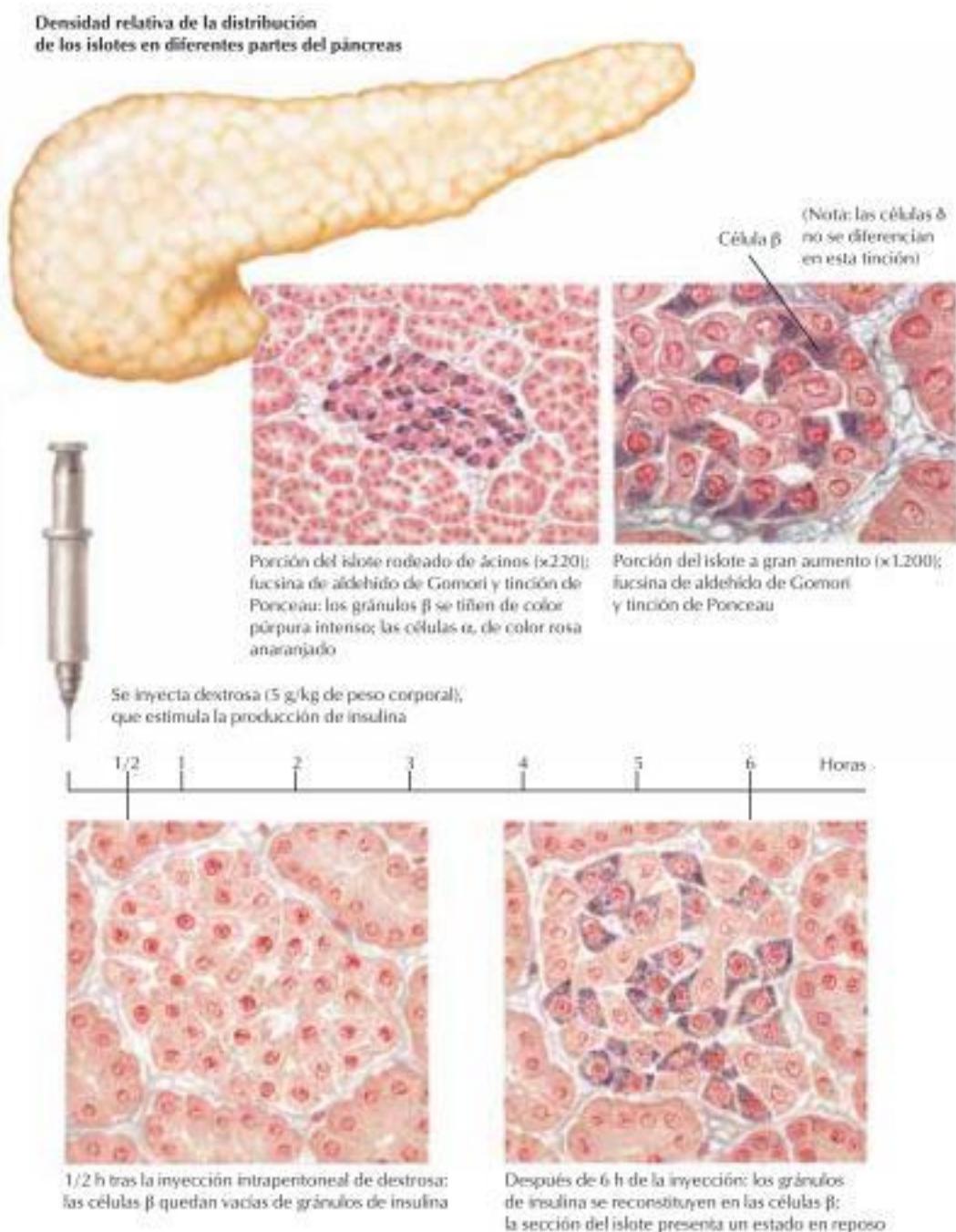


FIGURA 5-25 PÁNCREAS Y PRODUCCIÓN DE INSULINA

El páncreas es el órgano principal implicado en la producción y secreción de hormonas que mantienen la glucemia normal o euglucemia. Las células β pancreáticas de los islotes de Langerhans producen, almacenan y secretan insulina. En primer lugar, el páncreas produce una proteína progenitora denominada preproinsulina, que se escinde para dar lugar al compuesto proinsulina más pequeño. La proinsulina se escinde entonces y genera la insulina y el péptido C. El páncreas produce también glucagón, una hormona que aumenta la glucemia, y somatotrofina.

tina, una hormona que inhibe la secreción de insulina y glucagón. La ingestión de hidratos de carbono aumenta la liberación de insulina y provoca un descenso concomitante de la concentración plasmática de glucagón. El glucagón se libera en respuesta a una glucemia baja y a la ingesta de proteínas. Éste estimula la secreción de insulina, que a su vez inhibe la liberación de glucagón a través de un mecanismo de retroalimentación negativo.

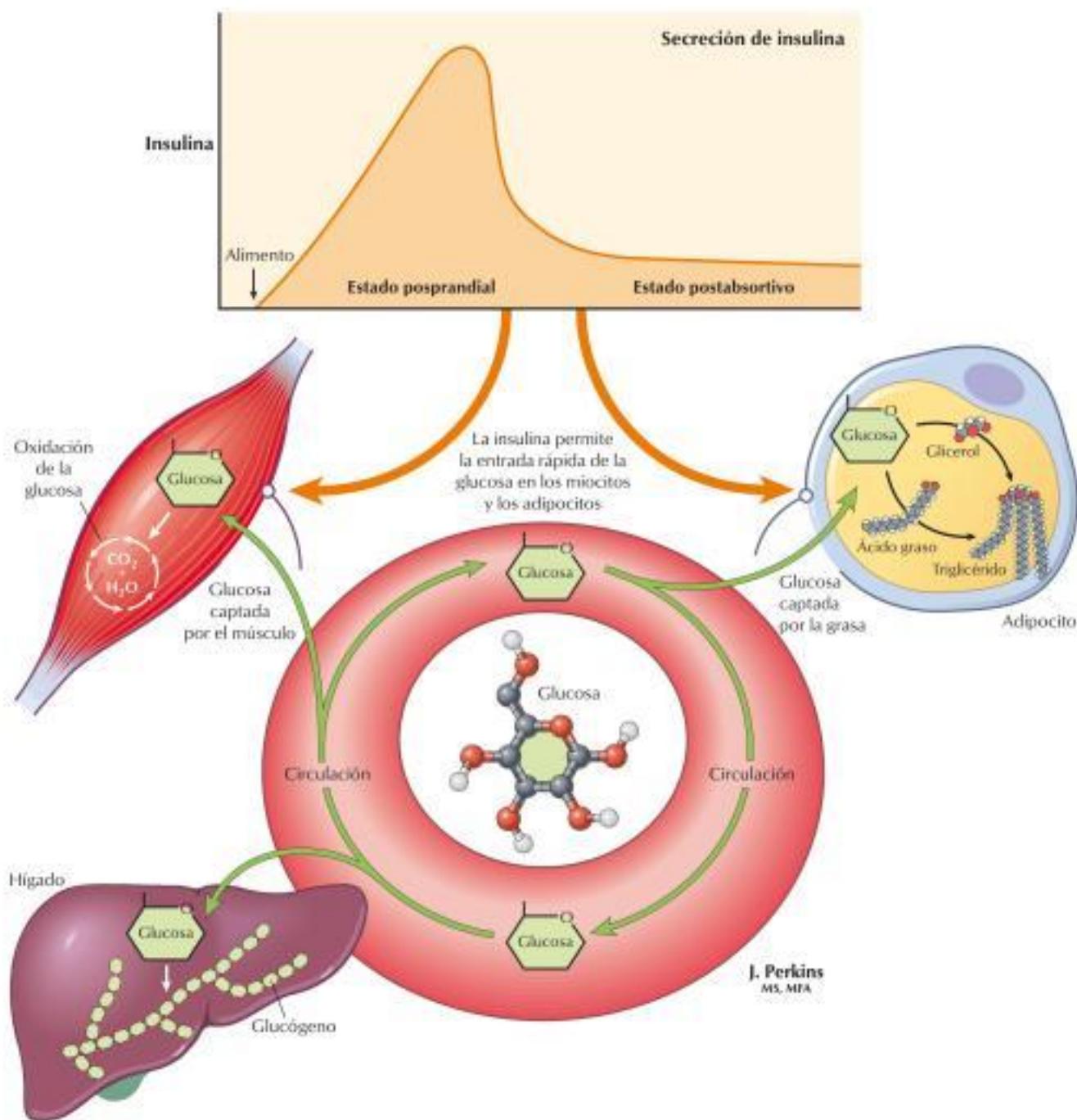


FIGURA 5-26 SECRECIÓN DE INSULINA

La secreción de insulina es un proceso altamente regulado que varía a lo largo del día. En una determinación posprandial (después de una comida), se produce generalmente una descarga de secreción de insulina en respuesta a un aumento transitorio de la concentración de glucosa en el plasma. En el período postabsortivo, el páncreas reduce la secreción de insulina que mantiene las concentraciones basales de insulina bajas en la circulación sanguínea. La insulina es la clave de la utilización de la glucosa en el organismo. Permite la captación de glu-

cosa, ácidos grasos y aminoácidos y facilita su conversión en otras formas para su almacenamiento en la mayoría de los tejidos. Los sitios metabólicos importantes sensibles a la insulina comprenden el hígado, en el que se sintetiza el glucógeno (la reserva principal de hidratos de carbono, que se convierte fácilmente en glucosa), se almacena y se utiliza; el músculo esquelético, en el que la oxidación de glucosa produce energía, y el tejido adiposo, en el que la glucosa se convierte en ácidos grasos, fosfato de glicerol y triglicéridos.

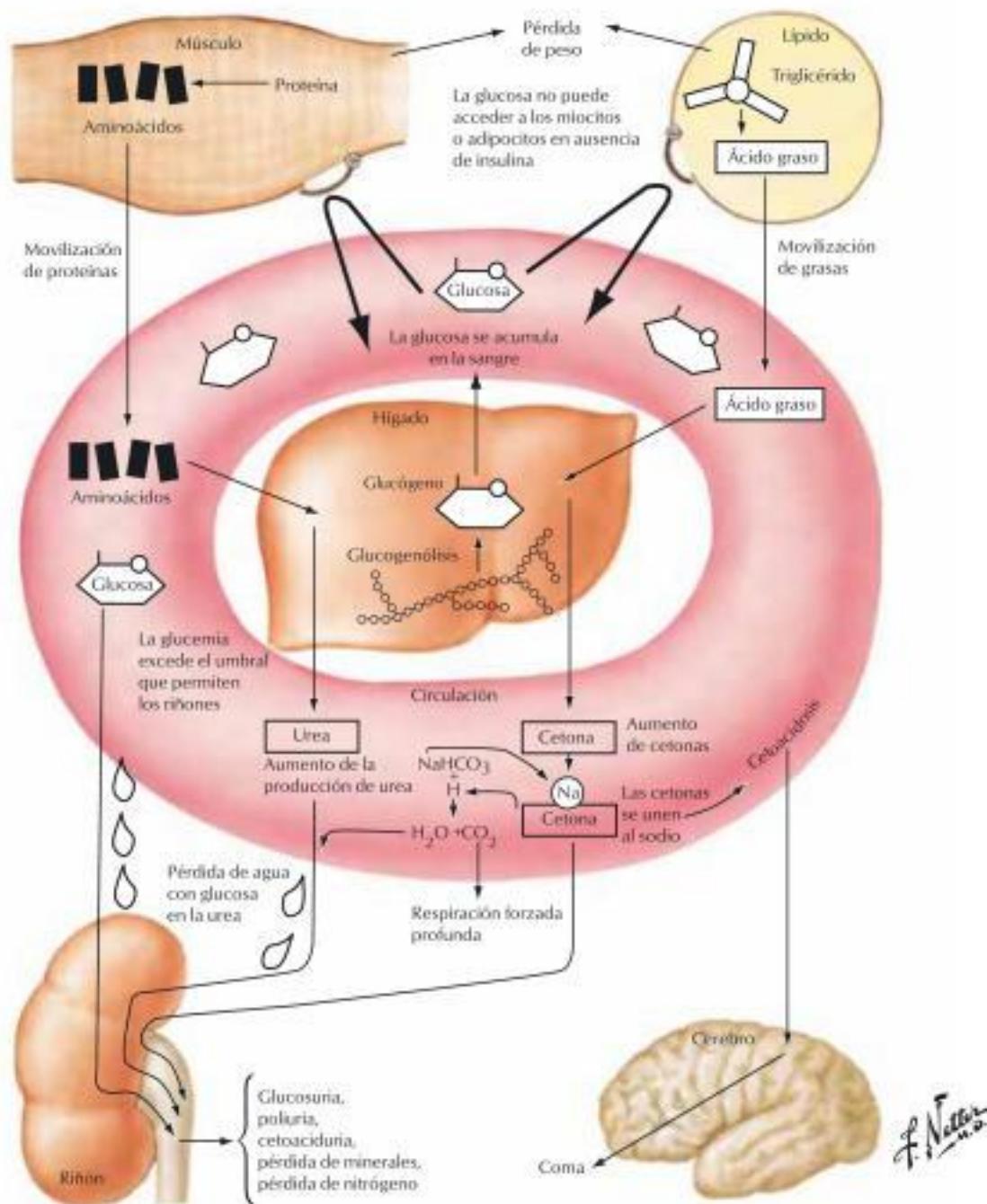


FIGURA 5-27 DÉFICIT DE INSULINA

Sin la presencia de la insulina la glucosa no puede transportarse a través de las membranas celulares, y da lugar a una cascada de acontecimientos metabólicos. El organismo reacciona al inducir la gluconeogénesis (el hígado convierte glucógeno en glucosa). Para producir energía, el músculo esquelético convierte sus proteínas estructurales en aminoácidos, que se transportan al hígado, donde se convierten en glucosa. El exceso de glucosa obtenida que no se utiliza todavía en las células conlleva una hiperglucemía. El déficit de insulina aumenta el catabolismo lipídico; los ácidos grasos se degradan en ácidos cetónicos

para aumentar las fuentes de energía. Los riñones eliminan los ácidos cetónicos, que producen cetonuria y cetonemia. Los ácidos cetónicos reducen también el pH de la sangre, que puede generar una cetoacidosis, el coma y la muerte. La diabetes está causada por un déficit relativo o absoluto de insulina, y su hallazgo distintivo es la hiperglucemía. En el pasado se trataba como una enfermedad en sí, pero hoy en día se considera que la diabetes es un conjunto de trastornos heterogéneos crónicos que provienen de procesos patológicos que dependen del tipo de diabetes.

Complicaciones microvasculares y macrovasculares

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética puede detectarse fácilmente durante un examen ocular con dilatación y es la primera causa de ceguera en adultos en Estados Unidos. La pérdida de visión puede prevenirse con una detección precoz y tratamiento de la retinopatía.

Retinopatía no proliferativa

(estadio avanzado)

**Retinopatía proliferativa**
(estadio avanzado)

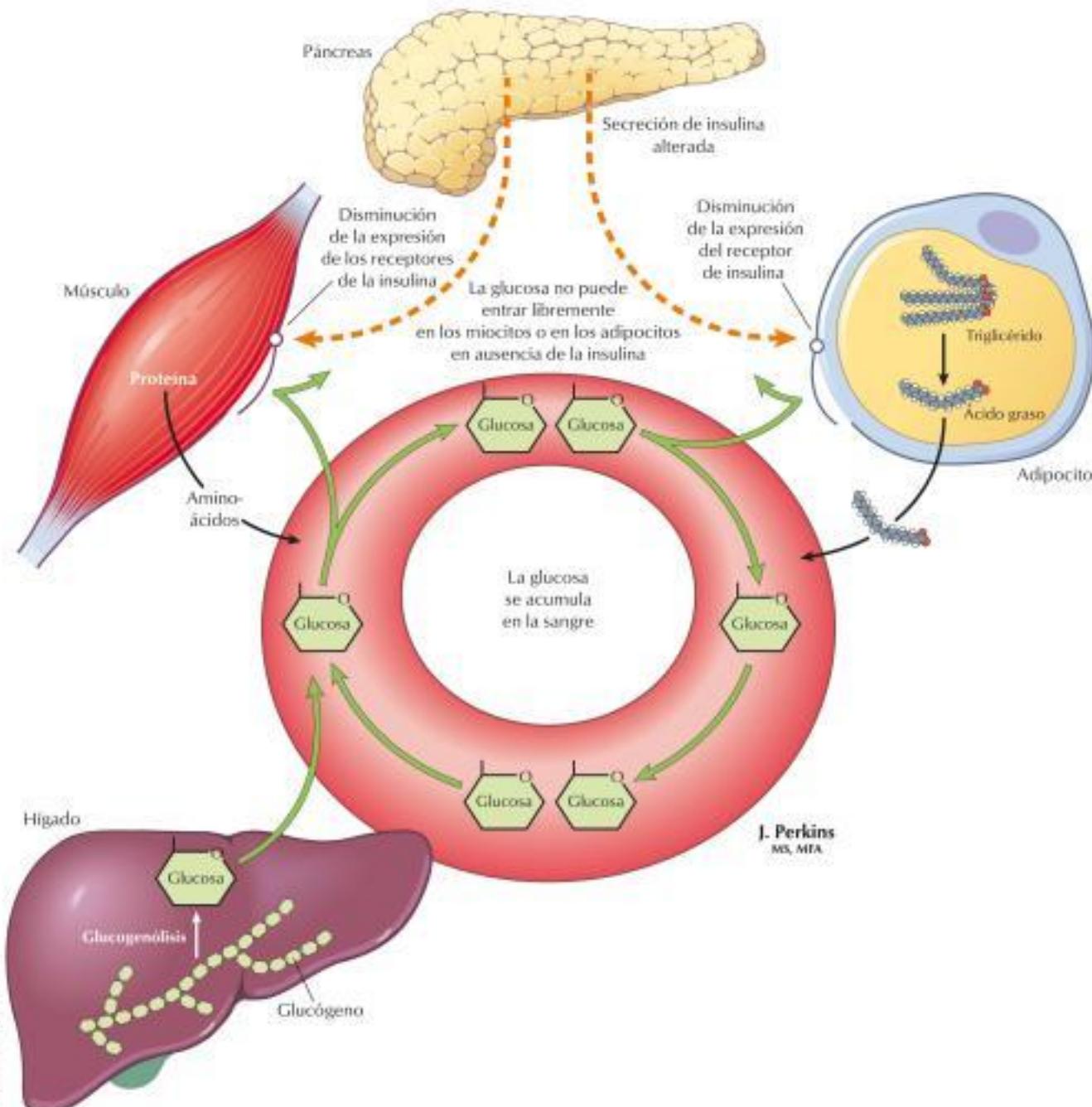


FIGURA 5-29. DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los rasgos principales en la DM tipo 2 son una disminución de la secreción de insulina y resistencia a la insulina. Antes del diagnóstico de diabetes los pacientes suelen ser obesos y presentan hiperinsulinemia causada por una dieta excesivamente rica en hidratos de carbono. El páncreas no funciona correctamente y fracasa en el aporte de los suministros elevados de insulina necesarios. Este deterioro de la secreción se complica con la resistencia a la insulina: la insulina no puede reducir la concentración de glucosa en plasma a través de la supresión de la producción de glucosa hepática y la estimulación del gasto de glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo. La resistencia se

desarrolla por varias vías posibles; por ejemplo, la hiperinsulinemia crónica causa una disminución de la expresión de los receptores de la insulina, que conduce a defectos en la unión a la insulina y en las vías de señalización tras la unión al receptor. A diferencia de la DM tipo 1, la DM tipo 2 tiene un inicio más gradual, puede que no muestre síntomas y normalmente se produce en pacientes con sobrepeso y mayores de 35 años. Los hipoglucemiantes orales disminuyen las concentraciones plasmáticas de glucosa, mejoran la resistencia a la insulina y reducen las complicaciones a largo plazo. Muchos pacientes necesitan el tratamiento con insulina.

Hipolipemiantes orales

Fármaco	Interacciones	Contraindicaciones
Sulfonilureas (primera generación) Acetohexamida Clorpropamida Tolazamida Tolbutamida	Muchas interacciones con fármacos alteran el metabolismo hepático o la excreción urinaria (p. ej., clorfenicol, cimetidina, warfarina, salicilatos y ciertos antibióticos pertenecientes a las sulfonamidas), especialmente con la clorpropamida y la tolbutamida	DM tipo 1, embarazo o lactancia, disfunción hepática o renal grave, comorbilidades agudas graves o cirugía
Sulfonilureas (segunda generación) Glimepirida Glibizida Gliburida	Dan lugar a menos interacciones farmacológicas que los fármacos de primera generación	
Inhibidores de la α -glucosidasa Acarbosa Miglitol	La absorción se reduce posiblemente con el carbón activo y las enzimas digestivas; reduce posiblemente las concentraciones de digoxina, propranolol y ranitidina	Malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción intestinal
Biguanida Metformina	Efecto potenciado por el alcohol y la cimetidina; los productos yodados posiblemente causan insuficiencia renal aguda; la metformina induce acidosis láctica	Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina $>1,4$ mg/dl en mujeres, $>1,5$ mg/dl en hombres), hepatopatía, insuficiencia cardíaca congestiva que precisa tratamiento farmacológico, historia clínica de acidosis láctica, alcoholismo, cirugía inminente, antes y 48 h después de los estudios de contraste parenteral
Meglitirinas Repaglinida Nateglinida	El efecto de la repaglinida se reduce posiblemente por fármacos que inducen el sistema enzimático citocromo P-450 (antiepilepticos, rifampicina)	DM tipo 1
Tiazolidinedionas Pioglitazona Rosiglitazona	El metabolismo de la pioglitazona está inhibido por fármacos que se metabolizan mediante las enzimas del citocromo, como el ketoconazol; la pioglitazona reduce las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos orales	DM tipo 1, hepatopatía preexistente, insuficiencia cardíaca congestiva grave, mujeres premenopáusicas anovulatorias (TZD pueden causar la reanudación de la ovulación y dar lugar impredeciblemente a posibles embarazos no deseados), fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo

Relación entre farmacología y fisiopatología

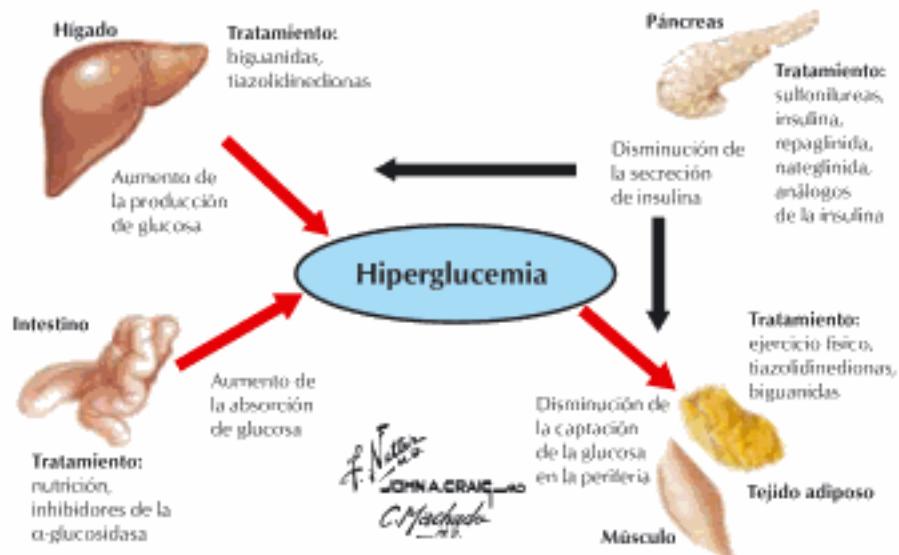


FIGURA 5-30 TRATAMIENTO CON INSULINA

La insulina es el único tratamiento para la DM tipo 1. Se utiliza también en tratamiento conjunto o monoterapia en la DM tipo 2 que no responde a la dieta y la medicación. La administración de insulina de origen exógeno estimula el metabolismo de los hidratos de carbono y participa en el transporte de la glucosa hasta el músculo cardíaco, el músculo esquelético y el tejido adiposo. La insulina interviene en la conversión de la glucosa a glucógeno, estimula la lipogénesis y la síntesis proteica y reduce la concentración sérica de potasio y magnesio. La insulina es una proteína que se degrada en el sistema digestivo si se ad-

ministra por vía oral, por lo que se administra por vía subcutánea o intravenosa en emergencias. La absorción de un preparado de insulina puede variar en un paciente en cada inyección, la absorción varía según el lugar donde se inyecta, la temperatura, la actividad física y la dosis. Las preparaciones de insulina difieren en la dosis, inicio de la acción, duración y origen de las fuentes que incluyen la humana biosintética y semisintética (equivalentes desde el punto de vista terapéutico), la insulina humana (menos antigenética y la más soluble) y las de cerdo y vacuno (sustituidas por la humana).

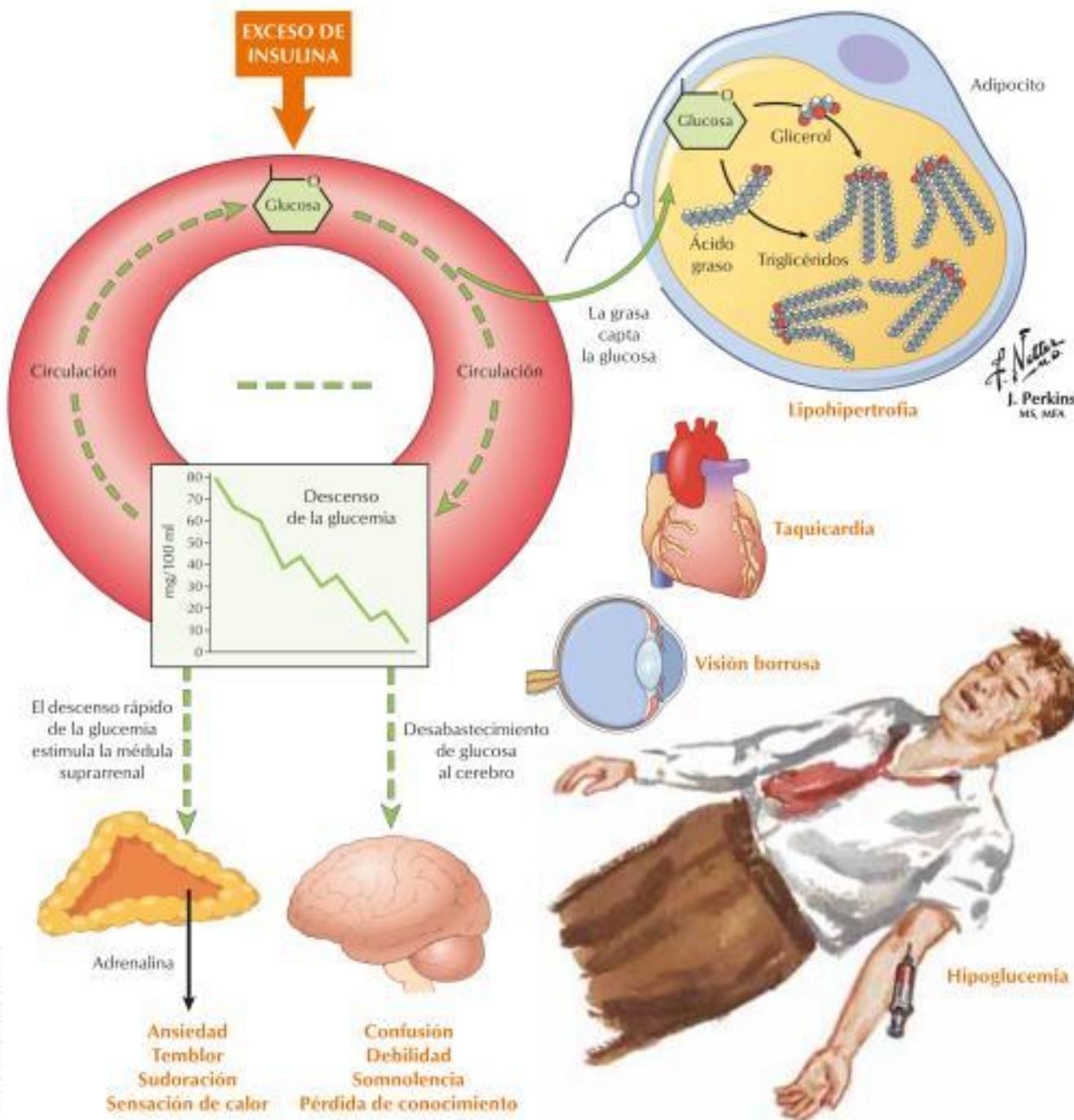


FIGURA 5-31 REACCIONES A LA INSULINA: HIPOGLUCEMIA Y CAMBIOS EN EL TEJIDO ADIPOSO

Los principales factores que predisponen a la hipoglucemia, la reacción adversa más grave y frecuente a la insulina, comprenden la ingestión inadecuada de alimento, tiempo escaso entre inyecciones, ejercicio físico y el uso de fármacos hipoglucemiantes. Los síntomas son autónomos (p. ej., sudoración, temblor, sensación de calor) o neuroglucopénicos (p. ej., confusión, debilidad, somnolencia). También pueden producirse aumento del apetito, taquicardia, visión borrosa y pérdida de conocimiento. Los pacientes ancianos con neuropatía, los pacientes con diabetes de larga duración (>10 años) y los pacientes que toman antagonistas β pue-

den presentar síntomas más pronunciados. El consumo de azucarillos, dulces o azúcar puro son útiles en la hipoglucemia.

A los pacientes que están inconscientes se les debe inyectar glucagón o glucosa o dextrosa intravenosos. La inyección de insulina puede causar también lipohipertrofia, que se produce en los pacientes que utilizan el mismo sitio para aplicar la inyección, en vez de distintos sitios de manera rotatoria. La lipoatrofia, una reacción inmunológica a la insulina, se trata sustituyéndola por insulina humana e inyectándola en el área afectada.

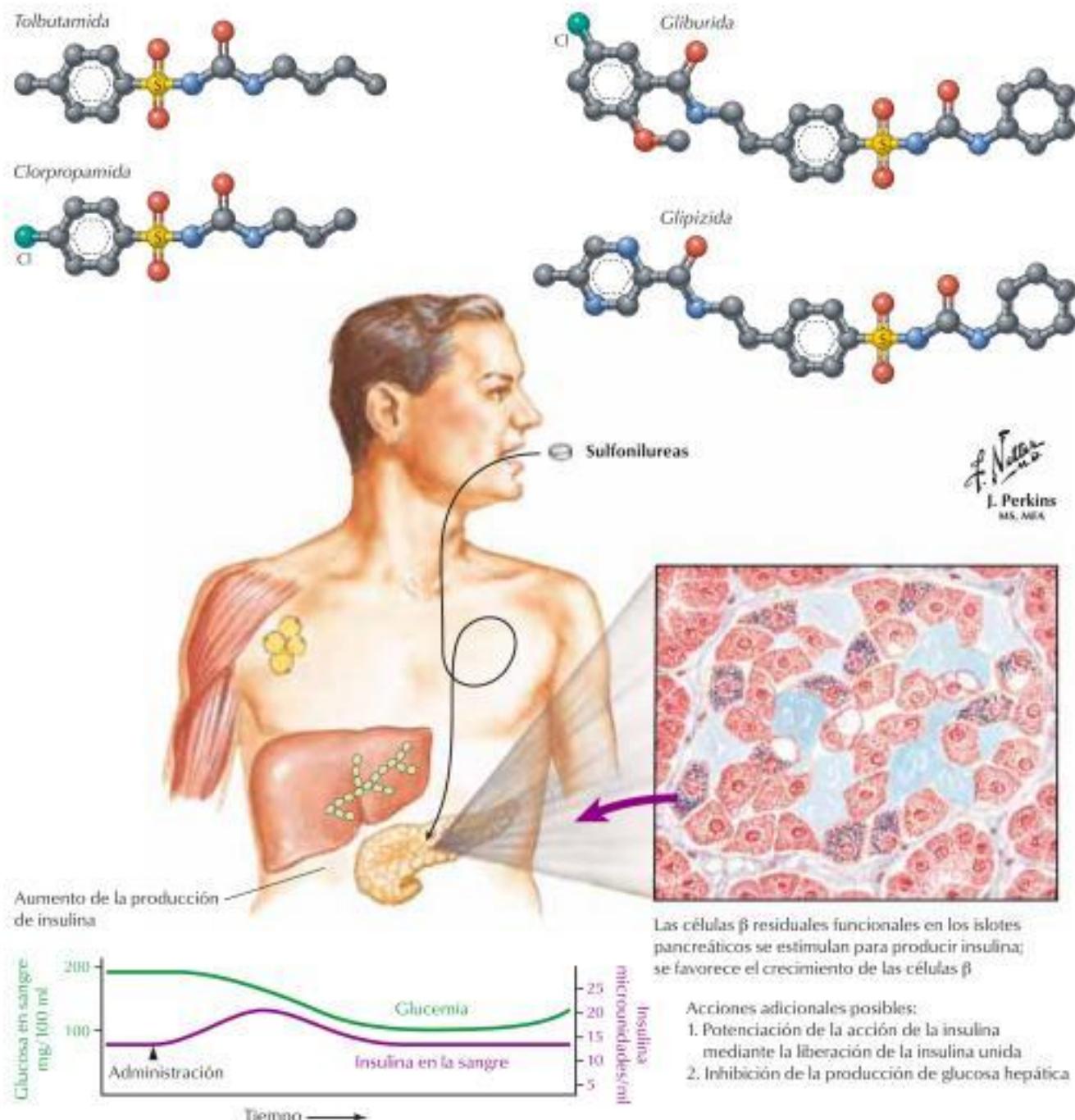
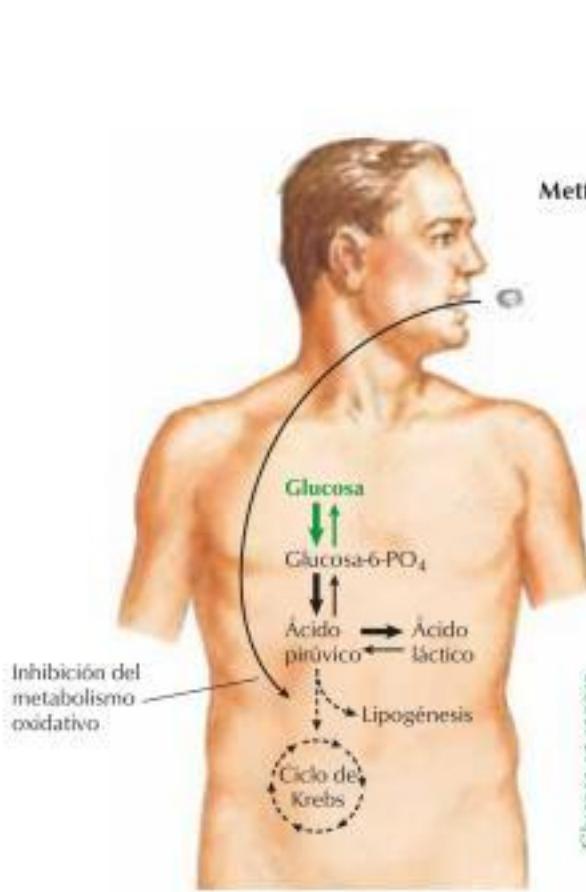


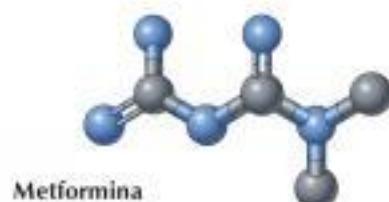
FIGURA 5-32 SULFONILUREAS

Las sulfonilureas, el pilar histórico del tratamiento de la DM tipo 2, empleadas en monoterapia o con insulina u otros fármacos por vía oral, actúan principalmente mediante la estimulación de la secreción de insulina desde las células β pancreáticas, mejorando la sensibilidad de éstas a la glucosa, y la reducción de la liberación de glucagón. Sólo son útiles si las células β son funcionales. Los fármacos más antiguos (p. ej., clopropamida, tolbutamida) se han sustituido por nuevos fármacos (p. ej., glimepirida, glipizida, gliburida) de mayor potencia, menos interacciones farmacológicas y mejores perfiles farmacocinéticos. Si el con-

trol de la glucemia fracasa con sulfonilureas a largo plazo en lugar de aumentar las dosis, pueden añadirse otros fármacos. Las sulfonilureas se recomiendan en pacientes diagnosticados a partir de los 40 años de edad o cuando la duración de la enfermedad es inferior a 5 años, el peso corporal está cerca del ideal y el valor de la glucemia en ayunas es inferior a 180 mg/dl. Los principales efectos adversos son la hipoglucemía y el aumento de peso; otros son los efectos digestivos relacionados, las reacciones alérgicas, la hepatotoxicidad, el hipotiroidismo y la reacción con el disulfiram (clopropamida).



J. Perkins
AS, MIA



Modo de acción propuesto:

- Reduce la producción de glucosa hepática y el metabolismo del glucógeno
- Eleva la resistencia a la insulina mediante la mejora de la captación de glucosa mediada por la insulina en el músculo esquelético
- Reduce la concentración de triglicéridos y de colesterol total
- Aumenta la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y produce una pérdida de peso

Útil para estabilizar la glucemia en caso de diabetes labil con tratamiento de insulina

Indicada en monoterapia para pacientes obesos, diabéticos leves, ya que, al contrario que la insulina, no mejora la lipogénesis

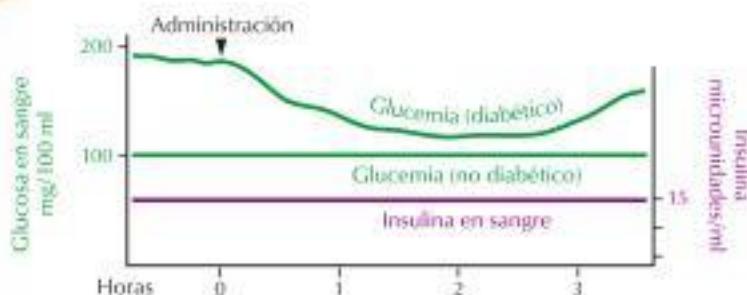


FIGURA 5-33 BIGUANIDAS

La metformina, la única biguanida disponible en Estados Unidos, se usa en monoterapia inicial o junto con la insulina u otros fármacos por vía oral en pacientes con DM tipo 2, que han tenido un fracaso secundario con monoterapia de sulfonylureas (respuesta inicial, pero sin control de la glucemia a largo plazo). La metformina disminuye la glucemia al reducir la producción de glucosa en el hígado y el metabolismo del glucógeno, y eleva la resistencia a la insulina al mejorar la captación de glucosa mediada por insulina. Reduce la triglyceridemia y la co-

lesterolemia total, aumenta la concentración de HDL, causa pérdida de peso y es ideal en pacientes con hiperlipemia y sobrepeso. La hipoglucemía se produce sólo cuando la metformina se usa con la insulina o con fármacos hipoglucemiantes. Los efectos adversos son digestivos; aunque poco frecuente, la acidosis láctica es más grave y está provocada por la inhibición de la conversión de lactato en glucosa y por la mayor producción de lactato, que afecta sobre todo a pacientes con trastornos renales, hepáticos o cardiovasculares.

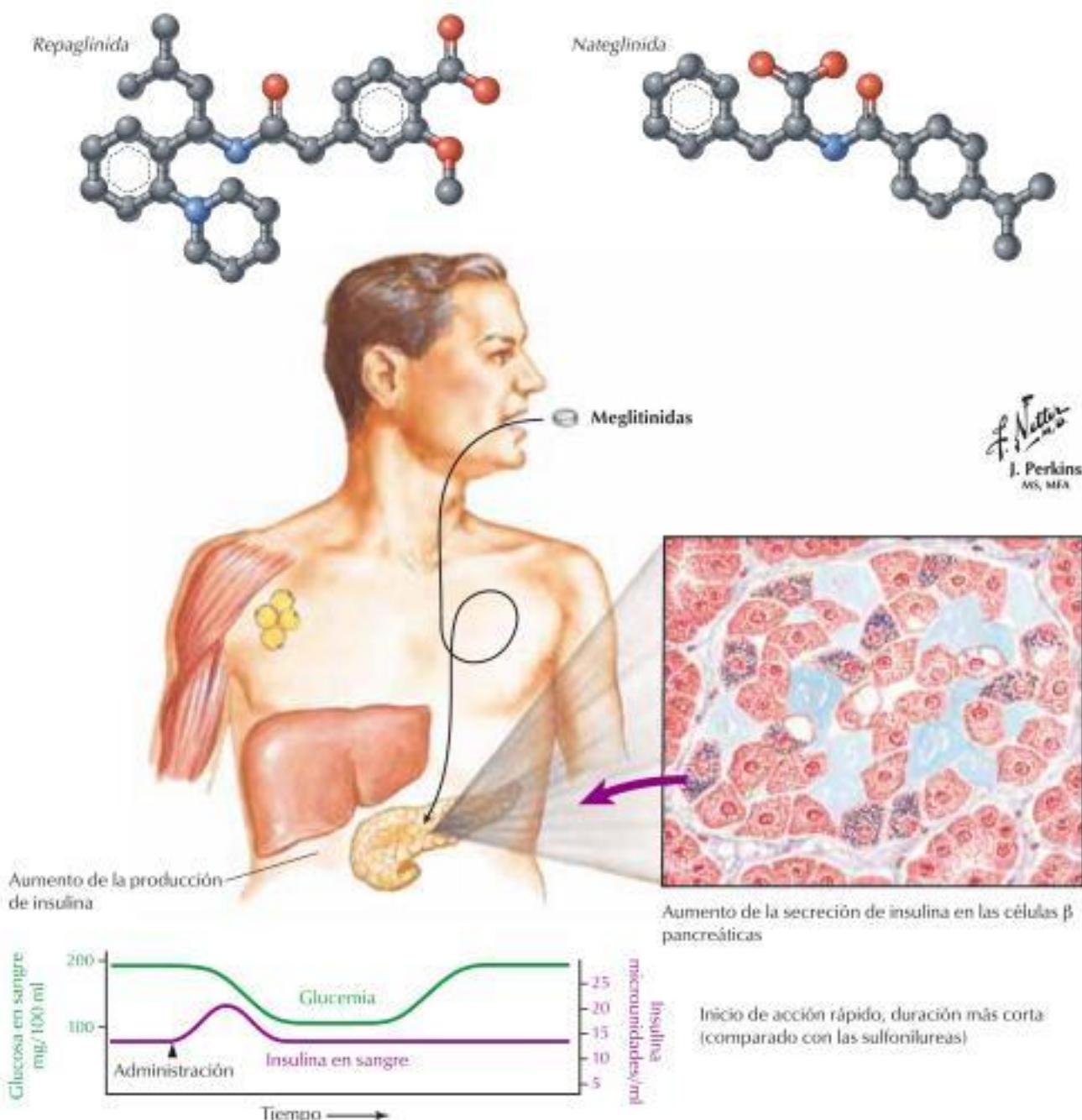
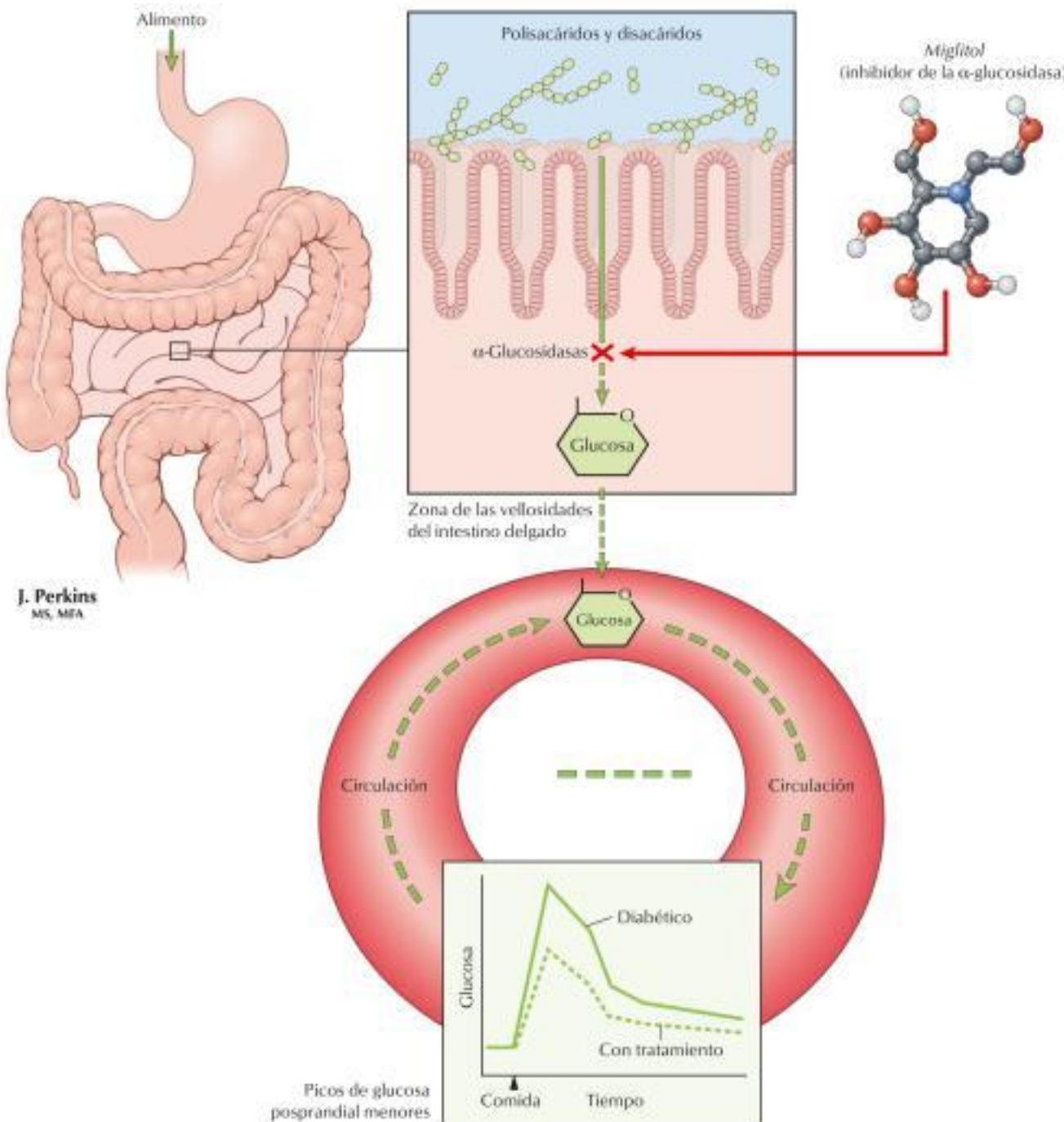


FIGURA 5-34 MEGLITINIDAS

Las meglitinidas (repaglinida y nateglimida) están aprobadas como monoterapia o en combinación con metformina o TZD en pacientes con DM tipo 2. De modo similar a las sulfonilureas, las meglitinidas causan un aumento en la secreción de insulina en las células β pancreáticas. Al contrario que las sulfonilureas, las meglitinidas presentan un inicio de acción rápido y una duración más corta, que precisa una administración en 30 min tras cada comida. Estos fármacos son especialmente útiles en pacientes con dificultades para controlar la hiperglucemia

posprandial. La eficacia de las meglitinidas para producir reducciones en la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_1c) y en la concentración de glucosa plasmática en ayunas (GPA) es comparable a la de las sulfonilureas y la metformina (reduce HbA_1c en un 1,2-2% y la concentración GPA en un 50-70 mg/dl). Los efectos adversos comprenden hipoglucemias leves (sobre todo si no se administra previamente a la ingesta de alimentos) y aumento de peso.

FIGURA 5-35 INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA

Los inhibidores de la α -glucosidasa (acarbose, miglitol) pueden utilizarse por separado o con insulina u otros fármacos por vía oral para la DM tipo 2. Estos fármacos inhiben las glucosidases en las vellosidades del intestino delgado que degradan (hidrolizan) los polisacáridos complejos y la sacarosa en monosacáridos que puedan absorberse. La velocidad de digestión de hidratos de carbono y la absorción de glucosa se retrasa, lo que conduce a picos de glucosa posprandiales inferiores (*i.e.* un 25-50 mg/dl). Estos fármacos están más indicados en pacientes con hiperglucemia posprandial y cuando se toman con una comida

rica en hidratos de carbono complejos. Los fármacos reducen ligeramente la GPA (20-30 mg/dl) y las concentraciones de HbA_{1c} en un 0,5% a un 1,0%. Los efectos adversos digestivos (flatulencia, diarrea, dolor abdominal) se producen por la fermentación de los hidratos de carbono no absorbidos en el intestino delgado y se minimizan con el ajuste lento de las dosis. Su uso con insulina u otros fármacos por vía oral puede producir hipoglucemias. Las concentraciones de transaminasas hepáticas pueden aumentar (acarbose), por lo que deben observarse los resultados de las PFH.

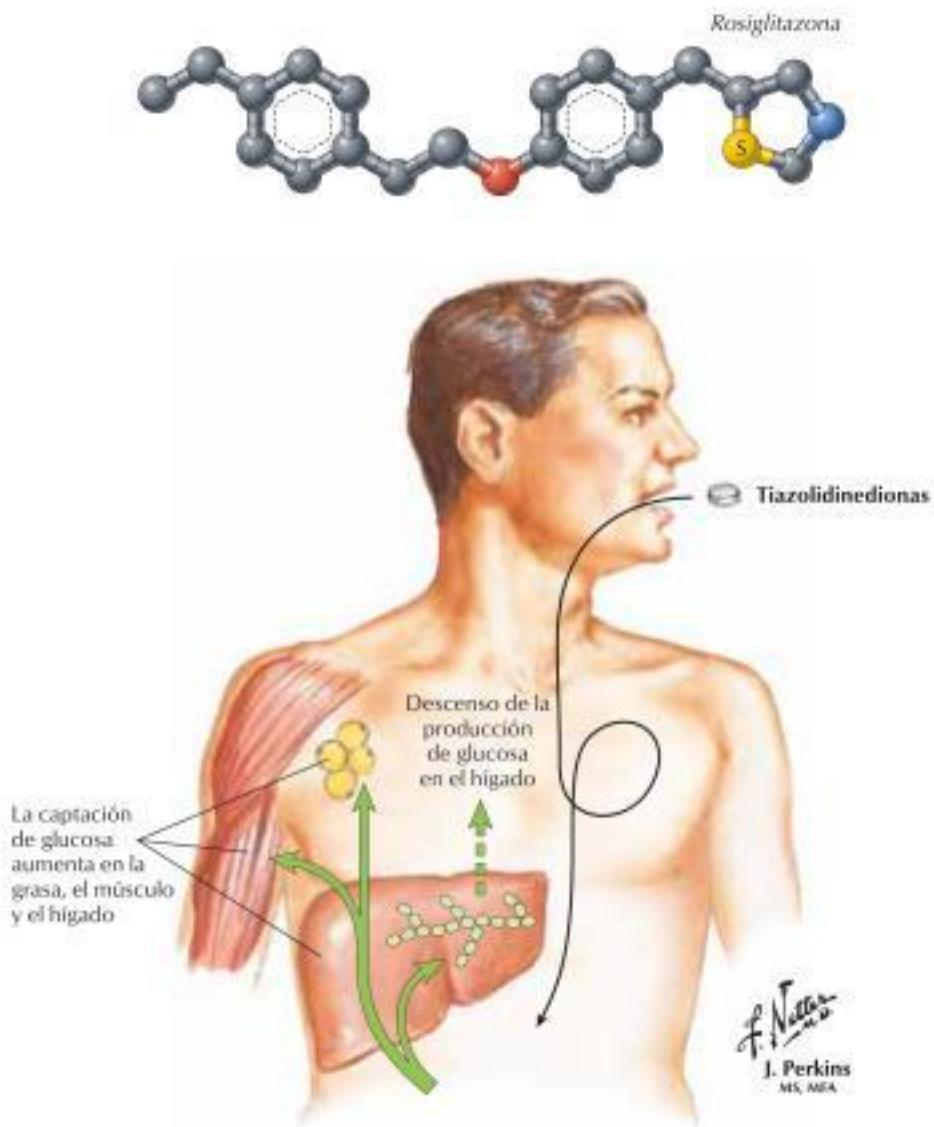


FIGURA 5-36 TIAZOLIDINEDIONAS

Las tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona) son una clase relativamente nueva de antihiperglucémicos que pueden usarse en monoterapia o junto con la insulina u otros fármacos por vía oral en pacientes con DM tipo 2. Las TZD reducen la hiperglucemia y la hiperinsulinemia al disminuir la resistencia a la insulina (mediante la mejora de la captación de glucosa mediada por insulina) en los sitios periféricos y en el hígado, que da lugar a un aumento de la regulación de la glucosa

dependiente de insulina y a una disminución de la producción de glucosa en el hígado. Estos efectos se realizan al unirse selectivamente al receptor nuclear del peroxisoma PPAR- γ , que se encuentra en el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. La activación de los receptores modula la transcripción de varios genes que responden a insulina y que controlan el metabolismo glucídico y lipídico.

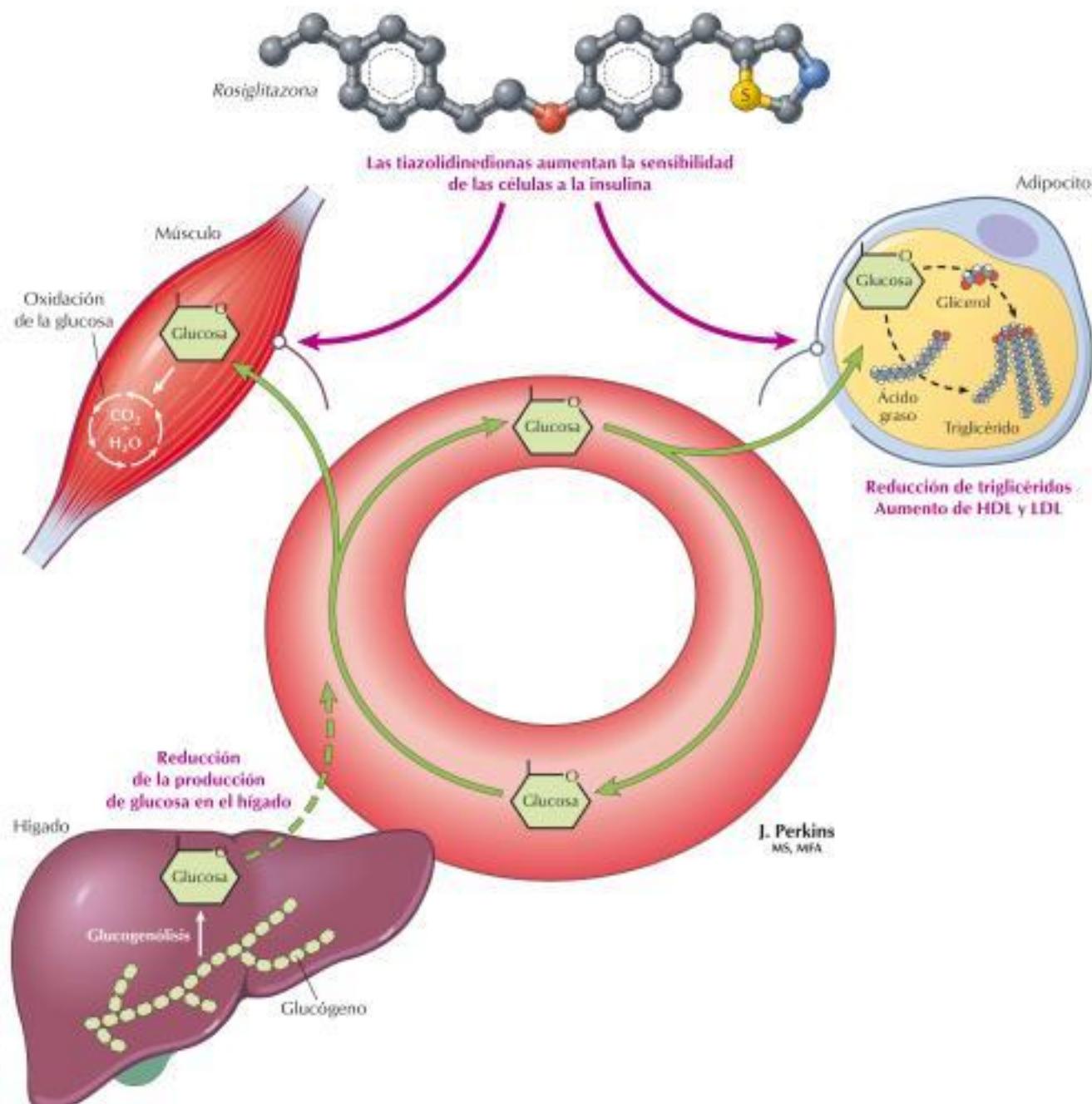
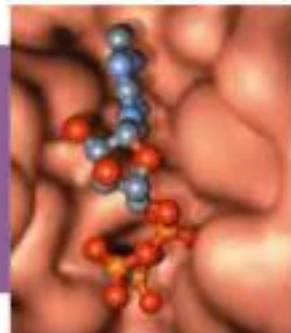


FIGURA 5-37 TIAZOLIDINEDIONAS: JUSTIFICACIÓN CLÍNICA Y EFECTOS ADVERSOS

La farmacología de las tiazolidinedionas se basa en los indicios de que los pacientes con DM tipo 2 ya tienen demasiada insulina. Sin embargo, el hígado es resistente a esa insulina, y por lo tanto continúa produciendo cantidades de glucosa elevadas. En vez de estimular el páncreas para producir más insulina, debe aumentarse la sensibilidad a la insulina existente para frenar la producción hepática de glucosa. Los efectos de las TZD sobre la HbA_1c y la CPA se sitúan entre los de la acarbosa y los de las sulfonilureas y la metformina. Las TZD con la insulina mejoran el control glucémico y disminuyen la demanda de insuli-

na. Las TZD reducen también las concentraciones de triglicéridos y aumentan el HDL, pero elevan también la concentración de LDL. La primera TZD (troglitazona) se retiró tras causar hepatotoxicidad. Los dos fármacos que se emplean actualmente no han mostrado efectos hepatotóxicos, aunque las PPI deben comprobarse antes y durante el tratamiento con TZD. Las TZD producen también efectos hematológicos (reduce la hemoglobina, el hematocrito, los neutrófilos), hipoglucemia (cuando se usan con otros fármacos) y edema (por lo tanto, debe utilizarse con precaución en la insuficiencia cardíaca congestiva).

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL



INTRODUCCIÓN

El *tracto gastrointestinal (GI)* es un conducto muscular revestido por epitelio que discurre entre la boca y el ano. Las funciones principales del sistema GI son la digestión de los alimentos, la absorción de los nutrientes y el aporte de éstos a la sangre para su distribución. Otras funciones son la eliminación de los productos de desecho y la secreción de hormonas hacia la sangre para que puedan alcanzar sus objetivos remotos. El sistema GI desempeña una función importante en el equilibrio de los líquidos y los electrolitos. Es la vía para la ingestión de agua y sales, y también puede participar en la eliminación de los líquidos y los electrolitos. Durante la digestión, al alimento ingerido, masticado y deglutido se añade un elevado volumen de secreciones digestivas. Casi toda esta mezcla combinada debe ser reabsorbida para evitar la aparición de alteraciones importantes en los equilibrios hidroelectrolítico y acidobásico. El intestino delgado ofrece una superficie de gran tamaño para la absorción de nutrientes y fármacos. Las distintas sustancias se desplazan a lo largo del tracto GI debido a los movimientos peristálticos. La peristalsis excesivamente rápida o lenta puede alterar la absorción de los nutrientes, los medicamentos y el agua, en lo que constituye el origen de la mayor parte de los problemas disfuncionales del tracto GI, como el estreñimiento, la diarrea, la enfermedad ulcerosa péptica, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y los vómitos.

Los laxantes se utilizan frente al estreñimiento; su efecto da lugar al vaciamiento del colon con inducción de la defecación a través de la estimulación de la peristalsis o a través del incremento del volumen o la cantidad de agua en las heces. Los

opiáceos (difenoxilato y loperamida) son los fármacos más efectivos para el control de la diarrea, que también se trata con fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aspirina e indometacina. Los compuestos de bismuto se utilizan en los cuadros de diarrea simple.

La enfermedad ulcerosa péptica se debe a la erosión de la mucosa del estómago o de la parte proximal del intestino delgado (duodeno); su causa más frecuente es la infección por *Helicobacter pylori*. La ERGE es un trastorno similar que afecta al esófago y que se trata con medicamentos parecidos. La enfermedad ulcerosa péptica se debe tratar mediante una combinación de modificaciones en el estilo de vida y la administración de medicamentos. Los antagonistas del receptor de la histamina H₂ son los medicamentos de primera línea frente a la úlcera péptica. Estos bloqueadores reducen la acidez del estómago sin causar efectos adversos. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son eficaces para reducir la secreción de ácido gástrico a través del bloqueo de la H⁺-K⁺-ATPasa, una enzima elaborada por las células parietales gástricas. Los IBP son eficaces desde el punto de vista terapéutico, pero en muchos casos es necesaria la interrupción de su administración debido a su perfil de efectos adversos. Los antiácidos neutralizan el ácido gástrico y alivian los síntomas de la enfermedad por reflujo; son los medicamentos de primera línea utilizados frente a la ERGE.

Existen medicamentos para el tratamiento de las náuseas, los vómitos y la cinetosis, como los antagonistas del receptor de la histamina, los corticoides, las fenotiazinas, las benzodiazepinas y los antagonistas del receptor de la serotonina.

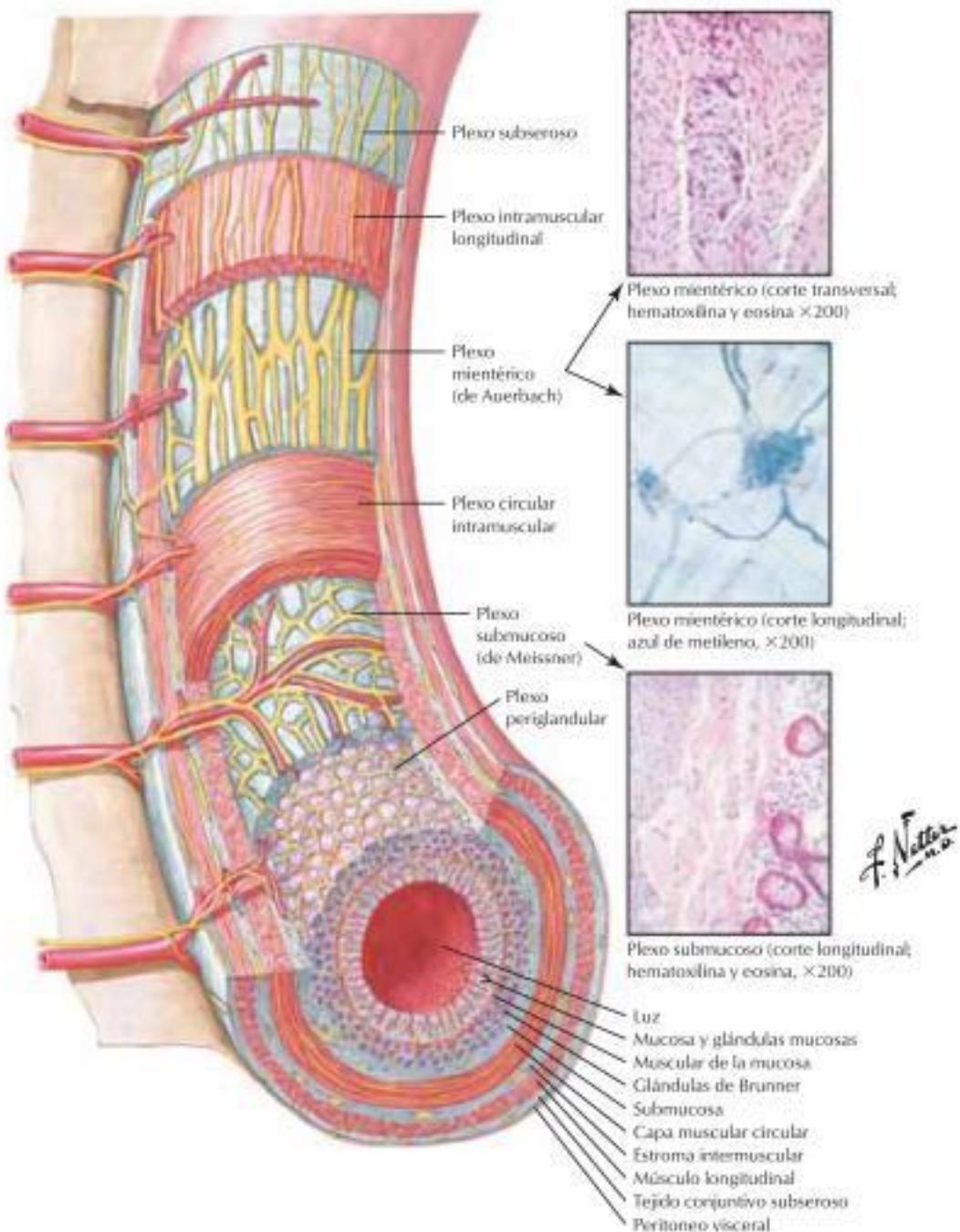


FIGURA 6-1 SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO

El sistema nervioso influye en todos los procesos digestivos (la motilidad, el transporte iónico asociado a la secreción y la absorción, y el flujo sanguíneo). Parte de este control está relacionado con las conexiones que se establecen entre el sistema digestivo y el sistema nervioso central (SNC); sin embargo, el sistema digestivo posee su propio sistema nervioso local, denominado sistema nervioso entérico o intrínseco. Los componentes principales del sistema nervioso entérico son dos re-

des o capas de neuronas que se localizan en el interior de la pared del tracto digestivo y que van desde el esófago hasta el ano. El plexo mientérico (de Auerbach) se localiza entre las capas longitudinal y circular del músculo de la pared del tracto digestivo y controla principalmente la motilidad. El plexo submucoso (de Meissner) regula el flujo sanguíneo GI y la función de las células epiteliales a través del control del contenido de la luz intestinal.

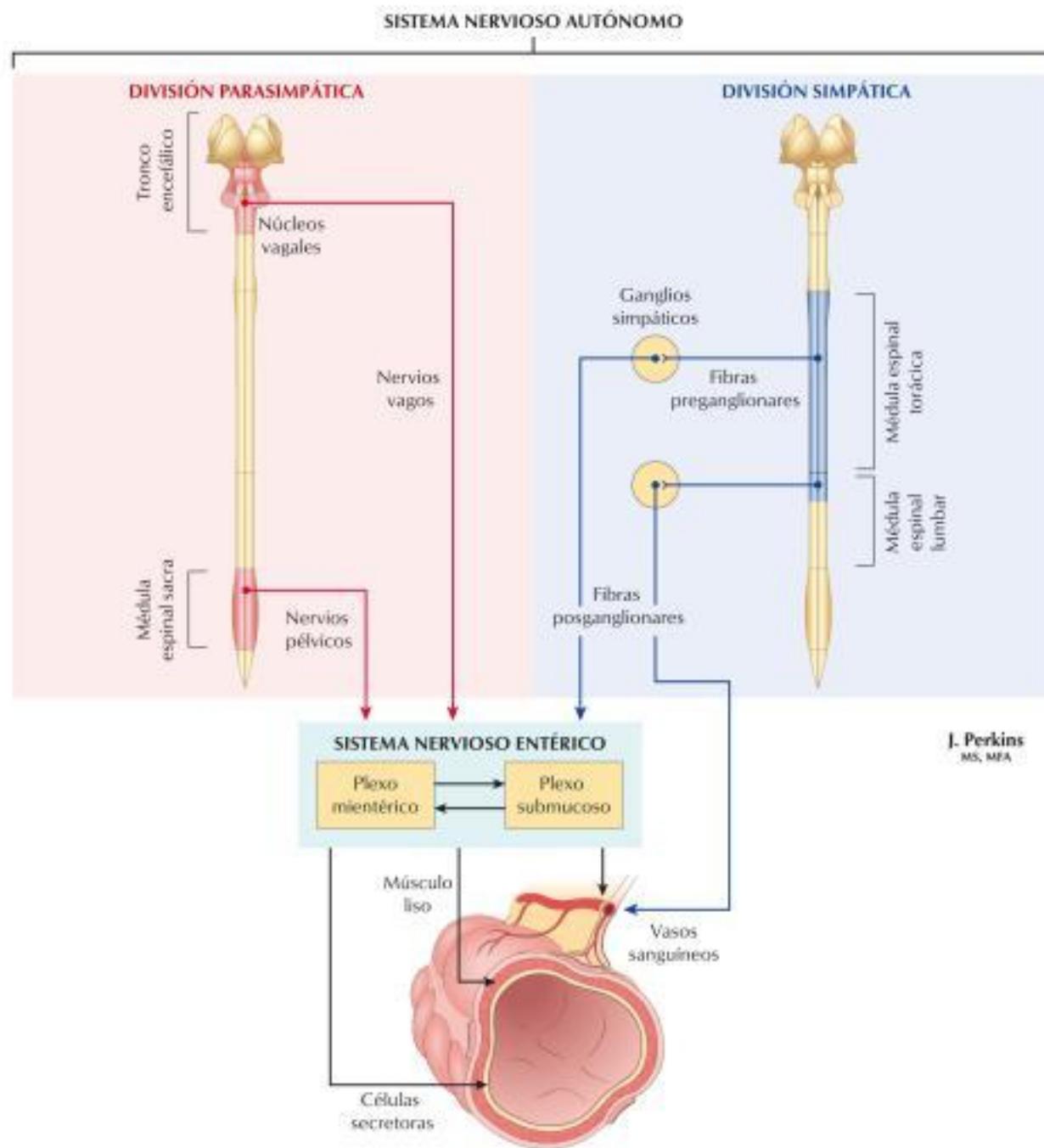


FIGURA 6-2 INTEGRACIÓN DE LOS SISTEMAS NERVIOSOS AUTÓNOMO Y ENTÉRICO

Los plexos entéricos contienen tres tipos de neuronas que, en su mayor parte, son multipolares. Las neuronas motoras controlan la motilidad, la secreción y la absorción en el tracto GI. Actúan directamente sobre el músculo liso, las células secretoras (parietales, principales, mucosas, pancreáticas exocrinas) y las células endocrinas del tracto GI. Las neuronas sensitivas reciben información procedente de los receptores sensitivos localizados en la mucosa y el músculo, y responden a los estímulos mecánicos, térmicos, osmóticos y químicos. Los quimiorreceptores son sensibles al pH, la glucosa y los aminoácidos. Los receptores sensitivos localizados en el músculo responden a

los estímulos de estiramiento y tensión. Las interneuronas integran la información procedente de las neuronas sensitivas y la transmiten a las neuronas motoras entéricas; a su vez, las neuronas entéricas segregan acetilcolina (ACh) y noradrenalina. Las neuronas que segregan ACh inducen un efecto excitador y estimulan la contracción del músculo liso, incrementan las secreciones intestinales, inducen la liberación de hormonas entéricas y refajan (dilatan) los vasos sanguíneos. La noradrenalina, liberada por las neuronas simpáticas extrínsecas, induce un efecto de inhibición y acciones biológicas opuestas a las de la ACh.

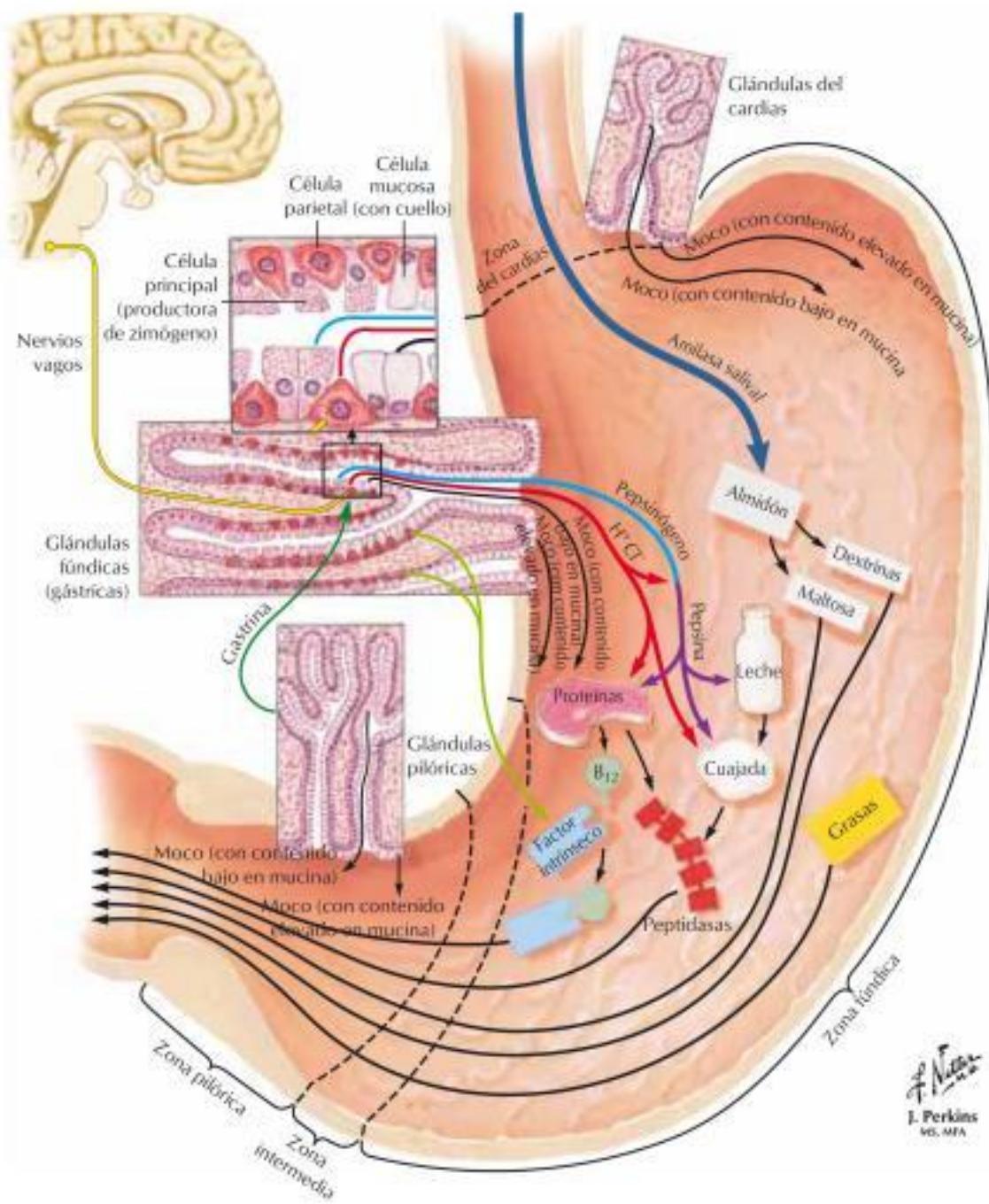
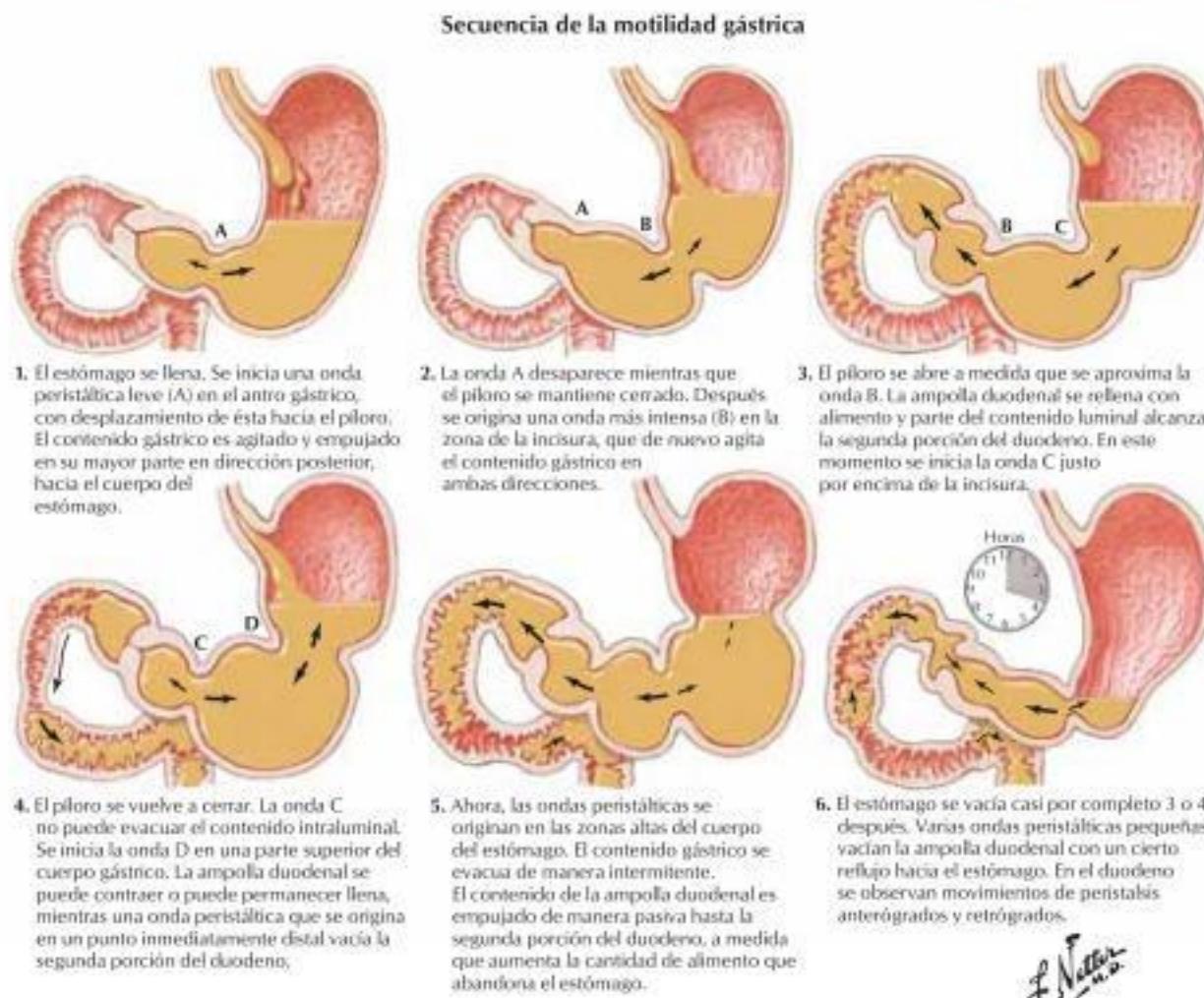


FIGURA 6-3 MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

El tracto digestivo presenta dos patrones básicos de motilidad: la propulsión (el movimiento del alimento a lo largo del tracto para que pueda ser catabolizado y absorbido) y la peristalsis (el tipo principal de motilidad de propulsión, que se observa especialmente en el esófago y el intestino delgado). En la parte oral de un bolo alimenticio aparece

un anillo de contracción muscular que se desplaza hasta el ano, dando lugar así al desplazamiento del contenido luminal en la misma dirección. A medida que se desplaza el anillo de contracción, el músculo situado al otro lado de la zona distendida se relaja para facilitar el paso del bolo alimenticio. La mezcla de los elementos ingeridos facilita su



J. NELSON M.D.
JOHN A. CRAIG M.D.

FIGURA 6-3 MOTILIDAD GASTROINTESTINAL (cont.)

exposición a las enzimas digestivas y su absorción apropiada. En ausencia de la mezcla de los alimentos, éstos no establecen contacto con las células epiteliales que absorben los nutrientes. Las contracciones de segmentación son un tipo habitual de motilidad de mezcla que se observa especialmente en el intestino delgado; los anillos de con-

tracción segmentaria fragmentan y mezclan los alimentos. Los movimientos alternados de contracción y relajación de la capa muscular longitudinal de la pared intestinal también facilitan una mezcla efectiva del contenido del intestino.

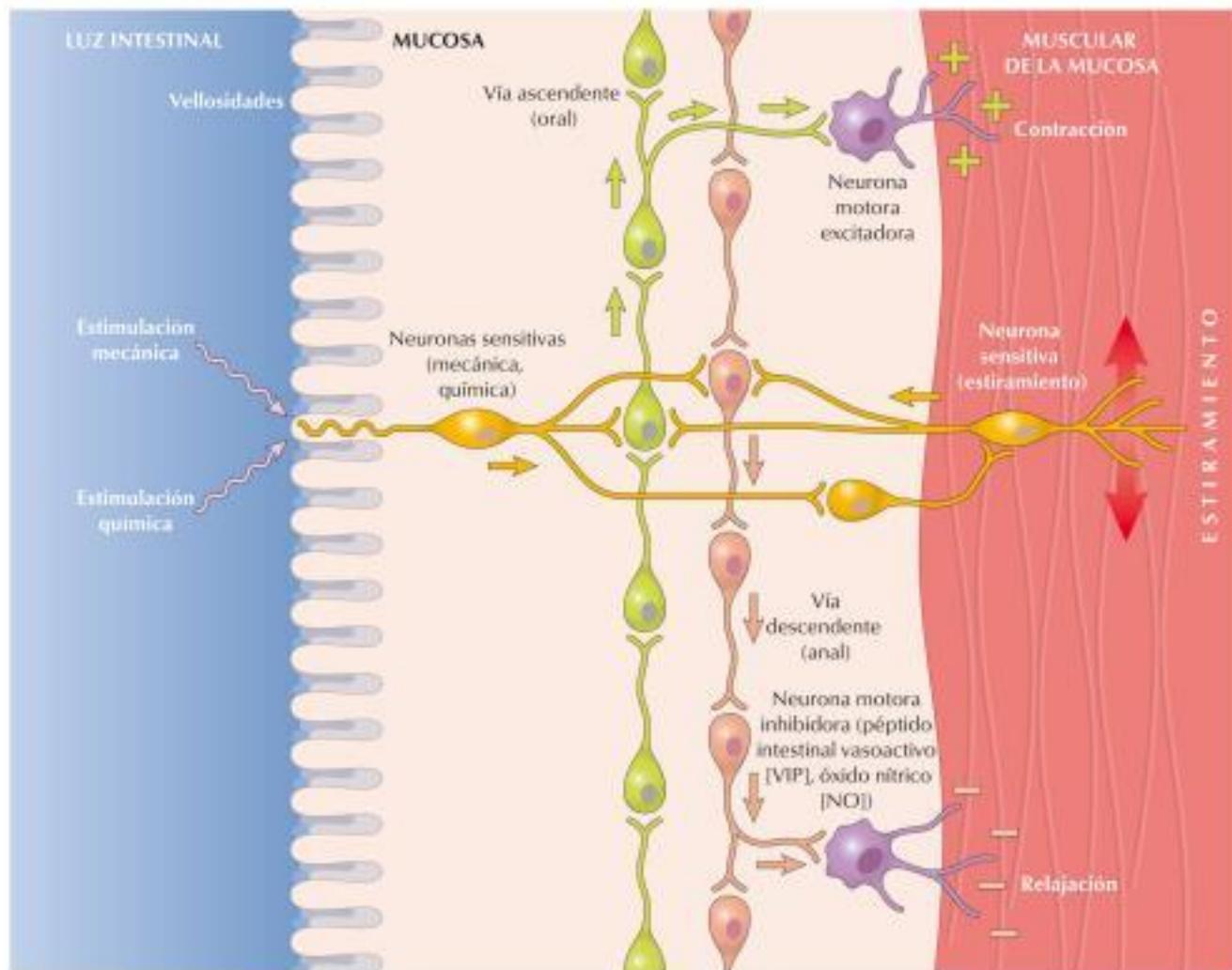
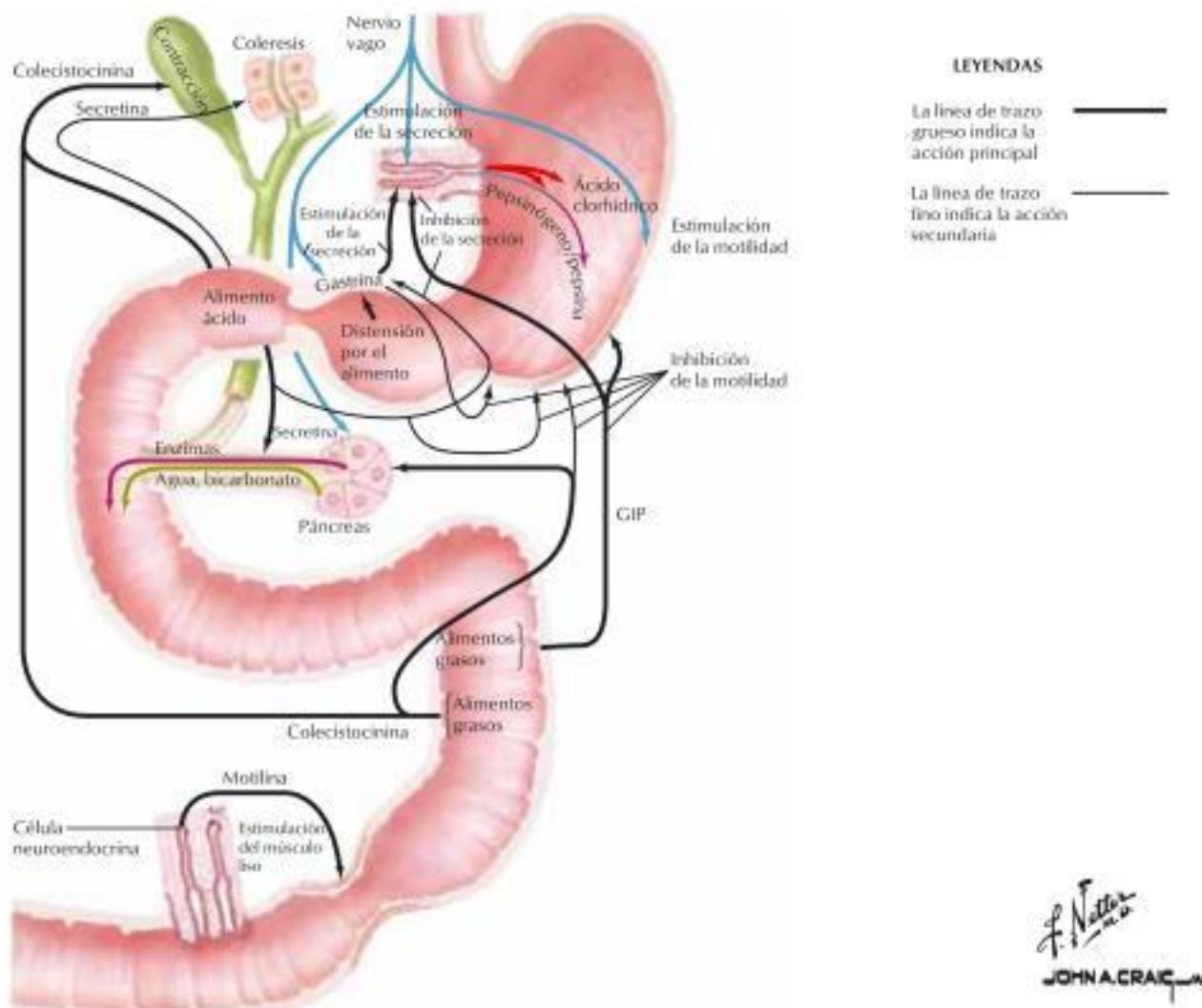
J. Perkins
MS, MBA

FIGURA 6-4 CONTROL DEL PERISTALTISMO INTESTINAL

El alimento que hay en la luz intestinal da lugar a la contracción del músculo liso por encima del bollo de alimento y a la relajación del músculo liso por debajo de éste, de manera que la onda peristáltica desplaza el alimento a lo largo del intestino desde la boca hasta el ano. El sistema nervioso entérico controla la peristalsis y puede actuar independientemente del SNC, pero la digestión requiere la coordinación entre el sistema nervioso entérico y el SNC. Las neuronas parasimpáticas y simpáticas ponen en conexión al SNC con el tracto digestivo, lo que permite que la información sensitiva percibida en el tracto digestivo alcance el SNC, con regulación de la función del GI por parte del SNC.

con transmisión de señales que no van dirigidas al propio tracto GI. La estimulación simpática inhibe la secreción y la actividad motora del tracto GI, y da lugar a la contracción de los esfínteres GI y de los vasos sanguíneos. La estimulación parasimpática incrementa la secreción y la actividad motora del tracto GI, con dilatación de los esfínteres y los vasos sanguíneos. Los reflejos peristálticos más importantes son el gástrico (en el que la distensión del estómago da lugar a peristalsis colónica) y el enterogástrico (en el que la distensión o irritación del intestino delgado reduce la secreción y la actividad motora del estómago).



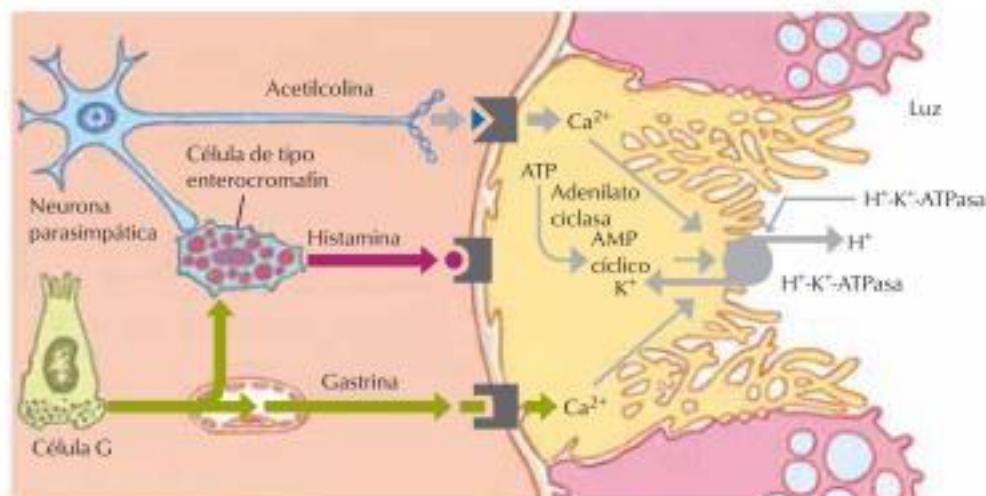
J. Nettie
JOHN A. CRAIG

Hormona	Tipo de célula neuro-endocrina y localización	Estímulo para la secreción	Acción principal	Otras acciones
Gastrina	Célula G Estómago, duodeno	Nervio vago, distensión, ampollosas	Estimulación de la secreción de ácido clorhídrico	Inhibición del vaciamiento gástrico
Secretina	Célula S Duodeno	Ácido	Estimulación de las células de los conductos pancreaticos para la liberación de agua y carbonato	Inhibición de la secreción y la motilidad gástrica, y estimulación de la secreción de agua y bicarbonato por parte de los conductos biliares
Colecistocinina	Célula I Duodeno, yeyuno	Grasas, nervio vago	Estimulación de la secreción enzimática por parte de las células acinas pancreáticas y por la contracción de la vesícula biliar	Inhibición de la motilidad gástrica
GIP	Célula K Duodeno, yeyuno	Grasas	Inhibición de la secreción y la motilidad gástrica	Estimulación de la secreción de insulina
Motilina	Célula M Duodeno, yeyuno		Incremento de la motilidad e inicio del complejo motor migratorio (CMM)	

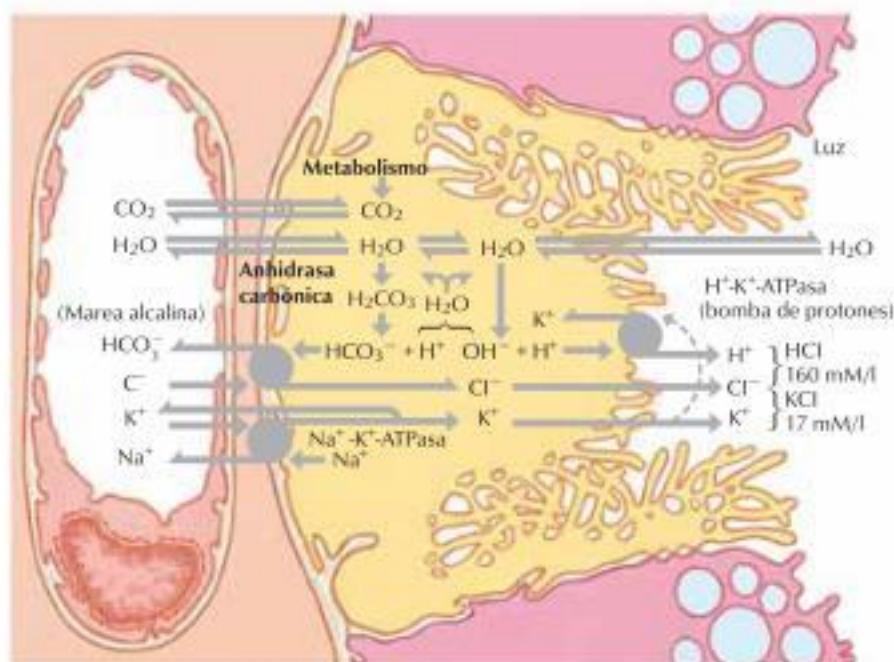
FIGURA 6-5 HORMONAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

El sistema endocrino regula la función GI a través de la secreción de hormonas. Las hormonas son mensajeros químicos que son segregados hacia la sangre y que modifican la fisiología de las células diana. La función digestiva está influenciada por las hormonas producidas por numerosas glándulas endocrinas, pero el control principal lo ejercen las hormonas producidas por el propio tracto GI. El tracto GI es el órgano endocrino de mayor tamaño del cuerpo y el conjunto de las células endocrinas que lo constituyen se denominan sistema endocrino entérico.

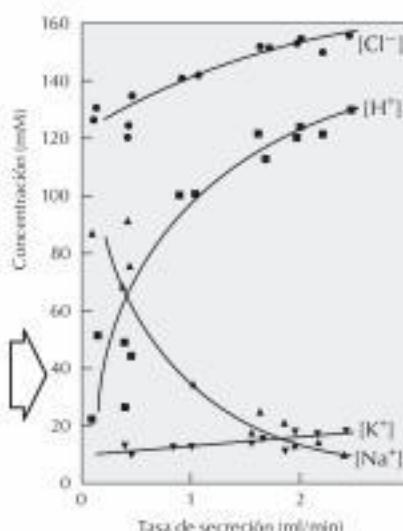
Tres de las hormonas entéricas mejor estudiadas son la gastrina, la colecistocinina (CCK) y la secretina. La gastrina es segregada por el estómago y desempeña una función importante en el control de la secreción de ácido gástrico. La CCK es una hormona intestinal de peso molecular bajo que estimula la secreción de enzimas pancreáticas y de bilis. La secretina es una hormona segregada por las células epiteliales del intestino delgado que estimula la secreción de líquidos ricos en bicarbonato por parte del páncreas y el hígado.



Secrección de ácido gástrico (H^+) por parte de las células parietales, mediada por mecanismos neurocrinos, paracinos y endocrinos. El bloqueo médico o quirúrgico de estos mecanismos permite la aplicación de distintas opciones terapéuticas.



Los mecanismos de secreción de ácido (H^+) por parte de las células parietales conllevan una serie de intercambios químicos a través de la membrana basal, con un efecto final de intercambio activo de H^+ por K^+ , mediado a través de la membrana apical (secretora) por efecto de la H^+-K^+ -ATPasa (bomba de protones).



Concentración iónica en el líquido gástrico en función de la tasa de secreción gástrica

FIGURA 6-6 REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS PARIETALES

Las células parietales gástricas segregan aproximadamente 2 l diarios de ácido, en forma de ácido clorhídrico. Este ácido da lugar a la erradicación de las bacterias, facilita la digestión de los alimentos mediante su solubilización y mantiene un pH óptimo (1,8-3,2) para la función de la pepsina, una enzima digestiva. La H^+-K^+ -ATPasa (la bomba de protones) se localiza en las membranas apicales de las células parietales y utiliza energía procedente de la hidrólisis del ATP para bombejar los iones de hidrógeno hacia la luz, en intercambio con iones de potasio. Hay tres moléculas reguladoras que estimulan la secreción de ácido: la ACh, la histamina y la gastrina; por otra parte, hay una hormona que inhibe la secreción de ácido, la somatostatina. La ACh incrementa la secreción de ácido al estimular los receptores muscarínicos (M_1). La histamina es una hormona paracrina liberada por las células de tipo entero Cromafín que estimula la secreción de ácido mediante la activación de los receptores H_2 . La gastrina es una hormona liberada por las células G (células endocrinas del epitelio gástrico) que incrementa la liberación de ácido a través de la activación de los receptores gástricos. La somatostatina también es segregada por las células endocrinas gástricas y, junto con las prostaglandinas, se opone a los efectos estimuladores de la gastrina.

hibe la secreción de ácido, la somatostatina. La ACh incrementa la secreción de ácido al estimular los receptores muscarínicos (M_1). La histamina es una hormona paracrina liberada por las células de tipo entero Cromafín que estimula la secreción de ácido mediante la activación de los receptores H_2 . La gastrina es una hormona liberada por las células G (células endocrinas del epitelio gástrico) que incrementa la liberación de ácido a través de la activación de los receptores gástricos. La somatostatina también es segregada por las células endocrinas gástricas y, junto con las prostaglandinas, se opone a los efectos estimuladores de la gastrina.

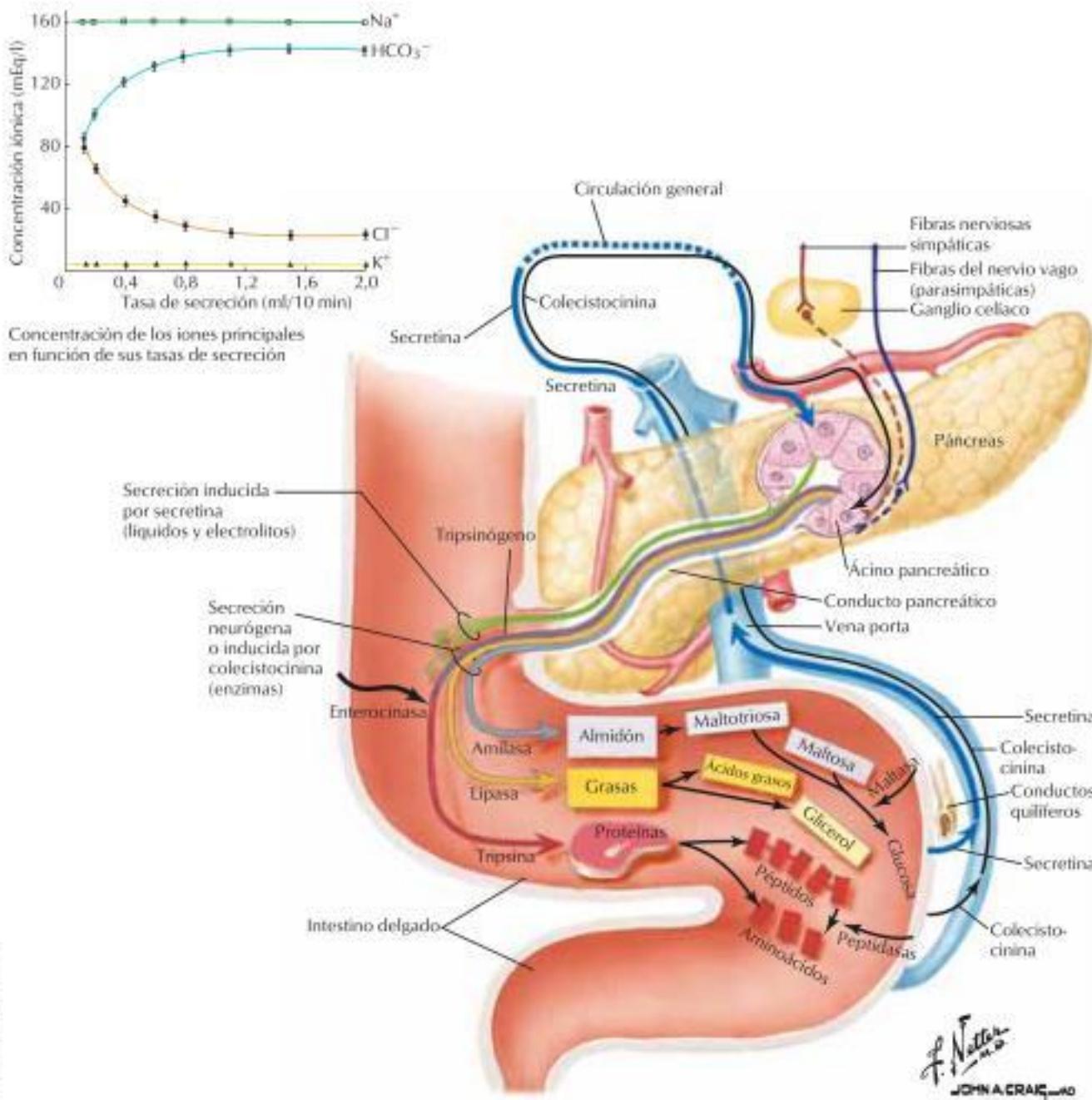


FIGURA 6-7 SECRECIÓN PANCREÁTICA

La secreción del páncreas exocrino está bajo control neural y endocrino. Las secreciones pancreáticas, que constituyen el mecanismo principal para la neutralización del ácido gástrico en el intestino delgado, son estimuladas por la entrada del alimento en el estómago y por el quimo que alcanza el intestino delgado. El nervio vago inerva el páncreas (y el estómago), constituyendo un estímulo de bajo nivel para la secreción en anticipación de la llegada de alimento. El estímulo más importante para la secreción pancreática es el correspondiente a tres hormonas del sistema nervioso entérico. La CCK es sintetizada y segregada por las células endocrinas duodenales en respuesta a las proteí-

nas y grasas parcialmente digeridas que alcanzan el intestino delgado; esta hormona es liberada hacia la sangre y se une a receptores de las células acinares pancreáticas, lo que induce la secreción de enzimas digestivas. La secretina, segregada en respuesta a la presencia de ácido en el duodeno, estimula la secreción pancreática de agua y bicarbonato. De la misma manera que la CCK, la gastrina es segregada por el estómago y estimula la secreción de ácido por parte de las células parietales y la secreción de enzimas digestivas por parte de las células acinares pancreáticas.

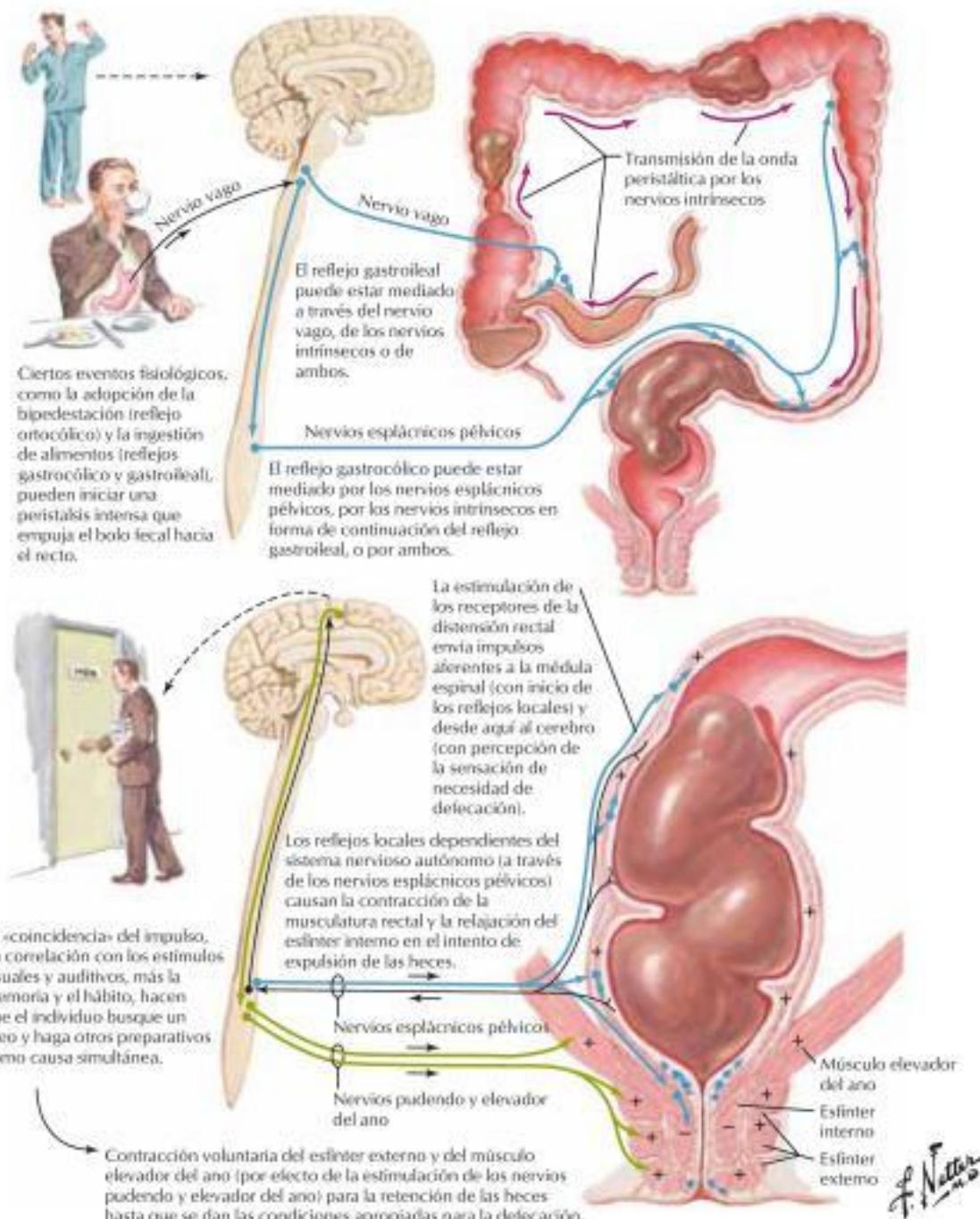


FIGURA 6-8 DEFECACIÓN

La defecación (o eliminación de las heces a través del recto y el ano) tiene lugar a consecuencia de la relajación de los esfínteres anales internos involuntario y voluntario, con inicio del reflejo rectoesfinteriano; la defecación queda impidiida por la contracción del esfínter anal externo. El llenado del recto por el material fecal da lugar a la sensación de necesidad de defecación. Cuando se relaja el esfínter anal externo, el músculo liso se contrae forzando la expulsión de las heces. La presencia de alimento en el estómago incrementa la motilidad colónica. Se inicia la respuesta parasimpática rápida, con estimulación de la motilidad GI por la despolarización de las células musculares lisas; la CCK

y la gastrina intermedian una respuesta hormonal más lenta. Las alteraciones en la motilidad del intestino grueso pueden deberse a factores emocionales transmitidos a través del sistema nervioso autónomo extrínseco; el síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno que empeora con el estrés y que da lugar a estreñimiento o diarrea. El megácolon (enfermedad de Hirschsprung) es un trastorno en el que hay una agenesia del sistema nervioso entérico colónico; cursa con la acumulación del contenido intestinal en la proximidad de la zona de obstrucción, con estreñimiento grave.

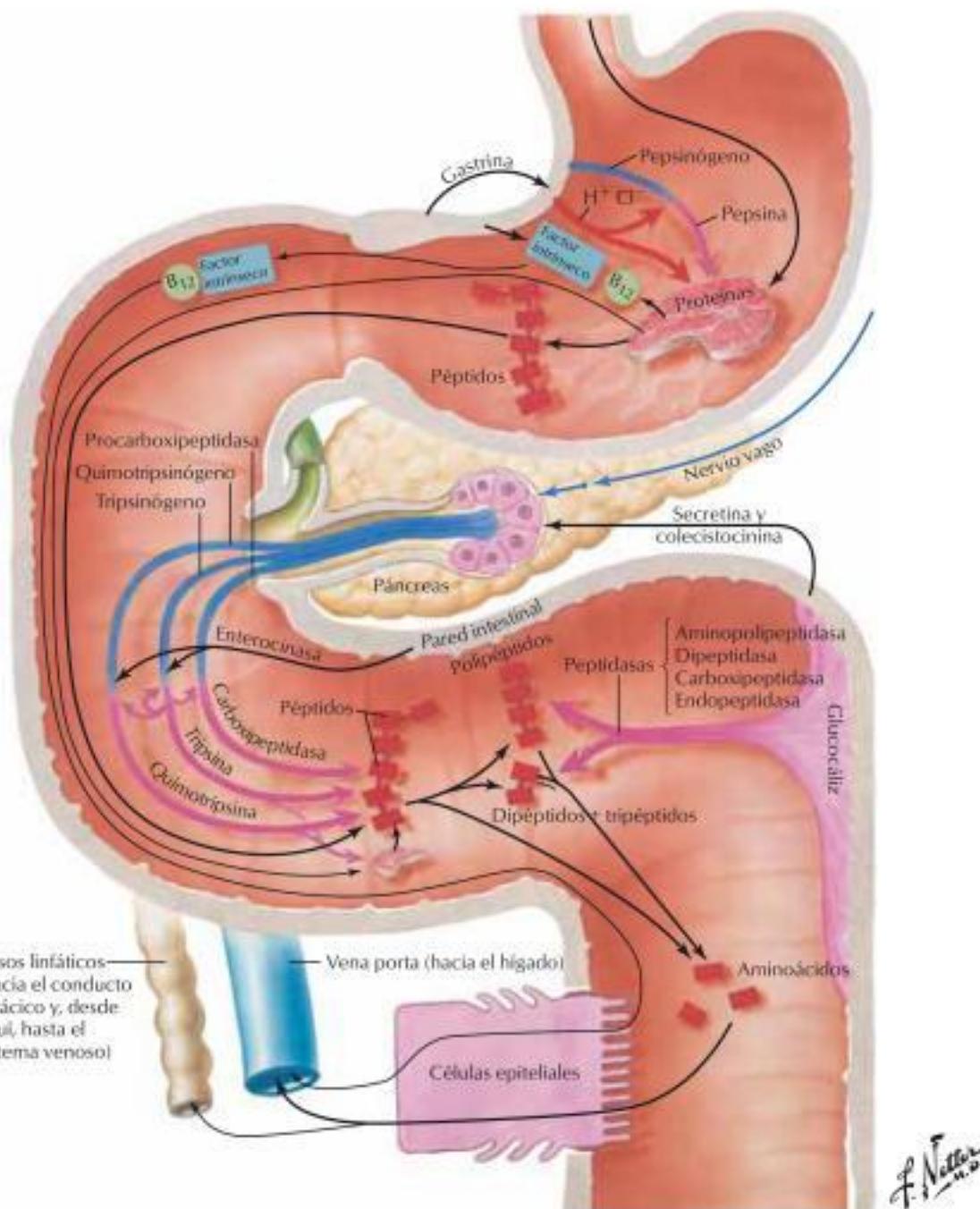


FIGURA 6-9 DIGESTIÓN DE LAS PROTEÍNAS

© Elsevier. Es una publicación Masson. Fornecida sin autorización es un delito.

Las enzimas proteolíticas permanecen almacenadas en su forma inactiva en el interior de vesículas y, por lo tanto, quedan protegidas frente a las duras condiciones de pH existentes en el tracto GI. La pepsina es una enzima gástrica que deriva del pepsinógeno y que presenta actividad con un pH bajo. La pepsina elimina el enlace peptídico entre los aminoácidos ácidos (ácidos aspártico y glutamina) y los aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina). Esta endonucleasa cataboliza las proteínas con formación de péptidos pequeños. La tripsina es una enzima pancreática que procede del tripsinógeno y que presenta actividad

con un pH ligeramente básico. La tripsina hidroliza los enlaces peptídicos adyacentes a los aminoácidos básicos lisina y arginina, de manera que hidroliza las proteínas en péptidos pequeños. Otras endopeptidasas, como la quimotripsina y la enterocinasa, digieren las proteínas en múltiples fragmentos de aminoácidos. La carboxipeptidasa pancreática es una exopeptidasa que hidroliza los dipéptidos en el extremo carboxílico. La aminopeptidasa del intestino delgado es una exopeptidasa que hidroliza los dipéptidos en su extremo amino. Finalmente, la dipeptidasa da lugar a la formación de aminoácidos libres.

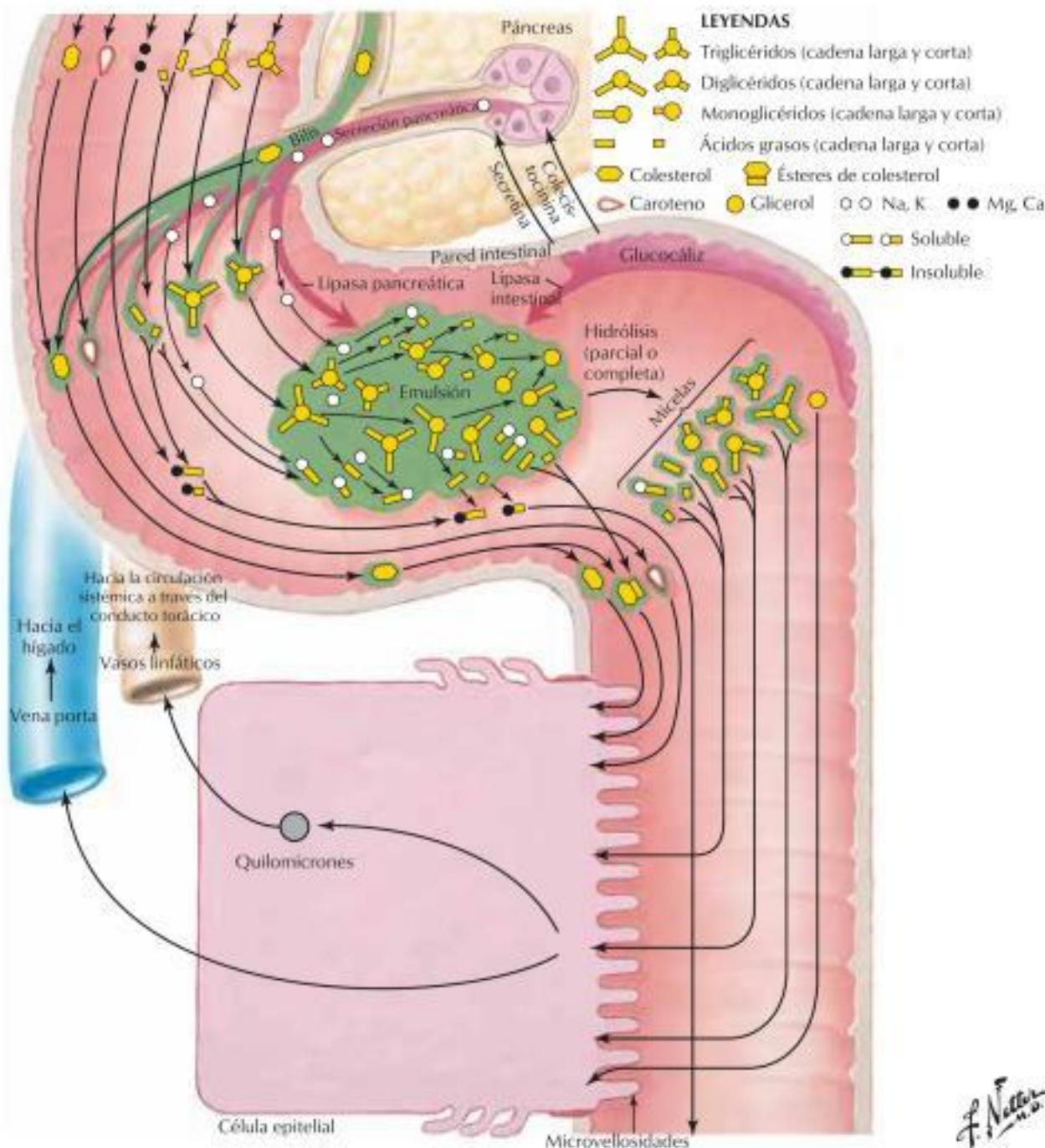


FIGURA 6-10 DIGESTIÓN DE LAS GRASAS

La digestión y la absorción de las grasas dependen de la bilis, que es segregada por el hígado y liberada hacia el intestino por efecto de la CCK sobre la vesícula biliar; la bilis actúa como un emulsificador con fragmentación de los glóbulos adiposos, facilitando así la digestión. La lipasa pancreática es una enzima hidrosoluble y, por lo tanto, solamente actúa sobre las superficies de los glóbulos adiposos (hidroliza las grasas neutras dando lugar a la aparición de ácidos grasos libres y de 2-monoglicéridos). La acción detergente de las sales biliares, especialmente de la lecitina, es necesaria para la dispersión de las grasas en glóbulos pequeños sobre los que puede actuar de manera eficiente la

lipasa. La bilis también forma micelas, es decir, agregados de ácidos grasos libres, monoglicéridos y bilis, que facilitan el transporte de los ácidos grasos insolubles en agua. Las micelas alejan de la zona de digestión los productos de la digestión de las grasas para su absorción por parte de los enterocitos, de manera que estos productos no inhiben las lipasas (mecanismo de retroactivación negativa). La absorción inadecuada de las grasas da lugar a la aparición de una cantidad excesiva de grasas en las heces, también denominada estatorrea. En estos casos, las heces son voluminosas, de coloración clara y malolientes.

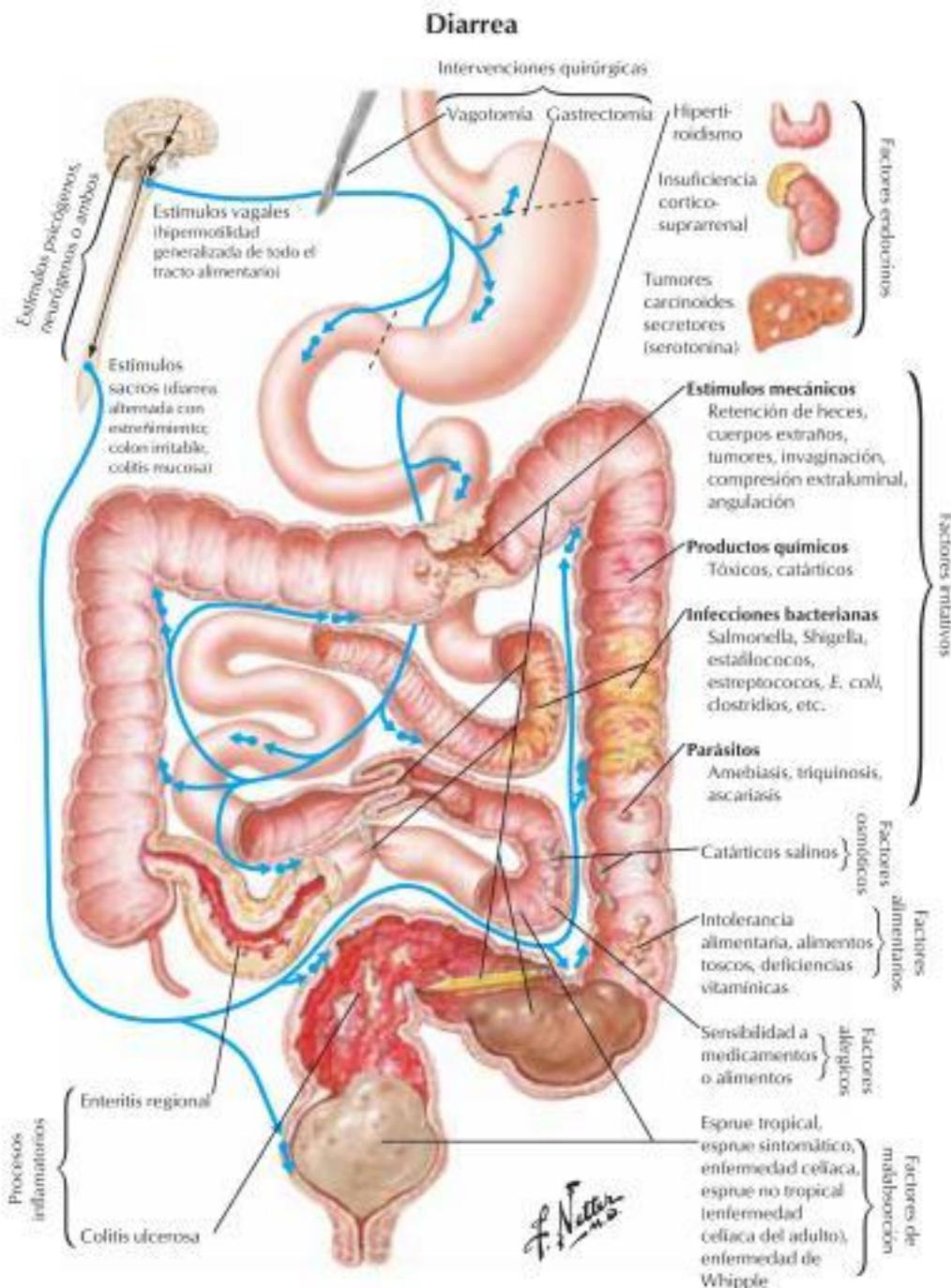


FIGURA 6-11 MOTILIDAD COLÓNICA Y TRATAMIENTO DE LA DIARREA

Los patrones de motilidad en la luz colónica son la peristalsis, que empuja el contenido luminal hacia el recto, y los movimientos que amplían el contacto del contenido luminal con las células epiteliales absorbentes. La prolongación de este contacto facilita la absorción del agua que hay en las heces. Los procesos patológicos que estimulan los patrones de propulsión dan lugar a diarrea, que se define como la eliminación de heces sueltas y acuosas en al menos tres ocasiones cada día. Pueden causar diarrea las infecciones bacterianas o víricas, las reacciones adversas a los alimentos, los parásitos y los trastornos intesti-

nales funcionales. Dado que la diarrea causa deshidratación, su tratamiento incluye la rehidratación con administración de electrolitos (p. ej., caldos, sopas, suplementos de potasio) y la disminución de la motilidad mediante la administración de loperamida, subsalicilato de bismuto o suspensión de caolín pectina. La mayor parte de los cuadros de diarrea se deben a virus, de manera que los antibióticos no suelen ser eficaces. En ocasiones, algunos de los síntomas se pueden aliviar mediante el consumo de té de hojas de fresa o de arándano.

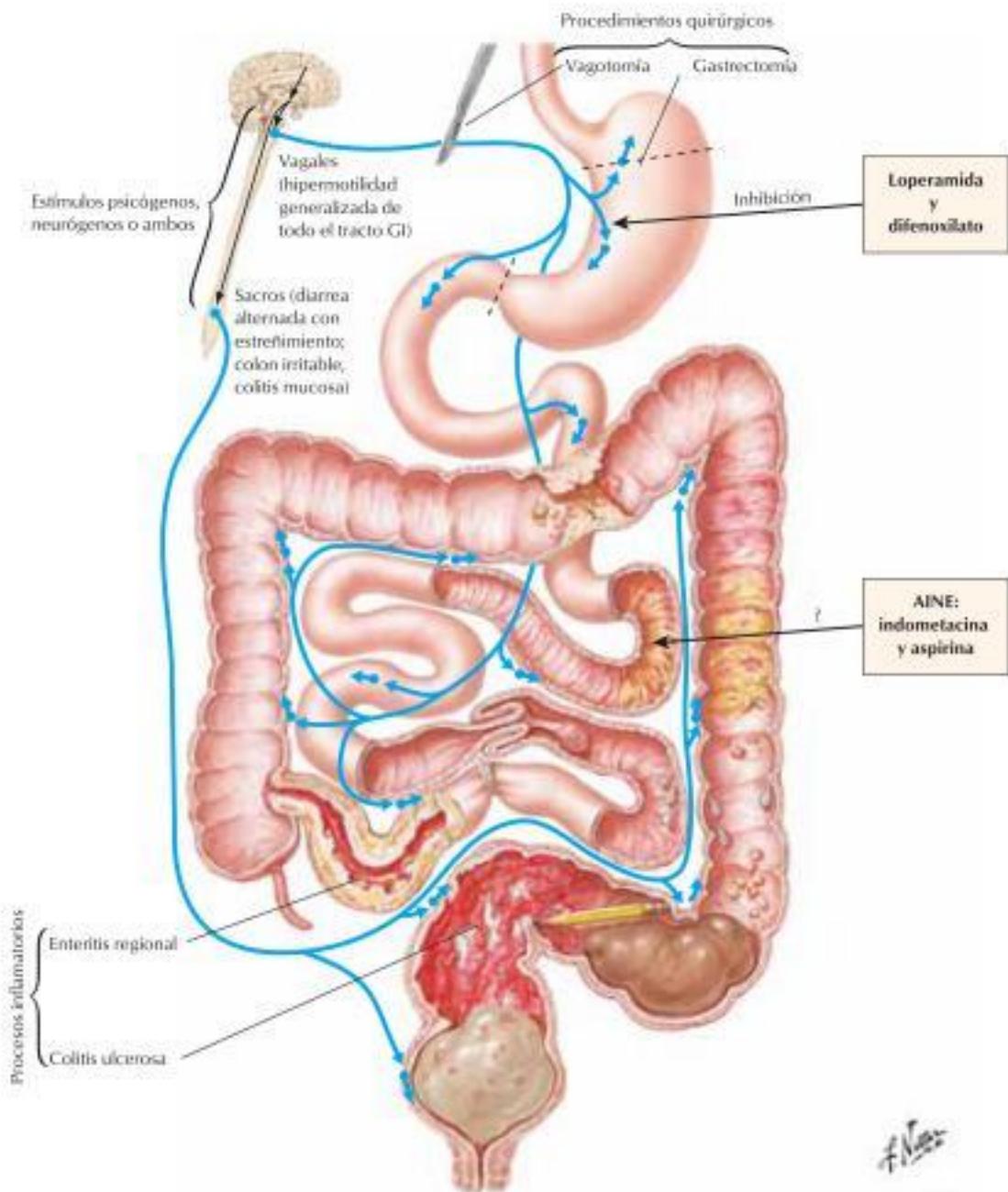


FIGURA 6-12: FÁRMACOS ANTIDIARREICOS Y SUS EFECTOS ADVERSOS

Otros medicamentos antidiarreicos son los que inhiben la motilidad y modifican el transporte de líquidos y electrolitos, como los AINE. La loperamida y el difenoxilato (derivados de la petidina) son dos medicamentos antimotilidad que reducen la peristalsis a través de la activación de los receptores opioides presinápticos en el tracto GI, disminuyendo la liberación de acetilcolina. Sus efectos adversos son mareos, letargo y

calambres en el estómago; el uso de estos medicamentos está contraindicado en los niños. Los AINE como la indometacina y la aspirina parecen aliviar la diarrea al bloquear la ciclooxygenasa-1 (COX-1) e inhibir la síntesis de prostaglandinas. Los efectos adversos más habituales de la aspirina son hemorragia, depresión respiratoria, reacciones de hipersensibilidad, hepatitis (especialmente en los niños) y toxicidad por salicilatos.

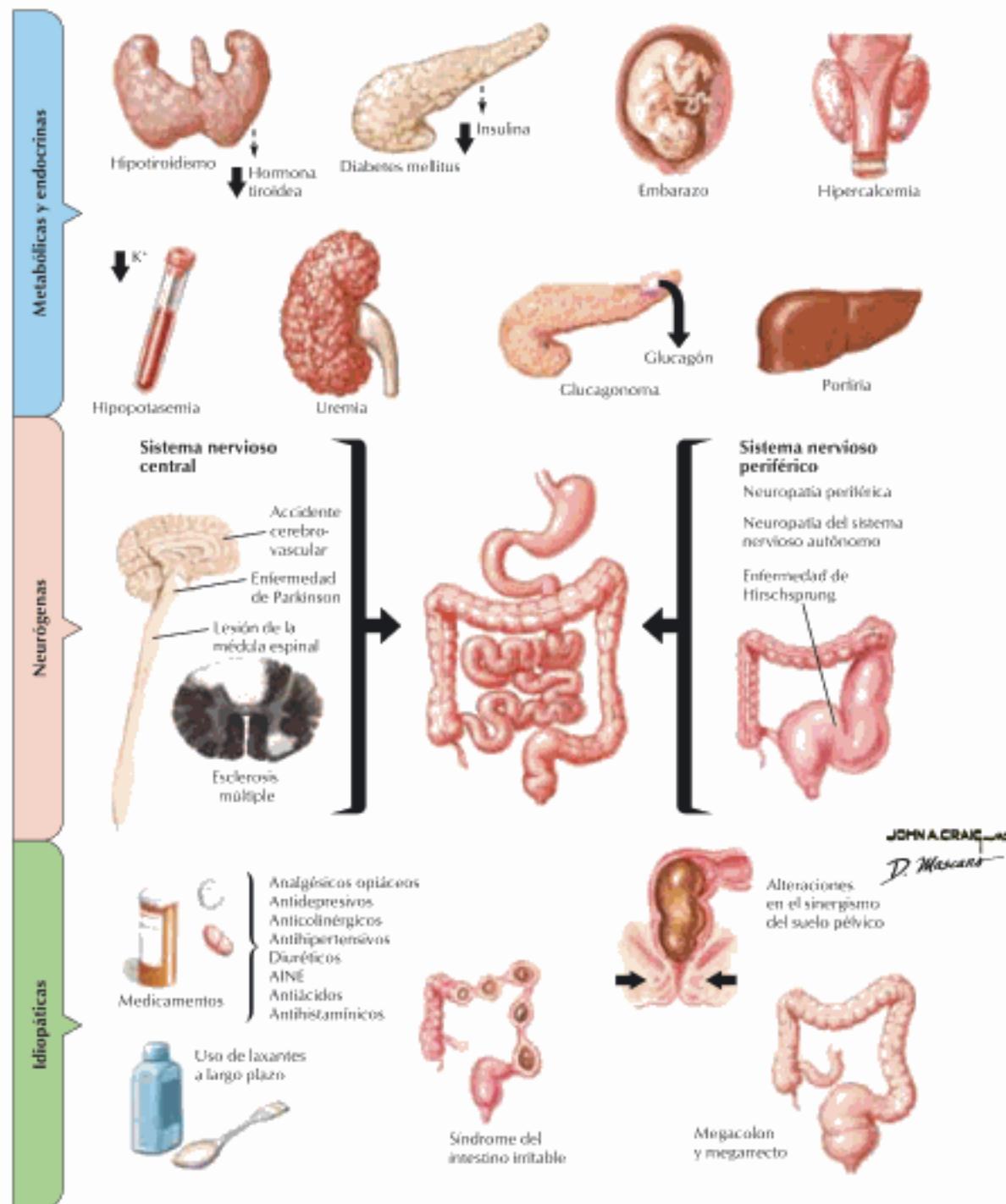


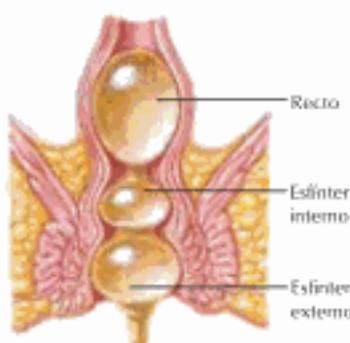
FIGURA 6-13 CAUSAS DEL ESTREÑIMIENTO

© Elsevier. Esta publicación MAGISON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El estreñimiento, uno de los problemas GI más frecuentes en Estados Unidos, se refiere a un cuadro en el que el paciente elimina pequeñas cantidades de heces duras y secas. La defecación tiene lugar con una frecuencia inferior a tres veces semanales. Las mujeres (especialmente las embarazadas) y los ancianos (más de 65 años de edad) sufren estreñimiento con una frecuencia mayor. En condiciones normales, el colon absorbe el agua a medida que lo atraviesa el alimento, con formación de los productos de desecho (las heces propiamente dichas). Las heces se solidifican debido a que se absorbe la mayor parte del agua que contienen. Las heces excesivamente duras y secas se deben a que el colon absorbe una cantidad excesiva de agua, o bien a que las contracciones

musculares del colon son lentas. Los síntomas más habituales son letargo, meteorismo y movimientos intestinales dolorosos. Las causas pueden ser metabólicas y endocrinas, neurológicas (relacionadas con el SNC o con el sistema nervioso periférico [SNP]) e idiopáticas. Entre las causas están la cantidad insuficiente de fibra en la dieta, la hidratación insuficiente, la falta de ejercicio físico, el síndrome del intestino irritable, las modificaciones en la rutina diaria (embarazo, viajes), el envejecimiento, el abuso de laxantes, la ignorancia deliberada de las indicaciones del cuerpo para la realización de la defecación, el accidente cerebrovascular, las enfermedades colónicas y las enfermedades intestinales.

Diagnóstico y tratamiento del estreñimiento

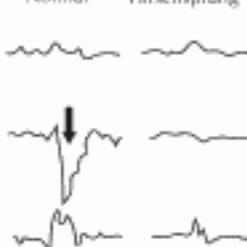


Manometría con una sonda de tres globos introducida en el recto.

Manometría anorrectal

Normal

Enfermedad de Hirschsprung

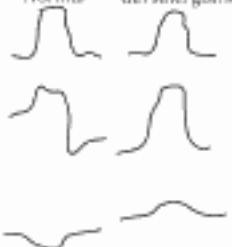


En circunstancias normales, la distensión de la sonda de globo da lugar a una relajación transitoria del esfínter interno.

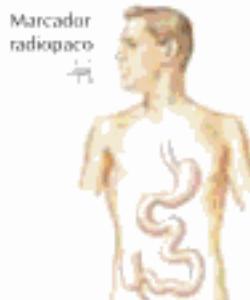
Prueba de expulsión de una sonda de globo

Normal

Pato lógica alteración del sinergismo



La expulsión de la sonda de globo puede causar un incremento en la presión rectal con disminución de la presión basal.



El paciente ingiere un marcador radiopaco y varios días después se realizan radiografías abdominales. El número de marcadores retenidos se utiliza para determinar el tiempo de tránsito colónico.



Introducción de una pasta radiopaca en el recto. La monitorización de la digestión mediante radioscopy ofrece información relativa al ángulo anorrectal, el descenso del suelo pélvico, el rectocele, la invaginación y el prolapse rectal.



Aumento en el consumo de agua



Consumo de 6 a 8 vasos de agua o de zumo de frutas al día



Consumo adecuado de fibra (se puede suplementar con psílio)



Incremento del ejercicio físico

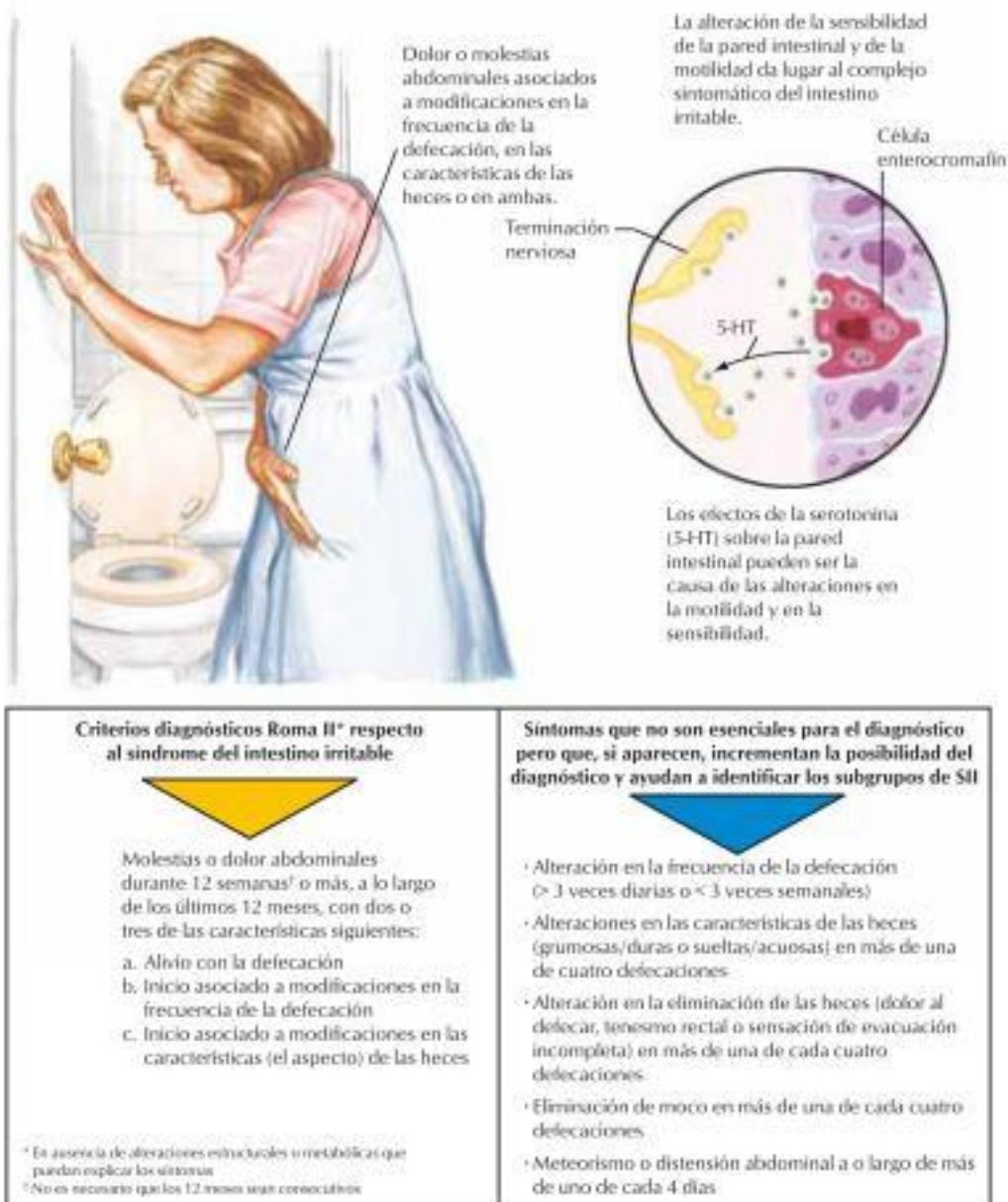
JOHN A. CRAIG

FIGURA 6-14. TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO

Los medicamentos que se utilizan en el tratamiento del estreñimiento son los antiácidos que contienen aluminio y calcio, los antagonistas del calcio (antihipertensivos), los suplementos de hierro, los diuréticos y los antidepresivos. Los laxantes formadores de masa fecal (suplementos nutricionales de fibra) se consideran seguros, pero pueden interferir con la absorción de algunos fármacos. Se toman con agua y dan lugar a la absorción de ésta hacia el intestino, lo que hace que las heces sean más blandas. Los laxantes de tipo estimulante inducen la aparición de contracciones musculares ritmicas en el intestino. Dado que la fenolftaleína, un ingrediente en algunos estimulantes, puede incremen-

tar el riesgo de cáncer, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha propuesto la prohibición de los productos que contienen fenolftaleína y que no requieren receta. Así, en la mayor parte de los laxantes se ha sustituido la fenolftaleína por ingredientes más seguros. Los productos que reblandecen las heces les proporcionan agua, impiden la deshidratación y se utilizan tras el parto y las intervenciones quirúrgicas. Los lubricantes (aceites minerales) aportan aceites a las heces, lo que hace que se desplacen con mayor facilidad a lo largo del intestino. Los laxantes salinos extraen agua hacia el colon, lo que facilita el tránsito de las heces.

Síndrome del intestino irritable



JOHN A. CRAIG, MD
C. Machado, MD
D. Maccaro

FIGURA 6-15 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional que afecta principalmente al intestino y que cursa con sintomatología de calambres abdominales, meteorismo, gases, diarrea y estreñimiento. Otras denominaciones del SII son colon espástico, colitis mucosa, colitis espástica y estómago irritable. El SII se debe a una alteración en la in-

teracción entre los intestinos, el cerebro y el sistema nervioso autónomo (SNA) que altera la motilidad intestinal (la función motora) o la función sensitiva. La suplementación de la dieta con fibra puede aliviar el estreñimiento y la diarrea, pero también puede empeorar el meteorismo y la distensión. La administración de agentes polícarbófilos se pue-

Modelo conceptual (biopsicosocial) del síndrome del intestino irritable

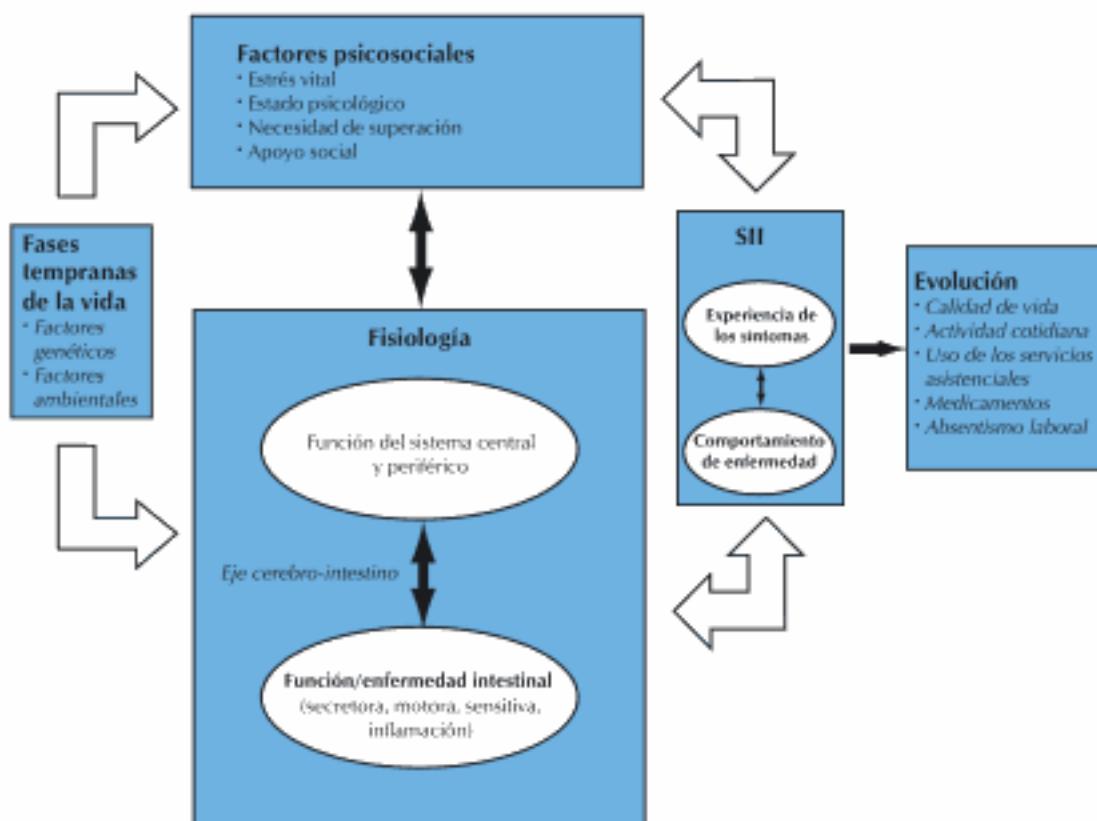


FIGURA 6-15 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE (cont.)

de acompañar de una flatulencia menor que la de agentes con psilio. En este contexto, se están estudiando los antagonistas periféricos de los analgésicos opiáceos (trimebutina y fedotozina), los antagonistas de la serotonina (lögaserod) y los antagonistas muscarínicos (zantílericina). La trimebutina, que presenta una afinidad similar por los recepto-

res opiáceos μ , δ y κ , estimula el tránsito a través del intestino delgado, pero inhibe la motilidad colónica. Los bloqueadores de la serotonina inhiben la motilidad intestinal; los bloqueadores muscarínicos inhiben la motilidad colónica y la secreción GI. La CCK y los antagonistas del calcio también pueden ser de utilidad.

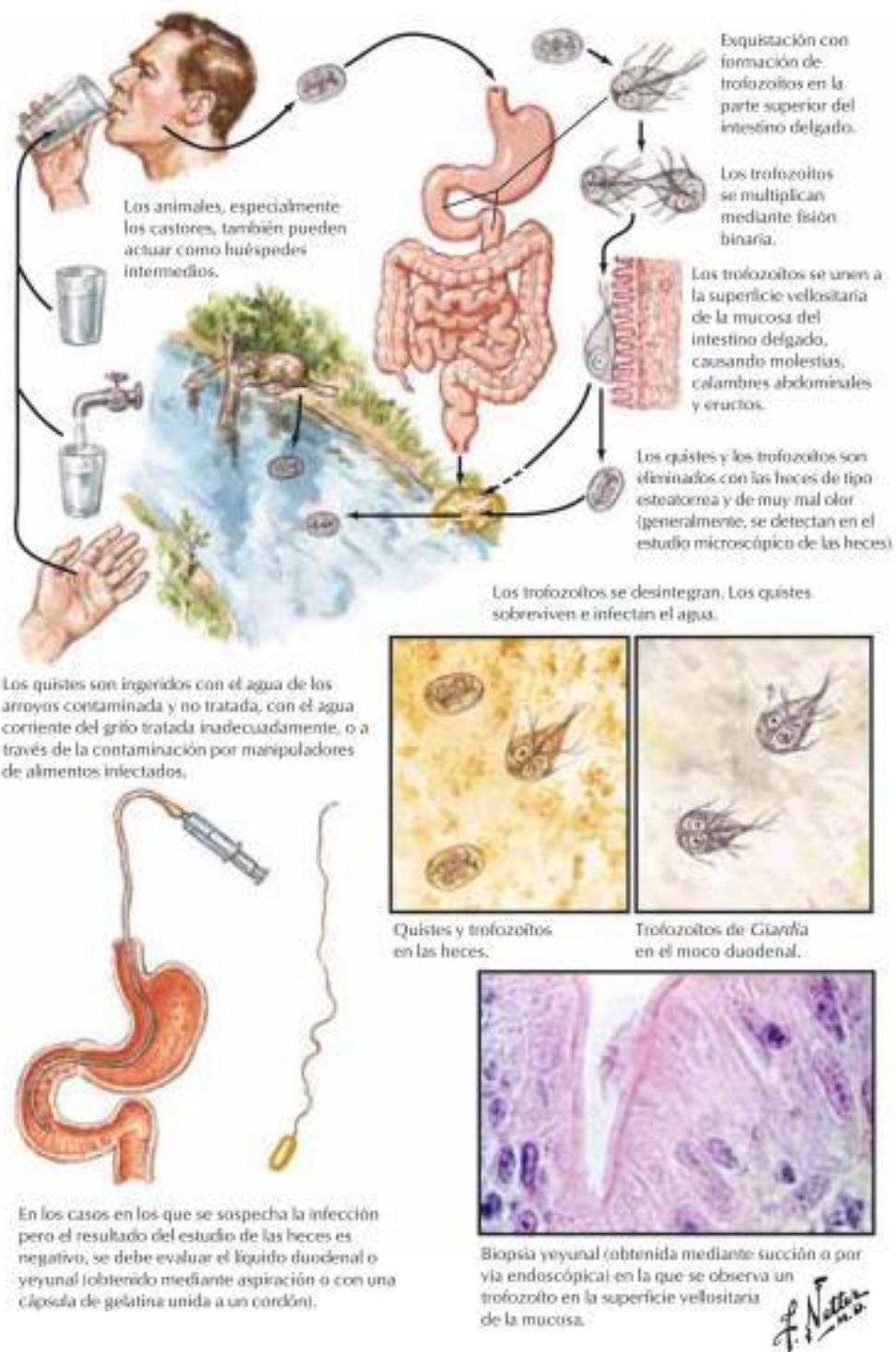


FIGURA 6-16. GIAÐIASIS

La giardiasis es la causa más frecuente de diarrea no bacteriana en América del Norte. La giardiasis humana puede causar diarrea durante la primera semana tras la ingestión de la forma quística, que es la forma en la que el organismo sobrevive en las superficies y que representa el estadio infeccioso del propio organismo. Normalmente, la enfermedad dura entre 1 y 2 semanas, pero los casos de infección crónica pueden tener una duración de meses o años. Los casos crónicos tienen un tratamiento difícil, tanto los que se acompañan de una inmunodeficiencia definida como los que no lo hacen. El mecanismo de la enfermedad es desconocido y en algunos estudios se ha detectado la producción de una toxina por parte del microorganismo, mientras que en otros no se ha podido demostrar la toxina. El metronidazol suele ser muy eficaz para la erradicación de las infecciones. Los fármacos como el albendazol, el metronidazol y la furazolidona se utilizan con frecuencia en el tratamiento de la giardiasis; la paromomicina se puede considerar en el tratamiento de las mujeres embarazadas.

ciencia definida como los que no lo hacen. El mecanismo de la enfermedad es desconocido y en algunos estudios se ha detectado la producción de una toxina por parte del microorganismo, mientras que en otros no se ha podido demostrar la toxina. El metronidazol suele ser muy eficaz para la erradicación de las infecciones. Los fármacos como el albendazol, el metronidazol y la furazolidona se utilizan con frecuencia en el tratamiento de la giardiasis; la paromomicina se puede considerar en el tratamiento de las mujeres embarazadas.

Etiología y patogenia de la infección por *Helicobacter pylori*

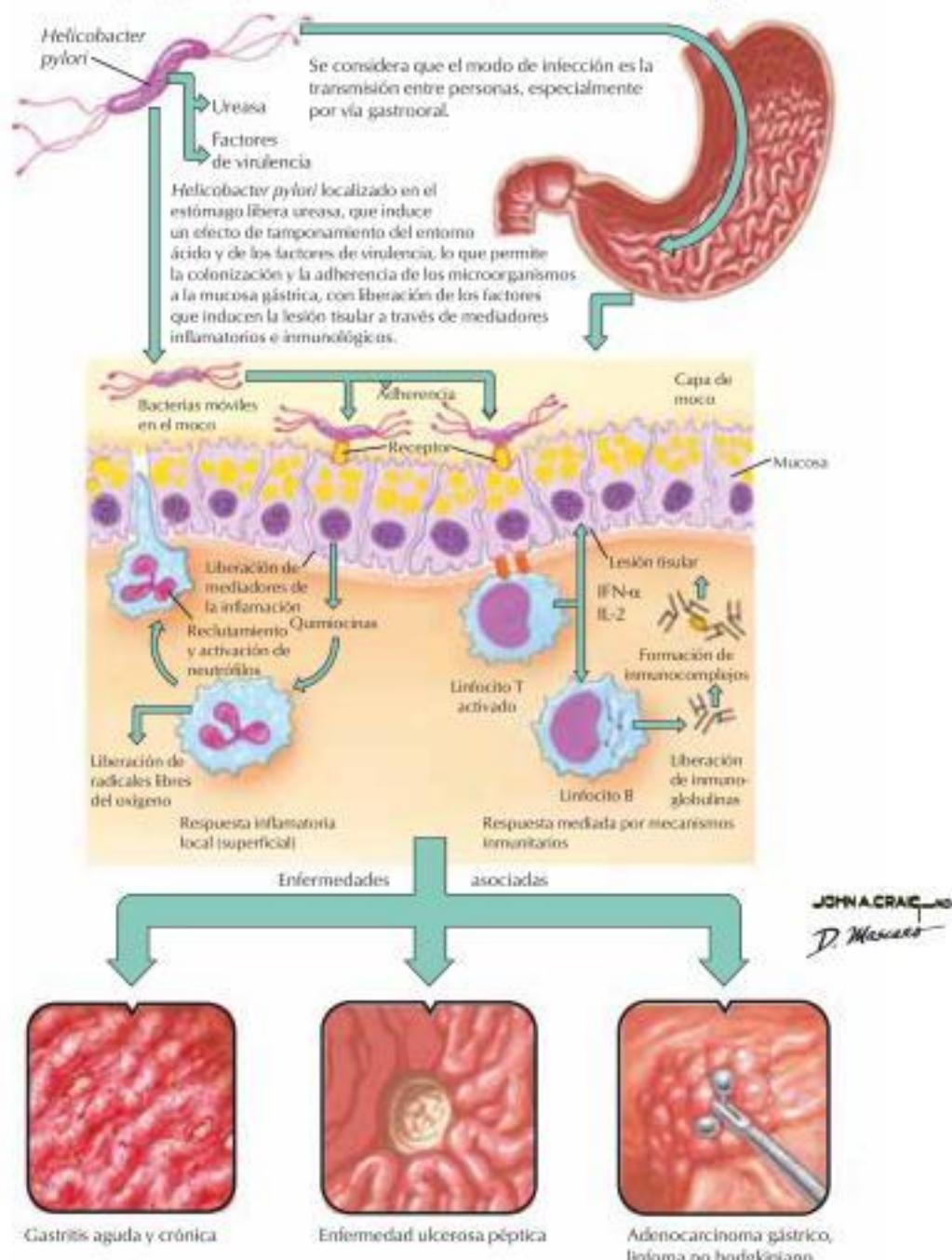
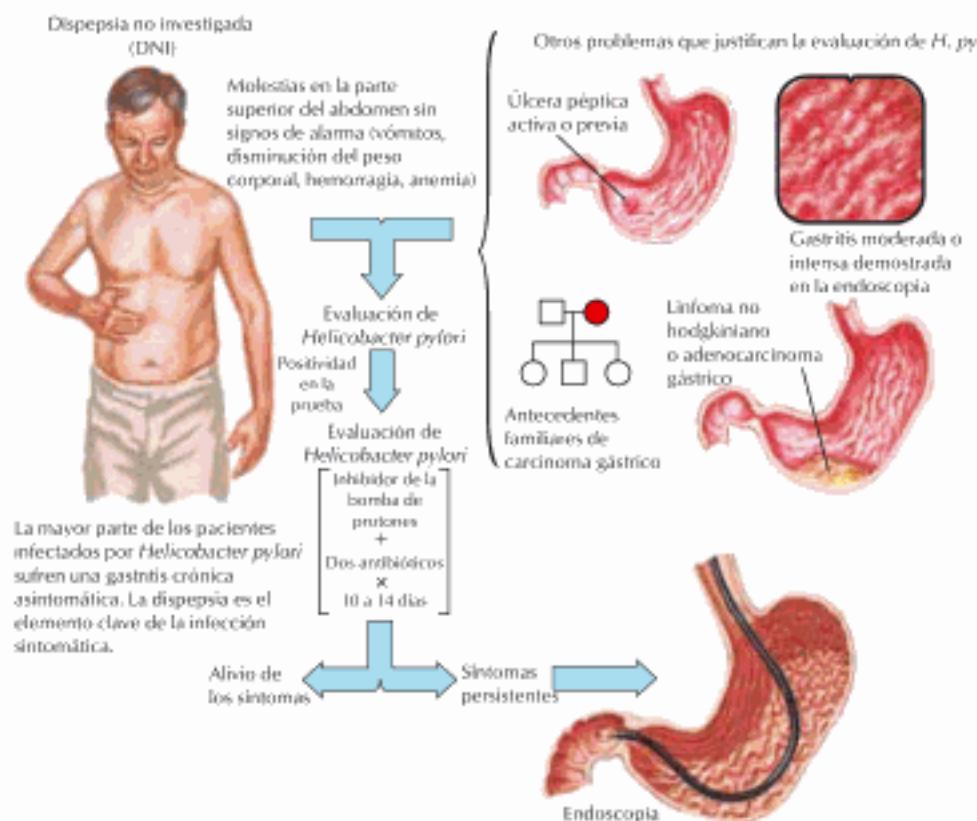
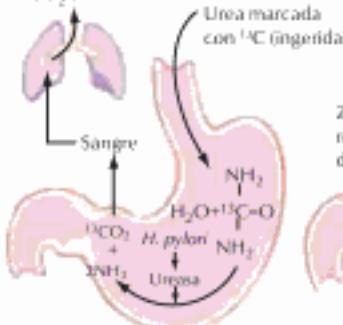


FIGURA 6-17. PANORÁMICA GENERAL DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

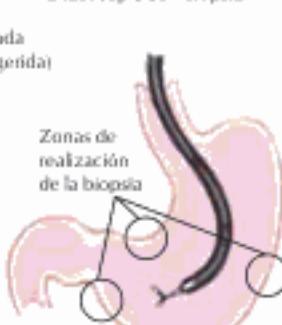
Helicobacter pylori es una bacteria con configuración helicoidal que reside en la capa mucosa del estómago o que permanece adherida al revestimiento epitelial gástrico; causa más del 90% de las úlceras duodenales y hasta el 80% de las úlceras gástricas. Aproximadamente, el 66% de la población mundial sufre infección por *H. pylori*. Este microorganismo causa una gastritis persistente y atrófica en los adultos y los niños. Antes de que *H. pylori* fuera descubierto en 1982, se consideraba que los elementos causales principales de las úlceras eran los alimentos picantes, el ácido, el estrés y diversos elementos del estilo de vida. En la mayor parte de los pacientes se administraba un tratamiento farmacológico a lo largo de toda la vida, con antagonistas de la histamina (antagonistas H₂) e inhibidores de la bomba de protones (IBP); sin embargo, estos medicamentos alivian los síntomas relacionados con la úlcera y con la inflamación de la mucosa gástrica, pero no erradicaban la infección. Cuando se retira la supresión del ácido se produce la recidiva de la mayor parte de las úlceras causadas por *H. pylori*. La infección crónica por *H. pylori* debilita las defensas naturales del revestimiento mucoso gástrico frente al ácido. En el tratamiento de esta infección se utilizan los fármacos que eliminan *H. pylori* (los antibióticos), los medicamentos que neutralizan el ácido gástrico (los antiácidos) y los fármacos que reducen la secreción de ácido por parte del estómago (los bloqueadores H₂ y los IBP).

tamina (antagonistas H₂) e inhibidores de la bomba de protones (IBP); sin embargo, estos medicamentos alivian los síntomas relacionados con la úlcera y con la inflamación de la mucosa gástrica, pero no erradicaban la infección. Cuando se retira la supresión del ácido se produce la recidiva de la mayor parte de las úlceras causadas por *H. pylori*. La infección crónica por *H. pylori* debilita las defensas naturales del revestimiento mucoso gástrico frente al ácido. En el tratamiento de esta infección se utilizan los fármacos que eliminan *H. pylori* (los antibióticos), los medicamentos que neutralizan el ácido gástrico (los antiácidos) y los fármacos que reducen la secreción de ácido por parte del estómago (los bloqueadores H₂ y los IBP).

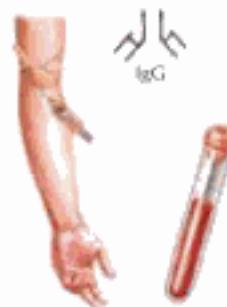
Diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*Evaluación de *Helicobacter pylori*Prueba de la urea con eliminación de $^{13}\text{CO}_2$ en el aliento

El paciente ingiere urea marcada con ^{13}C ; si existe *H. pylori* produce ureasa con aparición de CO_2 marcado que es eliminado hacia la circulación y expulsado mediante la respiración en el aliento (infección activa).

Endoscopia con biopsia



Evaluación serológica (ELISA)



La evaluación serológica (ELISA) detecta la presencia de anticuerpos IgG y demuestra la existencia de una infección actual o anterior, pero no la erradicación.

JOHN A. CRAIG, MD

D. MASCARO

FIGURA 6-18. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Los antibióticos pueden eliminar la infección en la mayor parte de los pacientes, con desaparición de la inflamación mucosa y con una recurrencia mínima de las úlceras. La erradicación de *H. pylori* del estómago es difícil debido a que este microorganismo puede desarrollar resistencia a los antibióticos. Generalmente, los antibióticos se administran simultáneamente a un IIP, a algún compuesto con bismuto o a ambos, que poseen efectos frente a *H. pylori*. El tratamiento de la infección por *H. pylori* consiste en la administración durante 2 semanas de uno o dos antibióticos como amoxicilina, tetraciclina (contraindicada en los niños menores

de 12 años de edad), metronidazol o claritromicina, más ranitidina, citrato de bismuto, subsalicilato de bismuto o un IIP. La supresión de la secreción de ácido por un antagonista H_2 o por un IIP, junto con la administración de los antibióticos, alivia la sintomatología relacionada con la úlcera (p. ej., el dolor abdominal y las náuseas), facilita la curación de la inflamación de la mucosa gástrica y potencia la eficacia de los antibióticos frente a *H. pylori* en la superficie mucosa gástrica. Las combinaciones más habituales son la de un IIP, amoxicilina y claritromicina, o bien la de un IIP, metronidazol, tetraciclina y subsalicilato de bismuto.

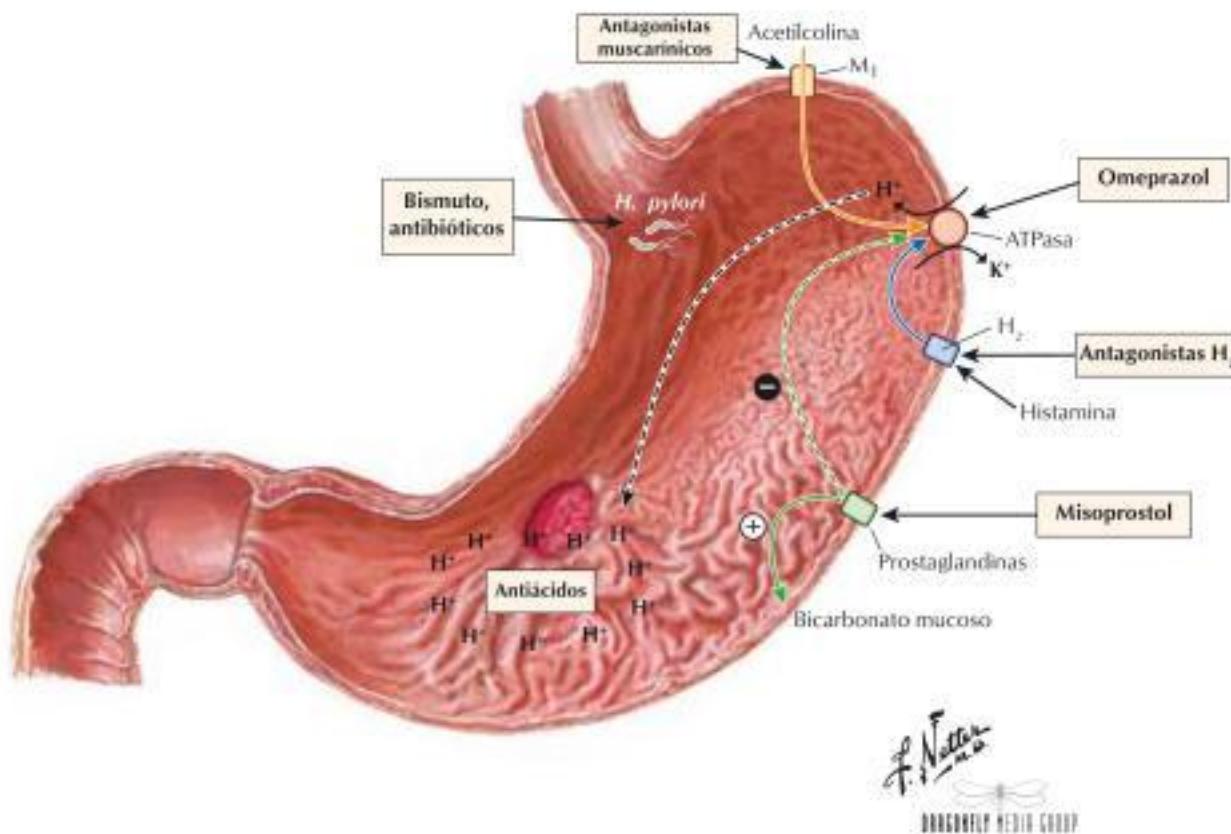


FIGURA 6-19 TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA

Se utilizan con frecuencia antiácidos, IBP, antagonistas H_2 , antagonistas muscarinicos (antagonistas M_1) y misoprostol (un derivado de la prostaglandina E₂). Los IBP (p. ej., omeprazol) se unen de manera irreversible a la bomba H^+K^+ -ATPasa y la inactivan, lo que bloquea la secreción de ácido hasta que se sintetizan más bombas de este tipo. Los antiácidos neutralizan el 90% del ácido gástrico con un pH de 3,3. La histamina estimula la secreción de ácido a través de la activación de los receptores H_2 de manera que los medicamentos que antagonizan los receptores H_2 (p. ej., cimetidina, ranitidina) disminuyen los niveles de ácido. Los efectos adversos más habituales son las reacciones alé-

gicas, la interferencia con la oxidación de fase 1 (sistema del citocromo P-450 hepático) y la impotencia (especialmente con cimetidina). El misoprostol estimula la secreción mucosa, lo que protege a las células epiteliales GI frente a los niveles elevados de ácido. El sucralfato (sucrosa-sulfato-hidróxido aluminico) tiene un carácter citoprotector y estimula la secreción de bicarbonato, moco y prostaglandinas. La acetilcolina activa los receptores M_1 con estimulación de la liberación de ácido; los antagonistas M_1 (p. ej., escopolaminal) anulan este efecto y reducen las concentraciones de ácido en el tracto GI.

Complicaciones del reflujo péptico (esofagitis y estenosis)

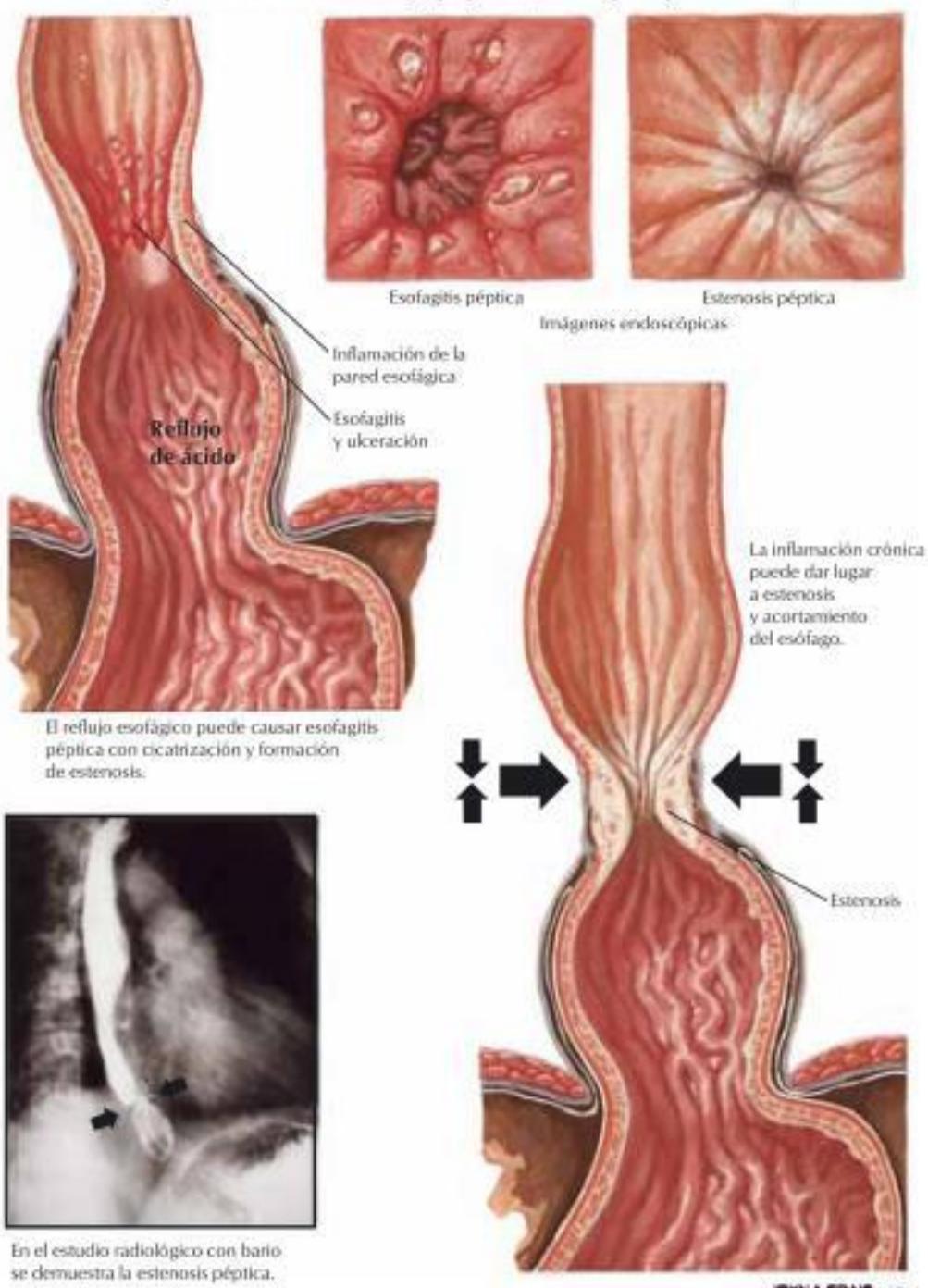


FIGURA 6-20 PANORÁMICA GENERAL DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

En la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el ácido gástrico muestra un retroceso hacia el esófago, un efecto denominado reflujo. El esófago desplaza el alimento ingerido hacia el estómago mediante los movimientos peristálticos. El reflujo tiene lugar cuando la musculatura del esófago no puede evitar el retroceso del ácido. El almidón, las grasas y las proteínas de los alimentos son fragmentados por el ácido clorhídrico y por las enzimas (pepsina). El revestimiento mucoso del estómago lo protege frente al ácido y las enzimas, pero el revestimiento esofágico ofrece una resistencia muy débil frente a estas sustancias. Los síntomas de la ERGE suelen tener una duración breve y son infre-

cuentes, pero la ERGE es una enfermedad crónica en aproximadamente el 20% de los casos. Aparece esofagitis cuando el ácido causa irritación o inflamación, una lesión esofágica intensa y alteraciones de esofagitis erosiva. Los síntomas de ERGE pueden aparecer sin signos de inflamación o de alteraciones esofágicas (enfermedad por reflujo esofágico no erosiva [ERGE-NE]), pero los pacientes presentan algunos síntomas de ERGE (sensación de ardor por detrás del esternón). Las terminaciones nerviosas próximas al revestimiento epitelial quedan expuestas al ácido, lo que induce la aparición de dolor.

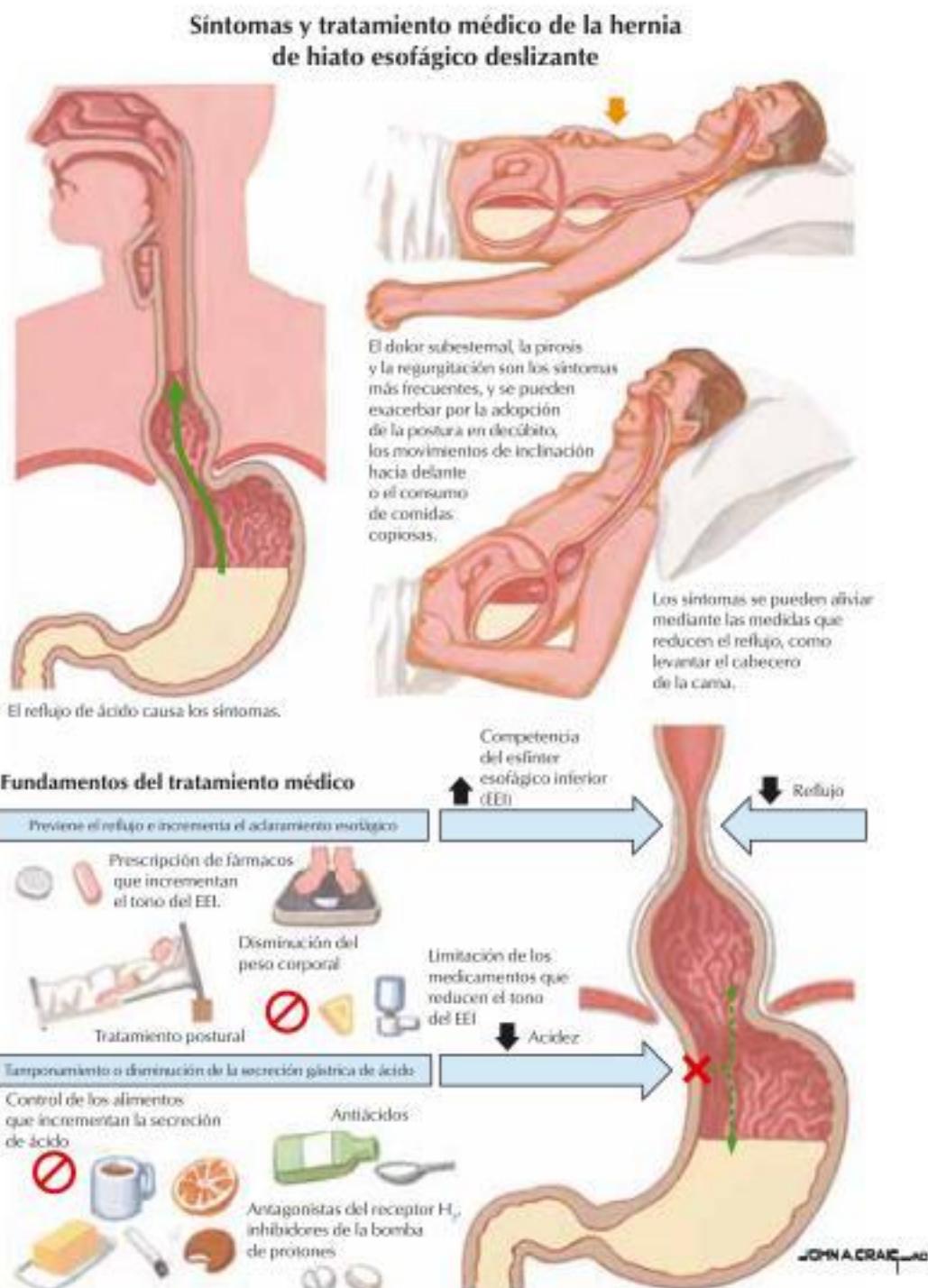


FIGURA 6-21 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Los inhibidores de la bomba de protones reducen el reflujo de ácido a través del bloqueo de la expulsión de iones hidrógeno por parte de las bombas de protones. El fármaco más utilizado es el omeprazol. Los nuevos IIP de administración por vía oral son lansoprazol, esomeprazol y rabeprazol, pero no curan la enfermedad. Incluso en los casos en los que estos medicamentos alivian los síntomas de manera completa, la enfermedad suele recidivar al cabo de meses de la interrupción de la medicación. En las formas crónicas es necesario el tratamiento durante toda la vida. El celecoxib, el rofecoxib y el valdecoxib constituyen el grupo de los inhibidores de la ciclocixigenasa-2 (COX-2) y reducen la

inflamación y el dolor de la misma manera que la aspirina y el ibuprofeno. Sin embargo, a diferencia de la aspirina, estos fármacos bloquean la actividad de la enzima COX-2, lo que altera la actividad de la enzima COX-1. Este efecto es importante debido a que la enzima COX-1 tiene un carácter constitutivo (expresión genética invariable con independencia de las condiciones moleculares), mientras que la enzima COX-2 es inducible (expresión variable y dependiente de las condiciones moleculares, como la inflamación o la infección). Se espera que estos bloqueadores COX-2 causen menos úlceras pépticas y disminuyan la incidencia de hemorragia, en comparación con la aspirina.

Pancreatitis aguda

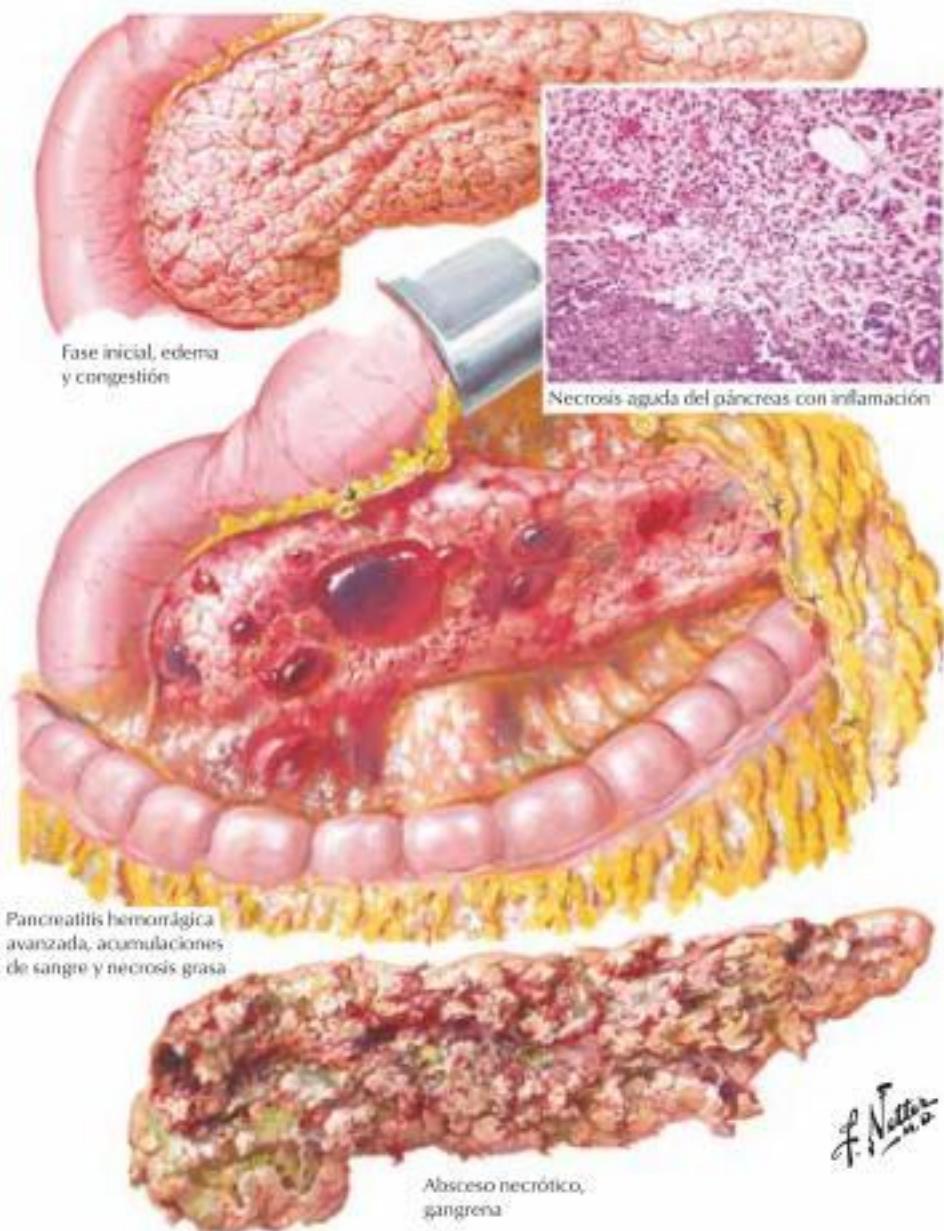
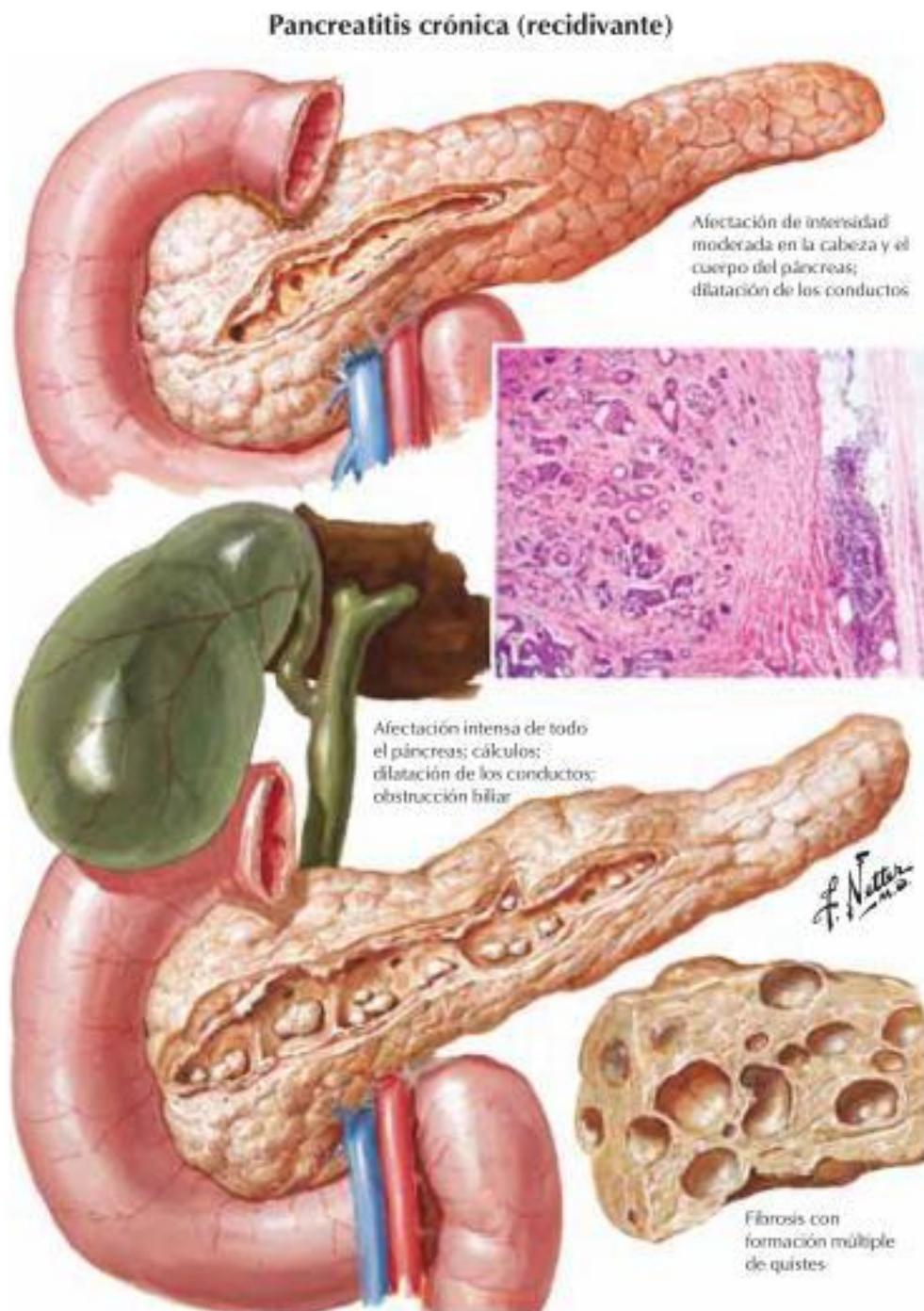


FIGURA 6-22 TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS

La pancreatitis es una inflamación aguda o crónica del páncreas, un órgano que segregá enzimas digestivas hacia el intestino delgado (para la digestión de las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono) y que segregá insulina y glucagón hacia la sangre (hormonas que intervienen en la regulación de la glucosa). La pancreatitis aguda es un cuadro de ca-

rácter súbito y breve causado por la presencia de cálculos biliares o por el consumo excesivo de alcohol. Son frecuentes la disnea y la hipoxia. El tratamiento de la pancreatitis aguda incluye la administración del fluidoterapia por vía intravenosa (i.v.), oxígeno o antibióticos (p. ej., imipenem-cilastatina), y la cirugía. La pancreatitis crónica, que puede apare-

**FIGURA 6-22 TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS (cont.)**

cer en los casos en los que se mantiene la lesión pancreática, se debe al efecto de las enzimas digestivas que atacan y destruyen el tejido pancreático. El abuso prolongado de alcohol es una causa frecuente, pero la forma crónica puede aparecer después de tan sólo un episodio agudo, especialmente si el paciente presenta alteraciones en los conductos

pancreáticos, fibrosis quística, hipercalcemia o hiperlipemia. El tratamiento de la pancreatitis crónica consiste en el uso de fármacos antiinflamatorios, el consumo de una dieta con contenido elevado en hidratos de carbono y con contenido bajo en grasas, así como la administración de suplementos de enzimas pancreáticas de tipo proteasa.

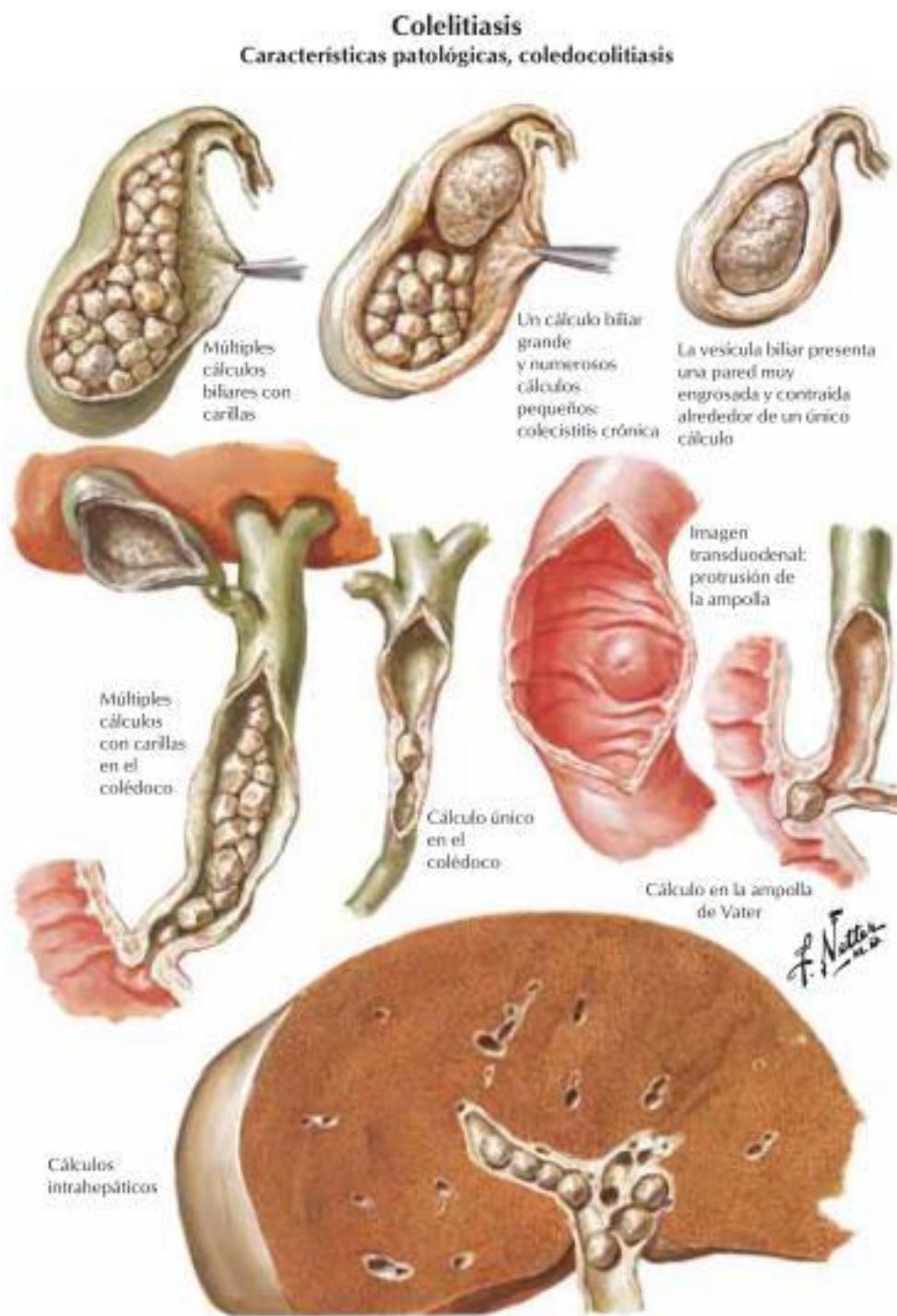
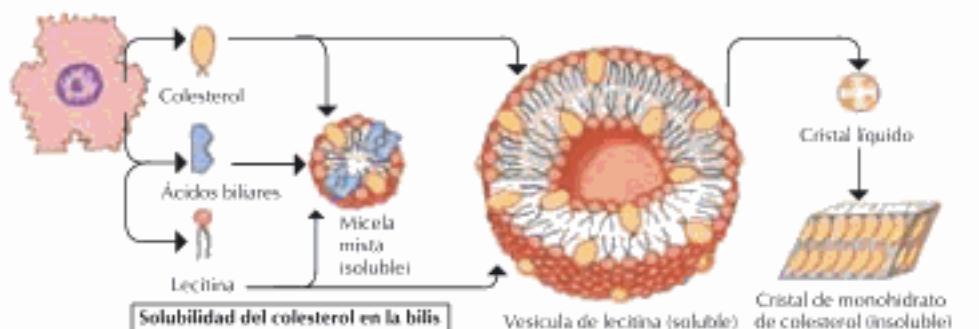


FIGURA 6-23. CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DE LOS CÁLCULOS BILIARES

Los cálculos biliares se desarrollan en el interior de la vesícula biliar a partir de cristales de colesterol o de bilirrubina. Los cálculos pueden tener un tamaño demasiado pequeño como para visualizarse a simple vista (barro biliar) o bien —en el otro extremo— pueden alcanzar el tamaño de una pelota de golf. Puede haber entre uno y varios cientos de cálculos. La presencia de cálculos biliares se denomina colelitiasis. La obstrucción del conducto quístico (que conecta la vesícula biliar con el colédoco) debida a cálculos biliares causa dolor (cólico biliar), infección e inflamación (colecititis). Los cálculos biliares afectan al 10-15% de la población estadounidense, aunque solamente el 1-3% de estos pacientes presentan

síntomas en el transcurso de un año concreto. Las mujeres, especialmente durante el embarazo, muestran un aumento en el riesgo debido a que los estrógenos estimulan la extracción de colesterol de la sangre por parte del hígado, con direccionamiento de éste hacia la bilis. La supresión de las comidas grasas y las estrategias terapéuticas no quirúrgicas solamente se aplican en situaciones especiales (en los pacientes con alguna otra enfermedad médica que impide el tratamiento quirúrgico, y también en pacientes con cálculos de colesterol). Los cálculos biliares suelen recidivar tras las intervenciones terapéuticas no quirúrgicas.

Patogenia de los cálculos biliares



La solubilidad del colesterol en la bilis depende de la incorporación del colesterol en las micelas de ácidos biliares-lecitina y en las vesículas de lecitina. Cuando la bilis queda saturada por colesterol, las vesículas se fusionan formando liposomas o cristales líquidos, a partir de los cuales presentan nucleación los cristales de monohidrato de colesterol.

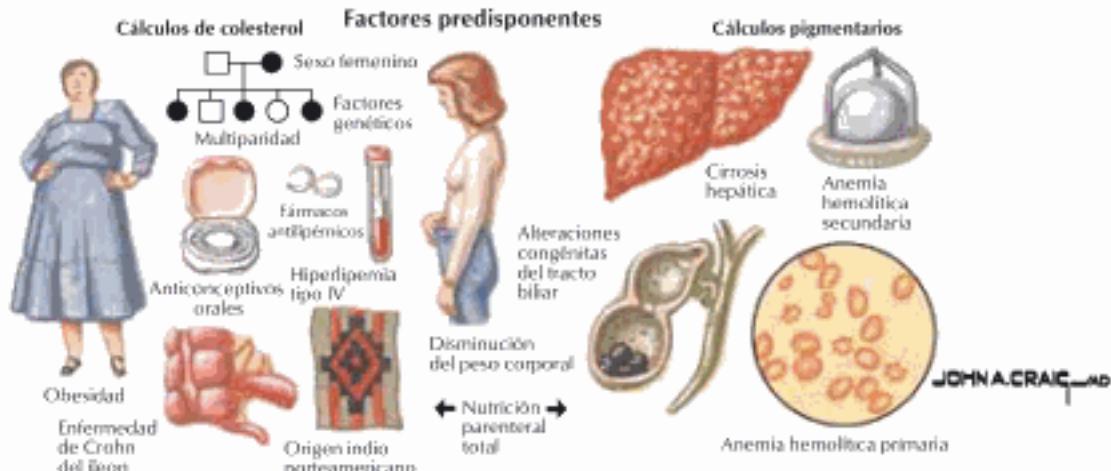
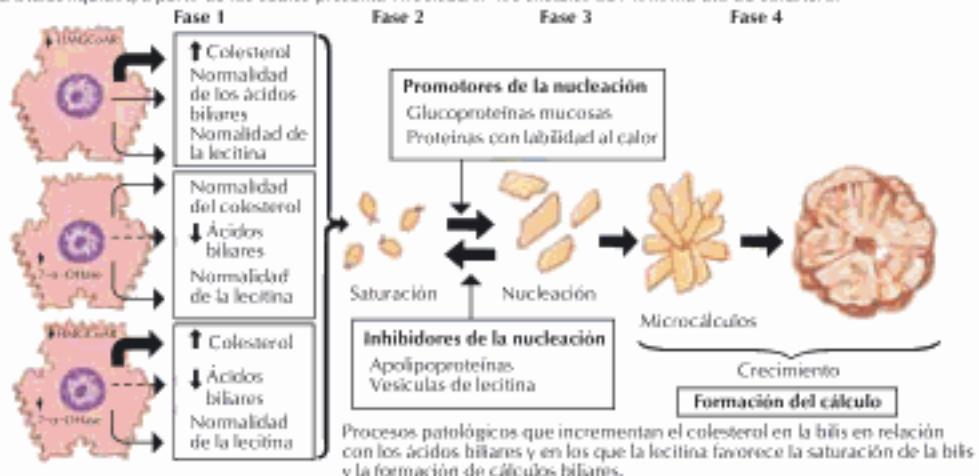


FIGURA 6-24 PATOGENIA Y TRATAMIENTO DE LOS CÁLCULOS BILIARES

El uso de fármacos sintetizados a partir de ácidos biliares para la disolución de los cálculos biliares se denomina *tratamiento de disolución oral*. El ursodiol y el quenodiol actúan mejor frente a los cálculos de colesterol de tamaño pequeño. Pueden ser necesarios meses de tratamiento antes de la disolución de los cálculos. Ambos medicamentos causan una diarrea leve, y el quenodiol puede incrementar las concentraciones sanguíneas de colesterol y la actividad de las transaminasas, que son enzimas hepáticas. El *tratamiento de disolución por contacto* es un procedimiento experimental que implica la inyección directa del fármaco en la vesícula biliar para la disolución de los cálculos. El medi-

camento metil-terbutil éter puede disolver algunos cálculos en el transcurso de 1-3 días, pero se debe utilizar con prudencia debido a que es un anestésico inflamable y tóxico. La *litotricia extracorpórea con ondas de choque (LEOC)* es un tratamiento que consiste en la aplicación de ondas de choque para la desintegración de los cálculos en fragmentos de tamaño muy pequeño que pueden eliminarse a través de los conductos biliares sin causar su obstrucción. Los episodios de cólico biliar (con dolor intenso) son frecuentes después del tratamiento; se desconoce la tasa de buenos resultados con la LEOC.

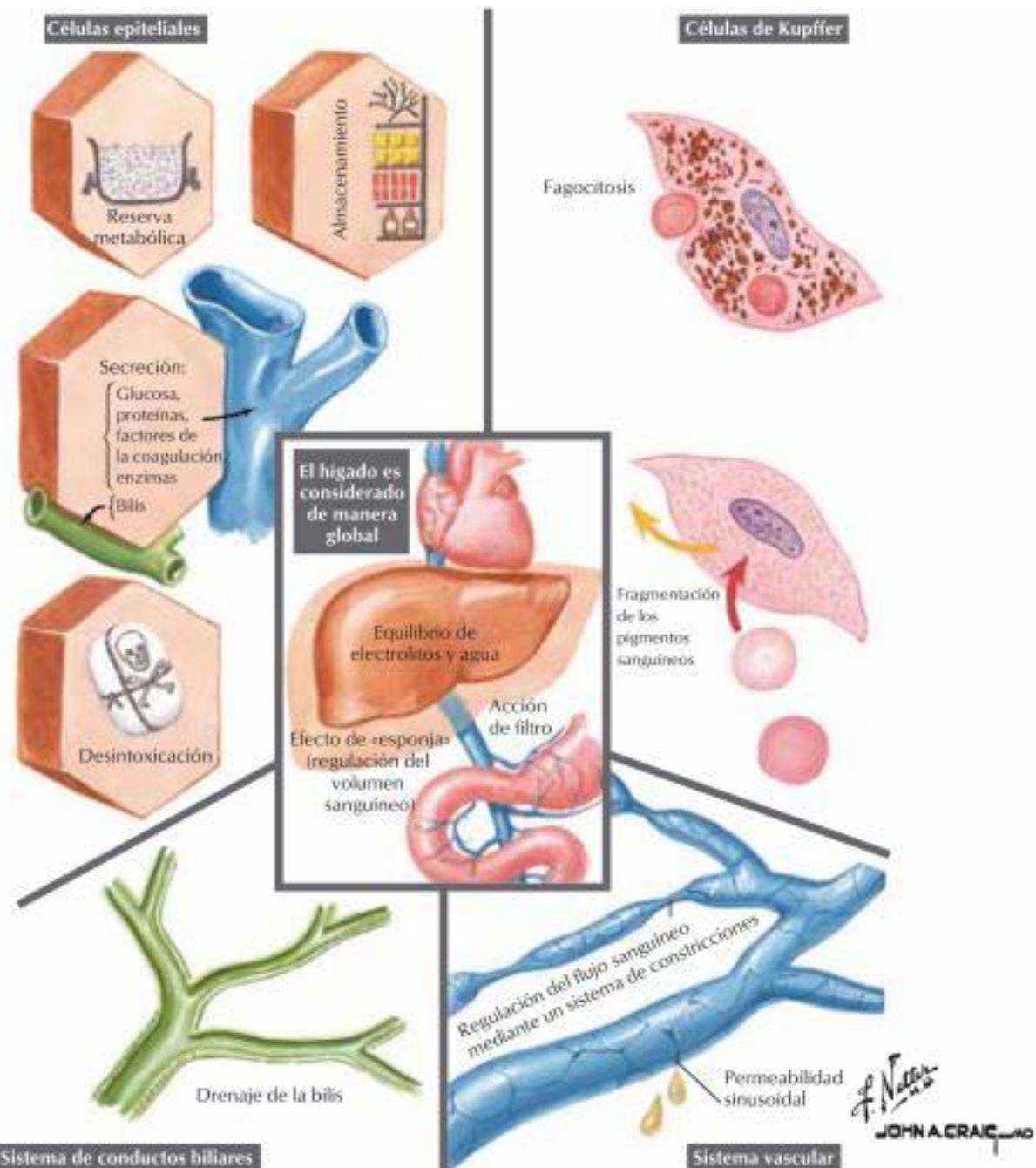


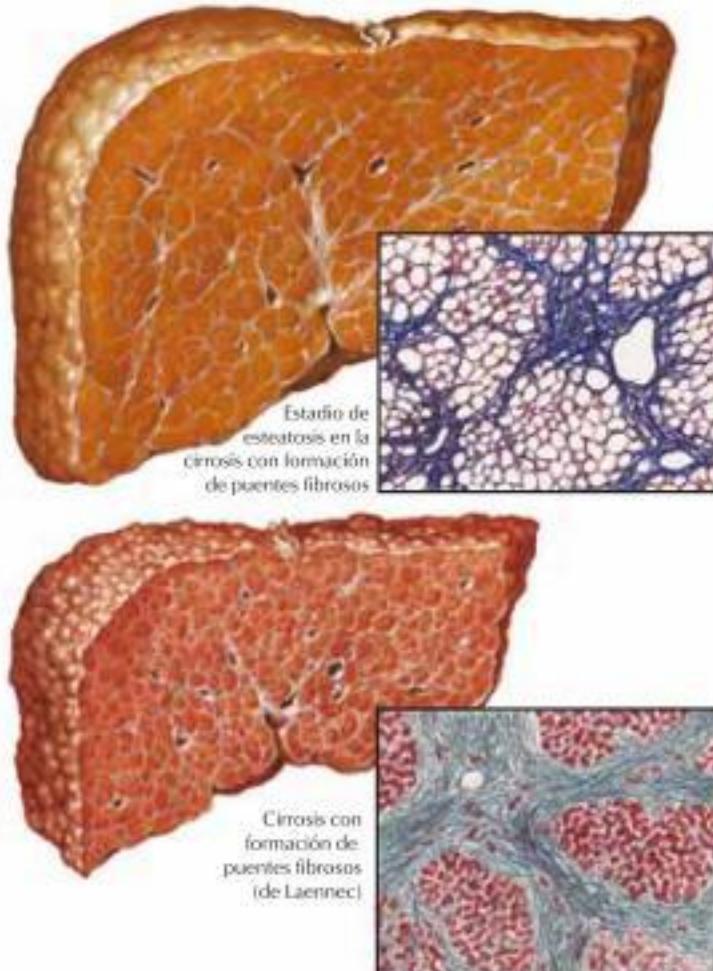
FIGURA 6-25. FUNCIÓN HEPÁTICA

El hígado produce, regula, almacena y segregá diversas sustancias utilizadas por el sistema GI entre las cuales está la bilis, que constituye el principal producto químico digestivo sintetizado. Durante la ingestión de una comida, los hepatocitos segregan bilis que se desplaza a través del sistema de conductos hepáticos hasta el intestino delgado, donde actúa fragmentando las moléculas de los compuestos grasos. Entre las comidas, la bilis se almacena en la vesícula biliar. Por otra parte, la bilis actúa como un sistema de eliminación de las toxinas extraídas de la sangre por el hígado. El hígado desempeña una función importante en la regulación de la glucosa en la sangre; además, también sintetiza, disuel-

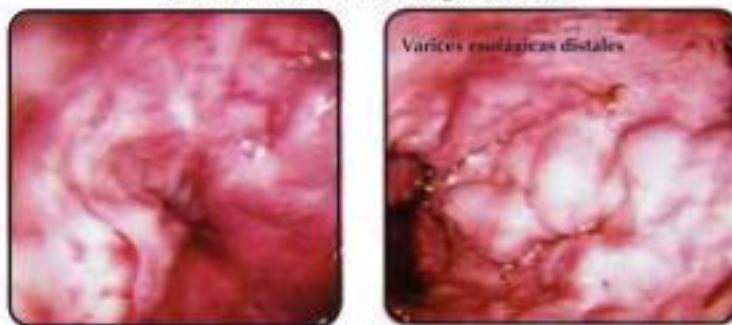
ve y almacena aminoácidos, proteínas y grasas, y es el órgano de almacenamiento de varias vitaminas importantes (B_{12} y A). Además, el hígado elimina los desechos celulares y descompone las sustancias tóxicas como el alcohol, cuyos productos se eliminan a través de la bilis. Debido a que el hígado elimina las toxinas, los hepatocitos se disponen de manera que presentan un contacto óptimo con los sinusoides (que van hacia los vasos sanguíneos y que proceden de éstos) y con los conductos biliares. El hígado es un órgano de características únicas en el sentido de que puede regenerarse, aunque esta capacidad puede quedar sobrepasada en los casos en los que sufre una lesión intensa.

Hidden page

Cirrosis con formación de puentes fibrosos (cirrosis septal)



Aspecto endoscópico de las varices esofágicas con evidencia de hemorragia reciente



Cortesía de Roshan Shrestha

FIGURA 6-27 CIRROSIS

En la cirrosis aparecen nódulos diseminados en todo el hígado, en combinación con una fibrosis que distorsiona la arquitectura hepática normal, con interferencia del flujo de sangre que atraviesa el órgano. La cirrosis también puede impedir que el hígado lleve a cabo sus funciones bioquímicas. La causa más frecuente es la hepatopatía alcohólica. Otras causas son las hepatitis víricas B, C y D; la hepatitis autoinmune crónica; las enfermedades metabólicas hereditarias (hemocromatosis, enfermedad de Wilson); las enfermedades de los conductos biliares; la insuficiencia cardíaca congestiva; las infecciones parasitarias (esquistosomiasis) y la exposición prolongada a tóxicos o fármacos. La

cirrosis es un problema irreversible, pero el tratamiento de la hepatopatía subyacente puede retrasar su progresión. La interrupción del consumo de alcohol detiene la progresión de la cirrosis. La interrupción de la administración de un fármaco hepatotóxico y la eliminación de un tóxico ambiental también detienen la progresión de la enfermedad. Para el tratamiento de las hepatitis víricas B y C se utiliza interferón; en el tratamiento de la hepatitis autoinmune se administran prednisona y azatioprina. Los fármacos como el ursodiol pueden ser útiles en la cirrosis biliar primaria.

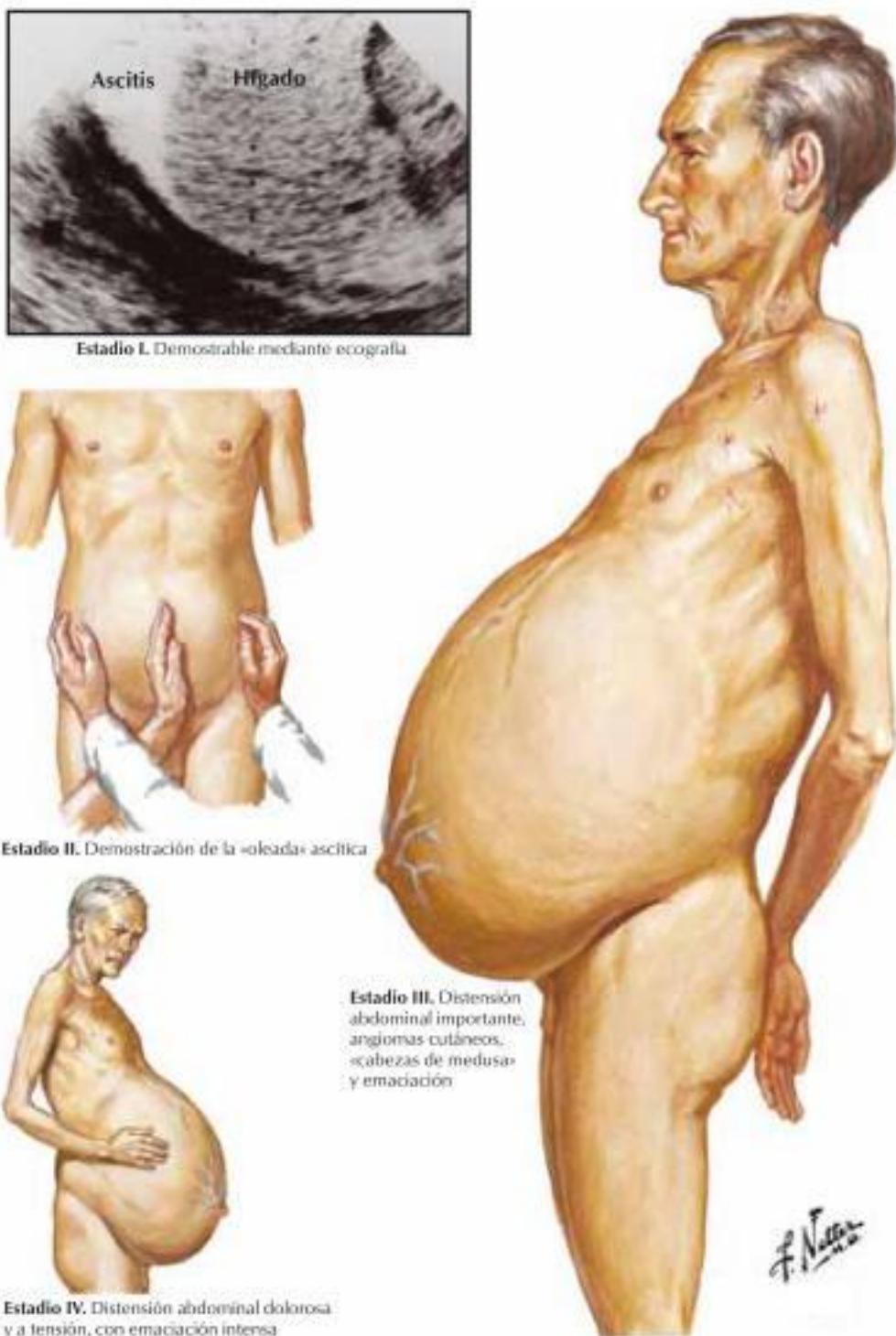


FIGURA 6-28. Ascitis.

La ascitis es la acumulación patológica de líquido en el interior de la cavidad abdominal y puede deberse a un elevado número de causas (cáncer y enfermedades renales, cardíacas y pancreáticas), aunque lo más frecuente es que se deba a una hepatopatía. El trastorno subyacente debe ser tratado (p. ej., mediante reposo en cama para mejorar la función del ri-

nón, y mediante la disminución del consumo de sodio y de líquidos para reducir el volumen sanguíneo). Entre los diuréticos utilizados frente a la ascitis están los que retienen potasio, como la espironolactona, la amilorida y el triamtereno. La espironolactona bloquea los receptores de la aldosterona que hay en los túbulos colectores renales, interrumpiendo así

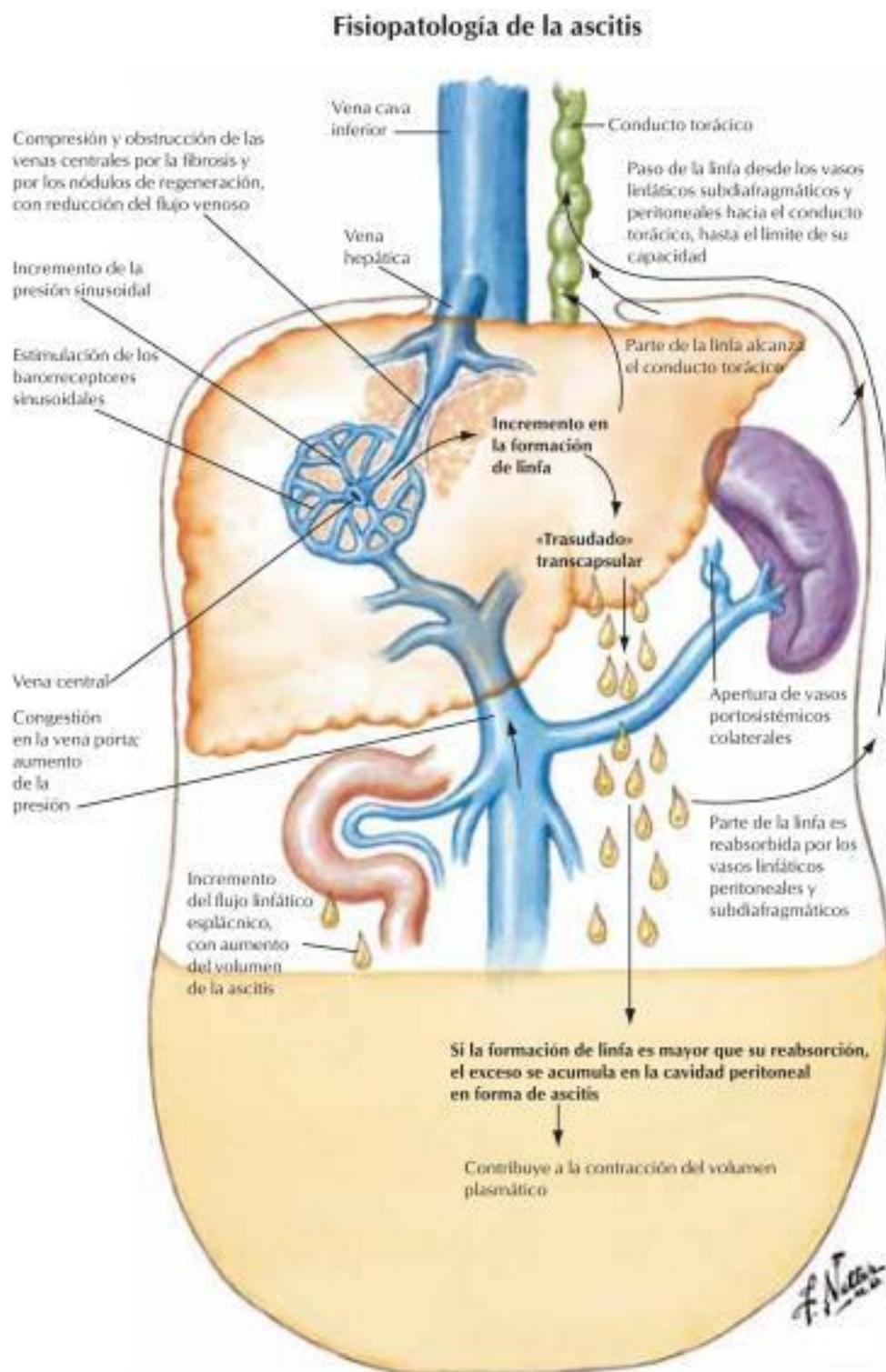


FIGURA 6-28 Ascitis (cont.)

la reabsorción de sodio y la eliminación de potasio inducidas por la aldosterona. El triamtereno y la amilorida antagonizan de manera indirecta los efectos de la aldosterona al bloquear los canales para el calcio e impedir la reabsorción de sodio. Se pueden utilizar diuréticos más potentes, los

diuréticos de asa (p. ej., bumetanida, furosemida, torasemida) y las tiazidas (p. ej., las hidroclorotiazidas) en los casos en los que los fármacos que retienen potasio son ineficaces; sin embargo, estos diuréticos pueden causar hipopotasemia, hipovolemia (y shock) e hiperuricemia (y gota).

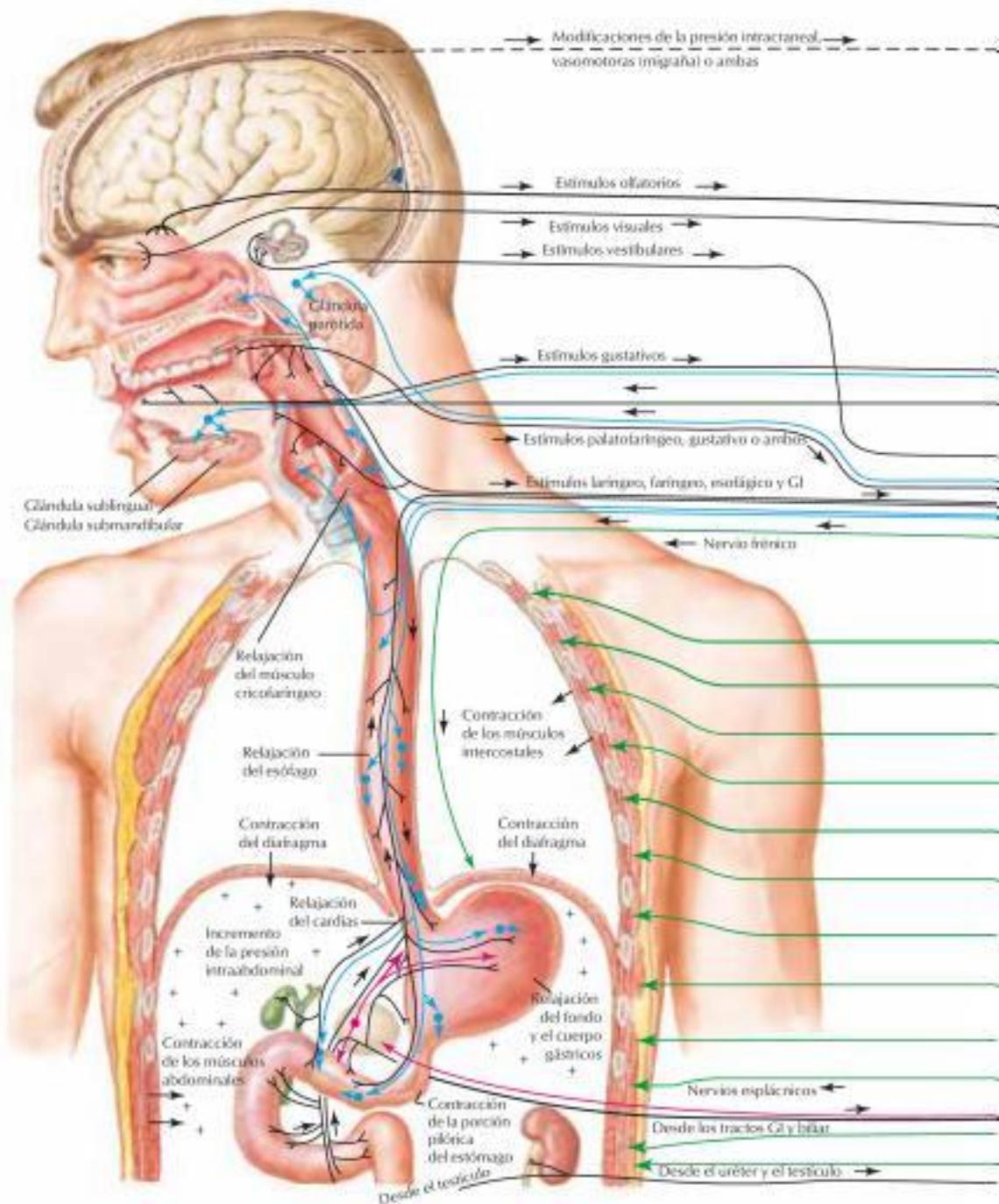


FIGURA 6-29 FISIOLOGÍA DEL VÓMITO

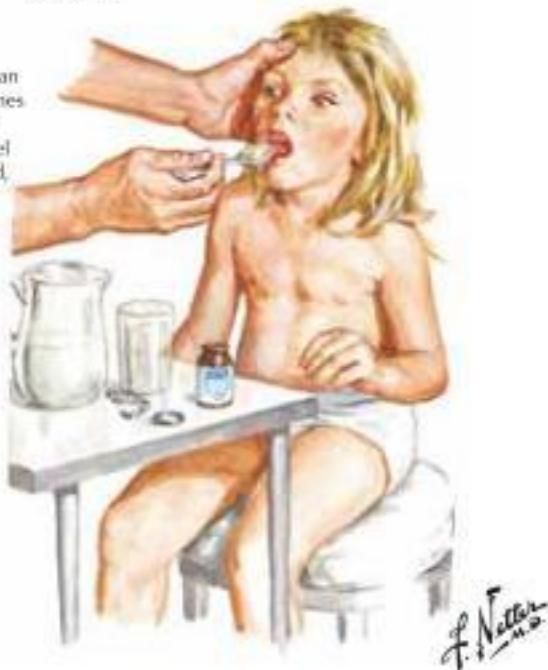
El vómito consiste en la expulsión a través de la boca de alimento no digerido. Las náuseas suelen anteceder al vómito y son la sensación de necesidad de vomitar. El vómito está inducido por alergia, diversos alimentos, fármacos utilizados frente al cáncer (p. ej., cisplatino), hepatitis, estrés y embarazo. La regulación neural central del vómito se localiza

en el bulbo raquídeo. La zona desencadenante quimiorreceptora (ZDQ), localizada en el área postrema del suelo del cuarto ventrículo, muestra una gran sensibilidad a los productos químicos. En la ZDQ, la barrera hematoencefálica está poco desarrollada, lo que hace que esta zona quede expuesta fácilmente a las sustancias que hay en la circula-

Hidden page

Vómitos

Los vómitos inducidos por el jarabe emetizante de ipecacuana se recomiendan en ocasiones en los casos de intoxicaciones pediátricas, para su administración en el domicilio pero siempre en consulta con el centro de intoxicaciones. En la actualidad, ya no desempeña ningún papel en el tratamiento hospitalario de los cuadros de intoxicaciones.



Receptores, neurotransmisores y fármacos implicados en los vómitos

Estructuras	Receptores	Agonistas	Antagonistas
Área postrema	D ₂	Apomorfina Levodopa	Fármacos antidopamínergicos
ZDQ			
Núcleos vestibulares	M, H ₁	Colinomiméticos	Dimenhidrínato
Núcleo del tracto solitario		Histamina	Atropina
Centro del vómito	M	Colinomiméticos (p. ej., fisostigmina)	Atropina
Terminaciones nerviosas sensitivas vagales	5-HT ₃	Serotonina	Ondansetrón Granisetrón

FIGURA 6-30 ANTIEMÉTICOS

Hay varias clases de fármacos antieméticos. Los antagonistas H₁ (p. ej., dimenhidrínato, ciclizinas, difenhidramina, hidroxizina) bloquean los receptores H₁, localizados en el mesencéfalo, con alivio de los vómitos inducidos por la histamina. La mayor parte de los bloqueadores H₁ inducen efectos anticolinérgicos adicionales y entre sus efectos adversos están el letargo y la disminución de la coordinación. Los nuevos antagonistas de la histamina no son útiles debido a que no atraviesan la barrera hematoencefálica. Los antagonistas de la dopamina (p. ej., metoclopramida) se suelen utilizar como antipsicóticos, aunque también

pueden suprimir los vómitos al bloquear los receptores D₂ localizados en el área postrema y en la ZDQ. Las benzodiazepinas (p. ej., diazepam, lorazepam) son útiles frente a las náuseas y vómitos administradas antes de la quimioterapia frente al cáncer; también se utilizan en los trastornos vestibulares (vértigo, mareos, nistagmo). Además, se han utilizado antagonistas de los receptores muscarinicos (actualmente se comercializa escopolamina). Estos medicamentos alivian los vómitos al bloquear los receptores M₁ localizados en los núcleos vestibulares.

Hidden page

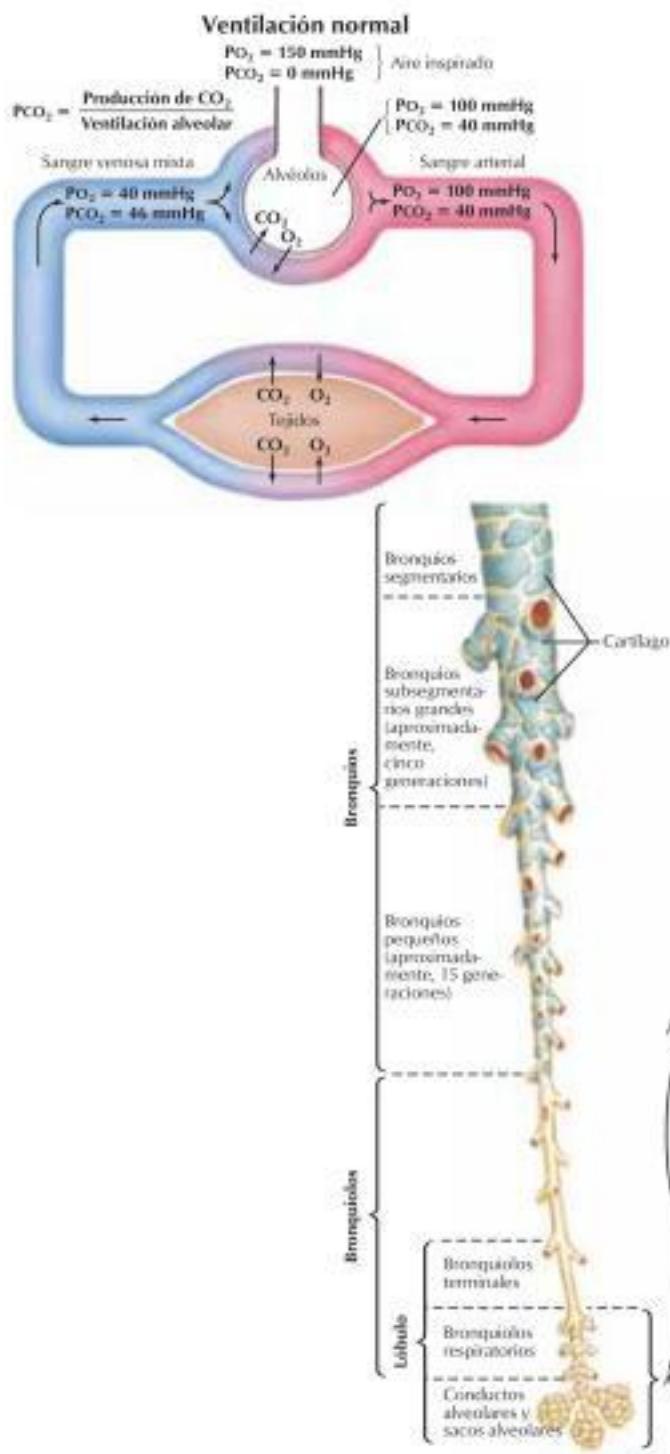


FIGURA 7-1 PANORÁMICA GENERAL DE LA RESPIRACIÓN

El término respiración significa ventilación. Las dos fases de la respiración son la inspiración (inhalación) y la espiración (exhalación). Las funciones principales del sistema respiratorio son el aporte de oxígeno a los tejidos y la eliminación del dióxido de carbono procedente del organismo. La respiración se clasifica en tres categorías funcionales: respiración externa, que conlleva el intercambio de gases entre la atmósfera y la sangre; respiración interna, que conlleva el intercambio de gases entre la sangre y las células, y respiración celular, que es el proceso en el que las células utilizan el oxígeno y lo convierten en una energía

útil. El producto principal de desecho de la respiración celular es el dióxido de carbono, que muestra difusión desde las células hacia la sangre, donde es transportado hasta los pulmones y eliminado durante la espiración. Las funciones secundarias del sistema respiratorio son la producción de sonidos, la tos, el estornudo y la compresión abdominal durante la micción, la defecación y el parto. La intervención farmacológica es necesaria en las situaciones en las que el sistema respiratorio tiene una función inapropiada.

Localizaciones de los procesos patológicos que pueden alterar el control de la respiración

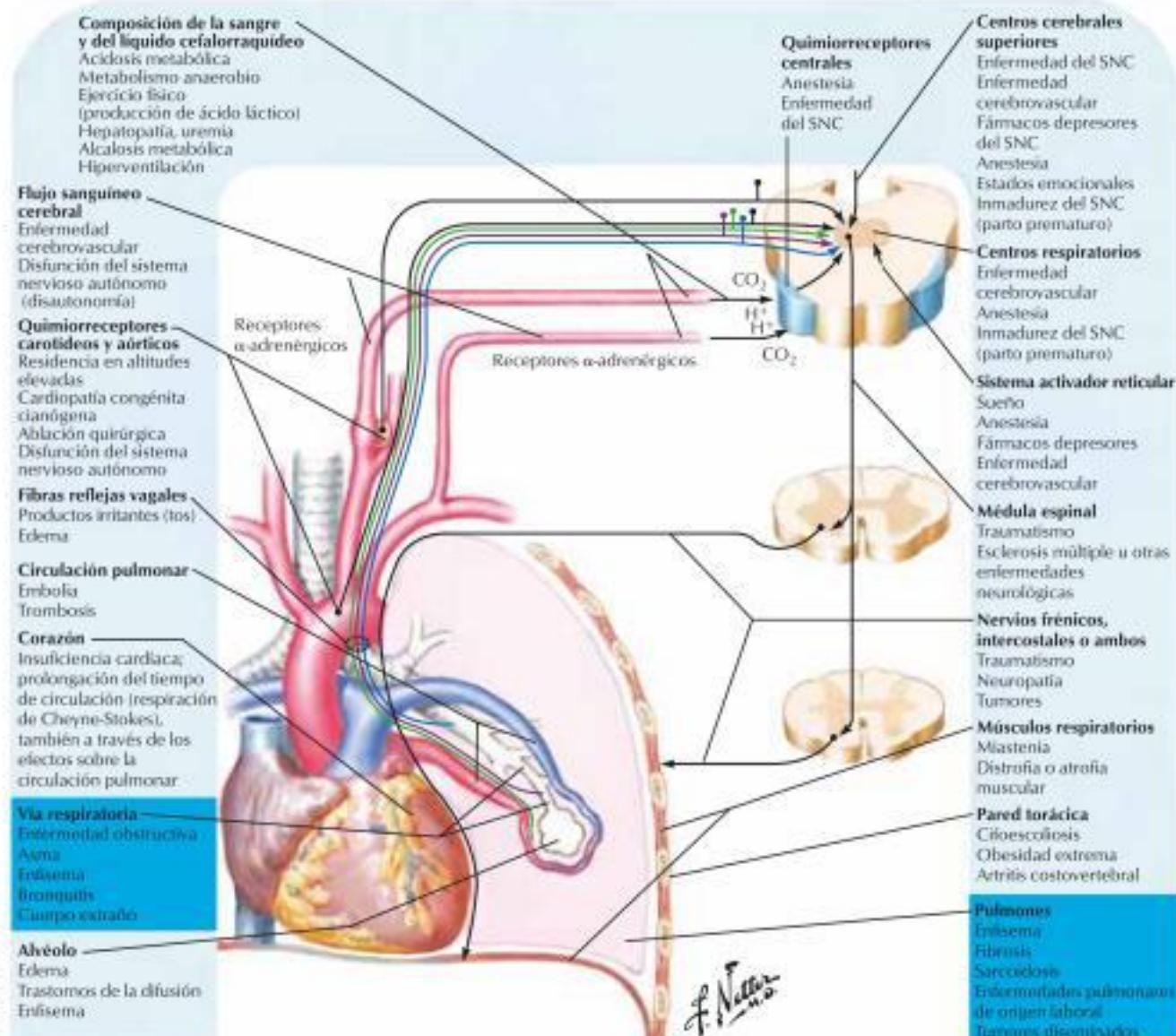


FIGURA 7-2 ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Las enfermedades respiratorias más frecuentes son el asma, la tos, la EPOC (enfisema, bronquitis crónica) y la neumonía. Otros trastornos respiratorios menos frecuentes son la hiperventilación (inspiración y espiración excesivas), la apnea (interrupción temporal de la respiración que puede ser secundaria a hiperventilación) y la rinitis (inflamación de la mucosa nasal). Los medicamentos utilizados frente a estos trastornos se administran normalmente mediante inhalación (inhaladores con sistemas de aplicación de dosis fijas, o nebulizadores) o por vía oral. La inhalación es la vía más adecuada debido a que permite la aplicación directa del medicamento en los pulmones, evita el metabolismo de primer paso en el hígado y el intestino, y minimiza los efectos adversos. Algunos fármacos utilizados en el tratamiento del asma (p. ej., teofilina, albuterol, terbutalina) se pueden administrar por vía oral. En algunos casos puede ser necesaria la administración de estos fármacos por vía parenteral (intravascular, subcutánea o intramuscular), especialmente en las situaciones en las que es imprescindible un inicio de acción rápido o en los pacientes en los que está reducida la absorción de los medicamentos a través del tracto gastrointestinal (GI); la vía parenteral permite controlar la dosis administrada, pero se puede acompañar de efectos adversos.

mo de primer paso en el hígado y el intestino, y minimiza los efectos adversos. Algunos fármacos utilizados en el tratamiento del asma (p. ej., teofilina, albuterol, terbutalina) se pueden administrar por vía oral. En algunos casos puede ser necesaria la administración de estos fármacos por vía parenteral (intravascular, subcutánea o intramuscular), especialmente en las situaciones en las que es imprescindible un inicio de acción rápido o en los pacientes en los que está reducida la absorción de los medicamentos a través del tracto gastrointestinal (GI); la vía parenteral permite controlar la dosis administrada, pero se puede acompañar de efectos adversos.

Mecanismo de la hipersensibilidad de tipo 1 (inmediata)

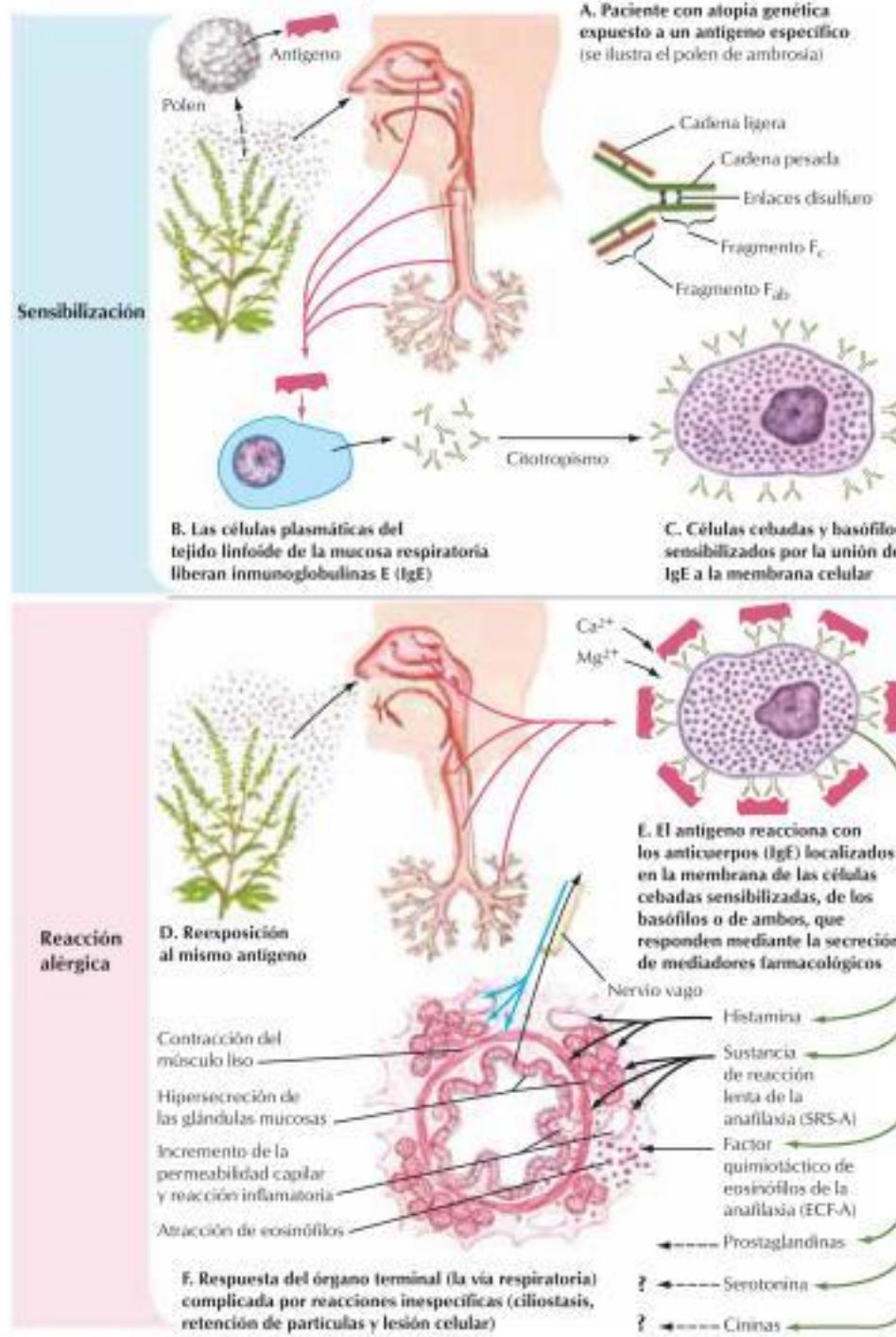
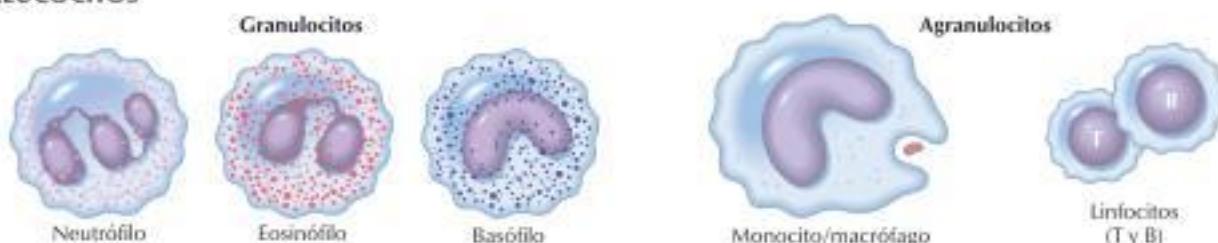


FIGURA 7-3 ALERGIA.

El término alergia, derivado de los términos griegos *allos* (estado de alteración) y *ergon* (reactividad), se utilizó por primera vez para describir a los pacientes que presentaban reacciones secundarias al efecto de factores externos, o alérgenos, sobre su sistema inmunitario. A menudo se define como un conjunto de reacciones de hipersensibilidad del sistema inmunitario frente a sustancias (alérgenos) que normalmente son inocuas en la mayor parte de las personas, como los alimentos, la caspa del pelo de los animales, los polenés, las picaduras de avispas, los hongos, el néctar y los medicamentos. El sistema inmunitario de la persona alérgica reconoce como extraño cualquiera de estos elementos y elab-

bora una reacción específica para identificar el alérgeno y destruirlo a través de la inflamación. Por lo tanto, la sensibilidad a un material con aparición de sintomatología solamente es alérgica si presenta un mecanismo identificable. Esta distinción entre los trastornos alérgicos y no alérgicos es importante debido a que determina cuáles deben ser la evaluación diagnóstica y el tratamiento del problema. El tratamiento de un cuadro alérgico como si fuera no alérgico, y viceversa, no va a dar buenos resultados. En el asma, los alérgenos incrementan la sensibilidad del músculo liso bronquial, dando lugar así a un estado alérgico.

LEUCOCITOS



LEUCOCITOS EN LA RESPUESTA ASMÁTICA

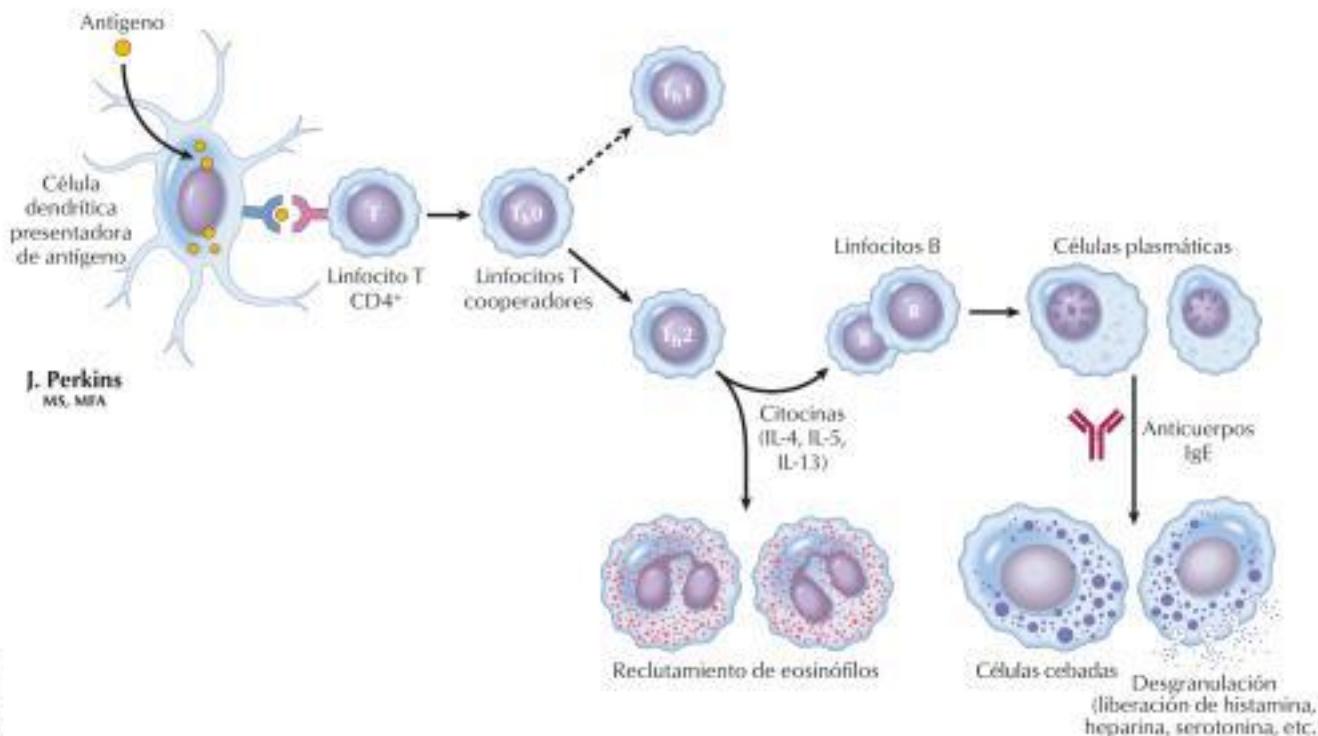


FIGURA 7-4. FUNCIÓN DE LOS LEUCOCITOS

El ser humano posee un sistema inmunitario especial para combatir las infecciones y los agentes tóxicos (p. ej., las bacterias y los virus). Las células implicadas de manera principal en la defensa frente a las sustancias extrañas son los leucocitos o células sanguíneas de la serie blanca. De la misma manera que los hemáties, los leucocitos son sintetizados en la médula ósea y se pueden clasificar en dos grupos básicos: leucocitos granulares (que almacenan los mediadores en gránulos) y leucocitos mononucleares o agranulares (que carecen de gránulos). Hay tres tipos de leucocitos granulares: neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

En el asma, desempeñan una función principal los eosinófilos, que fagocitan complejos antígeno-anticuerpo (complejos antígeno-IgE que inician la reacción asmática), y los basófilos, que liberan heparina (coagulación), serotonina (coagulación) e histamina (reacción inmunitaria). Los leucocitos agranulares son monocitos, que fagocitan partículas extrañas, y linfocitos, que desempeñan un papel clave en la respuesta asmática retardada. Los linfocitos T (un subtipo de los linfocitos) sintetizan citocinas; los linfocitos B (otro subtipo de linfocitos) sintetizan anticuerpos IgE.

Aspectos básicos del tratamiento general de la rinitis alérgica

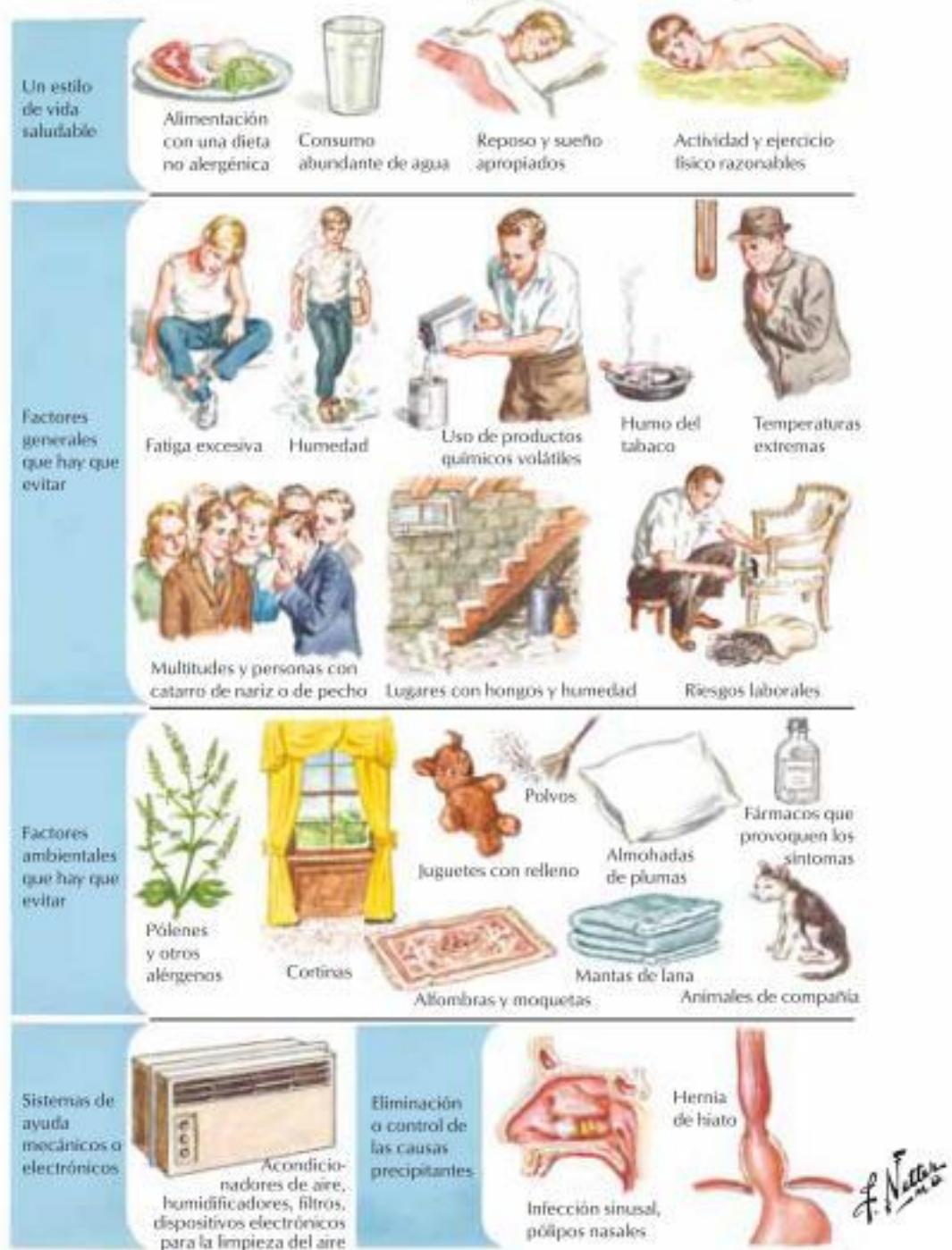


FIGURA 7-5 RINITIS ALÉRGICA

La rinitis alérgica (fiebre del heno) es un proceso inflamatorio o irritativo de las mucosas que revisten la nariz y se inicia cuando los alérgenos hacen que el cuerpo se defienda a través de la producción de anticuerpos. La combinación del alérgeno y los anticuerpos induce la liberación de histamina y la aparición de la respuesta alérgica. Los síntomas son estornudos, taponamiento nasal, catarral nasal, prurito en los ojos, respiración ruidosa, fatiga crónica, disminución del apetito y náuseas. El trastorno de carácter estacional se debe al polen y normalmente desaparece durante el invierno; el trastorno crónico ocurre a lo largo de todo el año y se debe a alérgenos de interior (p. ej., la caspa del pelo

de los animales, las esporas de hongos y mohos, los ácaros del polvo). El tratamiento consiste en la administración de antihistamínicos (el tratamiento de elección; bloquean la acción de la histamina pero pueden causar letargo), los descongestionantes nasales (alivian el taponamiento nasal, pero pueden incrementar la liberación de histamina y empeorar la congestión), los corticoides (dan lugar a una desensibilización de la respuesta celular frente a la histamina y minimizan la reacción alérgica) y el cromoglicato sódico (inhibe la liberación de histamina, lo que reduce o interrumpe la respuesta alérgica).

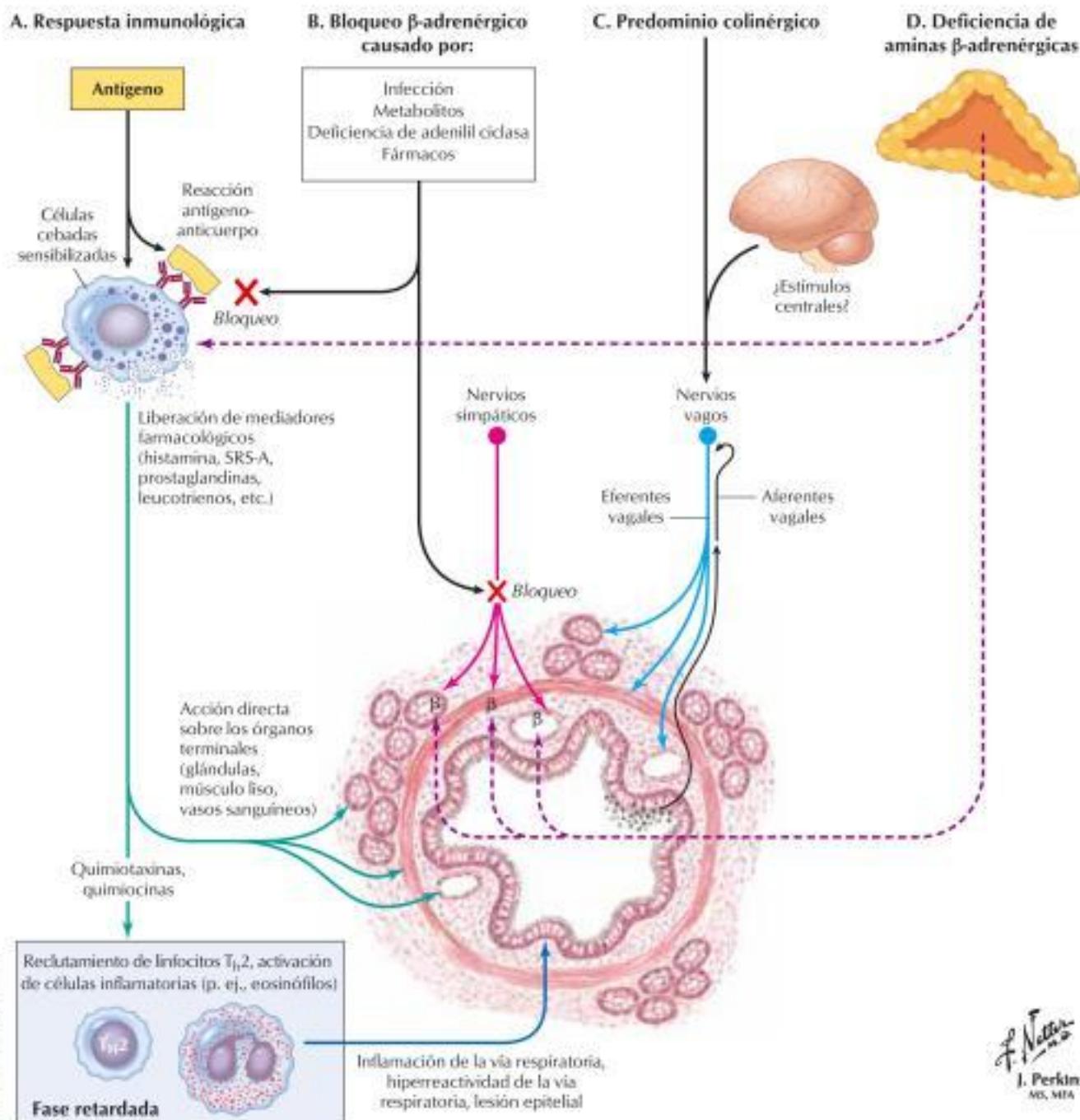


FIGURA 7-6 INTRODUCCIÓN AL ASMA

El asma bronquial, denominada simplemente asma, es una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por inflamación y obstrucción de las vías respiratorias inferiores. El asma afecta a aproximadamente el 5% de la población estadounidense (alrededor de 10 millones de personas). Los síntomas más frecuentes son la constricción aguda del músculo liso bronquial, tos, sensación de tirantez torácica, sibilancias y respiración rápida. El asma evoluciona característicamente en dos etapas: una fase inicial seguida de una fase secundaria y retardada que tiene lugar al cabo de 6-12 h. A diferencia de otras enfermedades como

la fibrosis quística o la bronquitis crónica, el asma no es un trastorno progresivo que dé lugar a EPOC. Más bien, se trata de una enfermedad recurrente que cursa con períodos de remisión y de empeoramiento. No obstante, un pequeño porcentaje de pacientes con asma sufren sintomatología de manera continuada. Los factores precipitantes son las infecciones, los alérgenos, las sustancias irritantes inhaladas, el estrés y otros elementos desencadenantes. Los fallecimientos debidos al asma son infrecuentes.

Asthma alérgica extrínseca: características clínicas



FIGURA 7-7 ASMA EXTRÍNSECA E INTRÍNSECA

El tratamiento farmacológico del asma depende del conocimiento de la patogenia de la enfermedad. En el modelo inmunológico, o de provisión por antígenos, los anticuerpos IgE producidos por las células cebadas de la mucosa intermedian en el asma. Los linfocitos B segregan anticuerpos IgE después de la exposición a un antígeno. Los

anticuerpos IgE se unen a las células cebadas y, tras la reexposición al antígeno, forman complejos antígeno-anticuerpo. Estos complejos desencadenan la síntesis y la liberación de mediadores, como histamina, leucotrienos (LTC_4 y LTD_4) y prostaglandinas, a partir de las células cebadas.

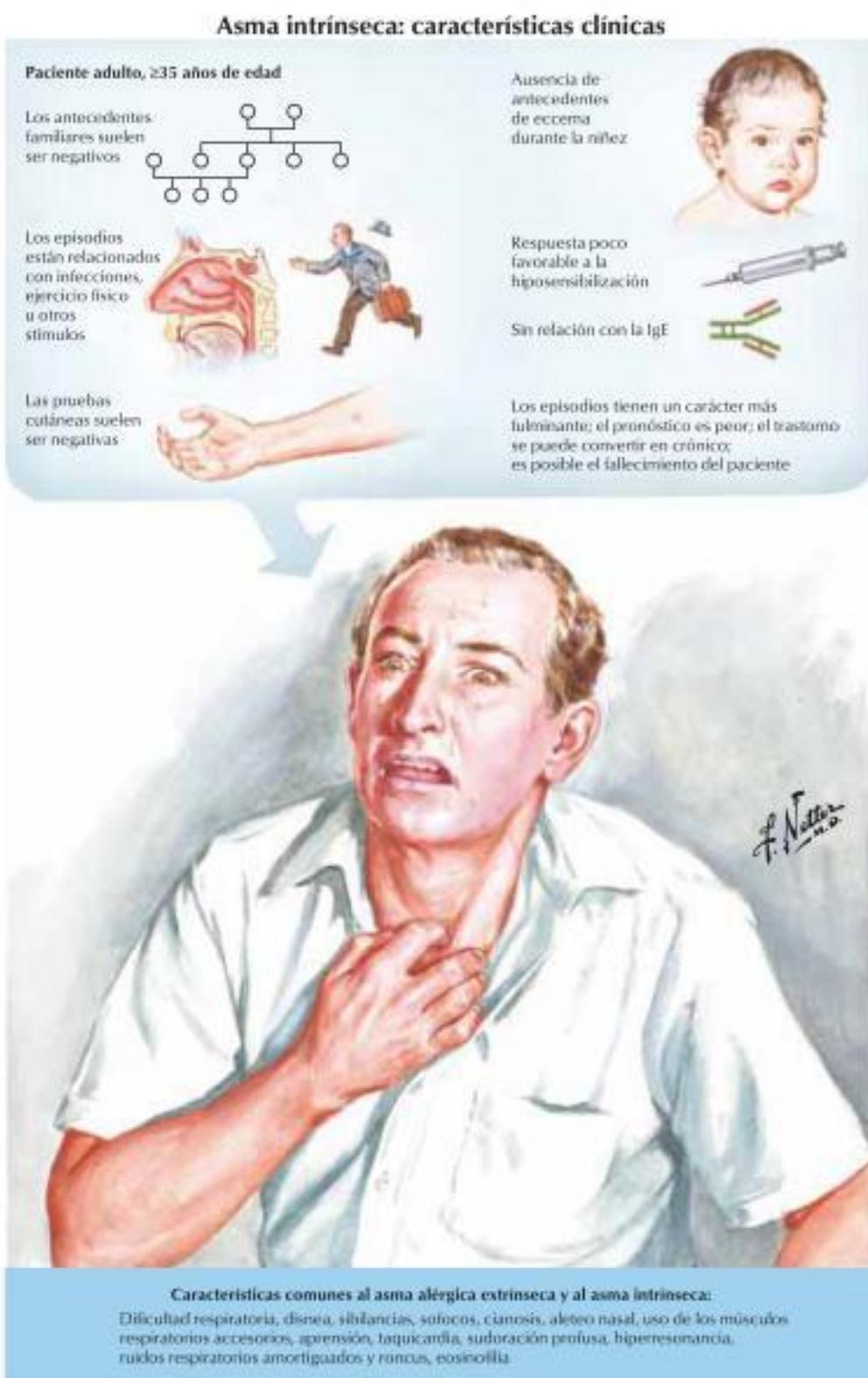


FIGURA 7-7 ASMA EXTRÍNSECA E INTRÍNSECA (CONT.)

Dan lugar a broncoconstricción y fuga vascular. Otras sustancias (p. ej., citocinas) median la respuesta tardía (liberación de IgE). Los corticoides reducen la respuesta bronquial al inhibir la producción de citocinas. En algunos pacientes asmáticos no hipersensibles a los抗原-

nos, las infecciones y los estímulos no antigenicos pueden causar síntomas. El asma intrínseca se desarrolla más tarde en la vida, tiene causas poco claras, se asocia con un peor pronóstico y tiene una menor respuesta al tratamiento que el asma extrínseca.

Hidden page

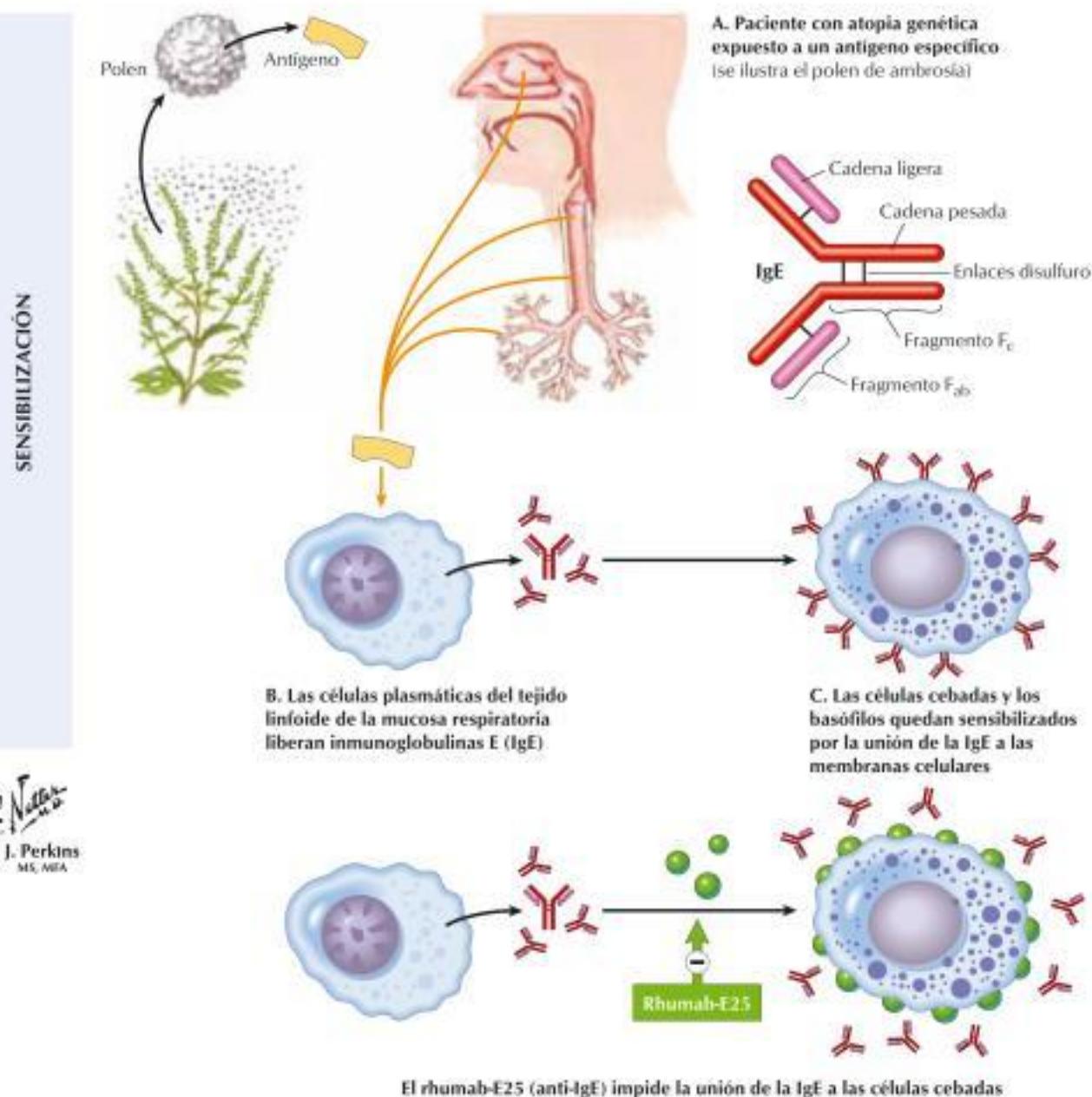


FIGURA 7-9 ANTICUERPOS IgE

Uno de los tratamientos más novedosos es el uso de anticuerpos anti-IgE. Teóricamente, los medicamentos que actúan como anticuerpos anti-IgE pueden impedir la unión de la IgE a la superficie de las células cebadas. Este efecto daría lugar a la disminución de la formación de complejos antígeno-IgE activados, con supresión de la liberación de mediadores que inducen la broncoconstricción inmediata en la fase temprana. Es decir, los mediadores como la histamina, las prostaglandinas y los leucotrienos podrían dar lugar a la sintomatología de estornudos, sibilancias, prurito y tos. El anticuerpo anti-IgE más estudiado, el rhumab-E25, es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado frente a la IgE. Mediante la fijación de la IgE circulante en la sangre, el rhumab-E25 bloquea la liberación de los mediadores de la inflamación impidiendo que la IgE se una a las células cebadas. Este anticuerpo se administra mediante inyección parenteral, y actualmente se está evaluando en ensayos clínicos de fase III en pacientes con rinitis alérgica y con asma alérgica.

dos, sibilancias, prurito y tos. El anticuerpo anti-IgE más estudiado, el rhumab-E25, es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado frente a la IgE. Mediante la fijación de la IgE circulante en la sangre, el rhumab-E25 bloquea la liberación de los mediadores de la inflamación impidiendo que la IgE se una a las células cebadas. Este anticuerpo se administra mediante inyección parenteral, y actualmente se está evaluando en ensayos clínicos de fase III en pacientes con rinitis alérgica y con asma alérgica.

REACCIÓN ALÉRGICA

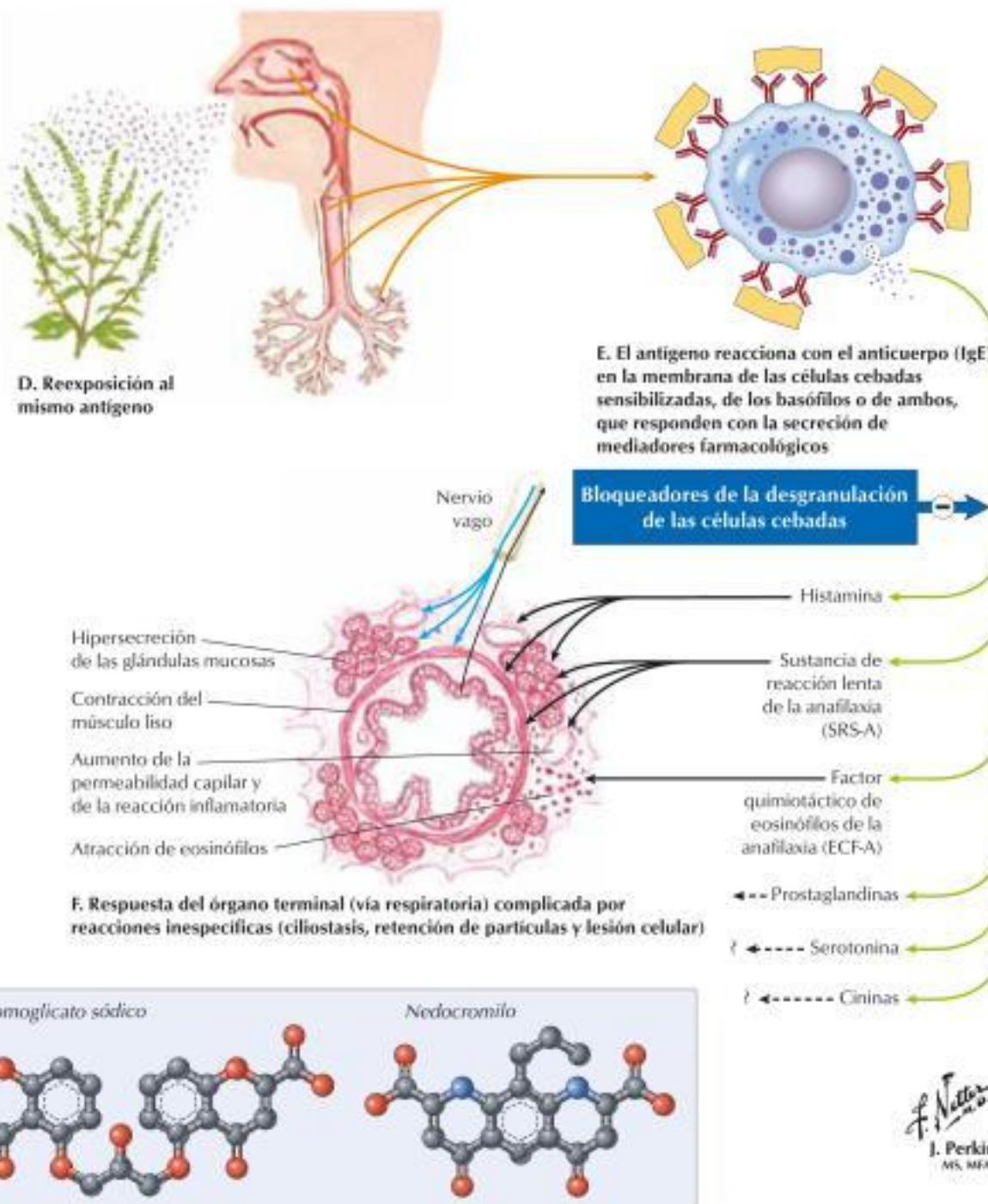
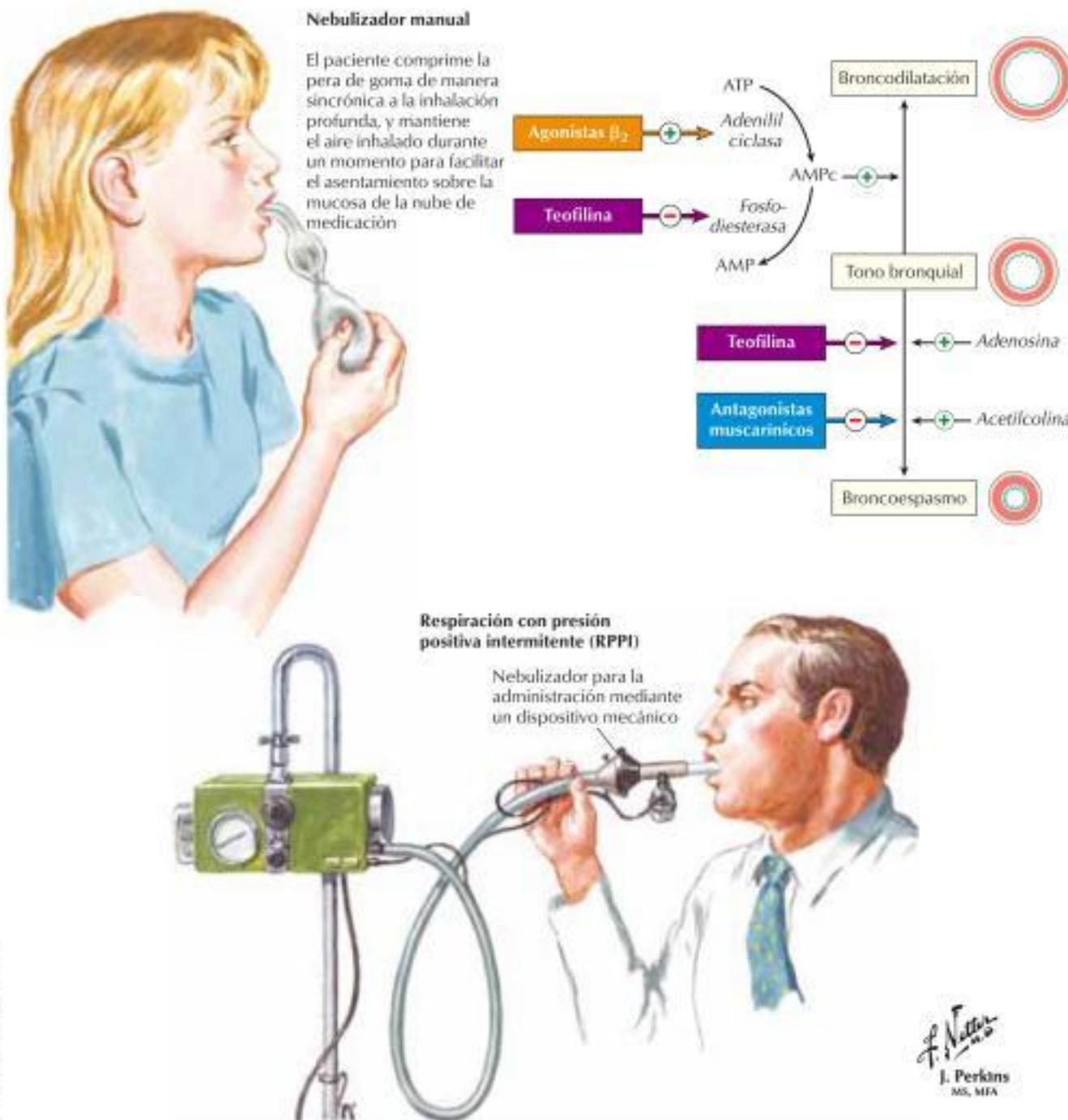


FIGURA 7-10 ANTAGONISTAS DE LA DESGRANULACIÓN DE LAS CÉLULAS CEBADAS

El cromoglicato sódico y el nedocromilo bloquen la desgranulación de las células cebadas al suprimir la liberación de los mediadores de la broncoconstricción inmediata (respuesta temprana) y al reducir el reclutamiento de eosinófilos causantes de la inflamación en la vía respiratoria. Ninguno de estos fármacos modifica de manera directa el tono muscular liso ni revierte el broncoespasmo. Ambos fármacos, que generalmente se administran mediante inhalación en aerosol, se pueden utilizar en el asma intrínseca (inducida por antígenos) o extrínseca (no inducida por antígenos). El nedocromilo potencia los efectos de los corticoides y es más potente que el cromoglicato en los pacientes con asma extrínseca (especialmente en el asma inducida por ejercicio).

cio físico); incluso cuando se administra después de la reexpozición a un antígeno, bloquea la inflamación retardada. Ambos fármacos se absorben de manera escasa, por lo que sus efectos adversos (p. ej., sensación de tirantez torácica, tos) se limitan a la zona en la que quedan depositados. El cromoglicato sódico es preferible en los pacientes jóvenes. Ambos medicamentos alteran la función de los canales del cloruro, que: a) en las neuronas relacionadas con las vías respiratorias actúan en la inhibición de la tos; b) en las células cebadas retrasan la broncoconstricción inducida por antígenos, y c) en los eosinófilos impiden las respuestas inflamatorias frente a los antígenos.

**FIGURA 7-11 BRONCODILATADORES**

Los medicamentos que expanden las vías respiratorias pulmonares (los bronquios), es decir, los broncodilatadores, anulan la respuesta temprana al inhibir la broncoconstricción inmediata. Algunos de estos fármacos, especialmente la teofilina y los agonistas β -adrenérgicos, inhiben la inflamación correspondiente a la respuesta tardía. Estos medicamentos se suelen utilizar en los pacientes que presentan tos persistente y constricción bronquial. Además de la relajación del músculo liso y de la reducción de la reactividad de la vía respiratoria, los broncodilatadores disminuyen la tos, las sibilancias y la disnea. Estos medicamentos se sue-

len administrar mediante inhalación, pero algunos de ellos también se pueden utilizar por vía oral o parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea). La mayor parte de estos fármacos tienen un inicio de acción rápido (en pocos minutos), pero su efecto desaparece generalmente al cabo de 5-7 h. Algunos de ellos, especialmente la teofilina, inhiben la respuesta retardada al antígeno. Los broncodilatadores más habituales son las metikantinas (p. ej., teofilina, cafeína), los agonistas β -adrenérgicos (p. ej., isoproterenol, albuterol, adrenalina) y los antagonistas colinérgicos (p. ej., atropina, tiotropio).

Hidden page

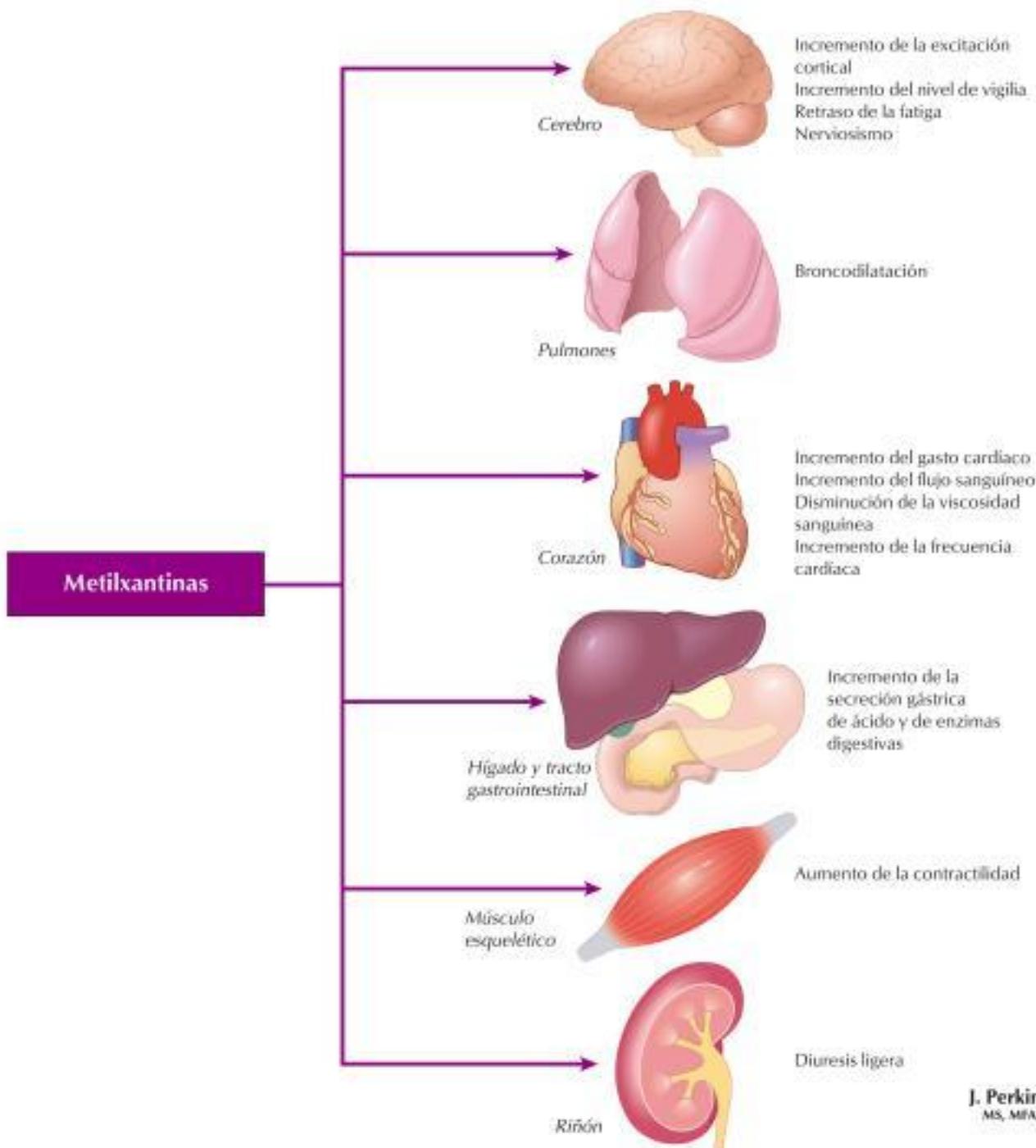
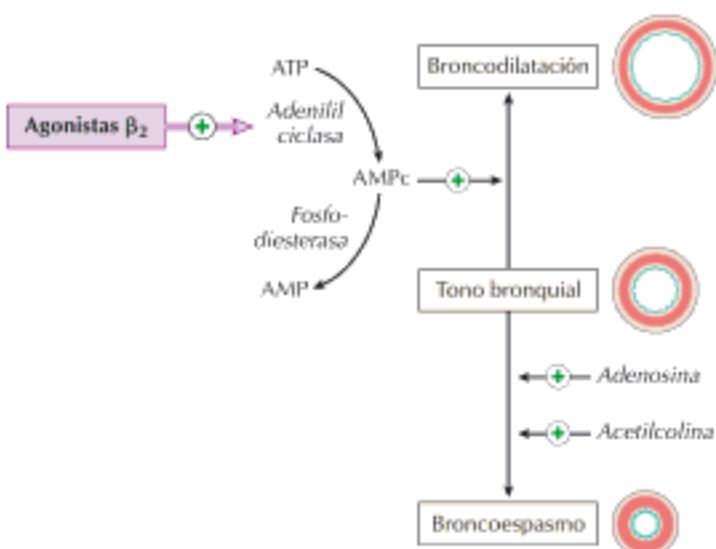
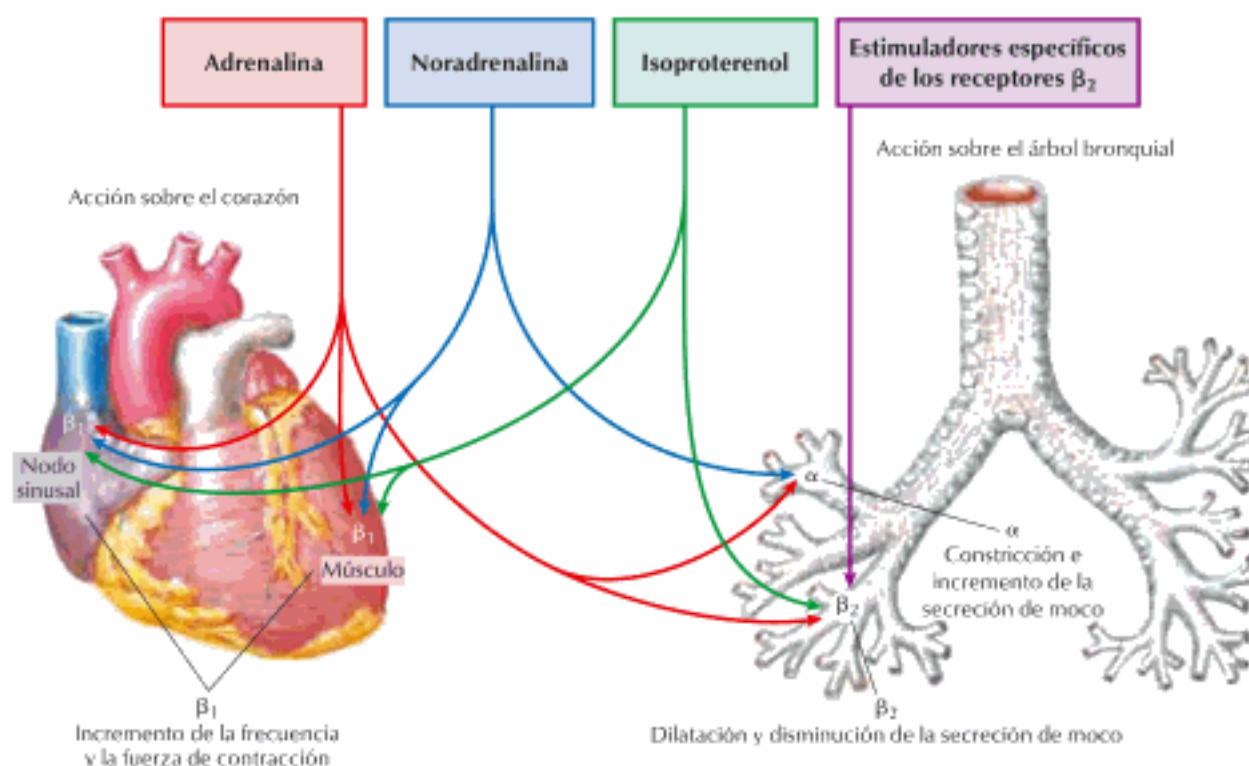


FIGURA 7-13. METILXANTINAS: EFECTOS ADVERSOS

Las dosis de metilxantinas se deben vigilar con detalle. Las dosis bajas tienen un efecto escaso o nulo, mientras que las dosis elevadas pueden influir sobre los sistemas nervioso, cardiovascular, GI y renal, así como sobre el músculo esquelético. La teofilina tiene una selectividad mayor en el músculo liso; la cafeína induce los efectos más intensos sobre el SNC. Incluso con dosis bajas o moderadas, estas sustancias incrementan la excitación cortical y el nivel de vigilia, reduciendo la sensación de fatiga. En los pacientes con hipersensibilidad a estos compuestos pueden aparecer insomnio y nerviosismo. Las metilxantinas

reducen la viscosidad sanguínea, incrementan el flujo de sangre y el gasto cardíaco, e inducen taquicardia en las personas sanas. En las personas con una sensibilidad excesiva son frecuentes las arritmias cardíacas. Estos compuestos incrementan la contracción de músculos esqueléticos aislados *in vitro* y aumentan la contractilidad, reduciendo la fatiga del diafragma en los pacientes con EPOC, lo que explica su utilidad en esta enfermedad. A pesar de que las metilxantinas potencian la secreción enzimática digestiva en el tracto GI e inducen una diuresis ligera, estos efectos son de grado menor.

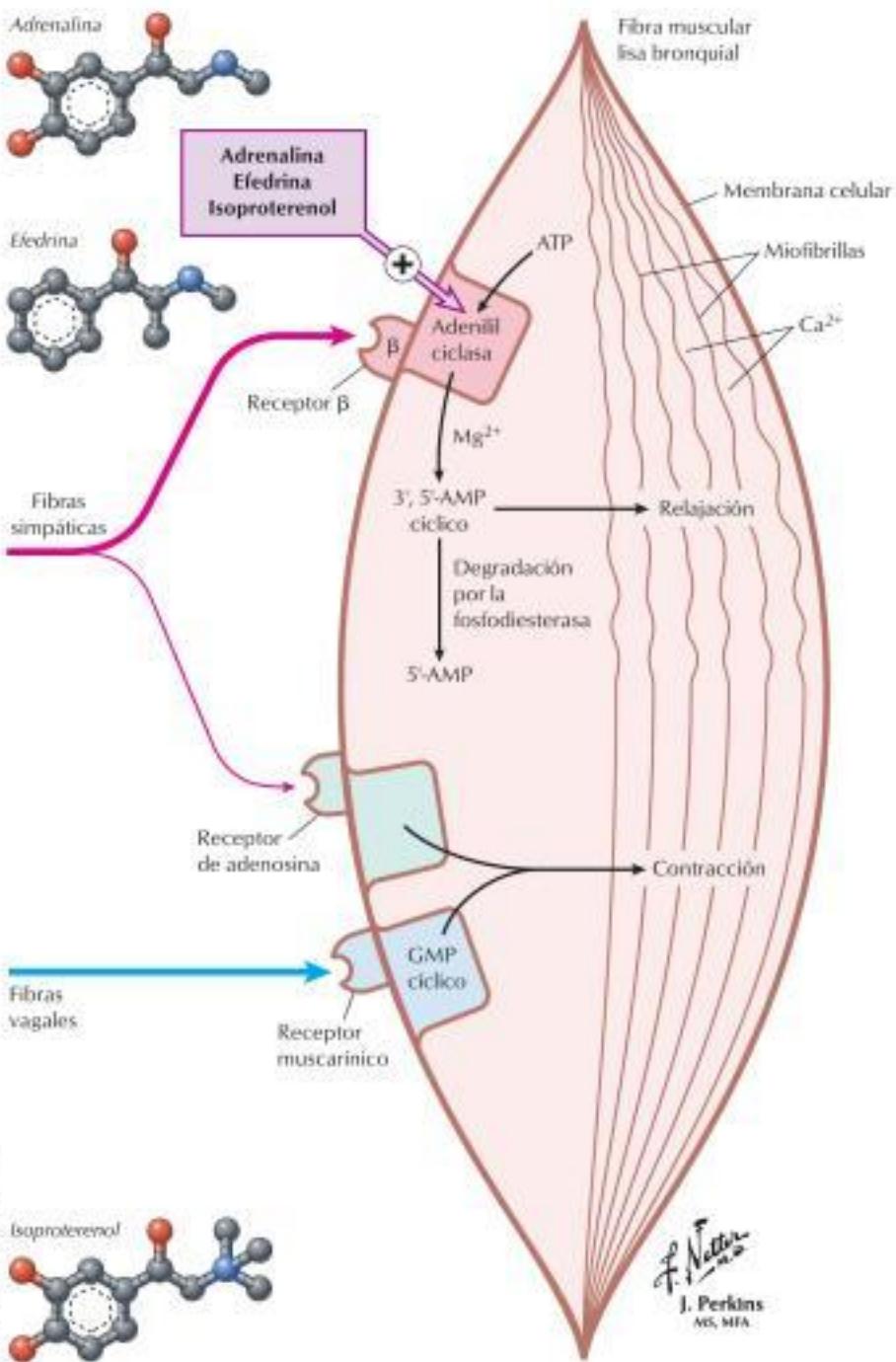
Acción de las catecolaminas sobre los receptores α y β del corazón y del árbol bronquial

J. Perkins
MS, MPA

FIGURA 7-14 AGONISTAS β -ADRENÉRGICOS

Los agonistas β -adrenérgicos son otra clase de medicamentos que potencian la estimulación simpática y que se utilizan para el alivio de los episodios agudos de asma y como tratamiento del asma inducida por el ejercicio físico. Estos medicamentos relajan el músculo liso bronquial, inhiben la liberación de mediadores, incrementan el transporte de moco y alteran la composición del moco al estimular los receptores β -adrenérgicos. La broncodilatación está mediada por receptores β_2 -adrenérgicos que se localizan en las células musculares lisas de las

vías respiratorias humanas. Los agonistas β -adrenérgicos no selectivos (p. ej., adrenalina, efedrina, isoproterenol) estimulan todos los receptores β -adrenérgicos (clases β_1 y β_2). Estas acciones no selectivas a menudo causan efectos adversos, especialmente en el SNC y en el sistema cardiovascular. Los fármacos selectivos que activan únicamente los receptores β_2 (p. ej., albuterol, terbutalina, salmeterol) son los simpatomiméticos prescritos con mayor frecuencia.

FIGURA 7-15 AGONISTAS β -ADRENÉRGICOS NO SELECTIVOS

Los medicamentos que activan los receptores β_1 y β_2 -adrenérgicos se han utilizado desde hace mucho tiempo en el tratamiento del asma. Estos fármacos son broncodilatadores potentes y de acción rápida, pero la estimulación que inducen sobre el sistema cardíaco es una desventaja importante. Los más importantes son la adrenalina, la efedrina e el isoproterenol. La adrenalina se administra mediante inhalación o por vía subcutánea, y es el agente activo en muchos preparados que no requieren receta. La broncodilatación máxima se alcanza a los 15 min de su inyección y dura unos 90 min. Los médicos no suelen pres-

cribirlo debido a que incrementa el gasto y la frecuencia cardíacos, exacerbando los síntomas de angina. La efedrina, utilizada en China desde hace más de 2.000 años, es el compuesto con una historia mayor de uso como antiasmático. La duración de su efecto es más prolongada que la de la adrenalina, mientras que su potencia es menor y su actividad por vía oral es mayor. Sin embargo, induce efectos adversos importantes, especialmente en el SNC, por lo que no se suele administrar. El isoproterenol se caracteriza por un inicio de acción rápido, con una broncodilatación máxima a los 15 min de su inyección.

Tratamiento del episodio asmático agudo

1. Administrar **adrenalina** acuosa 1:1.000 por vía subcutánea. Si la respuesta inicial es insuficiente, repetir a intervalos de 30-60 min, según lo necesario; administrar oxígeno, según lo indicado,

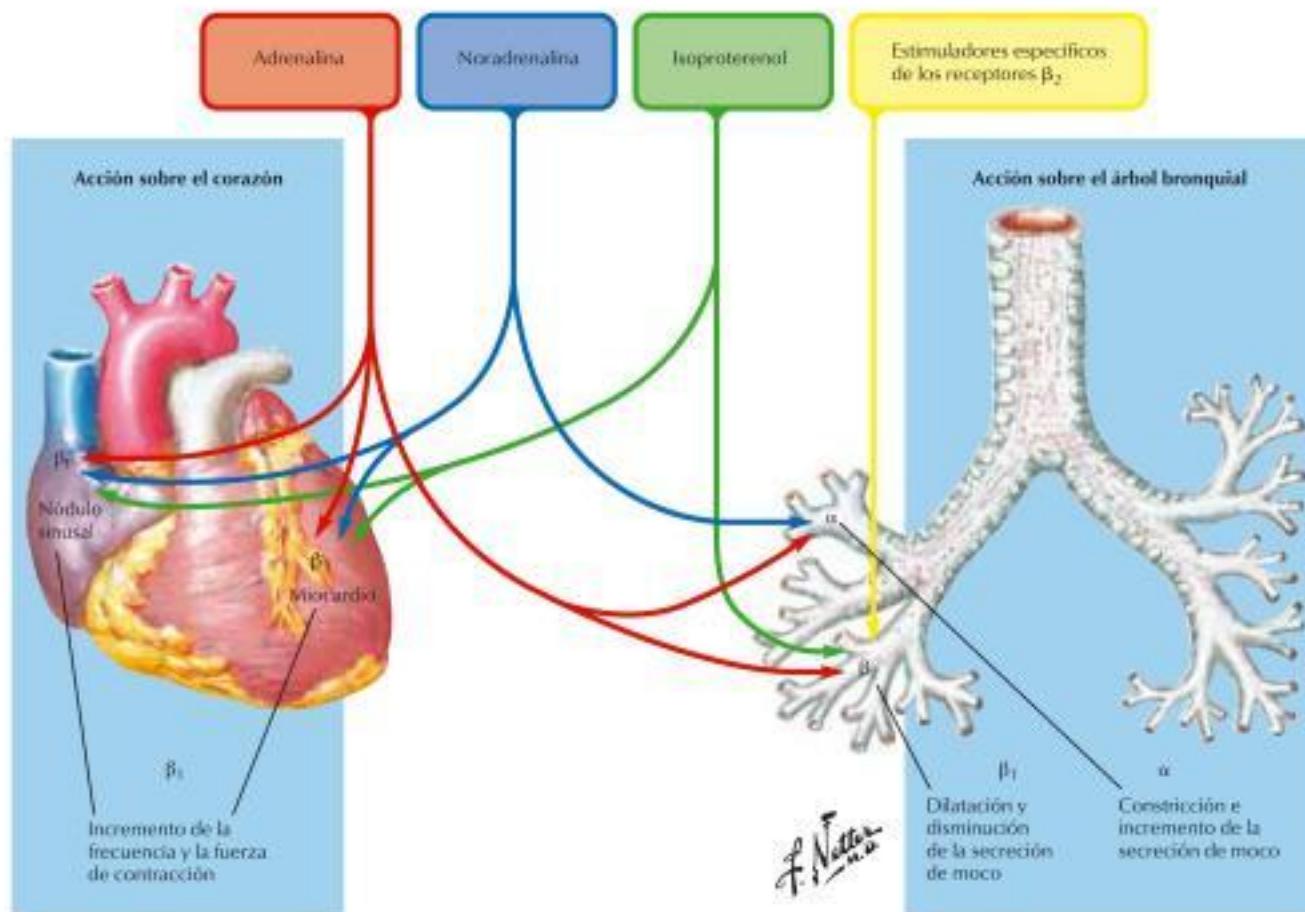


2. Si la respuesta a adrenalina es insuficiente, o si el paciente deja de responder, administrar de manera muy lenta **aminofilina** por vía intravenosa; administrar también oxígeno.



3. Si fuera necesario, también se pueden administrar **corticoides**, que actúan de manera más lenta



Acción de las catecolaminas sobre los receptores α y β del corazón y del árbol bronquialFIGURA 7-16 AGONISTAS β_2 -ADRENÉRGICOS SELECTIVOS

Los activadores selectivos del receptor β_2 -adrenérgico son los simpaticomiméticos prescritos con mayor frecuencia debido a su selectividad β_2 , su actividad por vía oral, su rápido inicio de acción y la prolongada duración de su efecto terapéutico (4 h). Los medicamentos principales (metaproterenol, terbutalina, albuterol, salmeterol y formoterol) inducen efectos β_2 mínimos sobre los sistemas nervioso y cardíaco. La vía de administración mediante inhalación permite conseguir efectos locales importantes con una incidencia baja de efectos adversos. Los medicamentos utilizados mediante inhalación causan una broncodilatación similar a la inducida por isoproterenol y su efecto persiste durante 4 h. La terbutalina, el metaproterenol y el albuterol se pueden administrar

por vía oral en forma de comprimidos. La terbutalina es el único medicamento que se puede utilizar por vía subcutánea y se administra en los episodios graves de asma y también en los pacientes con sensibilidad frente a los fármacos de inhalación. Hay dos nuevos medicamentos, salmeterol y formoterol, que inducen un efecto de duración prolongada y que muestran una elevada solubilidad en lípidos. Ambos medicamentos alcanzan concentraciones elevadas y se desplazan lentamente en el músculo liso de las vías respiratorias, de manera que sus efectos pueden durar hasta 12 h. Además, los dos potencian los efectos antiásmáticos de los corticoides.

Hidden page

Efectos de los corticoides en el asma bronquial

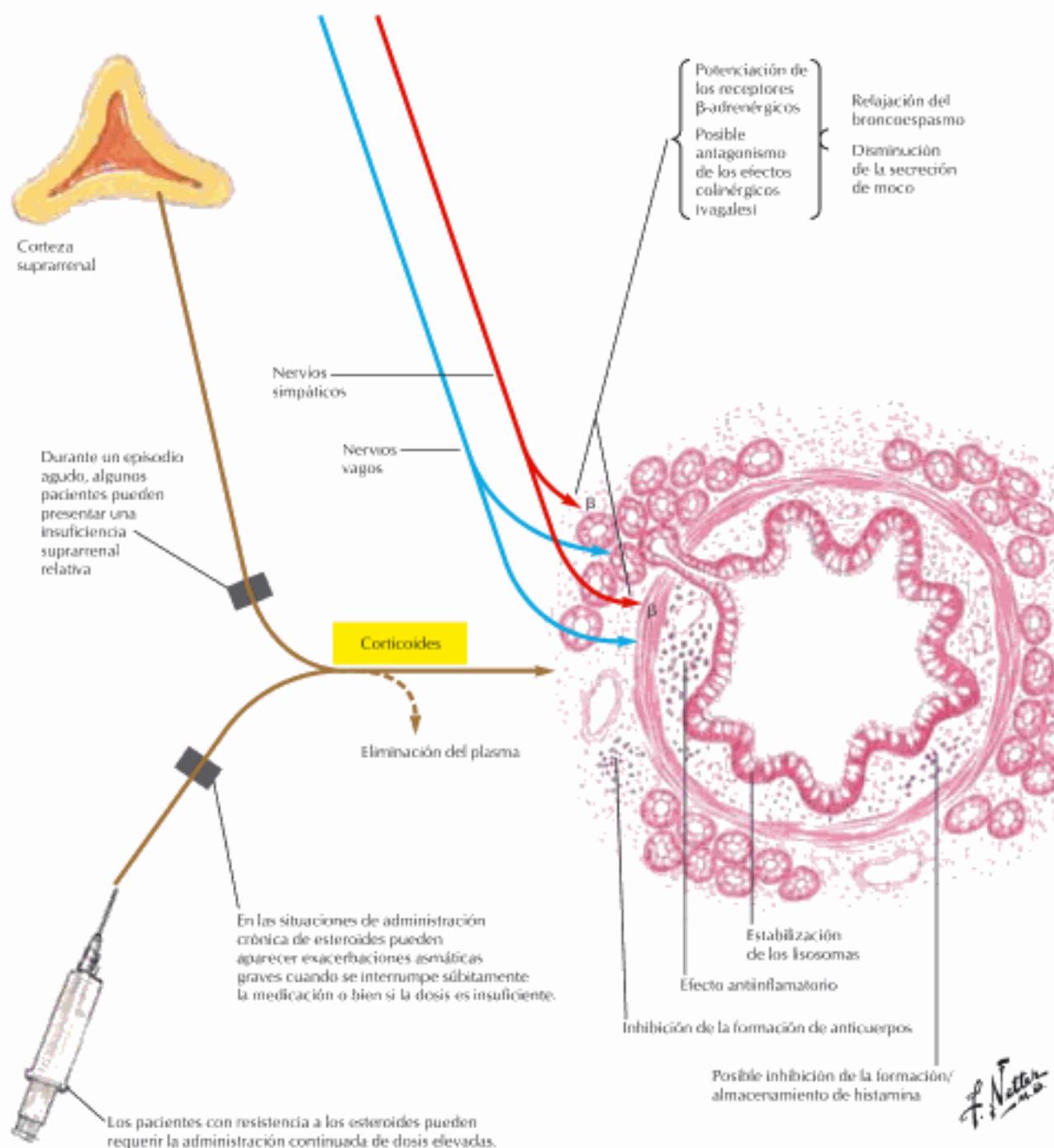


FIGURA 7-18 CORTICOIDES

Los corticoides son antiinflamatorios similares a las hormonas corticoides naturales producidas por la corteza suprarrenal. El tratamiento con estos medicamentos mejora la sintomatología del asma, la rinitis alérgica, el eczema y la artritis reumatoide. Los corticoides inhiben la fase tardía de las reacciones alérgicas (incluyendo la respuesta asmática tardía a la provocación con antigeno) a través de varios mecanismos; por ejemplo, disminuyen: a) el número de células cebadas que revisten las superficies de las mucosas de las vías respiratorias; b) la quimiotaxis y la activación de los eosinófilos, y c) la producción de

citoquinas por parte de eosinófilos, monocitos, células cebadas y linfocitos. El consumo regular de corticoides reduce la reactividad bronquial, incrementa la calidad de las vías respiratorias y disminuye la intensidad y la frecuencia de los episodios de asma. Sin embargo, los corticoides no inducen una relajación directa del músculo liso. Estos medicamentos podrían constituir todo el tratamiento necesario del asma si sus efectos adversos no fueran tan importantes. Los corticoides más utilizados son prednisona, metilprednisona, beclometasona, flunisolida, budesonida y mometasona.

Hidden page

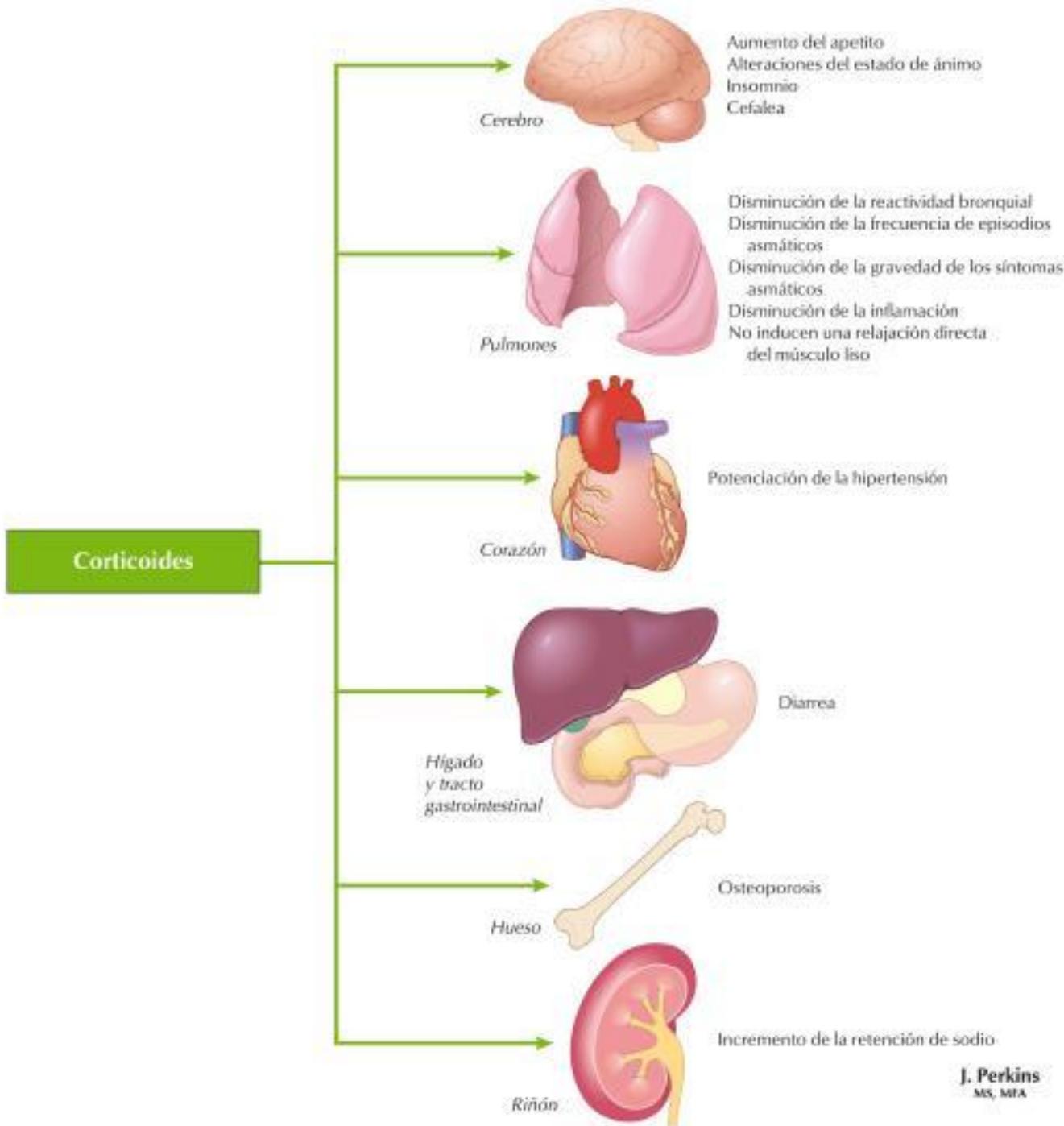


FIGURA 7-20 CORTICOIDES: EFECTOS ADVERSOS

La administración de corticoides por vías oral (prednisona) e intravenosa (metilprednisona) puede dar lugar a efectos adversos graves. El uso a corto plazo (días) de prednisona puede incrementar el apetito, aumentar el peso corporal y causar diarrea, cefalea, alteraciones del estado de ánimo e insomnio, así como, posiblemente, hiperglucemia e hipertensión. La interrupción del tratamiento con corticoides a corto plazo, o bien la disminución de las dosis de estos medicamentos, son medidas que suelen minimizar o eliminar dichos efectos. Los efectos adversos que acompañan a los tratamientos a largo plazo (meses a años) administrados por vía oral e intravenosa son la supresión del sis-

tema inmunitario, el incremento de las concentraciones de colesterol y el aumento rápido del peso corporal. La administración a largo plazo de corticoides también puede causar osteoporosis, cataratas y atrofia cutánea. Se están efectuando numerosos estudios de investigación para el desarrollo de corticoides más seguros que mantengan sus propiedades antiinflamatorias pero que no den lugar a efectos adversos. Los esteroides lipofílicos, como la beclometasona, la flunisolida, la budesonida y la mometasona, presentan un mayor perfil de seguridad y carecen casi por completo de los efectos sistémicos que acompañan a los corticoides administrados por vía oral.

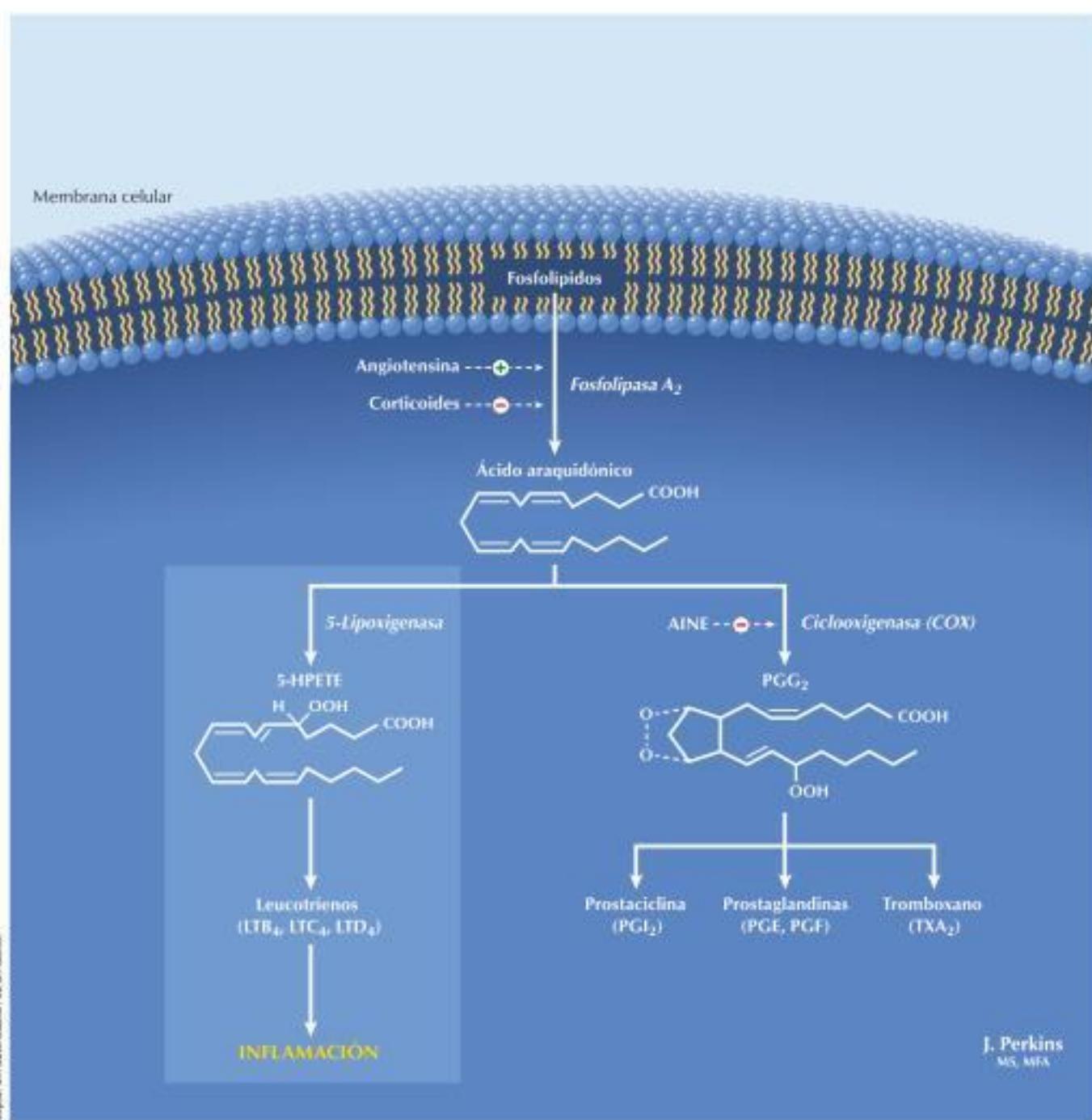


FIGURA 7-21 LEUCOTRIENOS

Los leucotrienos son derivados del ácido araquidónico que aparecen implicados en los procesos inflamatorios como los del asma y la anafilaxia. La enzima 5-lipoxygenasa cataliza la síntesis del ácido araquidónico en productos intermedios inestables que son convertidos en leucotrienos. Hay varios tipos de células en las vías respiratorias (células cebadas, macrófagos, eosinófilos y basófilos) que sintetizan, almacenan y segregan diversos tipos de leucotrienos proinflamatorios. El leucotrieno B₄ (LTB₄) induce la quimiotaxis de leucocitos adicionales, mientras que

el LTC₄ y el LTD₄ incrementan la reactividad bronquial, la broncoconstricción y la secreción de moco. Las pruebas que demuestran que los leucotrienos inhalados potencian la reactividad bronquial, y que la provocación con antigenos en las vías respiratorias sensibilizadas incrementa la síntesis de leucotrienos, apoya la función de estos mediadores en el asma y representa un fundamento para el desarrollo de medicamentos que bloquean los efectos de los leucotrienos o de la 5-lipoxygenasa.

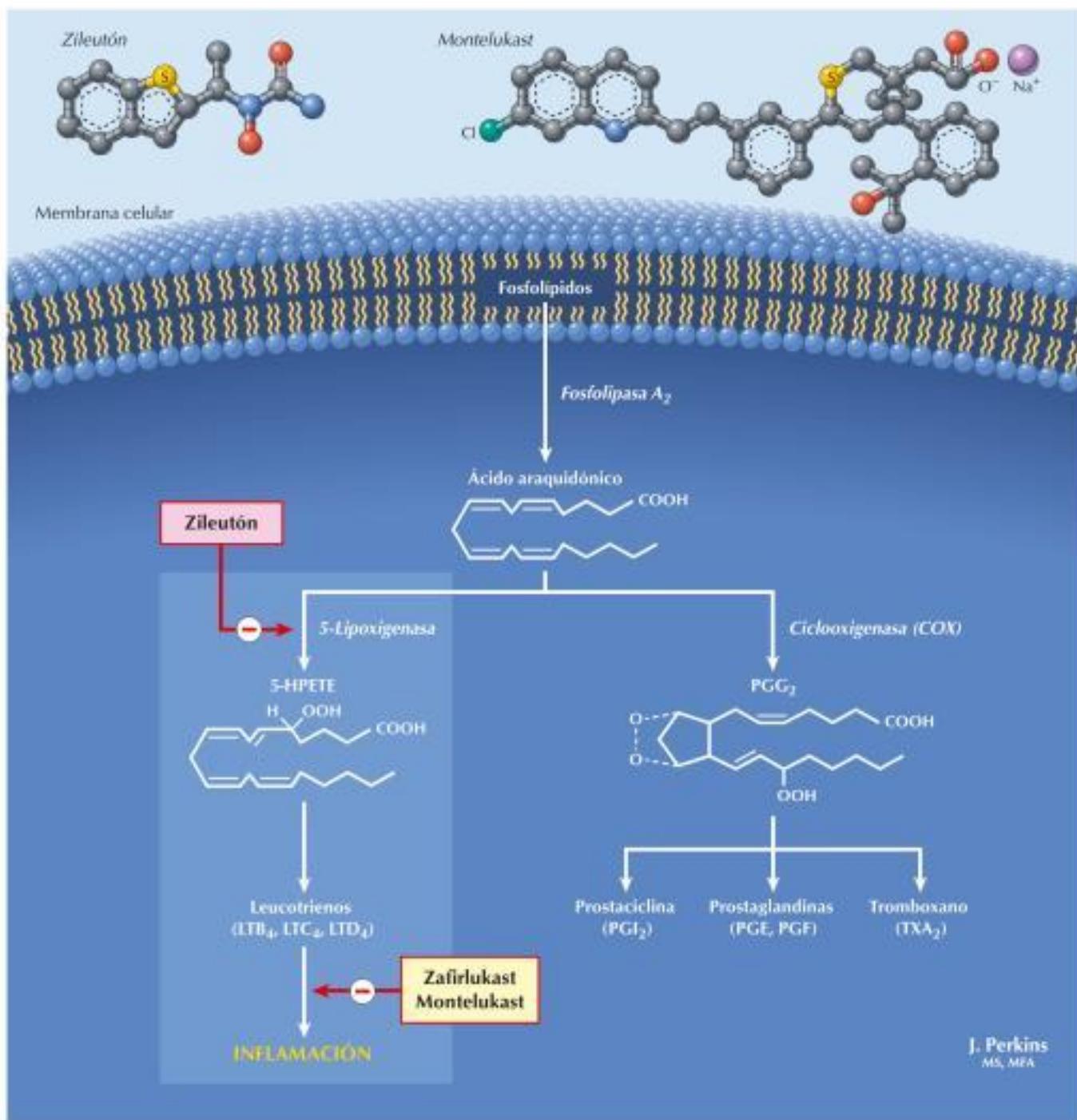


FIGURA 7-22 ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS

Las iniciativas para el desarrollo de medicamentos que anulen los efectos proinflamatorios de los leucotrienos han dado lugar a la producción de dos tipos de medicamentos: los inhibidores de la 5-lipoxygenasa y los antagonistas de los leucotrienos. El zileutón reduce la tasa de síntesis de leucotrienos a través del bloqueo de la 5-lipoxygenasa. El zafirlukast y el montelukast son antagonistas LTD₄, bloquean los receptores de los leucotrienos e impiden que estos mediadores causen una respuesta asmática. Cuando se consumen de manera regular, estos medicamentos inducen un efecto terapéutico similar al de los corticoides inhalados, en lo relativo a la disminución de la frecuencia de los episodios asmáticos. Sin

embargo, los antagonistas de los leucotrienos dan peores resultados respecto al alivio de los síntomas, a la disminución de la reactividad bronquial y a la mejora de las características de las vías respiratorias. Estos fármacos son eficaces y seguros cuando se administran por vía oral, lo que representa una ventaja en comparación con los corticoides inhalados. Su sólido perfil de seguridad y su excelente actividad cuando se administran por vía oral explican la gran popularidad de los antagonistas de los leucotrienos en el tratamiento de los niños. Asimismo, también reducen las respuestas en el asma inducida por la aspirina, un problema que afecta a casi el 10% de los pacientes que sufren asma.

Hidden page

Hidden page

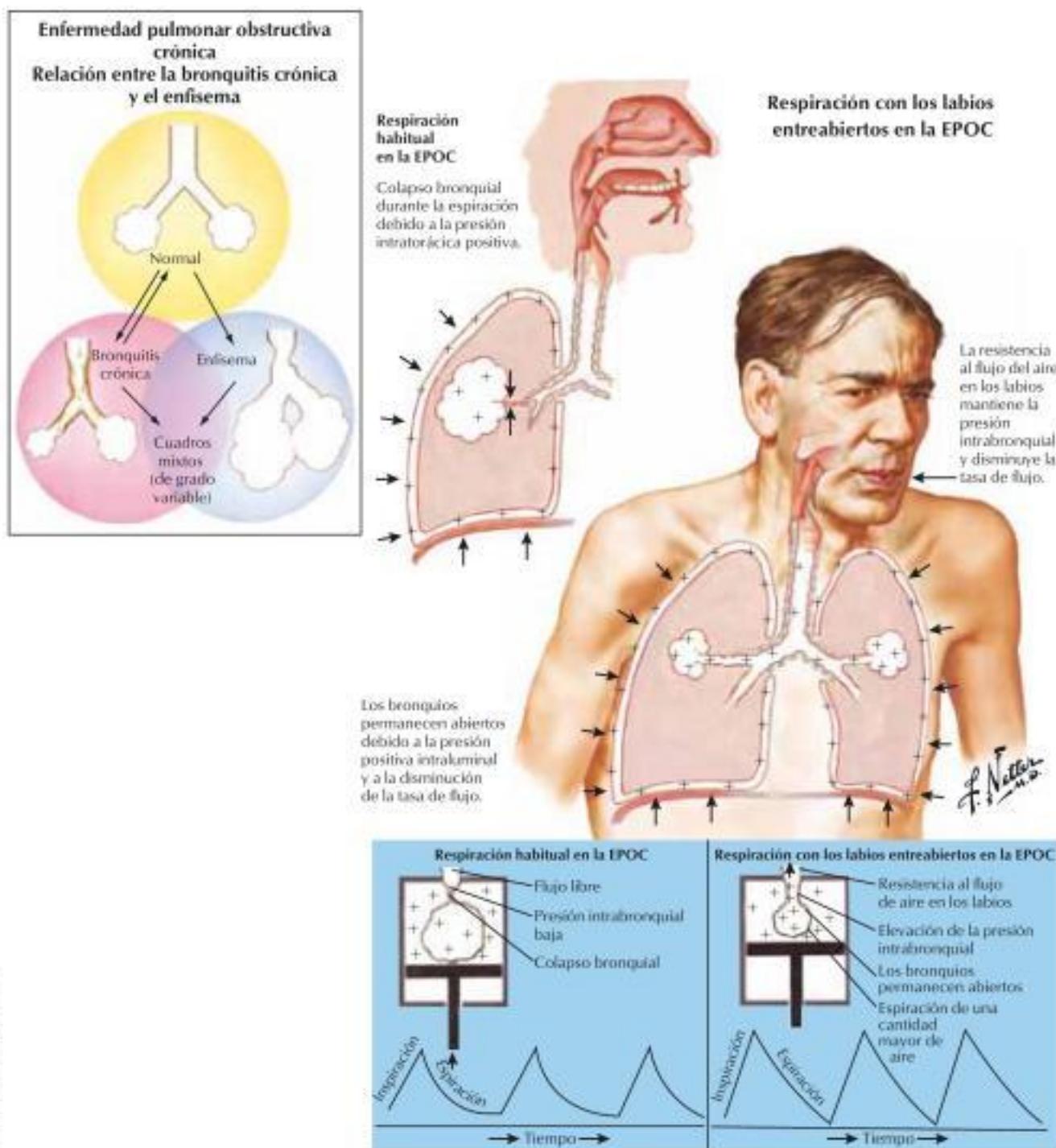


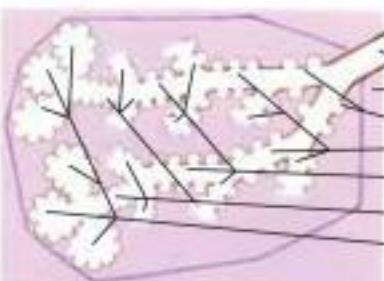
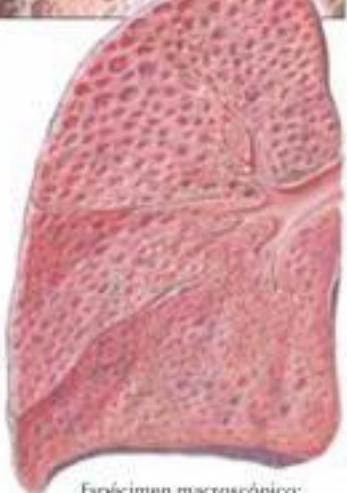
FIGURA 7-25 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es el término que se utiliza para describir un cuadro de obstrucción al flujo de aire que incluye el enfisema y la bronquitis crónica. El consumo de cigarrillos a largo plazo es la causa más frecuente de EPOC (en el 90% de los pacientes). Los factores genéticos, la exposición pasiva al humo del tabaco, la exposición a la polución del aire y los antecedentes de infecciones respiratorias infantiles también son factores de riesgo importantes. Los síntomas de EPOC son tos crónica, sensación de tirantez torácica, disnea y aumento en la producción de moco. El enfisema causa una lesión pulmonar irreversible al debilitar y destruir las paredes alveolares

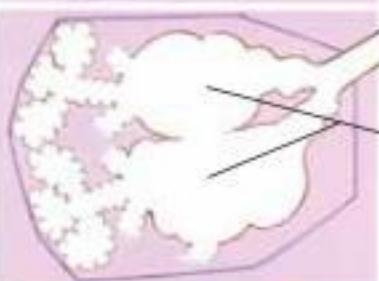
en el interior de los pulmones, con disminución de la elasticidad pulmonar y colapso y obstrucción de las vías respiratorias. La bronquitis crónica es una enfermedad inflamatoria que se inicia en las vías respiratorias pulmonares de calibre más pequeño y que progresó gradualmente hasta afectar a las vías respiratorias más grandes. El resultado es el incremento en la producción de moco por parte de las vías respiratorias y el aumento en la incidencia de infecciones bacterianas de los bronquios, lo que a su vez dificulta el flujo de aire. Entre los fármacos utilizados en el tratamiento están el ipratropio, la teofilina y el albuterol.

Enfisema centroacinar (centrolobulillar)

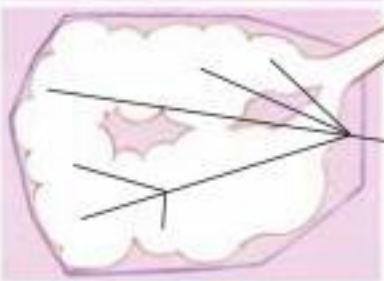
Corte pulmonar aumentado: espacios respiratorios distendidos e intercomunicados, con configuración sacular, en la zona central de un acino.

**Ácino pulmonar normal (lobulillo secundario)**

Especimen macroscópico:
la afectación suele ser más
marcada en la parte
superior del pulmón.

**Enfisema
centroacinar
(centrolobulillar)**

Distensión de los bronquiolos respiratorios de todos los órdenes, que se comunican entre sí

**Enfisema
panacinar
(panlobulillar)**

Están afectadas todas las vías
respiratorias y los alvéolos,
con fragmentación de las
paredes de separación

FIGURA 7-26 ENFISEMA

El enfisema es un trastorno en el que las estructuras alveolares presentan una insuflación excesiva. Los pulmones pierden elasticidad y no se pueden expandir y contraer de manera plena. Los pacientes pueden inhalar aire, pero la expiración es difícil e ineficaz. En los niños, el enfisema suele deberse a problemas congénitos pulmonares y a deficiencia de α_1 -antitripsina. Aunque el enfisema ocupa el noveno lugar entre las enfermedades crónicas que reducen la actividad física, la gravedad de esta enfermedad es variable. Algunas personas nunca llegan a pre-

sentar incapacidad y viven con un nivel relativamente bajo de molestias. Sin embargo, en otras personas la enfermedad empeora hasta que la respiración se hace imposible. Los síntomas más frecuentes son disnea, tos crónica, cianosis (coloración azulada de la piel secundaria a la falta de oxígeno) y sibilancias inducidas por el ejercicio físico. Los pacientes también pueden presentar mareos, ansiedad, estrés, impotencia, fatiga, dificultades para concentrarse, somnolencia diurna excesiva e insomnio.

Hidden page

Hidden page

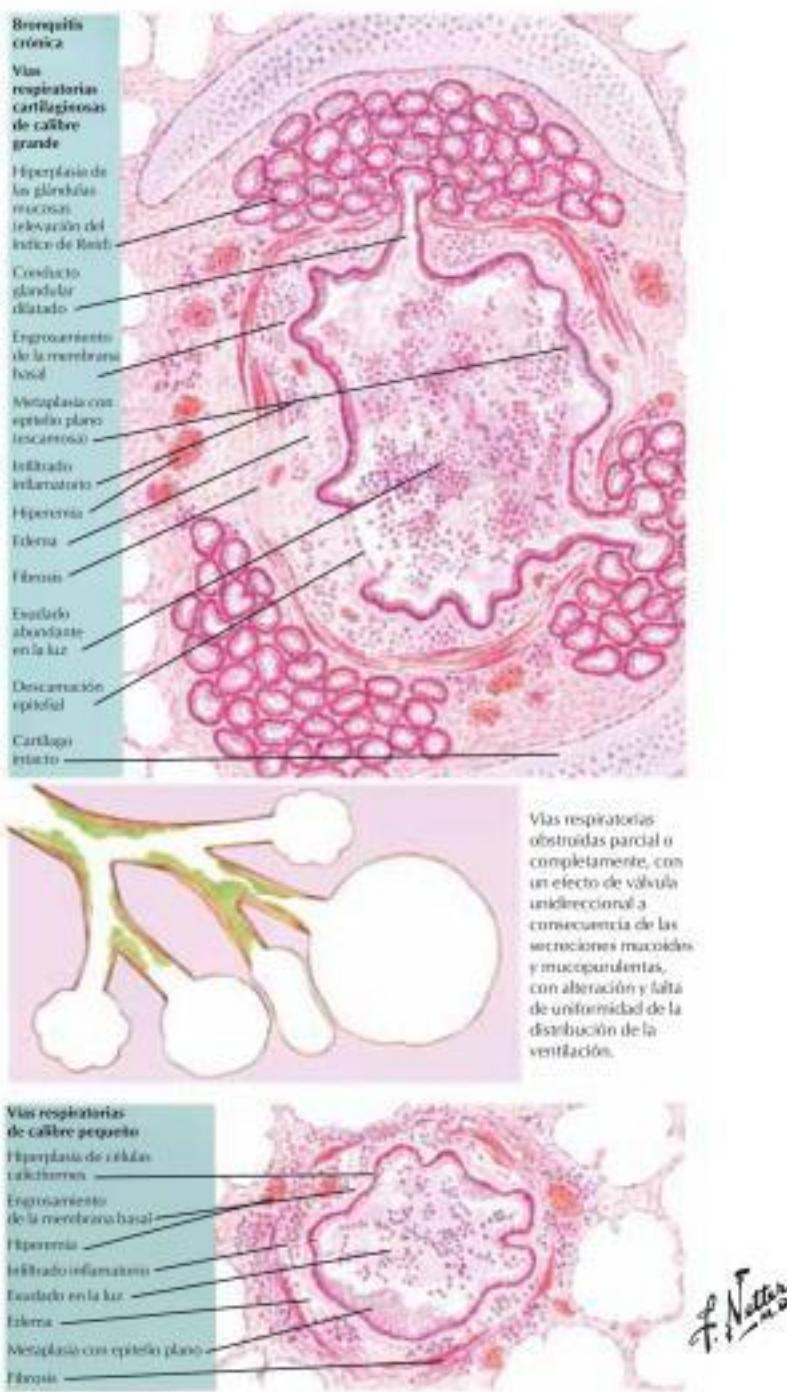


FIGURA 7-29 BRONQUITIS CRÓNICA

Los bronquios son vías respiratorias que conectan la tráquea con los alvéolos. La bronquitis es una inflamación de los bronquios que se acompaña de una producción excesiva de moco y de edema en las paredes bronquiales. Muchas personas con un catarro intenso sufren un episodio breve de bronquitis aguda que generalmente se acompaña de fiebre, tos, sibilancias y eliminación de cantidades aumentadas de saliva. El término bronquitis crónica se aplica cuando estos síntomas

persisten durante meses. Además, en la bronquitis crónica los episodios recidivantes generalmente duran cada vez más con el paso del tiempo. La obstrucción al flujo del aire en las vías respiratorias debida al edema de las paredes bronquiales y a la presencia de moco que no puede ser eliminado, causa finalmente disnea tras un ejercicio de intensidad leve. En los pacientes con bronquitis crónica se observa una incidencia mayor de infecciones torácicas.

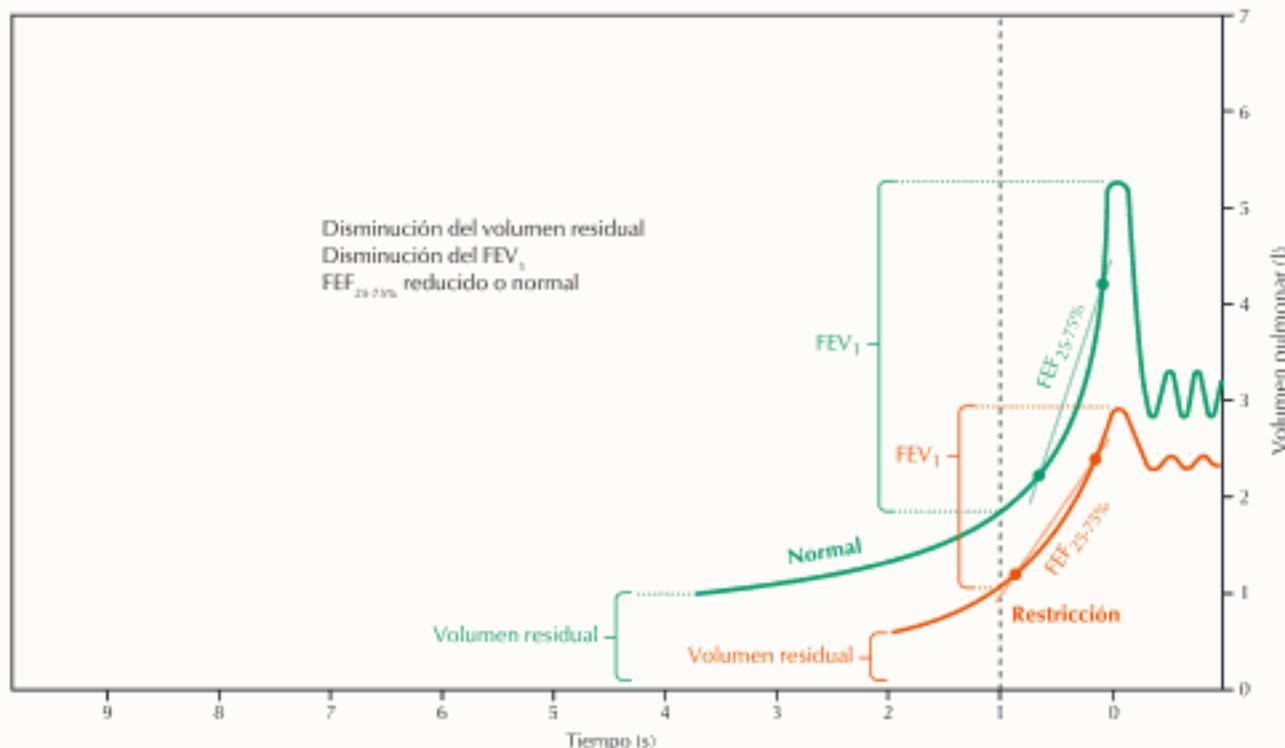


FIGURA 7-30 EPOC: MEDIDAS TERAPÉUTICAS GENERALES

Existen varios tratamientos para los pacientes con EPOC grave (es decir, con bronquitis crónica y enfisema). El tratamiento tradicional ha consistido en la administración de medicamentos, el uso de inhaladores, la interrupción del tabaquismo, la realización regular de ejercicio físico y la oxigenoterapia. El ejercicio físico es especialmente importante y se debe realizar hasta el punto en el que el paciente presenta disnea. Los ejercicios respiratorios, junto con la actividad física realizada de manera regular, también se utilizan para reforzar los músculos de la respiración. Los medicamentos pueden ofrecer un cierto alivio, pero

generalmente no influyen de manera importante en las limitaciones físicas que acompañan a la EPOC. Estos medicamentos son los antibióticos frente a las infecciones bacterianas, diversos fármacos administrados por vía oral, broncodilatadores y otros fármacos administrados mediante inhalación. La aplicación de oxígeno suplementario con dispositivos portátiles, la cirugía de reducción pulmonar para eliminar el tejido pulmonar afectado y el trasplante pulmonar son medidas que se utilizan en los casos extremos de EPOC.

Hidden page

J. Perkins
MS, MPA

Curvas de flujo-volumen espiratorio máximo

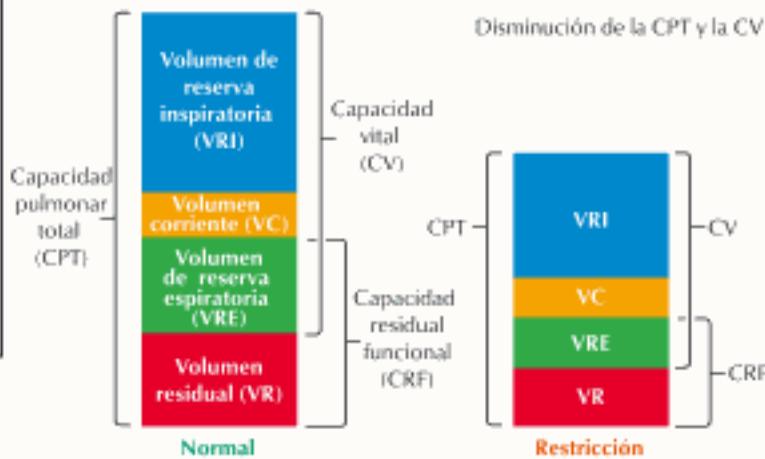
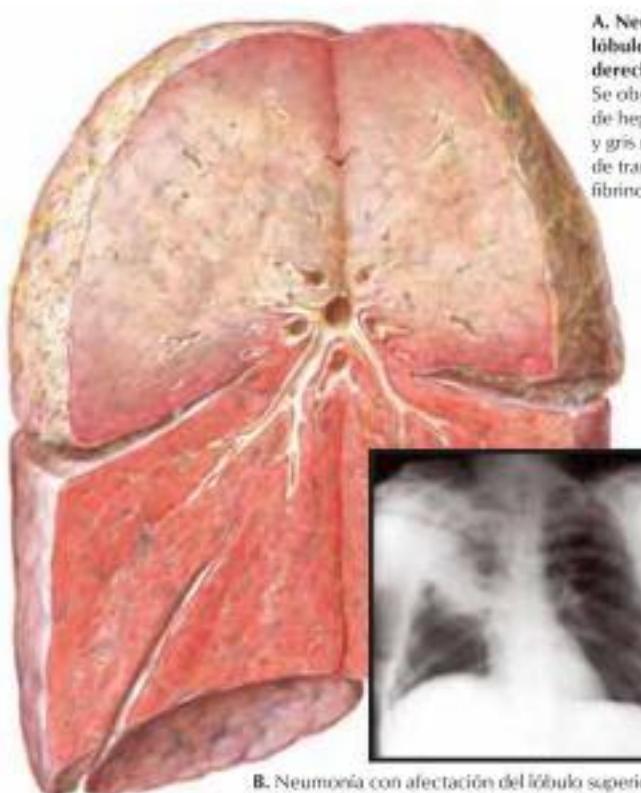


FIGURA 7-32 ENFERMEDAD PULMONAR RESTRICTIVA

La enfermedad pulmonar restrictiva reduce la cantidad de aire inhalado debido a la disminución en la elasticidad o en la cantidad del tejido pulmonar. La reducción de los volúmenes pulmonares se debe a la alteración del parénquima pulmonar o a enfermedades pleurales, de la pared torácica o el sistema neuromuscular. A menudo se observa disminución de la capacidad pulmonar total, de la capacidad vital y del volumen pulmonar en reposo. Estos trastornos se clasifican en función de la estructura anatómica afectada: a) enfermedades pulmonares intrínsecas, o enfermedades del parénquima pulmonar, que causan inflamación o fibrosis del tejido pulmonar, o que dan lugar a la ocupación

de los alvéolos por restos tisulares (neumonitis); estas enfermedades son cuadros de fibrosis idiopática, trastornos del tejido conjuntivo, enfermedades pulmonares causadas por medicamentos y enfermedades pulmonares primarias (p. ej., sarcoidosis), y b) enfermedades extrínsecas o extraparenquimatosas que afectan a la pared torácica, la pleura y los músculos respiratorios (componentes del mecanismo de la bomba respiratoria), con los efectos consiguientes de restricción pulmonar, alteración de la función ventilatoria e insuficiencia respiratoria. Los fármacos utilizados con mayor frecuencia en la enfermedad pulmonar restrictiva son los corticoides, los inmunosupresores y los citotóxicos.

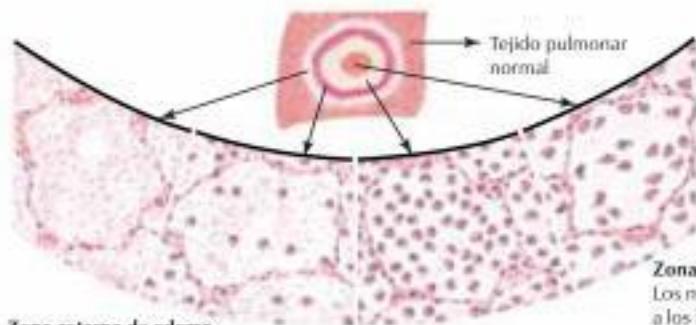


A. Neumonía lobar; lóbulo superior derecho.
Se observa una zona de hepátización roja y gris mixta (fase de transición); exudado fibrinoso pleural.



C. Espuña purulento con neumococos (tinción de Gram).

B. Neumonía con afectación del lóbulo superior derecho y de un segmento del lóbulo inferior ipsilateral



Zona externa de edema

Alvéolos rellenos de líquido de edema con neumococos

Zona de consolidación temprana
Polimorfonucleares y una cierta exudación de hemáticos

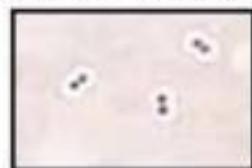
Zona de consolidación avanzada
Aumento en la salida de polimorfonucleares; los neumococos son fagocitados y destruidos



Zona de resolución

Los macrófagos alveolares sustituyen a los leucocitos

F. Complicaciones de la neumonía neumocócica



G. Reacción de Quellung. Aumento de volumen de la cápsula de las bacterias cuando quedan expuestas a anticuerpos.

FIGURA 7-33 NEUMONÍA

La neumonía es un proceso inflamatorio del pulmón que cursa con consolidación de la parte afectada y con ocupación de los espacios alveolares por exudado, células inflamatorias y fibrina. En la mayor parte de los casos se debe a una infección por diversos microorganismos

como virus, bacterias (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*) y parásitos. A menudo, la neumonía se inicia tras una infección del trato respiratorio superior, en muchos casos de la nariz y de la garganta. Los síntomas son variables y dependen de la edad del paciente y de la causa de

Agentes infecciosos que causan neumonía

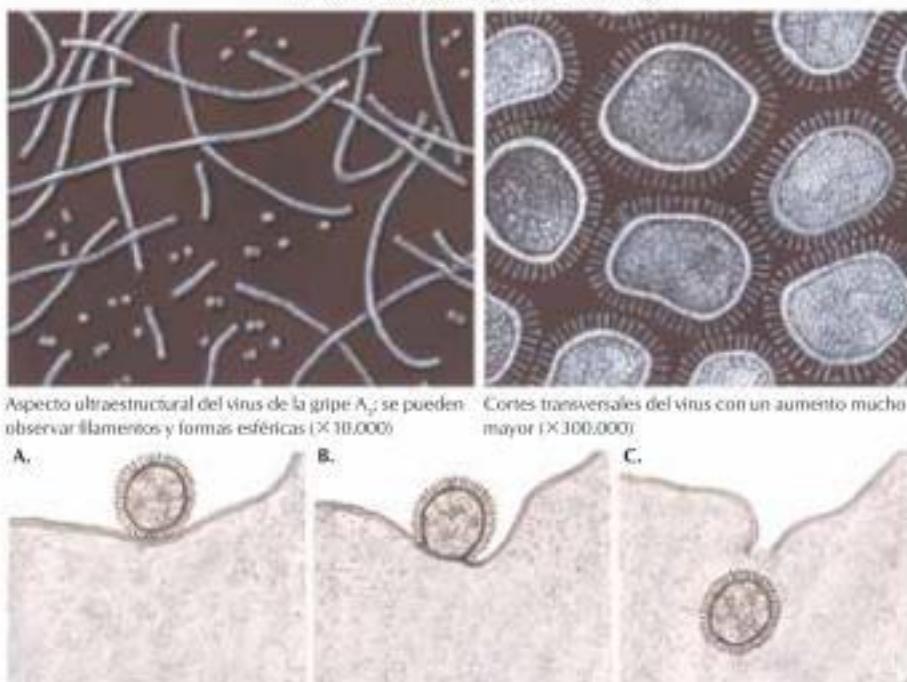
Clase	Agente etiológico	Tipo de neumonía
Bacterias	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Legionnaires bacillus</i> <i>Peptostreptococcus, Peptococcus</i> <i>Bacteroides</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Veillonella</i>	Neumonía bacteriana Legionela Neumonía por aspiración (anaerobios)
Actinomicetos	<i>Actinomyces israelii</i> <i>Nocardia asteroides</i>	Actinomicosis pulmonar Nocardiosis pulmonar
Hongos	<i>Coccidioides immitis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomycetes dermatitidis</i> <i>Aspergillus</i> <i>Phycomyctes</i>	Coccidioidomicosis Histoplasmosis Blastomicosis Aspergilosis Mucormicosis
Rickettsias	<i>Coxiella burnetii</i>	Fiebre Q
Chlamidias	<i>Chlamydia psittaci</i>	Psittacosis Ornitosis
Micoplasmas	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Neumonía por micoplasmas
Virus	Virus de la gripe, adenovirus, virus respiratorio sincitial, etc.	Neumonía vírica
Protozoos	<i>Pneumocystis carinii</i>	Neumonía por <i>Pneumocystis</i> (neumonía con células plasmáticas)

FIGURA 7-33 NEUMONÍA (CONT.)

la infección. Los síntomas, que se inicián a los 2-3 días de un catarral o de una faringitis, consisten en fiebre, escalofríos, tos, ventilación rápida, sibilancias, vómitos, dolor torácico, dolor abdominal, disminución de la actividad y pérdida del apetito. En los casos extremos, los labios y las uñas de los dedos de las manos del paciente pueden presentar una

coloración azulada o grisácea, especialmente en los niños. El tratamiento persigue la curación de la infección bacteriana con antibióticos, que no actúan sobre los virus. Puede ser difícil diferenciar una neumonía vírica de una neumonía bacteriana, de manera que en muchos casos es necesario administrar antibióticos.

Virus de la gripe y su epidemiología



Aspecto ultraestructural del virus de la gripe A; se pueden observar filamentos y formas esféricas ($\times 10,000$)

Cortes transversales del virus con un aumento mucho mayor ($\times 300,000$)

A.

B.

C.

Infiltración de una célula de la membrana corioalantoidea del embrión de pollo por parte de un virus de la gripe.
A. Unión a la membrana celular. **B.** Fusión de la cubierta vírica con la membrana celular. **C.** Penetración hacia el citoplasma.

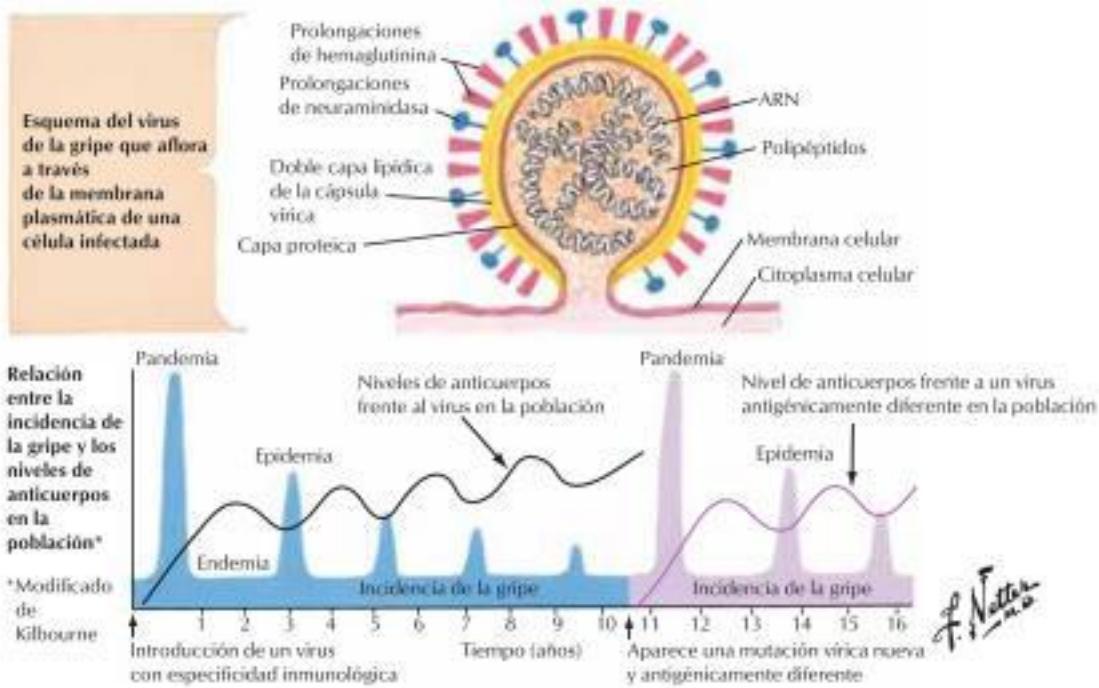


FIGURA 7-34 NEUMONÍA VÍRICA

La neumonía vírica es un cuadro inflamatorio de los pulmones causado por la infección por virus como el virus de la gripe o los virus parainfluenza, adenovirus, rinovirus, virus del herpes simple, virus respiratorio sincitial, Hantavirus o citomegalovirus. Las vacunas frente al virus

de la gripe y al virus respiratorio sincitial están indicadas en los pacientes con riesgo alto. Los antimicrobianos son ineficaces en el tratamiento de la neumonía vírica, pero algunas de las formas más graves pueden ser tratadas con medicamentos antiviricos (p. ej., la ribavirina). Otras

Hidden page

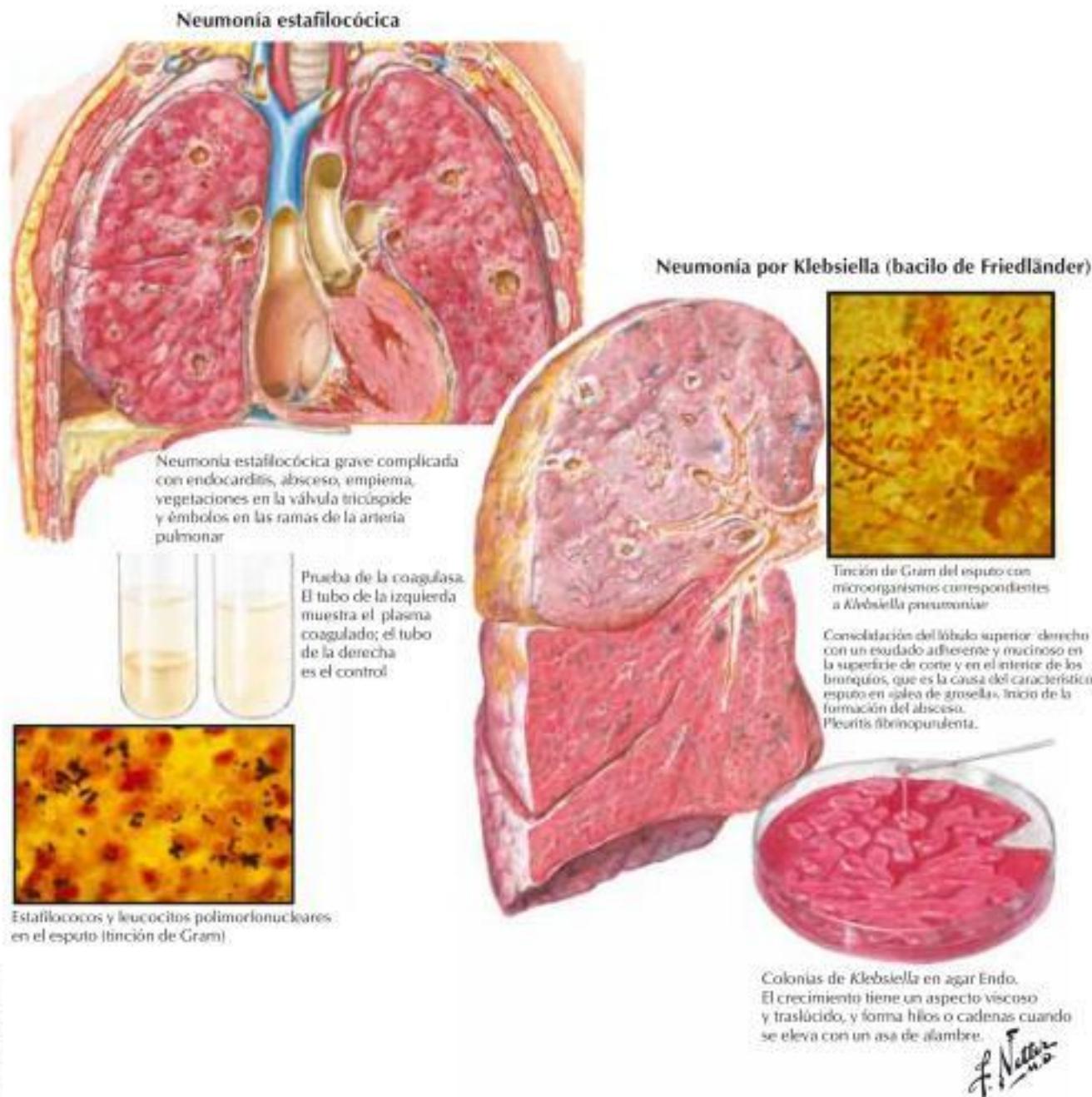


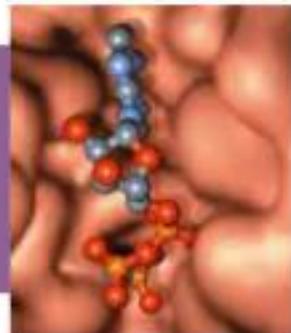
FIGURA 7-35 NEUMONÍA BACTERIANA

La neumonía bacteriana es una infección que causa irritación, edema y congestión pulmonar, y que tiene una incidencia mayor durante las épocas de invierno. Generalmente aparece después de un catarro y se inicia de manera súbita con fiebre y escalofríos. Son frecuentes el dolor con los movimientos respiratorios y la tos, con eliminación de un espuma de aspecto sanguinolento o de coloración amarillenta; otros signos son la respiración rápida, la fatiga, el dolor abdominal y la coloración azulada de los labios. Entre los tratamientos más habituales están los antimicrobianos y el uso de un dispositivo de humidificación (para reblandecer el espuma y facilitar su expectoración). La mayor parte de los casos de neumonía infecciosa se deben a bacterias y casi el

70% se deben a *S. pneumoniae*. Estas bacterias causan enfermedad cuando alcanzan el tracto respiratorio inferior de personas susceptibles. Los neumococos se transmiten por gotitas de saliva o de secreciones respiratorias, o bien a través del contacto directo con personas infectadas. El período de incubación es de 1-3 días. El tratamiento con β -lactámicos o eritromicina evita que el paciente pueda transmitir la infección y generalmente facilita una recuperación rápida. Existen vacunas frente a la neumonía neumocócica indicadas en los pacientes con riesgo alto de sufrir una infección mortal (p. ej., los mayores de 65 años de edad).

Hidden page

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA REPRODUCTOR



INTRODUCCIÓN

Las hormonas sexuales son los andrógenos, los progestágenos y los estrógenos. Estas hormonas las producen las gónadas y las glándulas suprarrenales, y son necesarias para la fecundación, la maduración embrionaria y el desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios durante la pubertad. Además, estas hormonas se utilizan en el contexto terapéutico como anticonceptivos, como tratamiento de las complicaciones posmenopáusicas y el cáncer de mama, y como tratamiento de sustitución en los pacientes con hipogonadismo.

Los anticonceptivos orales de combinación (AOC) son eficaces para el bloqueo de la ovulación en aproximadamente el 98% de las mujeres, y se comercializan en distintas formulaciones. El etinil estradiol y el mestranol son los estrógenos utilizados con mayor frecuencia; el desogestrel y la norgestimato son los progestágenos utilizados más a menudo. Como anticonceptivos también se utilizan formulaciones constituidas únicamente por derivados progestrónicos cuyo objetivo es la inhibición o el retraso de la ovulación, así como preparados para su administración urgente como la mifepristona (RU-486), que se administra junto con el misoprostol para la interrupción no quirúrgica del embarazo intrauterino. Por otra parte, los AOC pueden dar lugar a efectos adversos y también inducen efectos terapéuticos no relacionados con la anticoncepción, como la disminución en el riesgo de quistes ováricos; además, pueden aliviar otras alteraciones del sistema reproductor, el acné

y el hirsutismo. Su capacidad para inducir la aparición de tumores es controvertida.

Las dosis de estrógenos utilizadas en la terapia hormonal sustitutiva (THS) frente a la sintomatología posmenopáusica (problemas de tipo vasomotor, atrofia genitourinaria y osteoporosis) son sustancialmente inferiores a las que se usan en los anticonceptivos orales (AO). Los riesgos y efectos beneficiosos de la administración de estrógenos a las mujeres posmenopáusicas, en lo relativo a la protección cardiovascular, a la protección neurológica y a la carcinogenicidad, han sido objeto de un debate intenso y en la actualidad están siendo investigados de manera exhaustiva.

Algunos fármacos de tipo hormonal presentan una actividad estrogénica con selectividad tisular (moduladores selectivos del receptor estrogénico; SERM, *selective estrogen receptor modulators*) y tienen diversas utilidades terapéuticas, como la prevención y el tratamiento del cáncer de mama (tamoxifeno) y de la osteoporosis (raloxifeno).

La infertilidad secundaria a ciclos menstruales anovulatorios se puede tratar mediante la administración de compuestos antiestrogénicos, como el clomifeno.

En las mujeres con ausencia de desarrollo ovárico, la administración de estrógenos (generalmente, en combinación con progesterona) reproduce la mayor parte de los acontecimientos fisiológicos que tienen lugar durante la pubertad. En los pacientes de sexo masculino con hipogonadismo se utiliza el tratamiento sustitutivo con testosterona.

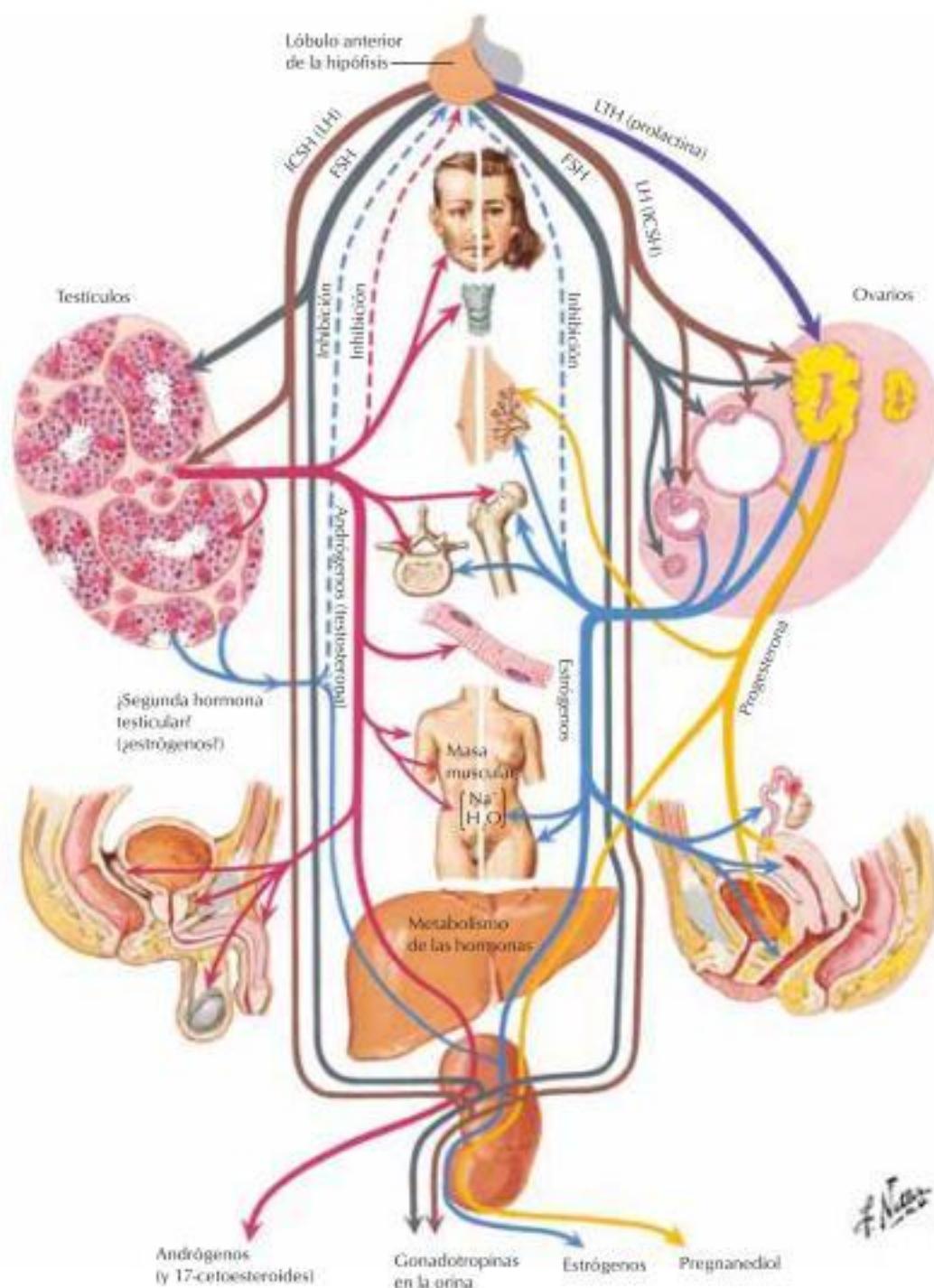


FIGURA 8-1 ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA REPRODUCTOR

Las hormonas sexuales son los progestágenos, los estrógenos y los andrógenos. Las producen las gónadas y las glándulas suprarrenales, y son necesarias para la fecundación, la maduración embrionaria y el desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios. Como ejemplo de estas relaciones gonadales funcionales, el ciclo menstrual está controlado por una secuencia de acontecimientos neuroendocrinos en la que están implicados el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios. Para el control de este ciclo, el hipotálamo libera hormona liberadora de gonadotropinas (gonadotrofina o GnRH, gonadotropin-releasing hormone), que hace que la adenohipófisis (la hipófisis anterior) libere

las gonadotropinas hormona luteinizante (lutropina o LH, luteinizing hormone) y hormona estimulante del folículo (folitropina o FSH, follicle-stimulating hormone), que actúan sobre los ovarios. Los andrógenos son esteroides que inducen efectos anabólicos y masculinizantes tanto en los hombres como en las mujeres. La testosterona es el andrógeno principal del ser humano; es sintetizada y segregada principalmente por las células de Leydig testiculares, así como también por los ovarios (en las mujeres) y por las glándulas suprarrenales. La secreción de testosterona también está controlada por el eje hipotalámico-hipofisario,

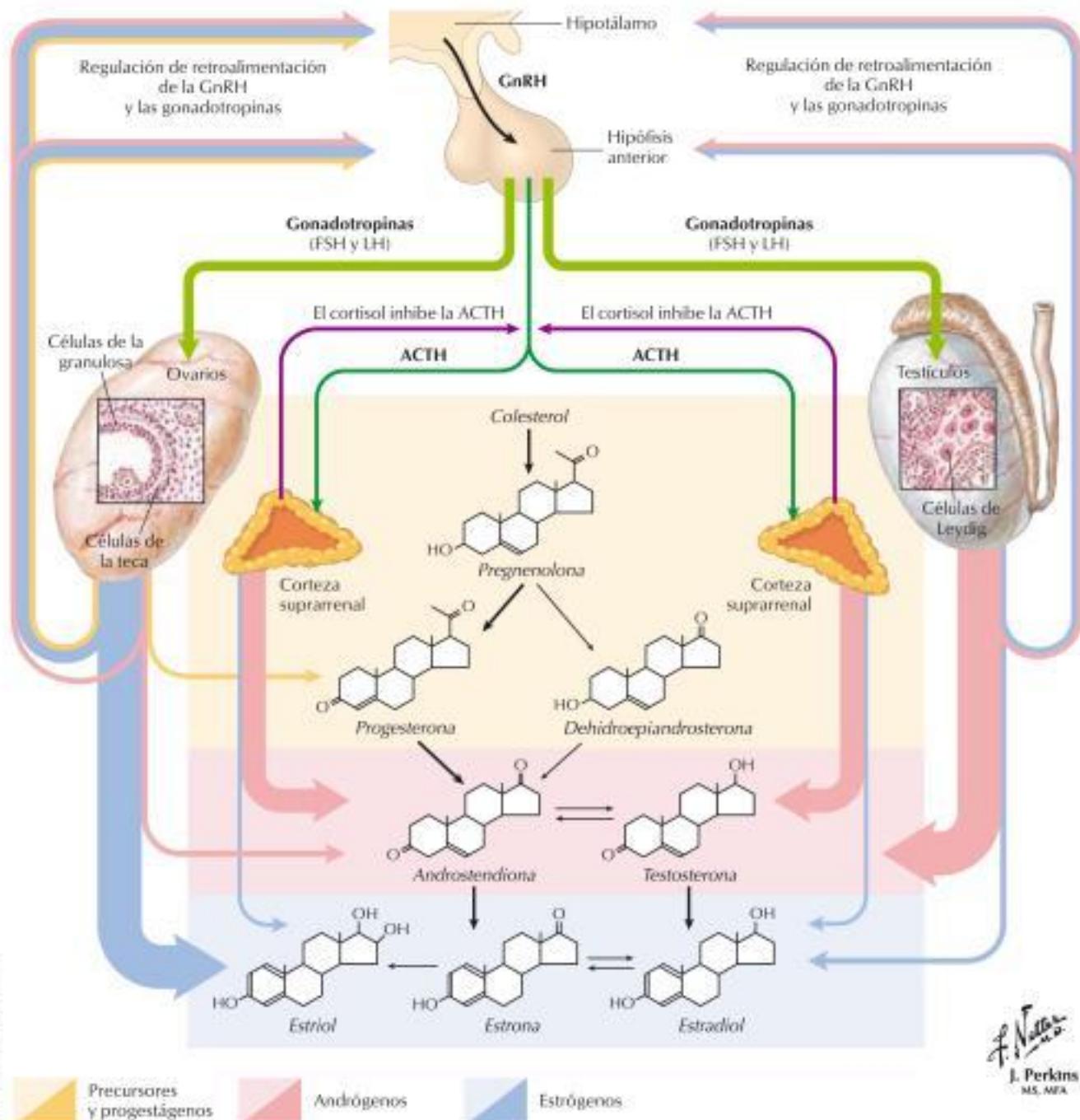


FIGURA 8-2 REGULACIÓN DE LOS ESTRÓGENOS Y LA TESTOSTERONA

Los estrógenos se sintetizan en varias formas, de las que el estradiol es la más potente; la estrona y el estriol sólo tienen la décima parte de su potencia. Los estrógenos influyen en muchos órganos y procesos fisiológicos femeninos, sobre todo el ciclo menstrual. Para el control de este ciclo, el hipotálamo libera periódicamente GnRH, que desencadena la liberación de las gonadotropinas LH y FSH por parte del lóbulo anterior de la hipófisis. La LH y la FSH, que son responsables del crecimiento y la maduración de los folículos ováricos, también controlan la producción de estrógenos y progesterona por parte de los ovarios; es-

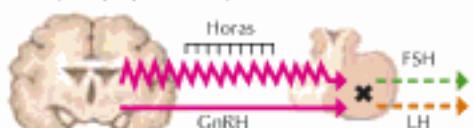
tas dos hormonas inducen un efecto de retroalimentación sobre la hipófisis y el hipotálamo, a los que indica cuándo deben iniciar e interrumpir la liberación de GnRH, FSH y LH. En los hombres, el hipotálamo y la hipófisis anterior también dan lugar a la liberación de FSH (que inicia la espermatogénesis) y LH (que desencadena la esteroidogénesis en las células de Leydig). La testosterona resultante de la esteroidogénesis inhibe la producción hormonal a través de un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la hipófisis y el hipotálamo, con interrupción de la liberación de GnRH, FSH y LH.

Regulación neuroendocrina del ciclo menstrual

Regulación hipotalámica de la producción y liberación de gonadotropinas en la hipófisis



La liberación de la GnRH por parte del hipotálamo en forma de pulsos (1 pulso/1-2 h) facilita la producción y liberación de LH y FSH por parte de la hipófisis anterior (situación normal).

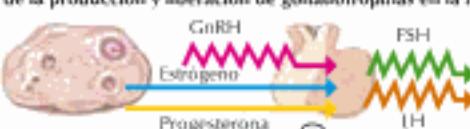


La liberación continua, excesiva, ausente o más infrecuente de GnRH inhibe la producción y liberación de LH y FSH (reducción).



La disminución en los pulsos de liberación de GnRH reduce la secreción de LH pero incrementa la de FSH (módulo de los pulsos lentos).

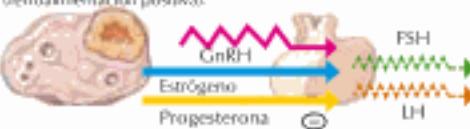
Mecanismo de retroalimentación ovárica para la modulación de la producción y liberación de gonadotropinas en la hipófisis



La presencia de GnRH segregada en pulsos y de concentraciones bajas de estrógenos y progesterona da lugar a un incremento en los niveles de LH y FSH segregadas en forma de pulsos (retroalimentación negativa).

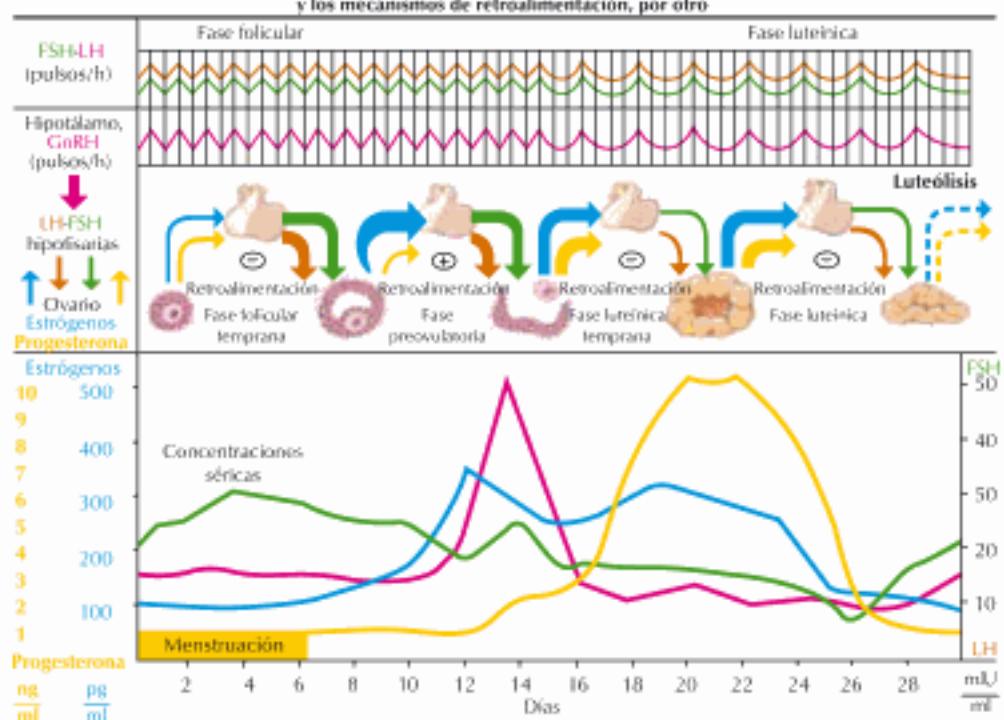


La presencia de GnRH segregada en forma de pulsos y de concentraciones elevadas de estrógenos y progesterona da lugar a un incremento importante en los pulsos de LH y un incremento moderado en los de FSH (retroalimentación positiva).



La presencia de GnRH segregada en forma de pulsos y de concentraciones elevadas de estrógenos y progesterona da lugar a una disminución en las concentraciones de LH y FSH (retroalimentación negativa).

Correlación entre los niveles séricos de gonadotropinas y de hormonas ováricas, por un lado, y los mecanismos de retroalimentación, por otro



JOHN A CRAIG

FIGURA 8-3. FASES EN EL CICLO MENSTRUAL NORMAL

Durante la fase temprana (folicular), el hipotálamo libera GnRH que induce la liberación de LH y FSH por parte de la hipófisis anterior. Estas gonadotropinas dan lugar a la maduración del folículo de Graaf, que segregá estrógenos. A su vez, los estrógenos inhiben la hipófisis reduciendo la liberación de LH y FSH (mecanismo de retroalimentación negativa). Sin embargo, hacia la parte media del ciclo los estrógenos dan lugar a un incremento en la liberación de gonadotropinas por parte de la hipófisis (un efecto de retroalimentación positiva de duración breve), lo que estimula la rotura del folículo y la ovulación. El folículo roto

se convierte en el cuerpo amarillo, que produce progesterona y estrógenos bajo la influencia de la LH durante la segunda mitad del ciclo (fase luteínica). La progesterona estimula el desarrollo del endometrio secretor, que se prepara así para acoger la implantación del embrión. La fecundación hace que se mantenga la secreción de progesterona con objeto de que el endometrio sea adecuado para mantener el embarazo. Si no se produce la fecundación, el cuerpo amarillo deja de producir progesterona, disminuyen los niveles hormonales y se inicia la menstruación.

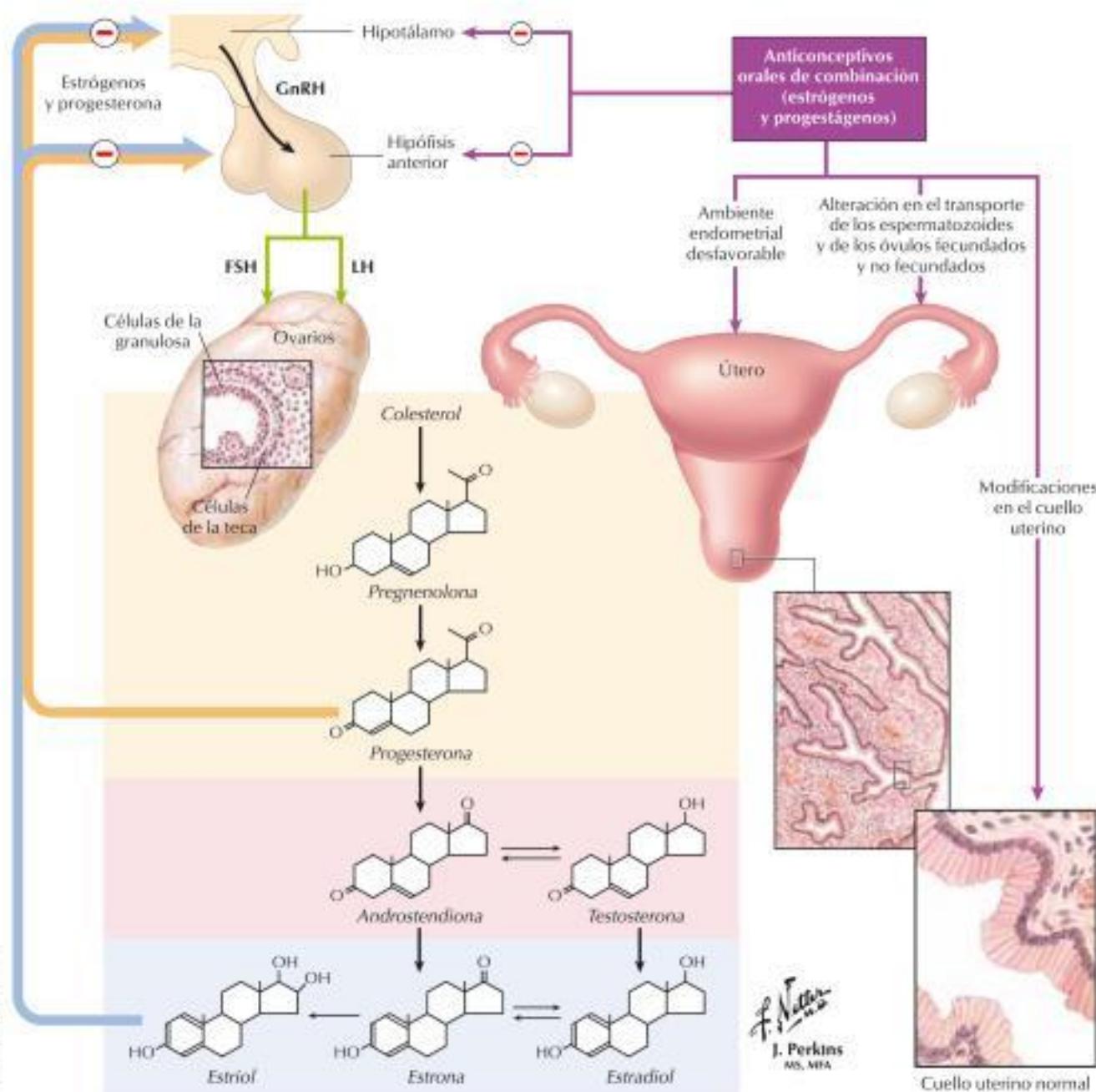
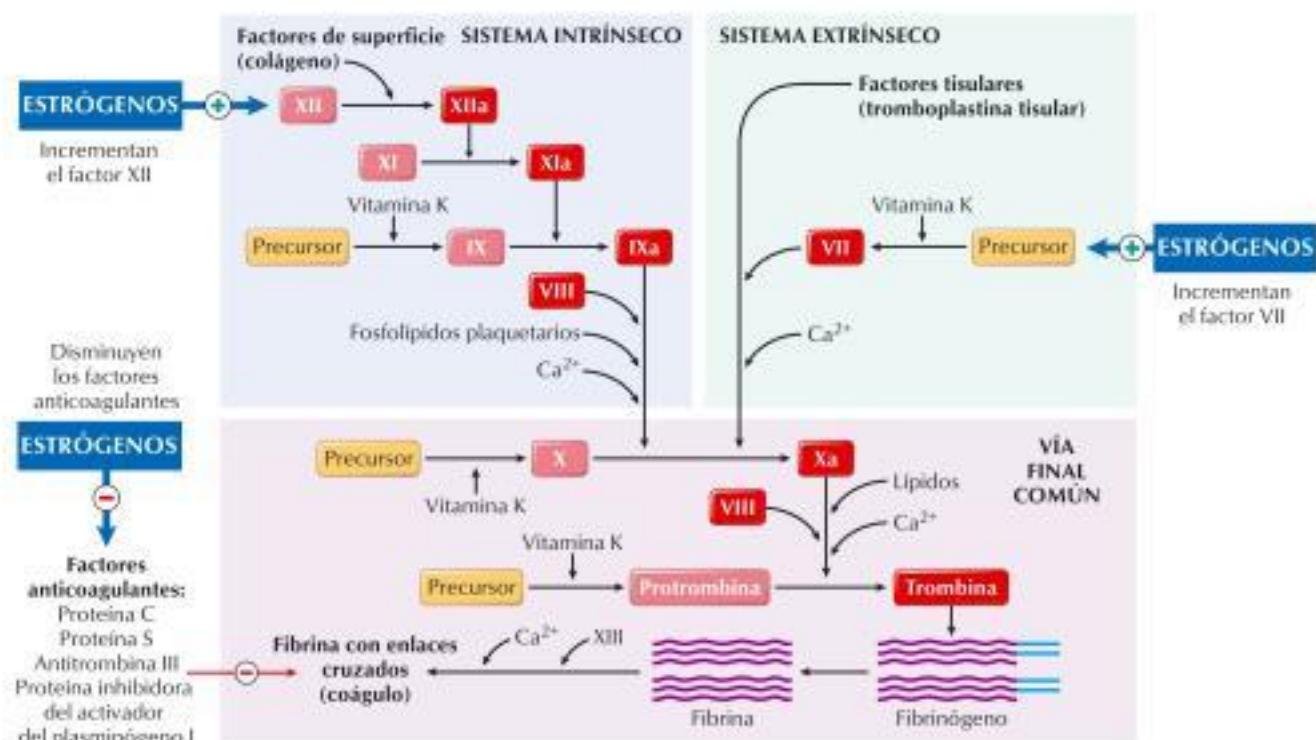


FIGURA 8-4 ANTICONCEPTIVOS ORALES DE COMBINACIÓN

Los anticonceptivos orales de combinación contienen estrógenos y progestágenos, y permiten evitar el embarazo a través de varios mecanismos. Inhiben la ovulación a través de un mecanismo de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo, lo que altera el patrón normal de secreción de FSH y LH por parte de la hipófisis anterior. Los estrógenos inhiben la liberación de FSH en la hipófisis durante la fase folicular del ciclo menstrual, así como también el breve incremento temporal en la producción de gonadotropinas que tiene lugar en la parte media del ciclo. Los progestágenos inhiben la liberación de LH inducida por

los estrógenos. Los AOC también dan lugar a alteraciones en el tracto genital. Posiblemente, la progesterona es responsable de la alteración del moco cervical, que adquiere características que dificultan el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino incluso si se produce la ovulación. Los AOC inducen alteraciones en el endometrio que son desfavorables para la implantación. Además, los AOC alteran el transporte de los espermatozoides y de los óvulos fecundados y no fecundados a través de las trompas de Falopio.

Hidden page



Consecuencias de la coagulación de la sangre

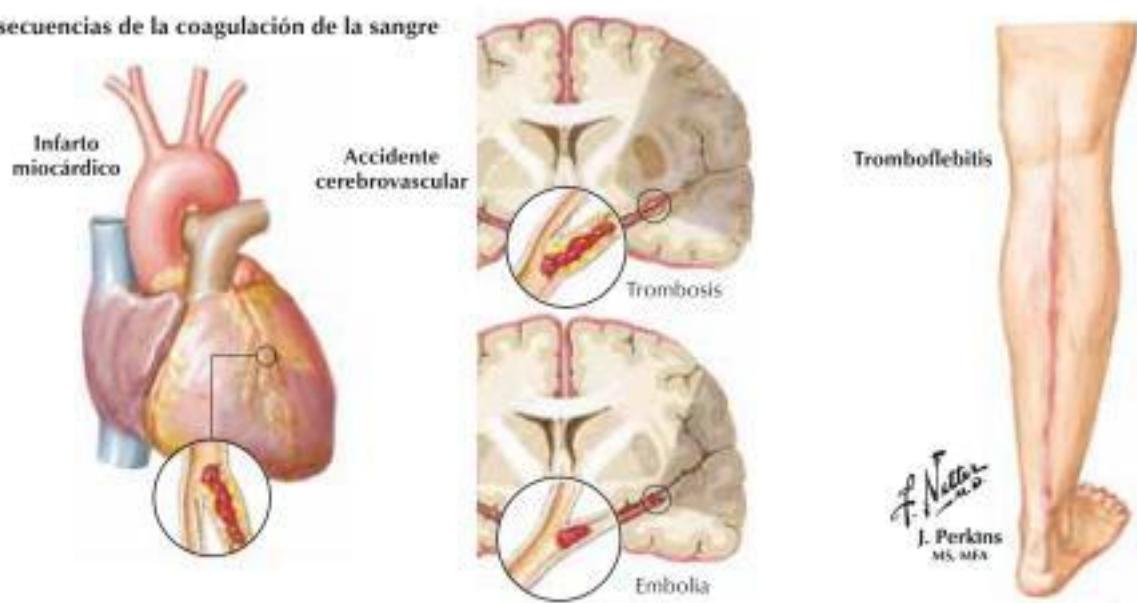


FIGURA 8-6 ESTRÓGENOS Y OVULACIÓN

Los estrógenos pueden alterar los mecanismos fibrinolíticos y causar un incremento ligero en los factores VII y XII de la coagulación, con disminución de los factores anticoagulantes proteína C, proteína S, proteína inhibidora del activador del plasminógeno I y antitrombina III. Debido a este desequilibrio entre la coagulación y la anticoagulación,

los estrógenos pueden causar complicaciones graves como tromboembolia, tromboflebitis, infarto miocárdico y trombosis cerebral y coronaria. Estas complicaciones son más probables en las mujeres que consumen cigarrillos y que tienen más de 35 años de edad.

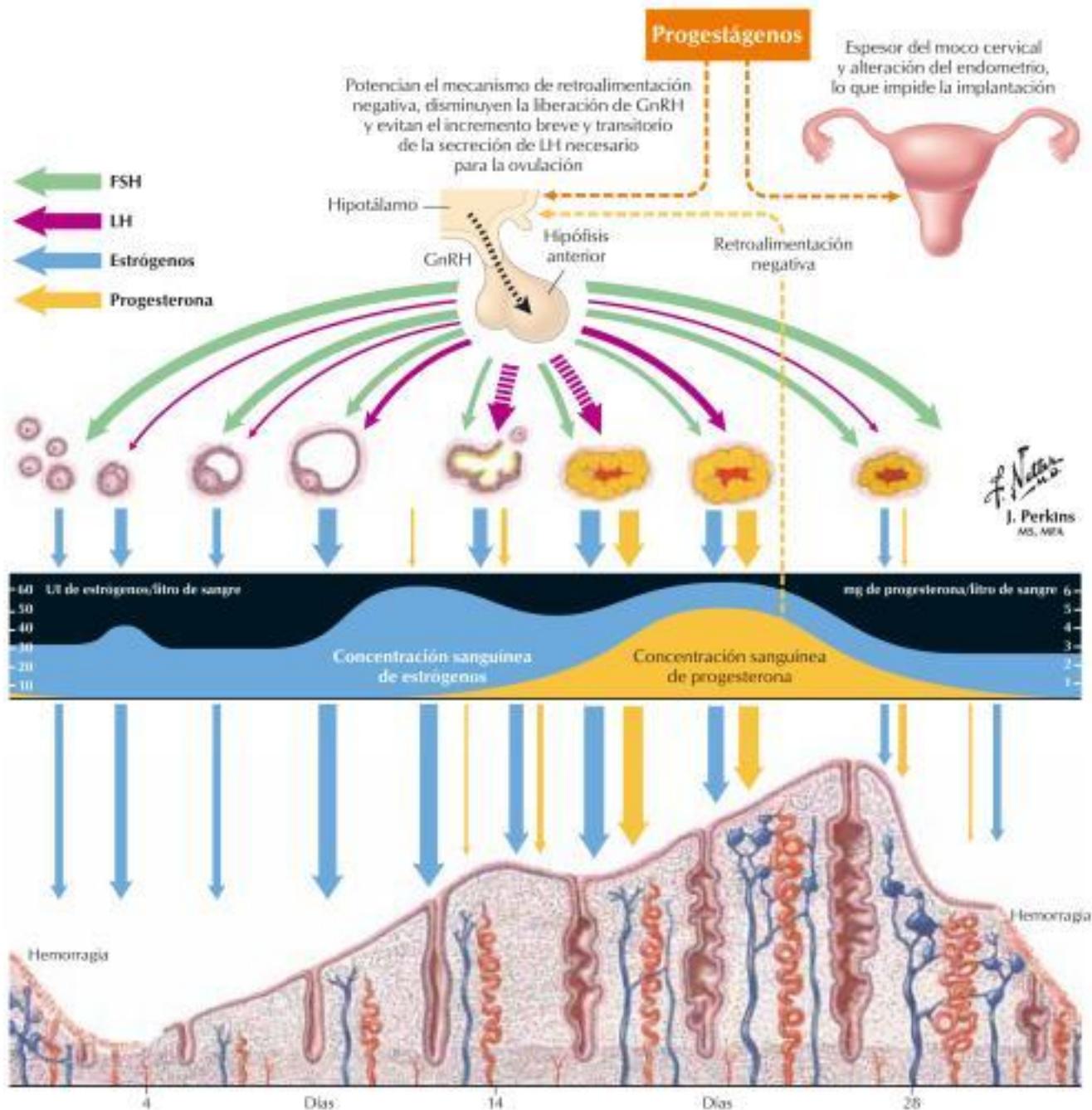


FIGURA 8-7 ANTICONCEPTIVOS QUE CONTIENEN ÚNICAMENTE PROGESTÁGENOS

La progesterona y los progestágenos inducen un espesamiento del moco cervical, lo que reduce la penetración de los espermatozoides y altera el endometrio, impidiendo así la implantación. Las formulaciones que contienen solamente progestágenos se comercializan en comprimidos («minipíldoras»), inyecciones de absorción prolongada e implantes. Los comprimidos que contienen noretindrona o norgestrel se deben tomar diariamente, de manera continua; son menos eficaces que los AOC debido a que solamente bloquean la ovulación en el 60-80% de los ciclos menstruales. Las inyecciones de absorción prolongada de acetato de medroxiprogesterona dificultan la implantación y dan lugar a concentraciones plasmáticas de este compuesto que son

lo suficientemente elevadas como para impedir la ovulación en la práctica totalidad de las pacientes al reducir la liberación de GnRH, lo que impide el incremento breve y temporal de la producción de LH necesario para la ovulación. Los implantes de progestágenos (cápsulas subdérmicas que contienen levonorgestrel) ofrecen una anticoncepción durante aproximadamente 5 años. Son casi tan eficaces como la esterilización, pero sus efectos son completamente reversibles cuando se extraen quirúrgicamente. Los efectos relacionados con estos fármacos son el aumento del peso corporal, la sensibilidad dolorosa a la palpación en las mamas, las cefaleas y el incremento en la incidencia de hemorragia menstrual irregular.

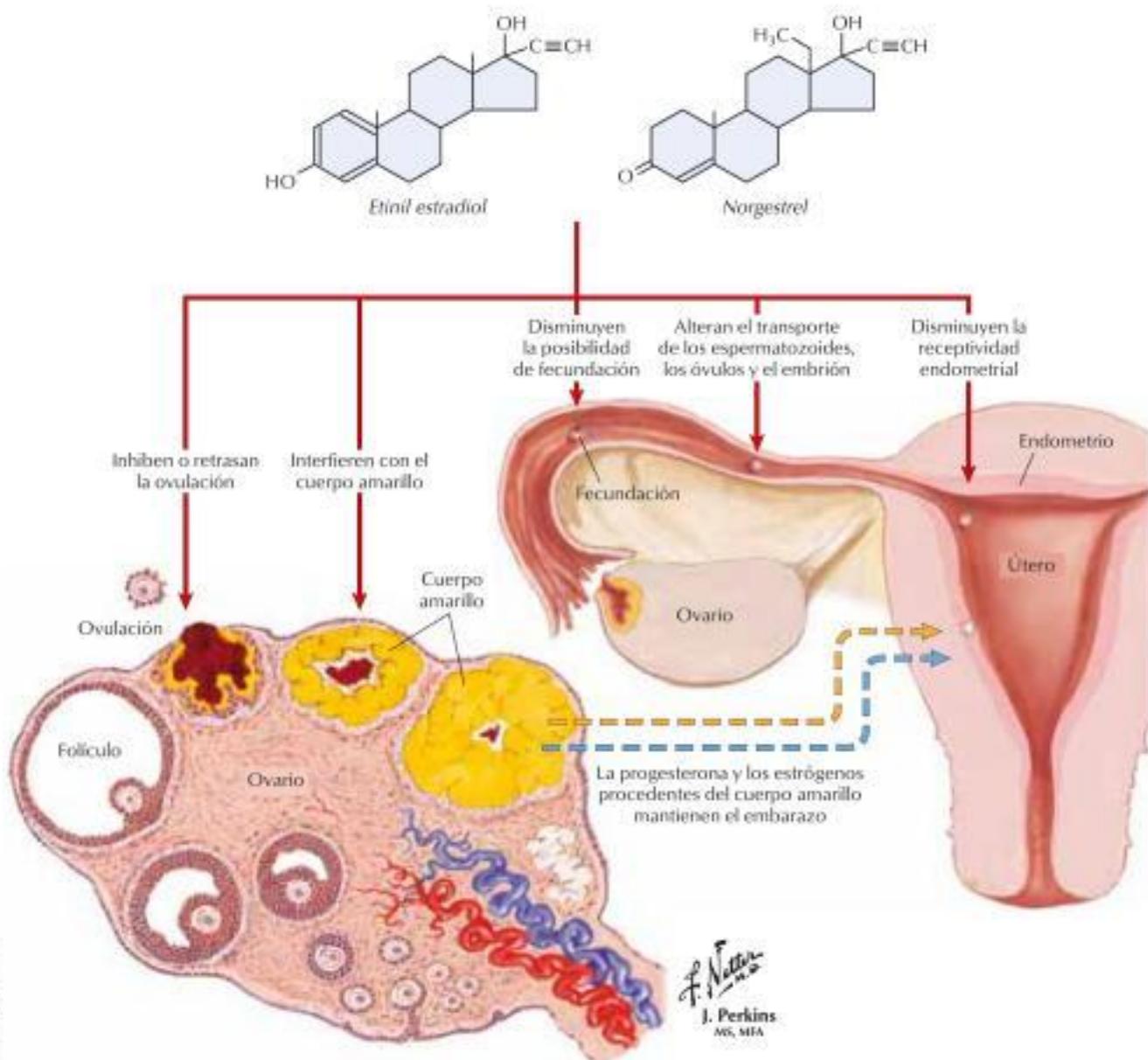


FIGURA 8-8 PILDORA «DE LA MAÑANA SIGUIENTE»

Los anticonceptivos poscoitales o de urgencia contienen dosis elevadas de estrógenos (etinodiol estradiol) y se administran durante las 72 h siguientes al coito, manteniendo el tratamiento dos veces al día durante 5 días. De manera alternativa, se pueden utilizar dos dosis de etinodiol estradiol más norgestrel durante las 72 h siguientes al coito, seguido de otras dos dosis 12 h después. Estas hormonas pueden inhibir o retrasar la ovulación si se administran durante la primera mitad del ciclo. También pueden alterar la receptividad del endometrio para la implantación,

interferir con las funciones del cuerpo amarillo que mantiene el embarazo, disminuir la penetración de los espermatozoides, reducir la posibilidad de fecundación y alterar el transporte de los espermatozoides, los óvulos o el embrión. La anticoncepción de urgencia no interrumpe un embarazo ya establecido, que formalmente se inicia con la implantación. Los anticonceptivos de urgencia se asocian a una incidencia elevada de náuseas y vómitos debido a que contienen cantidades elevadas de hormonas.

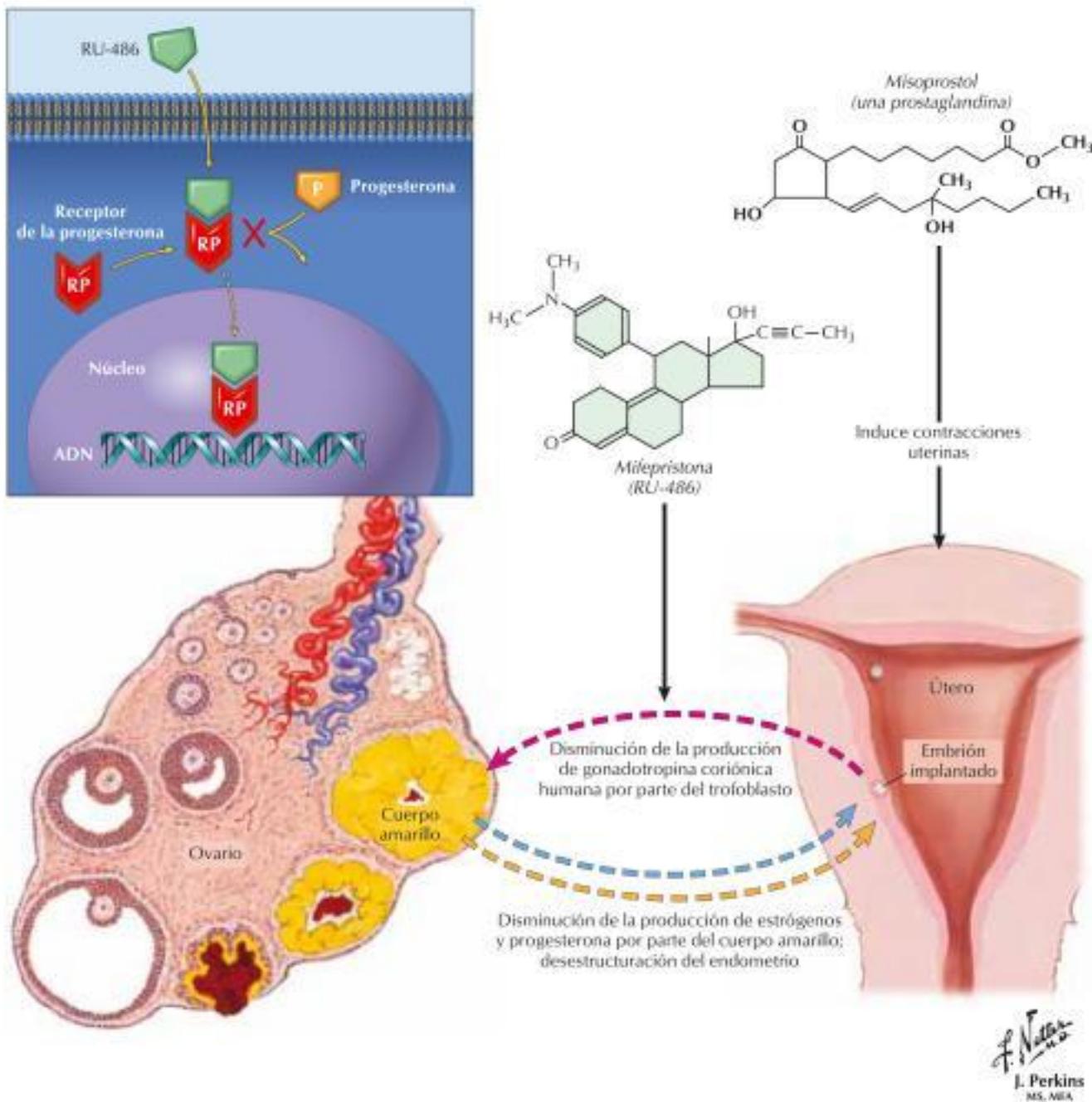
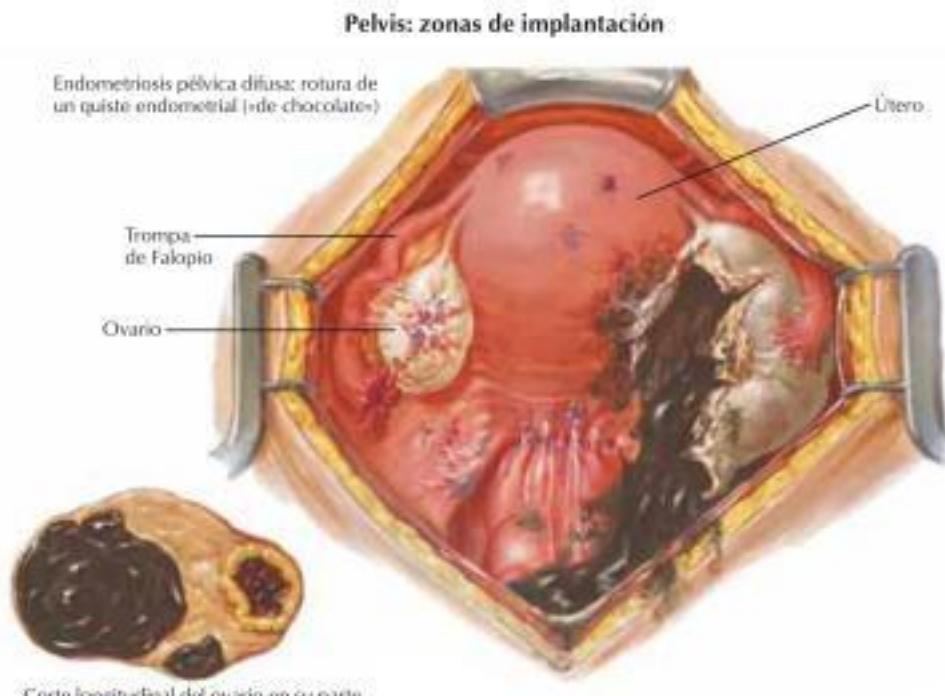


FIGURA 8-9 PILDORA ABORTIVA

Un antagonista de la progesterona con actividad de agonista parcial, mifepristona (RU-486), se utiliza para la interrupción no quirúrgica del embarazo intrauterino hasta los 49 días de gestación. Cuando se administra en las fases iniciales del embarazo, la mifepristona interfiere con la progesterona y da lugar a una disminución en la concentración de gonadotropina coriónica humana, con el subsiguiente aborto del feto. La mifepristona también induce una sensibilización del endometrio frente a las prostaglandinas, lo que facilita la interrupción del embarazo al provocar la aparición de contracciones uterinas. Así, es adecuada

la administración de mifepristona junto con la prostaglandina misoprostol, especialmente debido a que el uso aislado de mifepristona tiene más posibilidades de dar lugar a un aborto incompleto. El régimen de tratamiento consiste en la administración de una dosis única de mifepristona seguida de una dosis única de misoprostol 2 días después. Los efectos adversos principales son los cuadros de calambres abdominales y la hemorragia, es decir, síntomas similares a los del aborto espontáneo. También es posible un aborto incompleto.



Corte longitudinal del ovario en su parte media, con quistes endometriósicos, y con un cuerpo amarillo

Imágenes laparoscópicas



FIGURA 8-10 ENDOMETRIOSIS

La endometriosis se caracteriza por la presencia de tejido endometrial en los ovarios, las trompas de Falopio y el peritoneo, o bien en localizaciones extrauteíreas más remotas como el intestino, el recto, los riñones y los pulmones. Los síntomas más frecuentes de la endometriosis del tracto genital son dispareunia, dismenorrea, dolor en la parte baja de la espalda, irregularidades menstruales e infertilidad. La patogenia de la endometriosis es multifactorial, pero básicamente consiste en

una menstruación retrógrada en la que las células endometriales se implantan en la pelvis y dan lugar a la aparición de «islotes de endometrio» que sangran y causan una inflamación local en respuesta a la estimulación hormonal ciclica. Posiblemente, las pacientes van a tener problemas con la endometriosis mientras presenten la menstruación. Así, el aspecto fundamental del tratamiento médico conlleva la interrupción o la disminución de la menstruación.

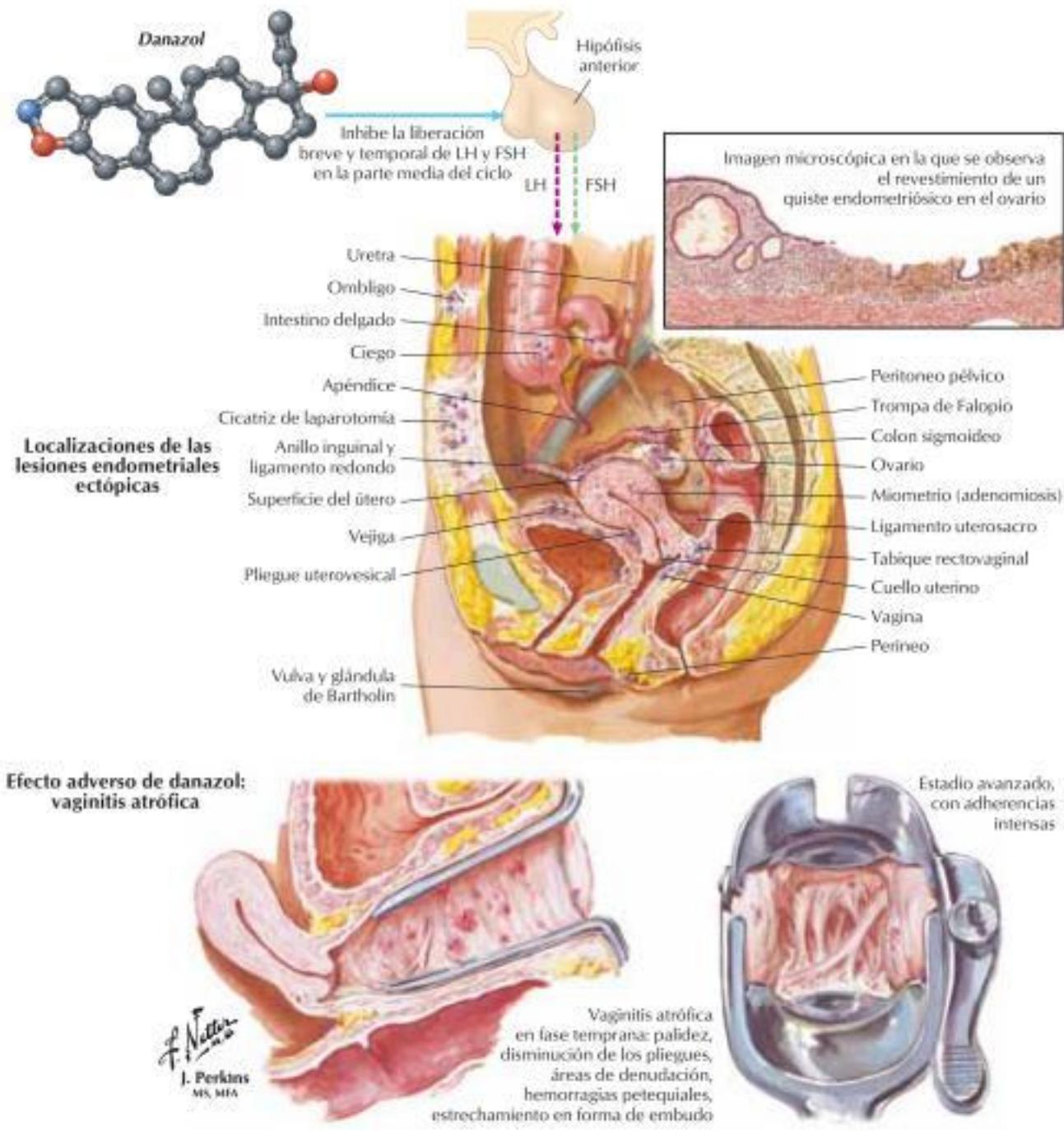


FIGURA 8-11 DANAZOL

El danazol es un andrógeno sintético que suprime la producción ovárica de estrógenos al inhibir el episodio breve y transitorio de liberación de LH y FSH en la hipófisis en la parte media del ciclo menstrual. El estado relativamente hipoestrogénico resultante da lugar a una atrofia de las lesiones de endometriosis, con alivio del dolor. La administración de danazol se inicia cuando la paciente tiene la menstruación y se continúa durante 6-9 meses, según la gravedad de la enfermedad. Durante el tratamiento, la paciente suele presentar amenorrea, pero todavía puede ovular. Las pacientes deben utilizar anticonceptivos no hormonales, de-

bido a que es necesario evitar la administración de danazol durante el embarazo. Los ciclos ovulatorios regulares se reanudan 4 semanas después de la interrupción del tratamiento con danazol. Los efectos adversos son los característicos de la deficiencia de estrógenos y consisten en cefaleas, sofocos, sudoración profusa y vaginitis atrófica. Los efectos adversos androgénicos son acné, edema, hirsutismo, gravedad de la voz e incremento del peso corporal. A pesar de que el danazol ha sido muy eficaz para el alivio de los síntomas de la endometriosis, los nuevos tratamientos se toleran mejor y han dado lugar a una disminución de su uso.

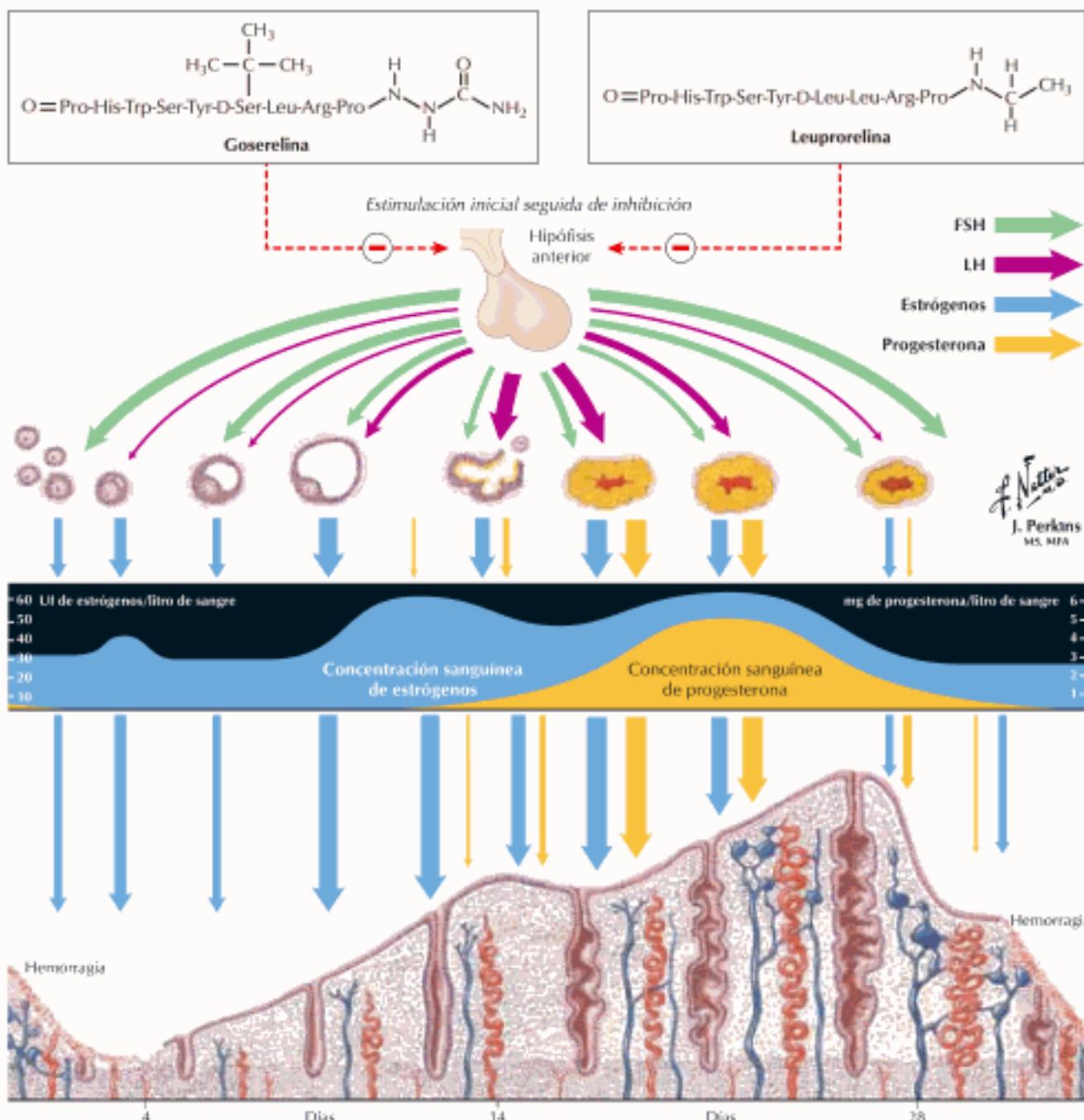


FIGURA 8-12 AGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS, ANTICONCEPTIVOS ORALES DE COMBINACIÓN Y PROGESTÁGENOS

© Elsevier. Es una publicación Masson. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (p. ej., leuprorelina, goserelina) dan lugar a una ovariectomía médica de carácter temporal a través de la inducción de efectos paradójicos sobre la hipófisis: una estimulación inicial de la liberación de LH y FSH, con posterior inhibición. Estos efectos causan una disminución de las concentraciones de hormonas sexuales con regresión de las lesiones relacionadas con la endometriosis. Generalmente, se administran formulaciones de acción prolongada cada 28 días, durante aproximadamente 6 meses. Los agonistas de la GnRH están contraindicados en el embarazo e inducen efectos adversos de tipo estrogénico, como disminución ligera de

la masa ósea [un efecto que desaparece tras la interrupción del medicamento]. Dada la posibilidad de osteoporosis, se ha utilizado simultáneamente un tratamiento de respaldo con dosis bajas de estrógenos. Los AOC y los progestágenos también suprimen la liberación de LH y FSH, de manera que hacen que el tejido endometrial sea más fino y compacto, aliviando así la endometriosis. Los AOC se pueden tomar de manera continuada o cíclica. El tratamiento se puede interrumpir a los 6-12 meses, o bien continuar indefinidamente. Los progestágenos pueden inducir efectos adversos más intensos que los AOC; hay una forma de absorción lenta que puede retrasar la recuperación de la fertilidad.

Hidden page

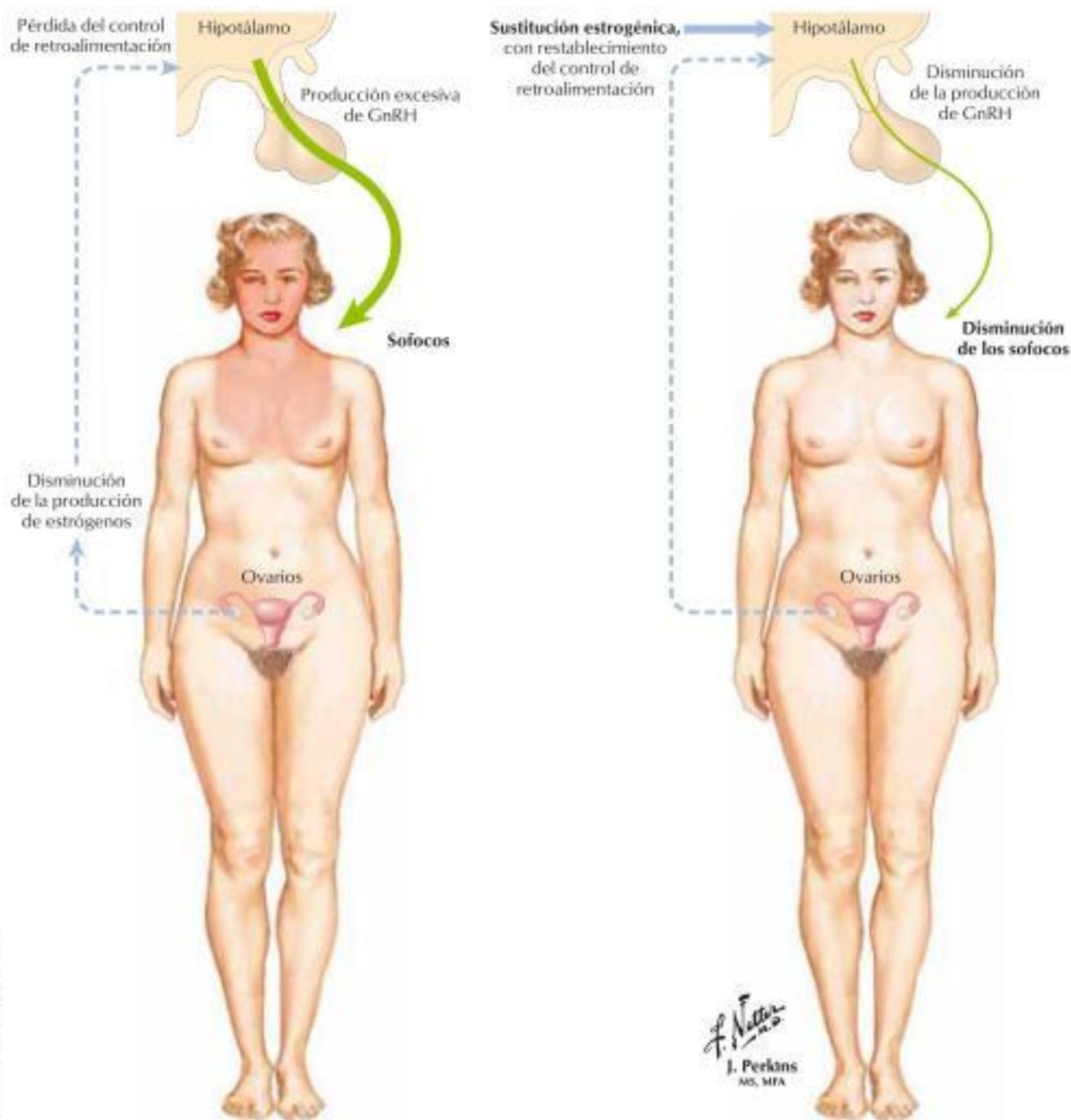


FIGURA 8-14 SÍNTOMAS VASOMOTORES

Los principales síntomas vasomotores que señalan las mujeres son los sofocos, que afectan a la parte anterior del cuerpo, especialmente a la cara, el cuello y el tórax. Generalmente duran unos pocos minutos, aunque su frecuencia e intensidad son muy variables, y se deben a la disminución del tono de las arterolas. Esta modificación da lugar al aumento del flujo sanguíneo en la piel con el consiguiente incremento de la temperatura cutánea. Los sofocos parecen ser sincrónicos con el in-

cremento de la liberación hipotalámica de GnRH que tiene lugar en respuesta a la deficiencia de estrógenos. Las neuronas productoras de GnRH están muy cerca de los centros hipotalámicos que regulan la temperatura. El tratamiento de sustitución con estrógenos restaura el control de retroalimentación de la secreción hipotalámica de GnRH, lo que da lugar a la disminución en la incidencia de sofocos.

Hidden page

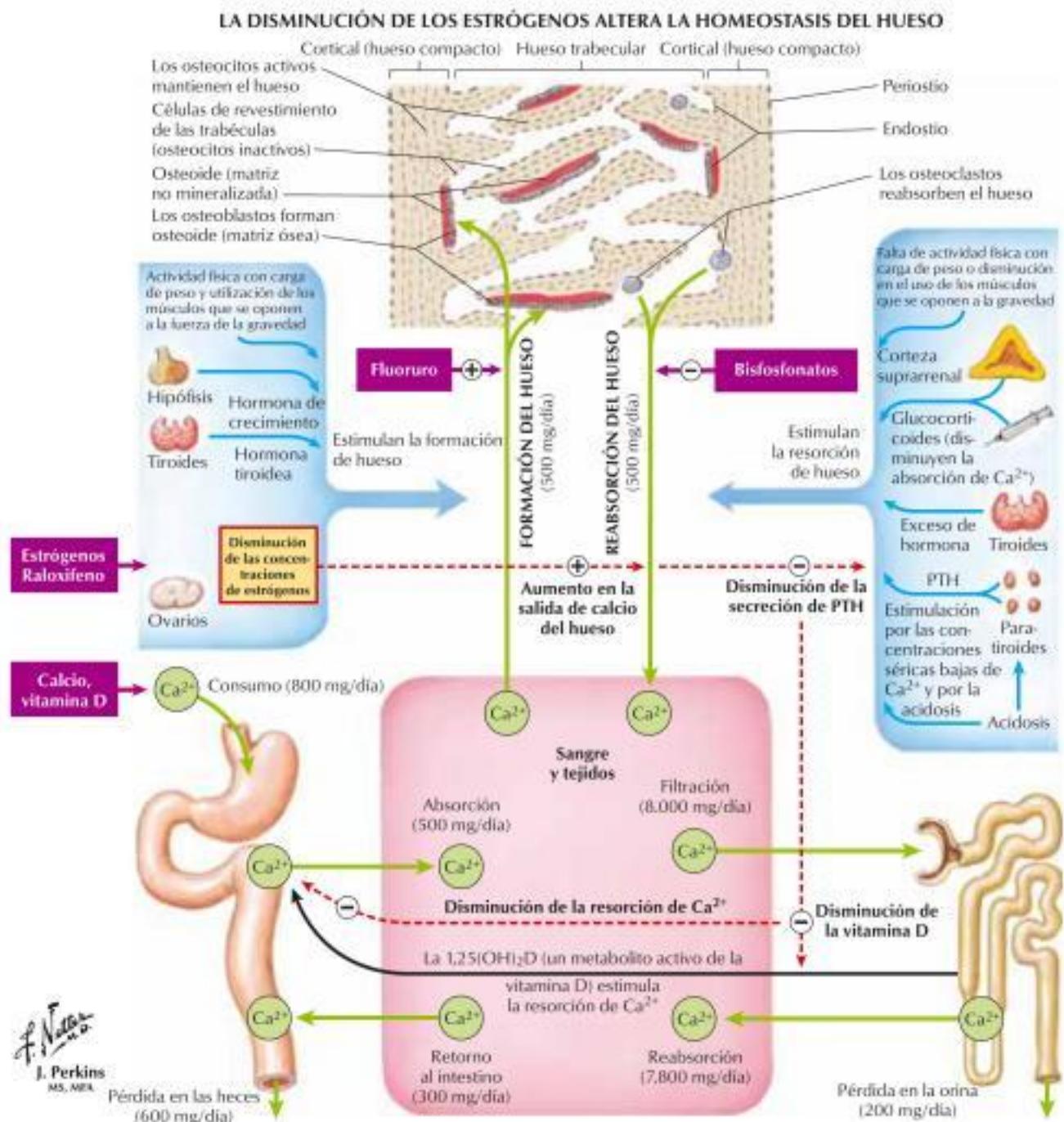


FIGURA 8-16. OSTEOPOROSIS Y ESTRÓGENOS

La disminución de las concentraciones de estrógenos incrementa la salida de calcio a partir de las reservas minerales óseas y, en consecuencia, aumenta las concentraciones séricas de Ca²⁺. Estos efectos dan lugar a la supresión de la secreción de hormona paratiroides, lo que reduce la síntesis de vitamina D₃, que, a su vez, disminuye la absorción intestinal de calcio. La deficiencia de estrógenos y el envejecimiento también reducen la secreción de la hormona calcitonina, que inhibe la resorción ósea. El hueso disminuye de volumen y se debilita, con un aumento en el riesgo de fracturas, especialmente por compresión de las vértebras (con la consiguiente disminución de la estatura) y fractu-

ras en la cadera y la muñeca secundarias a traumatismos mínimos. Entre las medidas preventivas y terapéuticas están la administración de estrógenos, calcio, vitamina D, calcitonina, fluoruro, bisfosfonatos y fármacos como el raloxifeno. La administración de estrógenos reduce principalmente la resorción ósea, lo que disminuye la pérdida de masa ósea (los estrógenos no restablecen la masa ósea ya perdida); disminuye la excreción de calcio, con un equilibrio similar al existente antes de la menopausia; aumenta la síntesis de vitamina D₃; eleva las concentraciones séricas de calcitonina, y (cuando se administra junto con el calcio) disminuye la incidencia de fracturas de cadera.

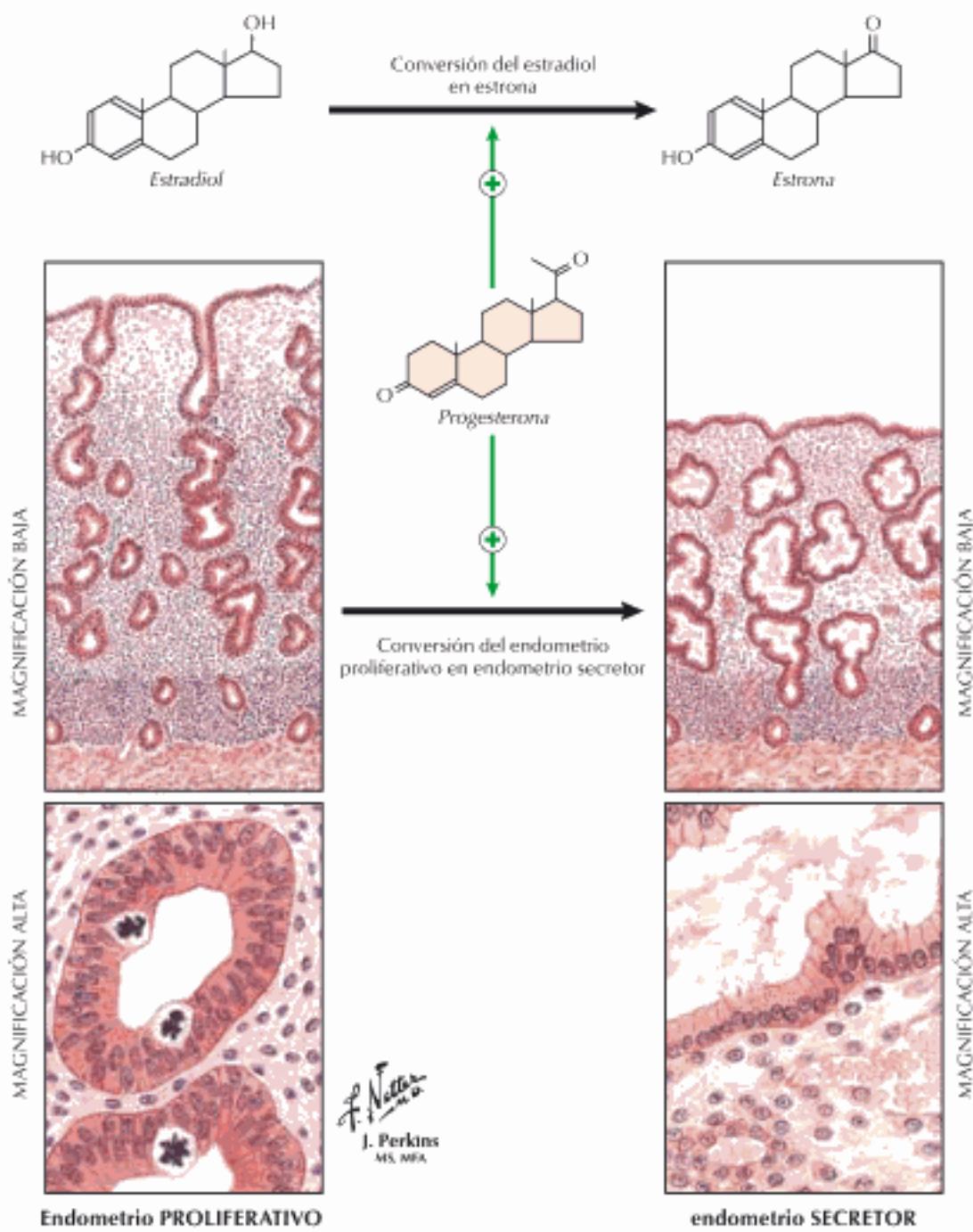


FIGURA 8-17. FUNCIÓN DE LOS PROGESTÁGENOS EN LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

La administración de estrógenos sin progestágenos que contrarresten sus efectos se asocia a un importante incremento en la incidencia de carcinoma endometrial, lo que parece deberse a la estimulación continua de la hiperplasia endometrial por estas hormonas. En las pacientes que conservan el útero, la administración de estrógenos siempre se debe acompañar de progestágenos debido a que, de esta manera, se reduce la hiperplasia endometrial mediante el incremento de la conversión local de estradiol en el compuesto estrogénico menos potente

estrone, lo que hace que el endometrio pase de una fase proliferativa a una fase secretora. Los progestágenos también reducen el riesgo de hemorragia irregular inducida por estrógenos. En las pacientes con antecedentes de histerectomía se pueden administrar estrógenos sin necesidad de progestágenos; en estos casos los progestágenos son innecesarios, especialmente debido a que pueden modificar de manera desfavorable el cociente HDL/LDL.

Hidden page

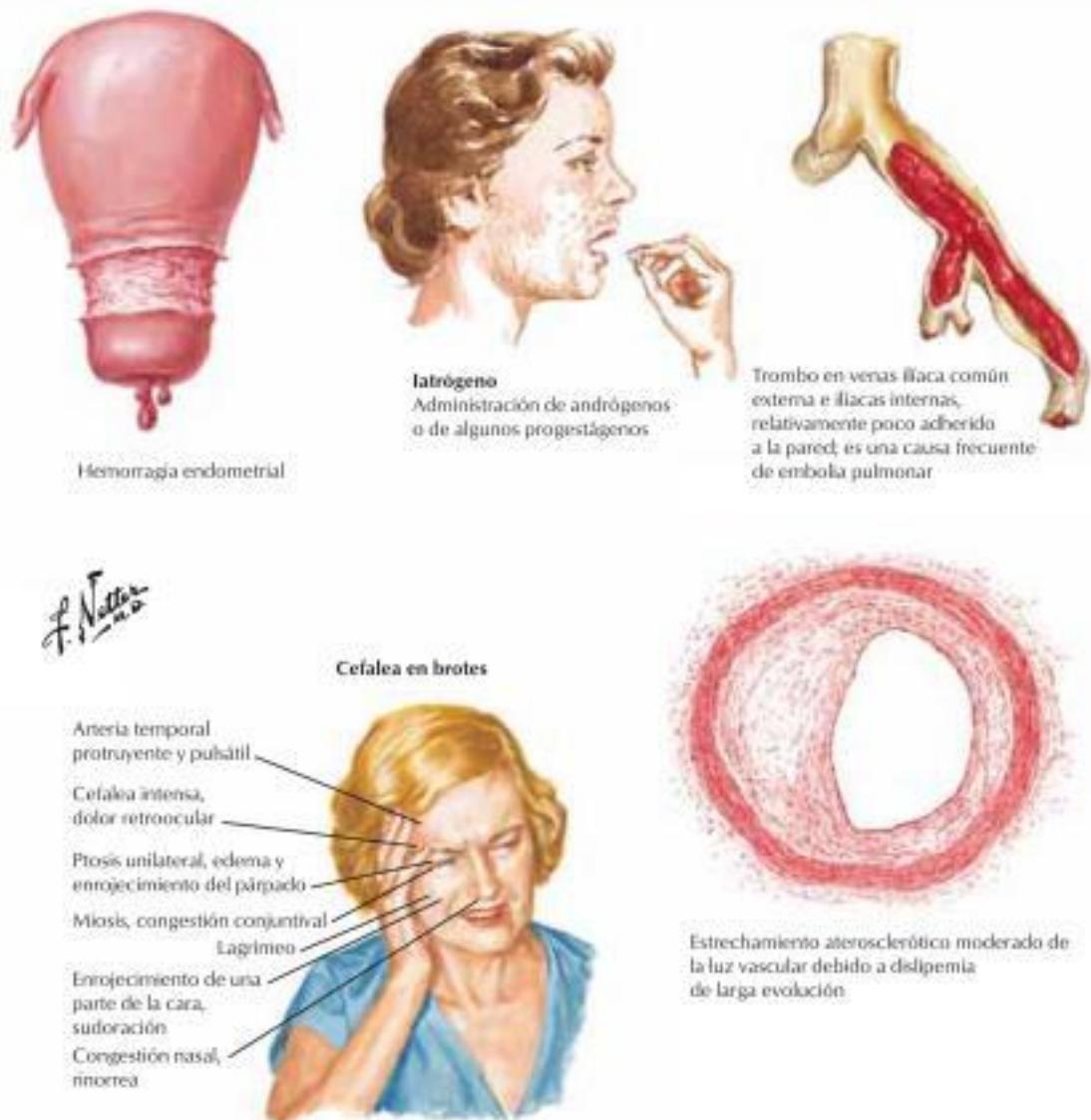


FIGURA 8-19 EFECTOS ADVERSOS GENERALES

Las dosis de los estrógenos utilizados en la TBS son sustancialmente inferiores a las que se utilizan en la anticoncepción, de manera que los efectos del primero suelen ser menos intensos que los que acompañan a la segunda. Los estrógenos pueden dar lugar a náuseas, vómitos, edema, cefalea, hipertensión y sensibilidad dolorosa mamaria a la palpación. Los estrógenos también constituyen una causa importante de hemorragia endometrial posmenopáusica, que es más frecuente du-

rante el período de la desaparición de la menstruación en los casos en los que se administran ciclicamente estrógenos junto con progestágenos. La progesterona puede ser causa de edema y depresión. Los progestágenos de tipo androgénico pueden incrementar el cociente LDL/HDL y causar trombolebitis, hirsutismo, aumento del peso corporal y acné.

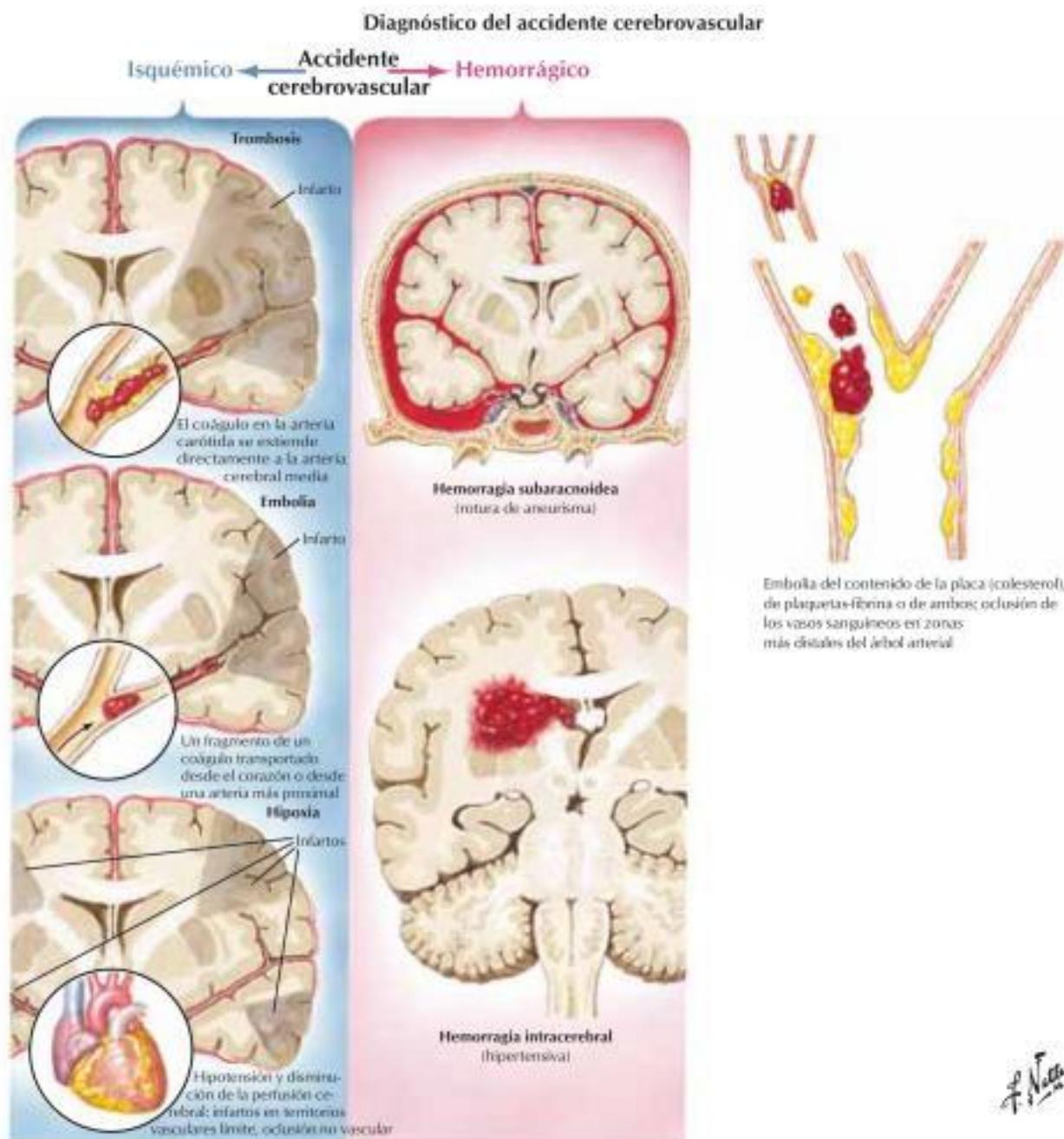


FIGURA 8-20 RIESGOS CARDIOVASCULARES Y NEUROLÓGICOS

Los riesgos y los efectos beneficiosos de los estrógenos en relación con la protección cardiovascular y neurológica, y en relación también con la carcinogenidad en las mujeres posmenopáusicas, han sido objeto de un intenso debate. Inicialmente se consideró que los estrógenos inducían un efecto de protección cardiovascular, posiblemente a través de las modificaciones favorables en el metabolismo lipídico y a través de efectos vasodilatadores directos. Sin embargo, en un ensayo clínico de referencia (*Women's Health Initiative*) se demostró que la THS con estrógenos y progestágenos se acompañaba de un aumento

en el riesgo de accidente cerebrovascular, tromboembolia venosa, coronariopatía, infarto miocárdico no mortal y fallecimiento por cardiopatía. Por otra parte, la administración de estrógenos con o sin progestágenos no influyó en la progresión de las lesiones ateroscleróticas en las mujeres posmenopáusicas de edad avanzada que presentaban al menos una lesión coronaria. Los estrógenos incrementaron el riesgo de enfermedad de Alzheimer, un hallazgo que contradice los datos iniciales que indicaban el posible efecto neuroprotector de estos compuestos.

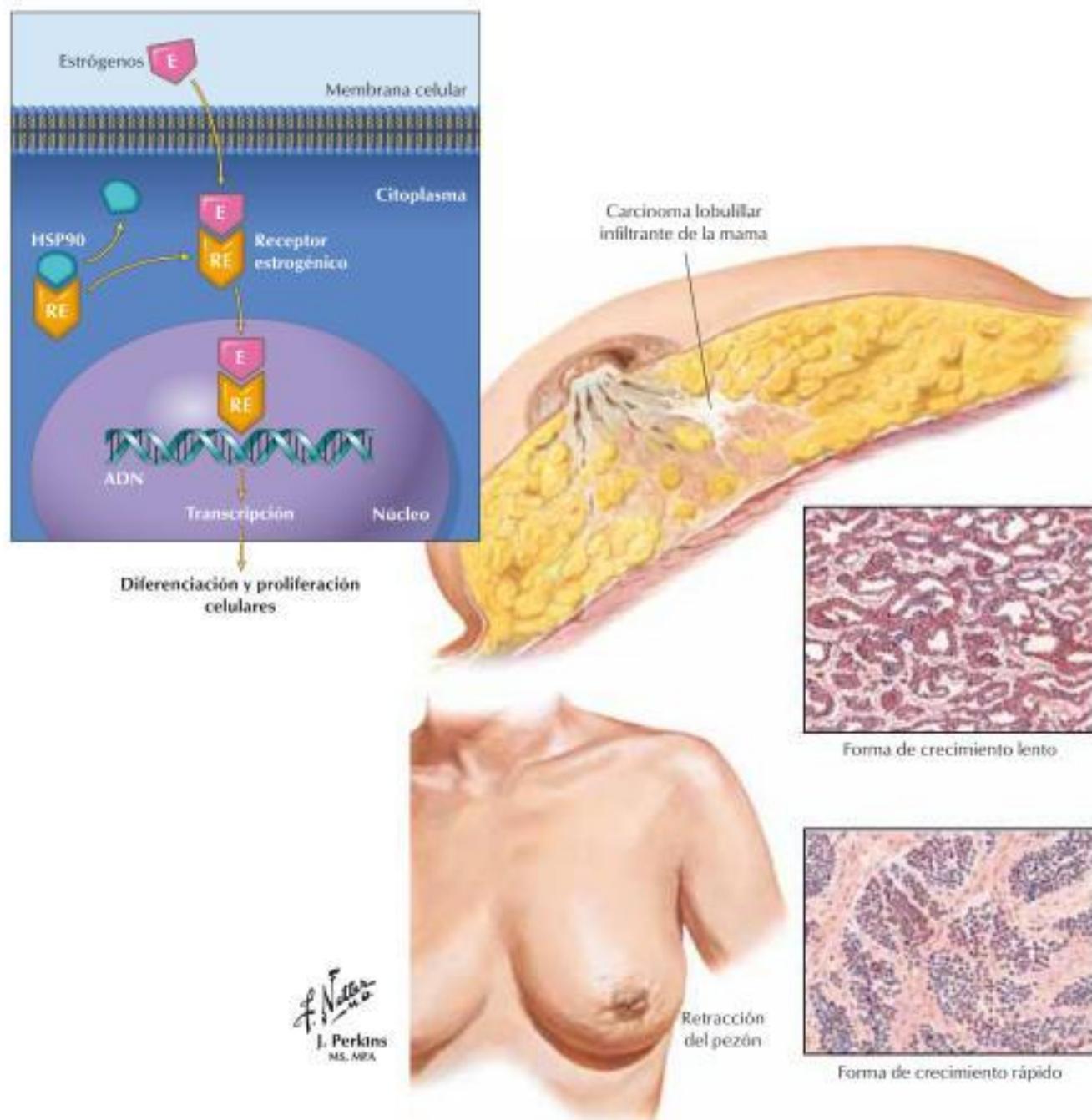


FIGURA 8-21 RIESGOS DE CÁNCER

En el ensayo clínico Women's Health Initiative y en otro estudio de gran envergadura se demostró que los estrógenos incrementan el riesgo de cáncer mamario. En el segundo estudio citado se evaluó la THS en más de un millón de mujeres británicas y se demostró que las tratadas con la THS (especialmente, la THS con estrógenos y progestágenos) presentaron un aumento en el riesgo de cáncer mamario y de fallecimiento por cáncer mamario. El riesgo de aparición de cáncer mamario se incrementó en relación con la duración de la THS, pero también se redujo después de su interrupción. En este estudio se ob-

servó que la THS con estrógenos y progestágenos redujo el riesgo de cáncer colorrectal, y se confirmó el efecto beneficioso de este tipo de tratamiento en la disminución de las fracturas de cadera y vértebras. Sin embargo, estos efectos beneficiosos no compensaron los riesgos. A consecuencia de ello, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense recomendó en 2003 que los médicos limitaran el uso de la THS a sólo unos pocos meses para el alivio temporal de la sintomatología posmenopáusica.

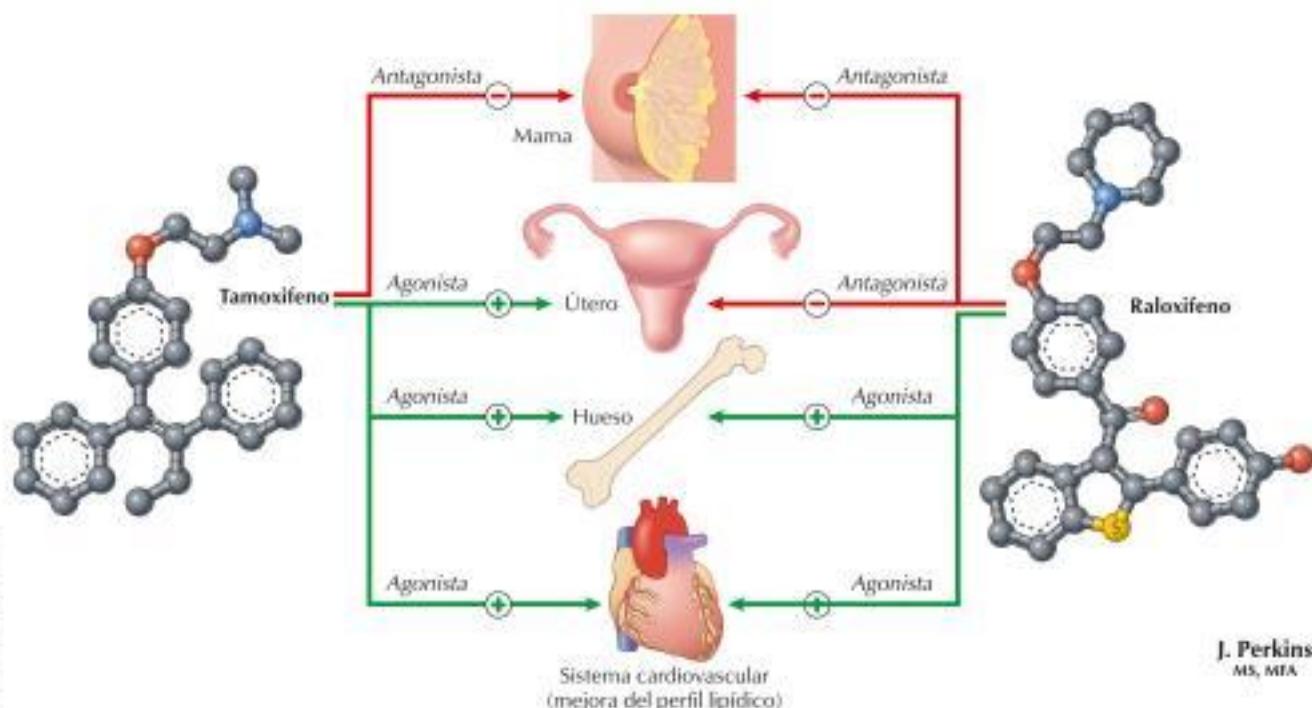
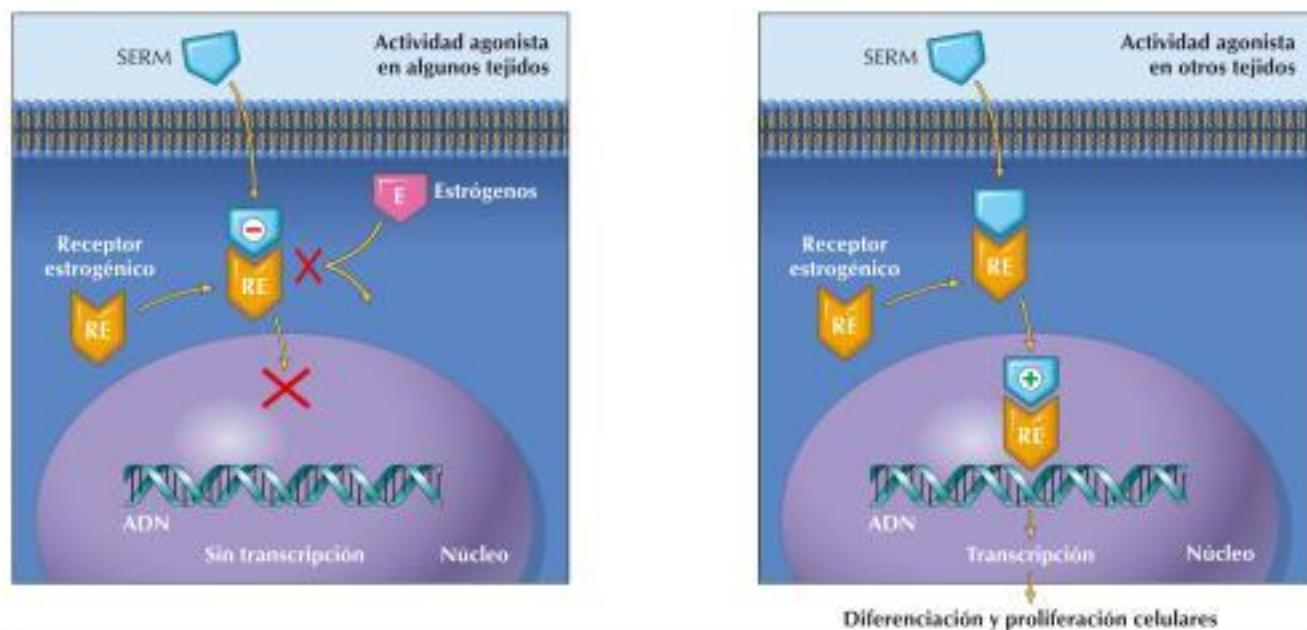


FIGURA 8-22 MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO

© Elsevier. Es una publicación Masson. Fornecida con autorización de un tercero.

Los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM, selective estrogen receptor modulator) son fármacos de tipo hormonal que muestran una actividad estrogénica con selectividad tisular y que actúan como antagonistas competitivos o como agonistas débiles; sobre el hueso inducen un efecto estrogénico, pero sobre la mama y el endometrio no ejercen ningún efecto o bien inducen un efecto antagonista. El tamoxifeno, clasificado inicialmente como un compuesto antiestrogénico, se utiliza para la prevención y el tratamiento del cáncer mamario con respuesta a hormonas (inhibe la proliferación celular y reduce el tamaño de los tumores, a consecuencia de su efecto antagonista sobre el receptor estrogénico). Por otra parte, induce efectos estrogénicos sobre el útero (estimula la prolifera-

ción y el aumento de grosor del endometrio, lo que incrementa el riesgo de carcinoma) y también sobre los sistemas esquelético y cardiovascular (reduce la disminución de la masa ósea y mejora los perfiles lipídicos). Son efectos adversos del tamoxifeno los sofocos, las alteraciones menstruales, la trombosis y la embolia pulmonar. El raloxifeno se utiliza para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis; da lugar a un efecto agonista estrogénico sobre el hueso y sobre el metabolismo lipídico, mientras que en el tejido mamario y el útero induce un efecto antagonista estrogénico; reduce la capacidad de proliferación de las células del cáncer mamario con positividad para receptores estrogénicos. Sus efectos adversos son los sofocos, los calambres en las piernas y la tromboembolia venosa.

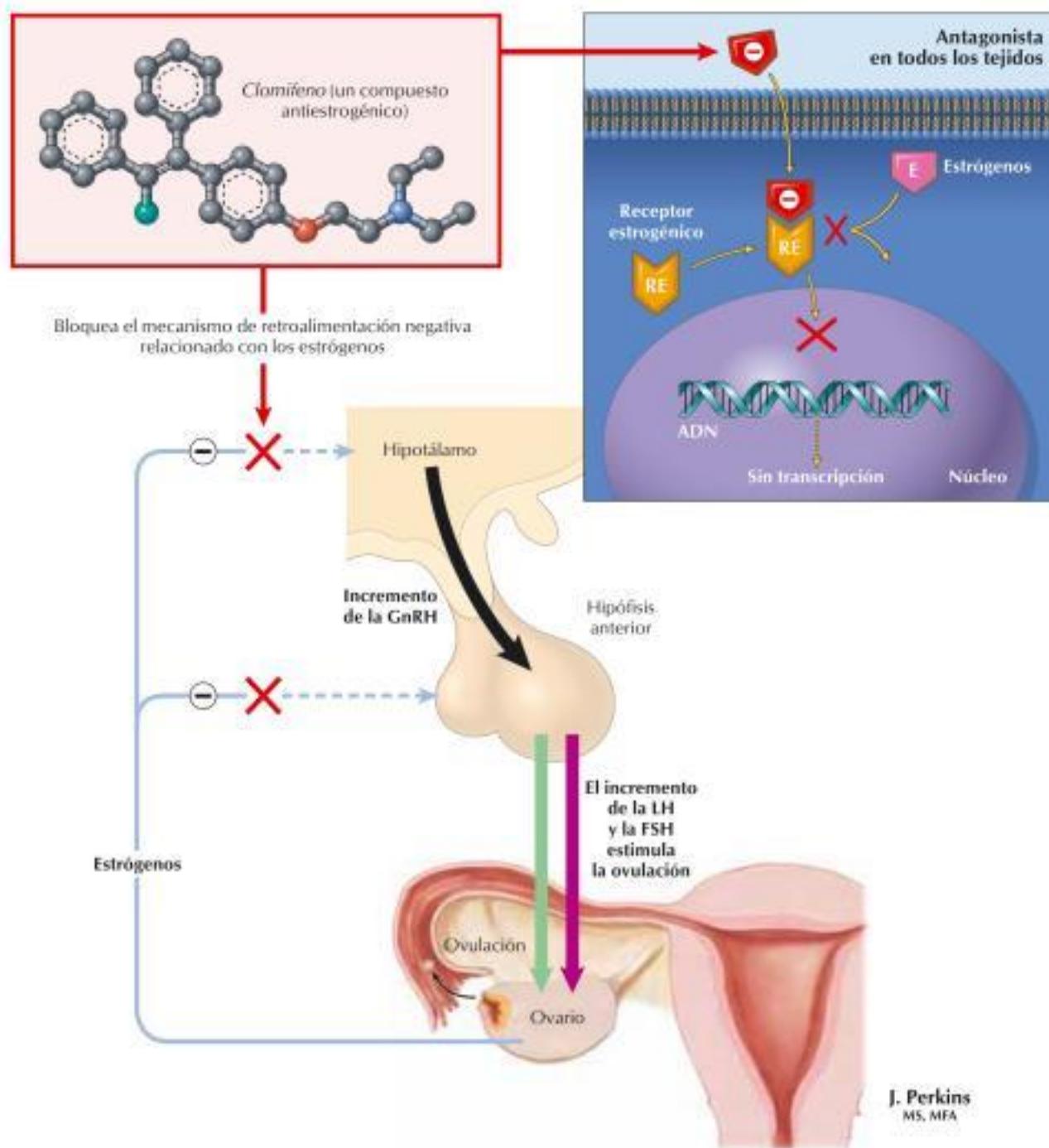


FIGURA 8-23 FÁRMACOS ANTIESTROGÉNICOS

Los fármacos antiestrogénicos se diferencian de los SERM por el hecho de que actúan como antagonistas puros en todos los tejidos. El clomifeno es un antiestrogénico que se une de manera competitiva a los receptores estrogénicos y disminuye los receptores a disposición de los estrógenos endógenos, incluyendo los receptores estrogénicos del hipotálamo y la hipófisis. Esta inhibición da lugar a una desestructuración del mecanismo de retroalimentación negativa de los estrógenos sobre el hipotálamo y la hipófisis, con el consiguiente incremento en la

secreción de GnRH y gonadotropinas y, en última instancia, con estimulación de la ovulación. Este medicamento se utiliza para el tratamiento de la infertilidad asociada a ciclos menstruales anovulatorios, pero solamente es efectivo en las mujeres con un hipotálamo funcional y con una producción adecuada de estrógenos endógenos. Sus efectos adversos están relacionados con la dosis y consisten en aumento del tamaño de los ovarios, síntomas vasomotores y alteraciones visuales.

Hidden page

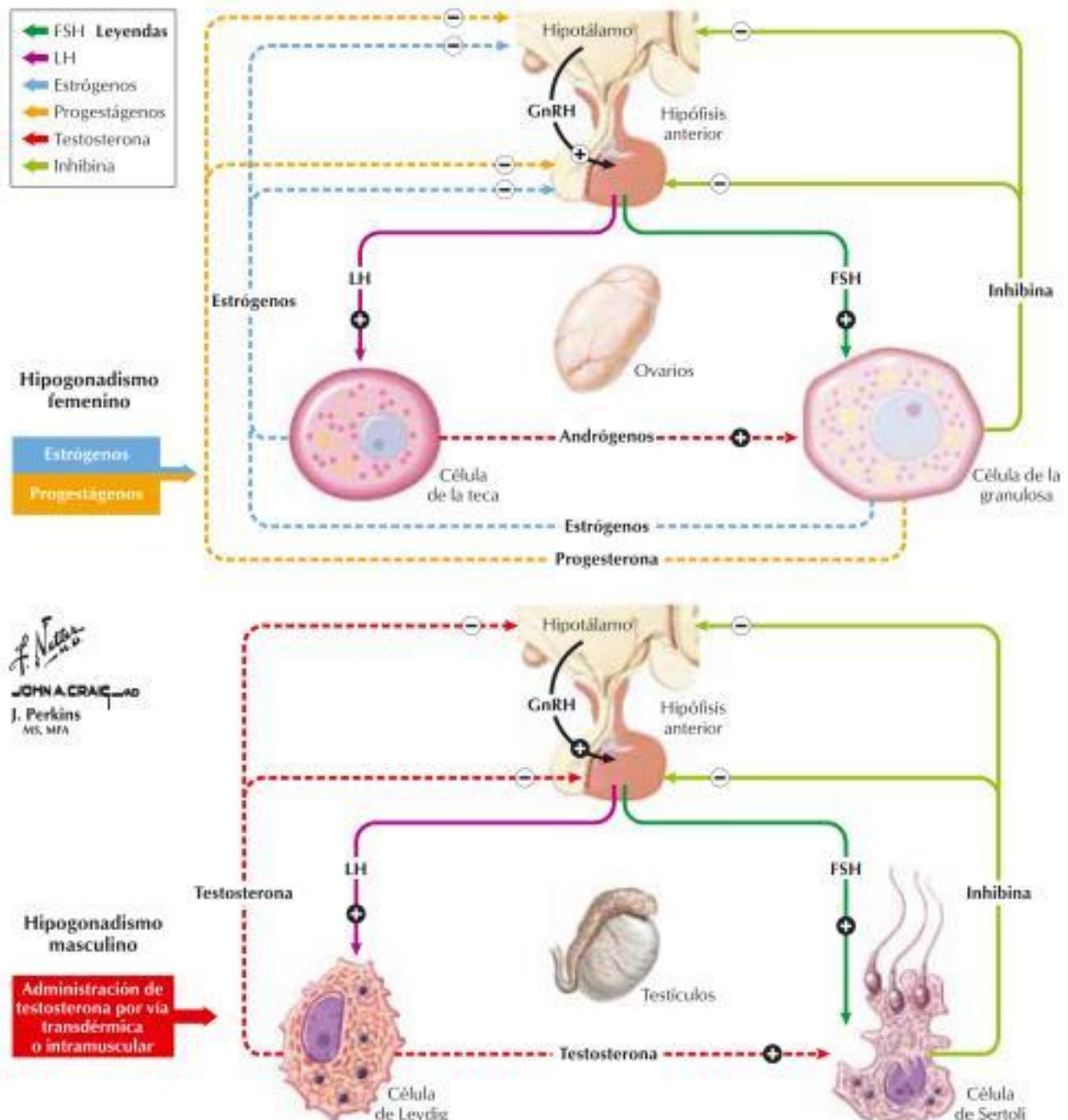
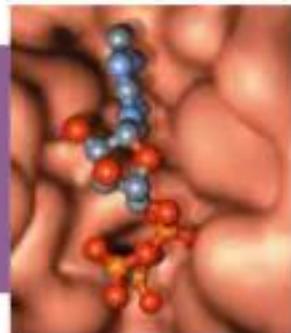


FIGURA 8-25 TRATAMIENTO DEL HIPOGONADISMO Y EFECTOS ADVERSOS

En las mujeres, el tratamiento apropiado con estrógenos (acompañados generalmente de progestágenos) permite reproducir la mayor parte de los procesos que tienen lugar en la pubertad. Las estructuras genitales alcanzan un tamaño normal, se desarrollan las mamas, crece el vello en las axilas y en el pubis, y el cuerpo adquiere una configuración femenina normal. Los estrógenos pueden incrementar el crecimiento, pero si se administran demasiado pronto, aceleran la fusión de las epífisis y hacen que la estatura final sea baja (tratamiento con andrógenos y hormona de crecimiento). En los hombres con deficiencia de testosterona, la administración de ésta por vía oral es ineficaz debido a su metabolismo hepático. La

administración de testosterona por vías intramuscular (ciclopentano o enantato) o transdérmica evita el metabolismo hepático inicial y permite que se alcancen concentraciones séricas normales de estos compuestos. En los niños que no han llegado a la pubertad, la testosterona causa acné, hirsutismo, ginecomastia e impulsos de agresión sexual, así como alteraciones del crecimiento. El exceso de andrógenos en los hombres puede dar lugar a priapismo, impotencia, disminución de la espermatogénesis y ginecomastia. Los andrógenos también pueden causar edema y un incremento del cociente LDL/HDL, que puede ser peligroso en los pacientes con hiperlipemia o con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA MODIFICAR LA FUNCIÓN RENAL



INTRODUCCIÓN

El riñón es el órgano responsable de la eliminación de muchos fármacos. En la persona sana, el riñón recibe el 20-25% de la sangre bombeada por el corazón en cada latido. La función principal del riñón es doble: la eliminación de las sustancias de desecho (p. ej., sustancias tóxicas, fármacos y sus metabolitos) y la retención (reabsorción, reciclado) de las sustancias utilizables (p. ej., el agua y los electrolitos). La cantidad de fármacos y sus metabolitos eliminados (=aclarados⁺ respecto a la sangre) del cuerpo depende de varios factores, como la tasa de filtración glomerular (TFG), la tasa de flujo de la orina y el pH. La tasa de eliminación renal es el resultado neto de la filtración glomerular, por un lado, y la secreción y la reabsorción tubulares, por otro.

La unidad funcional del riñón es la nefrona, una estructura de configuración tubular que permanece abierta en uno de sus extremos y cerrada mediante una membrana semipermeable en el otro. La nefrona está constituida por cinco unidades anatómicas y funcionales bien definidas: el glomérulo, el túbulo contorneado proximal, el asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el conducto colector. Las moléculas grandes de los fármacos (>5-6 kd) y las que se unen a las proteínas plasmáticas no atraviesan la nefrona de un riñón normal. La mayor parte del agua y de las demás sustancias que alcanzan la nefrona se reabsorbe hacia los tejidos adyacentes y el torrente sanguíneo. Una pequeña cantidad residual de éstas se elimina con la orina.

El flujo y el contenido de la orina están determinados por tres procesos que en su mayor parte se acoplan: la filtración a través del glomérulo; la reabsorción del agua y otras sustancias en los túbulos, y la secreción de diversas sustancias a partir de los túbulos. Muchos procesos están fundamentados en mecanismos de transporte activo, de transporte pasivo o de

gradiente osmótico. La mayor parte del agua y de los solutos (p. ej., sodio, glucosa, bicarbonato, aminoácidos) se reabsorbe en su trayecto a través del túbulos contorneados proximal y muestra una concentración adicional debido al sistema de contracorriente existente en el asa de Henle. El segmento grueso de la rama ascendente y el túbulo contorneado distal están implicados en el intercambio de Na^+ - K^+ y H^+ bajo un control homeostático y una influencia hormonal estrictos, incluyendo la participación de las hormonas esteroideas suprarrenales como la aldosterona. El conducto colector es el punto principal de acción de la hormona antidiurética (ADH, *antidiuretic hormone*).

Los fármacos que actúan sobre el sistema renal (principalmente los diuréticos) han constituido un avance importante en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y otras enfermedades. Todas las clases de diuréticos influyen en procesos diferentes localizados en puntos distintos de la nefrona. Por tanto, cada una de estas clases de fármacos tiene sus propias ventajas e inconvenientes terapéuticos. Además, dan lugar a efectos característicos sobre el equilibrio electroliítico, lo que constituye una consideración importante en los tratamientos a largo plazo. Muchos de sus efectos se pueden anticipar en función del mecanismo de diuresis de cada fármaco, y estos efectos se pueden aliviar mediante regímenes nutricionales o farmacológicos. Las distintas combinaciones de los diuréticos pueden ser útiles en las situaciones de ausencia de efectos terapéuticos con la administración de un diurético único.

La reducción de la función renal, tanto si se debe al envejecimiento como a una enfermedad, influye significativamente en el aclaramiento de los fármacos que se eliminan sobre todo a través del riñón. En estas situaciones puede ser necesario el ajuste de las dosis.

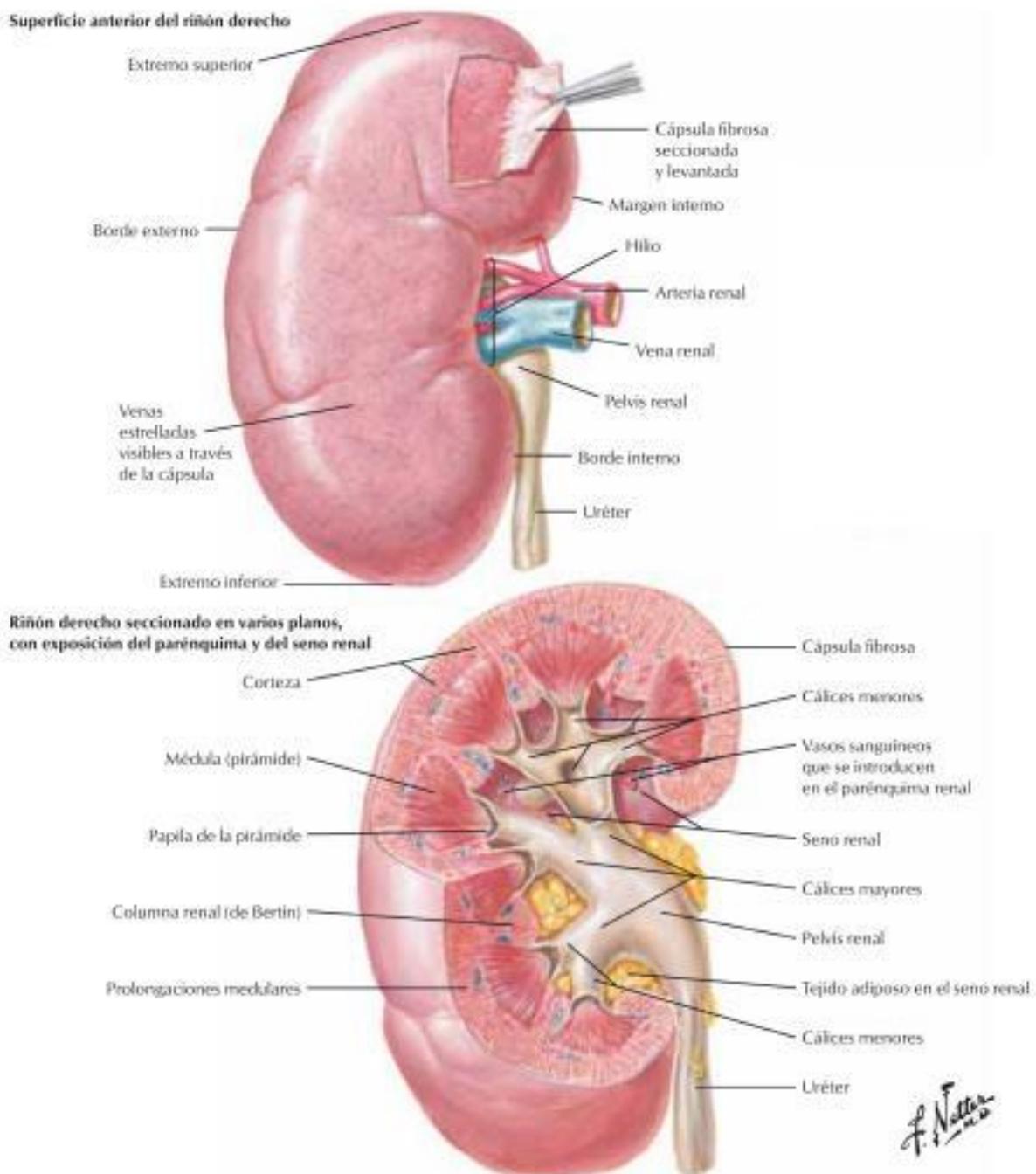


FIGURA 9-1 ANATOMÍA MACROSCÓPICA

Los riñones son dos órganos retroperitoneales especializados que se localizan al mismo nivel entre las vértebras torácicas inferiores y lumbares superiores. Tienen una coloración marrón-rojiza y una configuración característica: un borde externo convexo y un borde interno cóncavo, con una zona de depresión profunda denominada *hilio* en el segundo. Cada riñón del adulto tiene aproximadamente una longitud de 11 cm, un grosor de 2,5 cm y una anchura de 5 cm, y su peso oscila entre 120 y 170 g. Los riñones participan en varios procesos importantes, entre los cuales están la regulación del volumen de líquido; la regu-

lación del equilibrio electrolítico; la excreción de los productos de desecho del metabolismo, y la eliminación de los compuestos tóxicos, los fármacos y sus metabolitos. Además, los riñones son un órgano endocrino. Cada riñón está constituido por una corteza y una médula, y en ambas zonas hay nefronas (aproximadamente, 1,25 millones en cada riñón). El líquido que sale de una nefrona alcanza la papila de una pirámide (8-15 en la médula), se introduce en un cálix menor, se une al líquido procedente de los demás cálices menores que confluyen en un cálix mayor, y se elimina en la orina a través del uréter.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

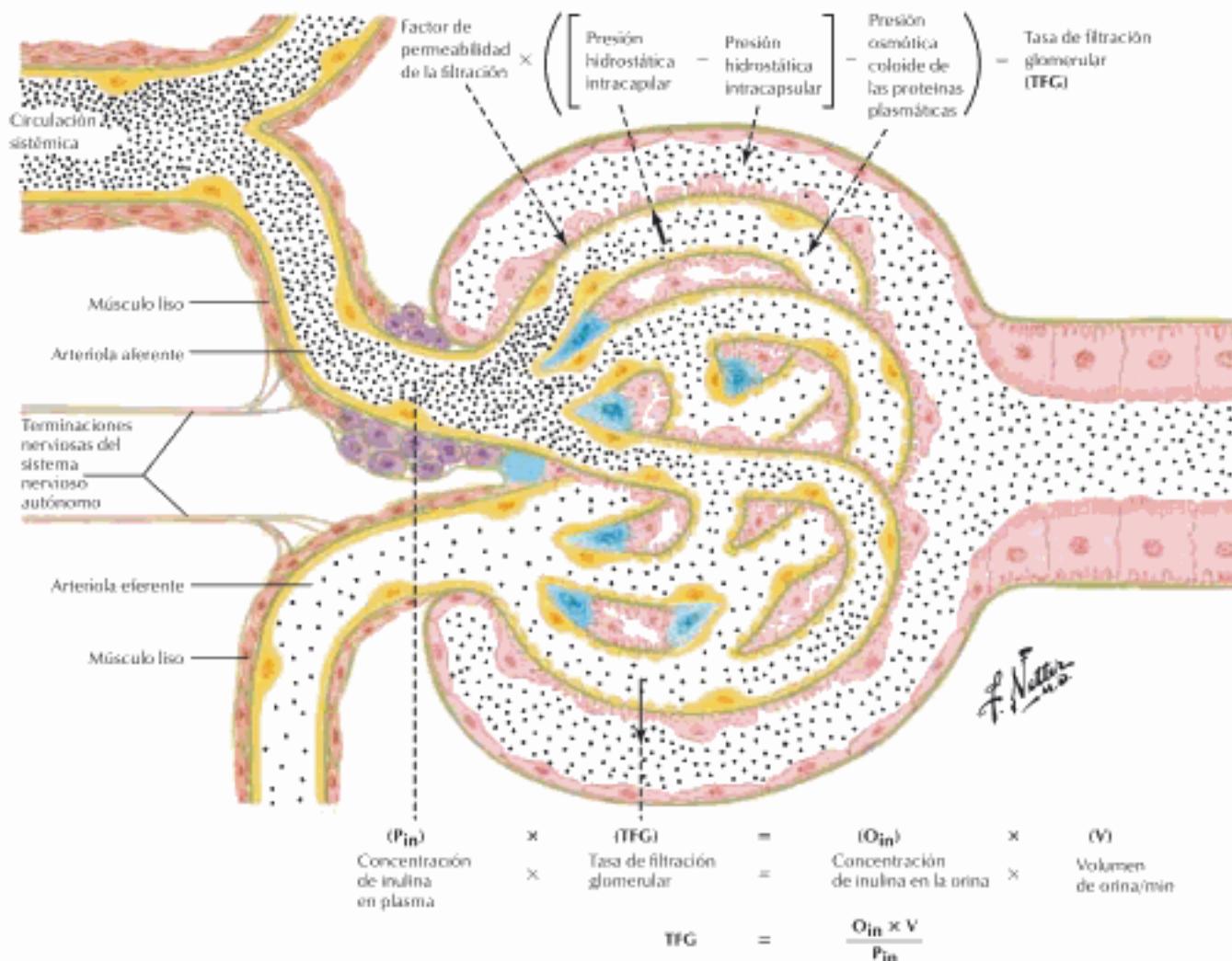


FIGURA 9-5 APLICACIÓN PRÁCTICA: DETERMINACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

La TFG es una característica importante de la función renal y es una variable clave para determinar la eliminación de los fármacos y sus metabolitos. En términos generales, cuanto mayor es la TFG, mayor es también la tasa de eliminación. La TFG se puede determinar por métodos no invasivos a través de la tasa con la que una sustancia es eliminada del plasma (o aparece en la orina), lo que requiere el uso de alguna sustancia que sea filtrada libremente por el glomérulo y que después no sea reabsorbida ni secretada en el interior de la nefrona. Estos criterios los cumple el polisacárido de la fructosa de 5 kd denominado inulina.

Para la determinación de la TFG, tras el establecimiento de una concentración sanguínea uniforme de inulina, se cuantifican la concentración de inulina en plasma (P_{in}), la concentración de inulina en orina (O_{in}) y la tasa de flujo de la orina (V), lo que permite determinar la TFG a partir de la ecuación: $\text{TFG} = (V \times O_{in})/P_{in}$. La TFG de un riñón sano del adulto es de aproximadamente 120 ml/min. La disminución del aclaramiento, que es frecuente en los ancianos, suele acompañarse de una eliminación más lenta de los fármacos, lo que obliga a un ajuste apropiado de las dosis de los mismos.

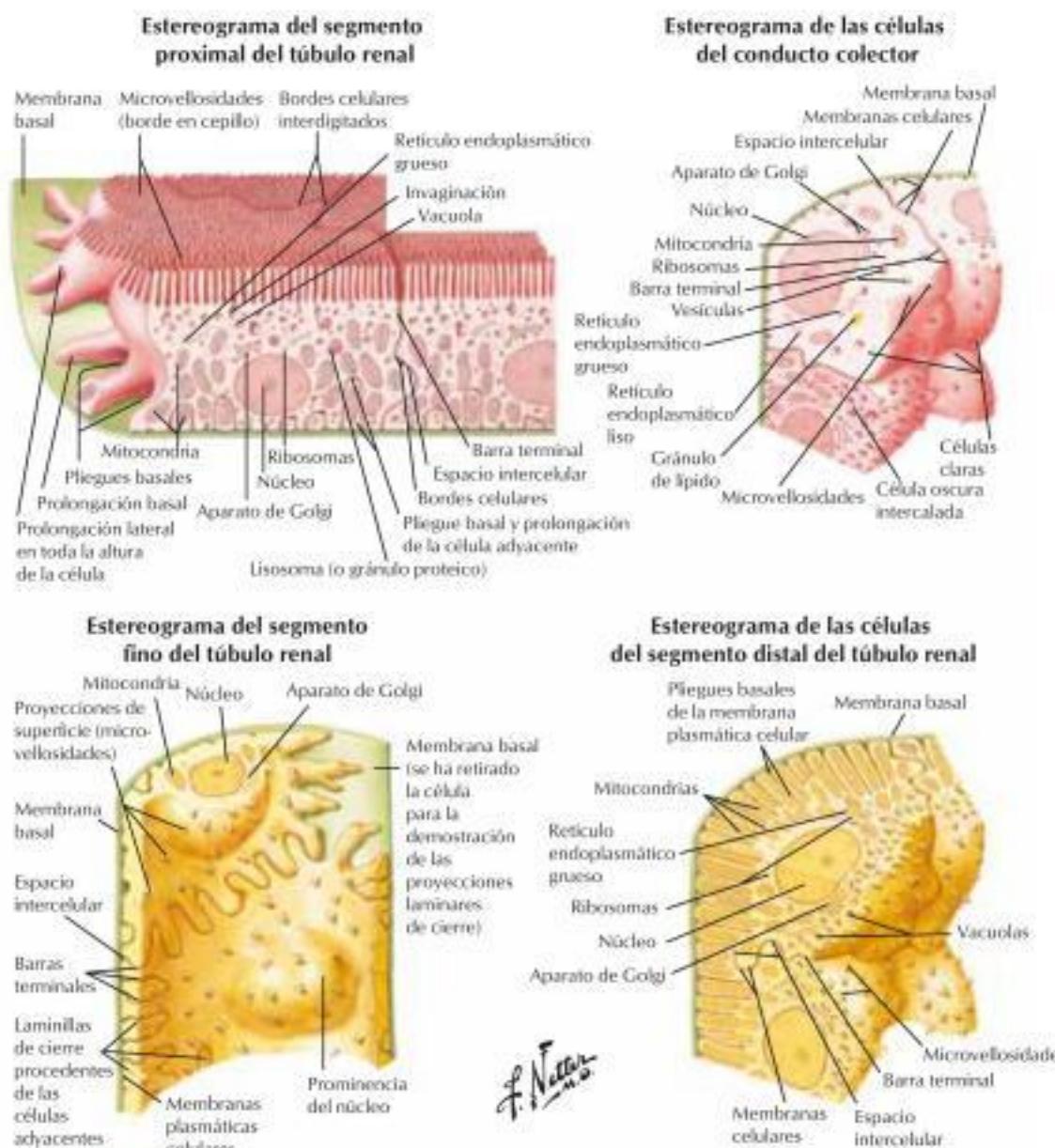


FIGURA 9-6 SEGMENTOS TUBULARES

La estructura y función de los segmentos tubulares son importantes para el conocimiento de los efectos de los fármacos sobre el riñón. La porción proximal y el segmento grueso de la rama descendente poseen una estructura similar (con variaciones ligeras en el tamaño y la forma celulares). La existencia de uniones estrechas entre las células impide la salida de material hacia la luz tubular. Las células del segmento proximal actúan mediante la reabsorción de agua y otras sustancias. El borde en cepillo del segmento proximal es sustituido por microvellosidades cortas y más escasas en el segmento fino del tubulo. La permeabilidad al agua y la situación de las ramas descendente y ascendente

del asa de Henle crean un mecanismo multiplicador de contracorriente para la concentración de la orina. El segmento distal de la nefrona está constituido por la rama gruesa ascendente del asa de Henle y por el tubulo contorneado distal. Las características ultraestructurales y la gran superficie del segmento distal permiten cubrir los requerimientos energéticos del transporte activo de Na^+ desde el líquido luminal, con formación de amoniaco y acidificación de la orina. El efecto de los fármacos sobre los distintos segmentos modifica la función renal de manera específica respecto a cada uno de ellos.

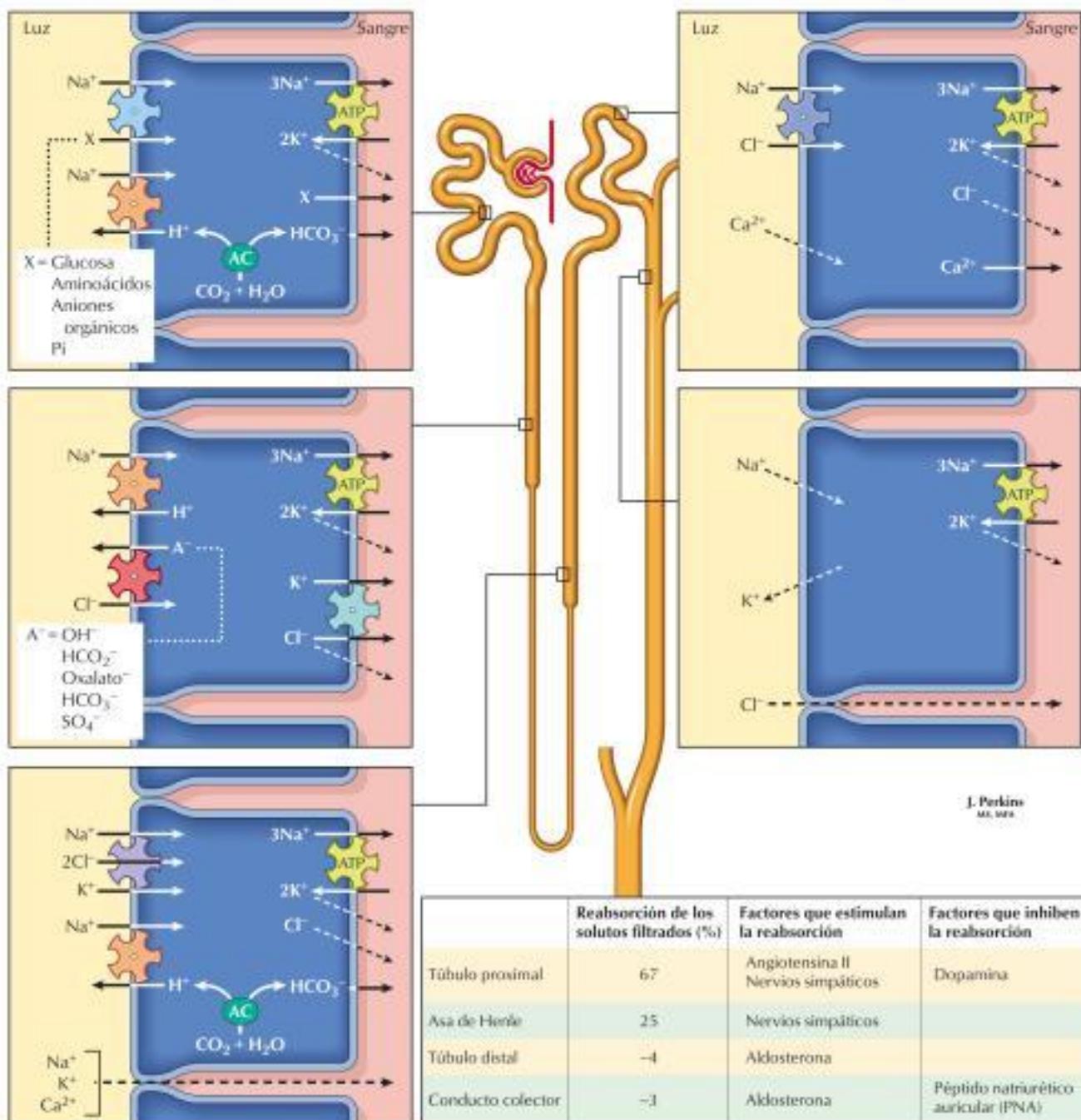


FIGURA 9-7 REABSORCIÓN DE LOS IONES Y EL AGUA

Más del 99% del ultrafiltrado glomerular se reabsorbe en la luz tubular. Por tanto, el riñón es más un órgano de retención que de eliminación. El elemento básico para la reabsorción del agua y el Na^+ en la nefrona es el transporte activo de Na^+ . Los fármacos que influyen en el transporte de Na^+ pueden alterar el flujo y la composición de la orina. La reabsorción del Na^+ tiene lugar frente a gradientes de concentración y de potencial eléctrico (la luz de la nefrona es eléctricamente negativa en comparación con el líquido peritubular) y constituye un proceso activo que requiere energía (aportada por el ATP). El mecanismo de captación activa (bombeo) del Na^+ implica la participación de un mecanis-

mo de cotransporte que intercambia Na^+ por K^+ , un elemento de gran importancia en lo que se refiere a los fármacos que influyen en el transporte de Na^+ . El Cl^- y otros iones se desplazan mediante el cotransporte con Na^+ u otros iones, mientras que en otros casos lo hacen mediante difusión pasiva. El gradiente osmótico (establecido por el transporte iónico) dirige el agua hacia el exterior de la luz. Las hormonas y los fármacos que disminuyen el transporte iónico o el gradiente osmótico reducen la reabsorción de iones y agua, incrementando así el flujo de orina (la diuresis) y el contenido de iones en ésta.

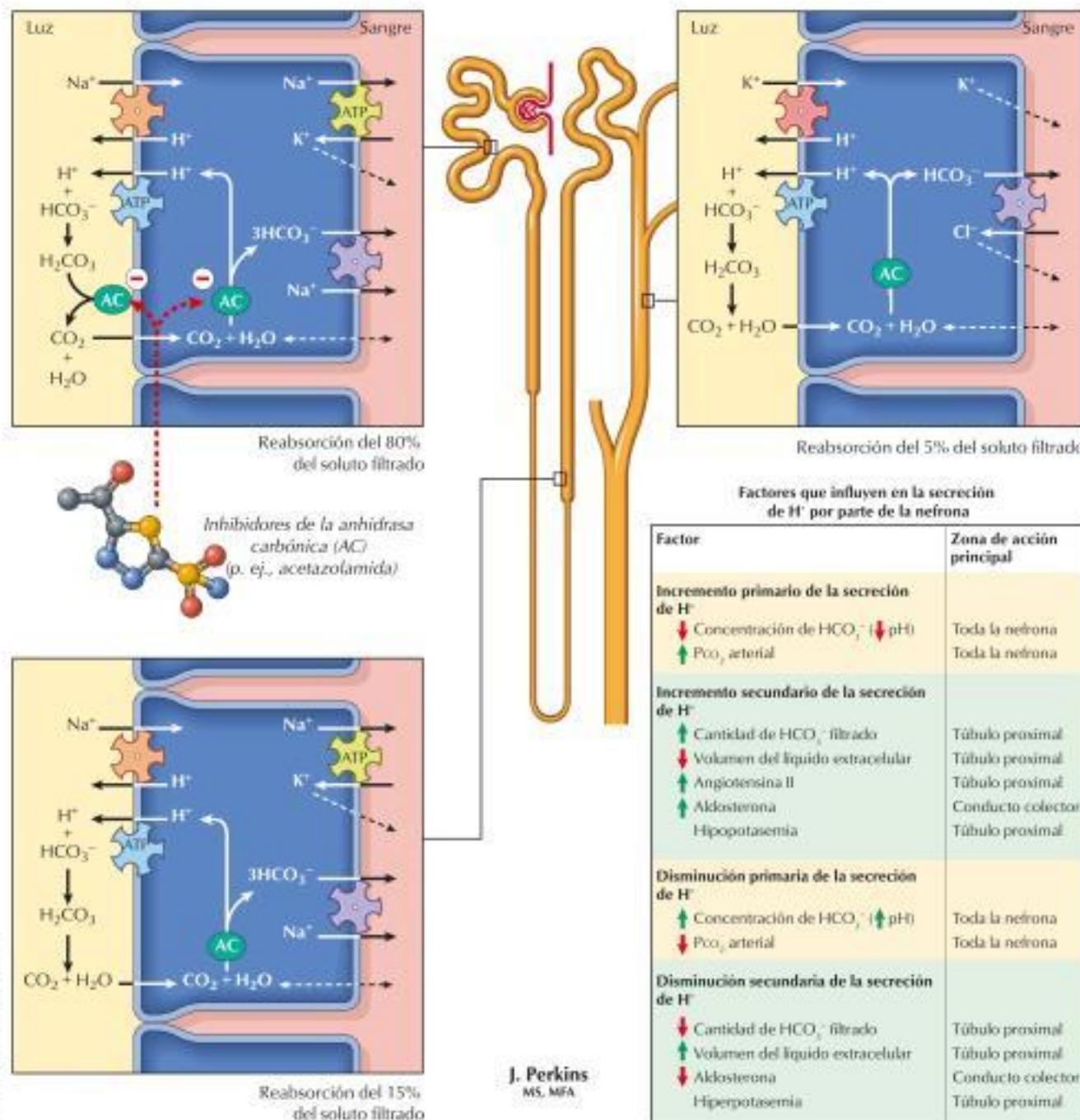


FIGURA 9-8 REABSORCIÓN DE BICARBONATO

Un ion importante respecto al metabolismo de los fármacos es el bicarbonato (HCO_3^-). El HCO_3^- y el Cl^- son los iones más relevantes en lo que se refiere a los fármacos diuréticos denominados inhibidores de la anhidrasa carbónica. El HCO_3^- se filtra libremente a través del glomérulo y alcanza la nefrona. Se reabsorbe casi totalmente a lo largo del túbulos (la mayor parte [80-85%] en el túbulos contorneado proximal), mediante un proceso que conlleva la secreción de H^+ ; por tanto, los inhibidores de la anhidrasa carbónica inhiben la reabsorción de HCO_3^- .

Aunque generalmente se reabsorbe todo el HCO_3^- filtrado y no se elimina con la orina, hay diversos factores que influyen en la secreción de H^+ por parte de la nefrona, de manera que en la orina se puede detectar una pequeña cantidad de HCO_3^- . Los riñones generan HCO_3^- para sustituir esta pérdida. La acetazolamida es un diurético que actúa sobre el intercambio de HCO_3^- , principalmente en el túbulos contorneado proximal (v. fig. 9-14).

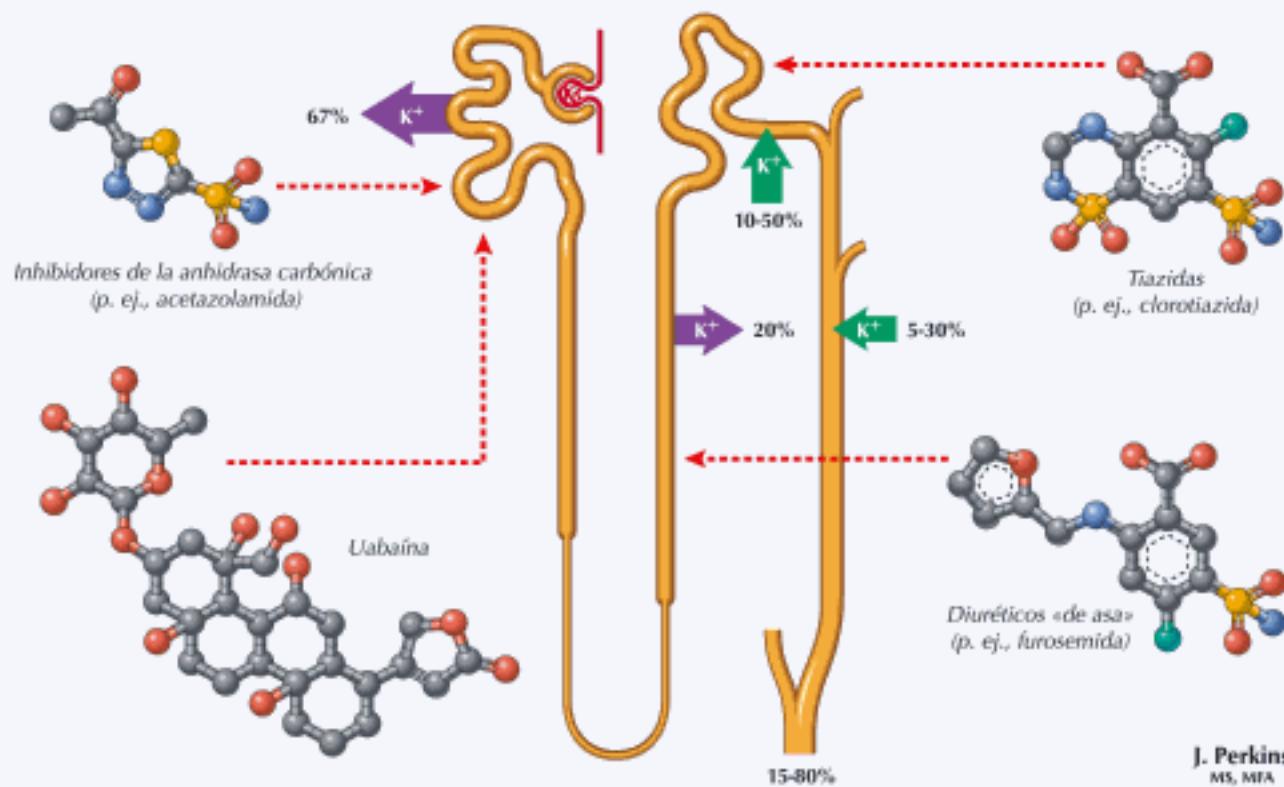


FIGURA 9-9 EXCRECIÓN DE POTASIO

Los riñones constituyen la vía principal de excreción del K^+ en el organismo. A pesar de que una gran proporción del K^+ filtrado se reabsorbe a lo largo del tubulo contorneado proximal y del asa de Henle, la intensidad de la excreción de K^+ en la orina está determinada principalmente por las variaciones en la actividad secretora del tubulo contorneado distal. Hay varios diuréticos y otros fármacos que causan como efecto adverso un exceso de eliminación de K^+ en la orina al incrementar la

tasa de flujo tubular distal y el aporte de Na^+ (p. ej., el ácido etacínico y la furosemida), al alcalinizar el líquido del tubulo distal (p. ej., los inhibidores de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida) o al bloquear la reabsorción tubular de K^+ (p. ej., uabaína). Algunos diuréticos, denominados diuréticos ahorradores de potasio, no provocan una pérdida de K^+ (v. fig. 9-16).

Hidden page

Hidden page

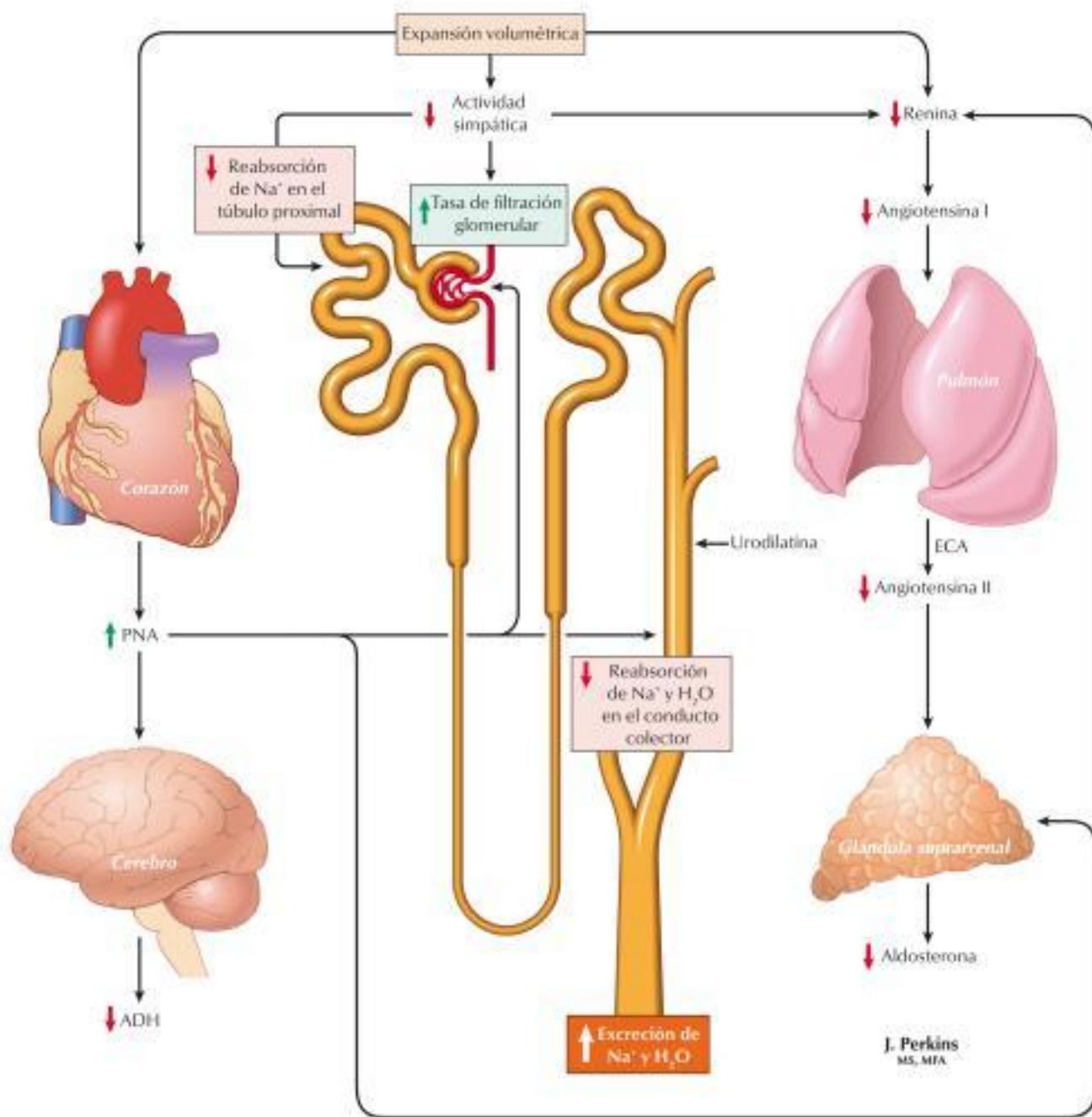


FIGURA 9-12. CONSIDERACIONES GENERALES: HOMEOSTASIS DEL VOLUMEN

© Elsevier. Es una publicación Masson. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los riñones forman parte de un mecanismo homeostático integrado para el mantenimiento del volumen del líquido extracelular. Otros órganos implicados en este mecanismo son el corazón (p. ej., el gasto y la frecuencia cardíacos), el SNC (p. ej., el tono simpático y la liberación

de ADH), los pulmones (p. ej., la conversión de angiotensina I en angiotensina III) y la glándula suprarrenal (p. ej., la liberación de aldosterona). Hay varios mecanismos que controlan, mediante retroalimentación, los distintos componentes de este sistema de control, lo que ga-

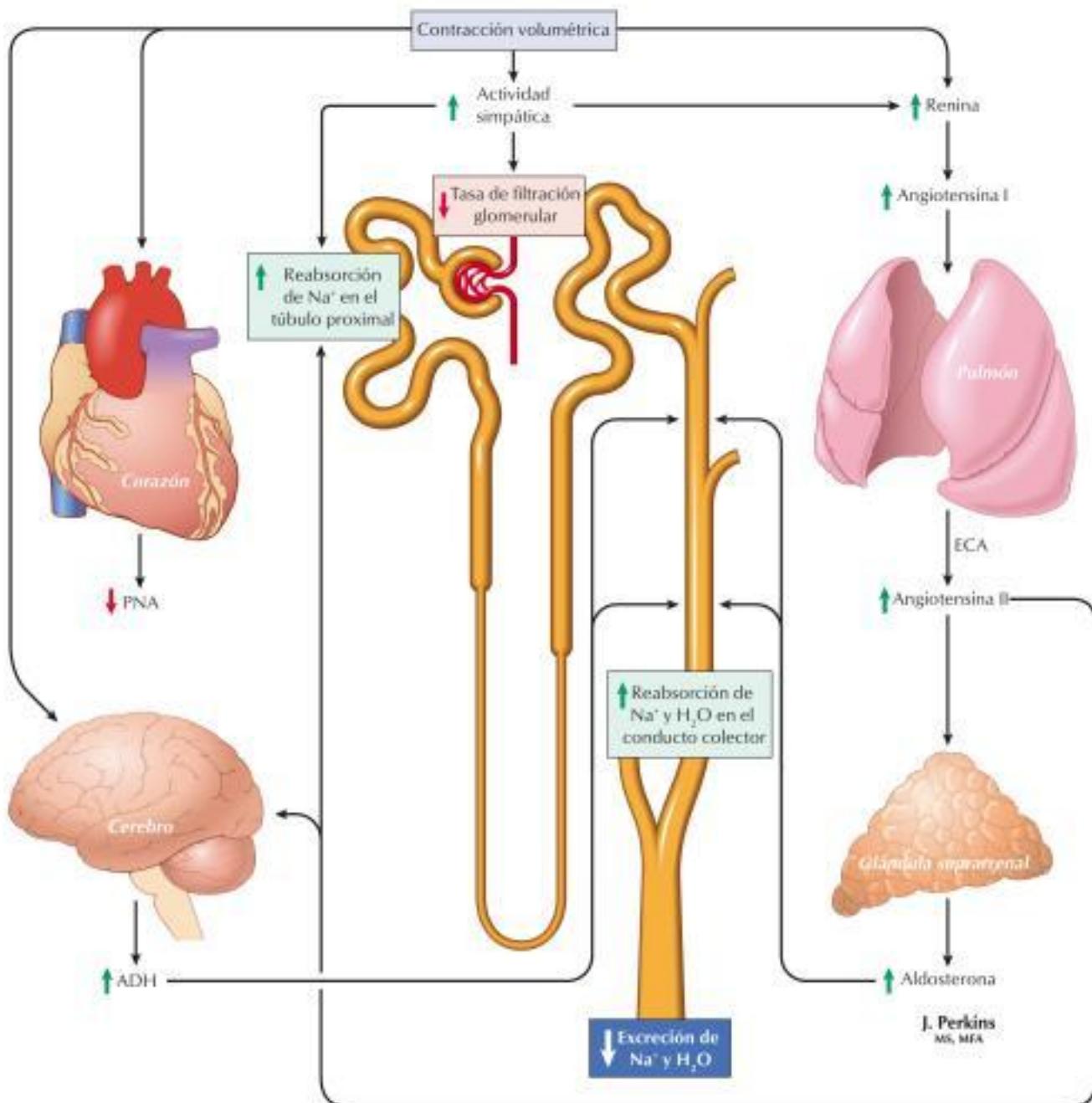


FIGURA 9-12 CONSIDERACIONES GENERALES: HOMEOSTASIS DEL VOLUMEN (cont.)

selectivamente sobre los componentes de este sistema ha constituido un avance importante en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca (v. cap. 4).

Copyrighted material

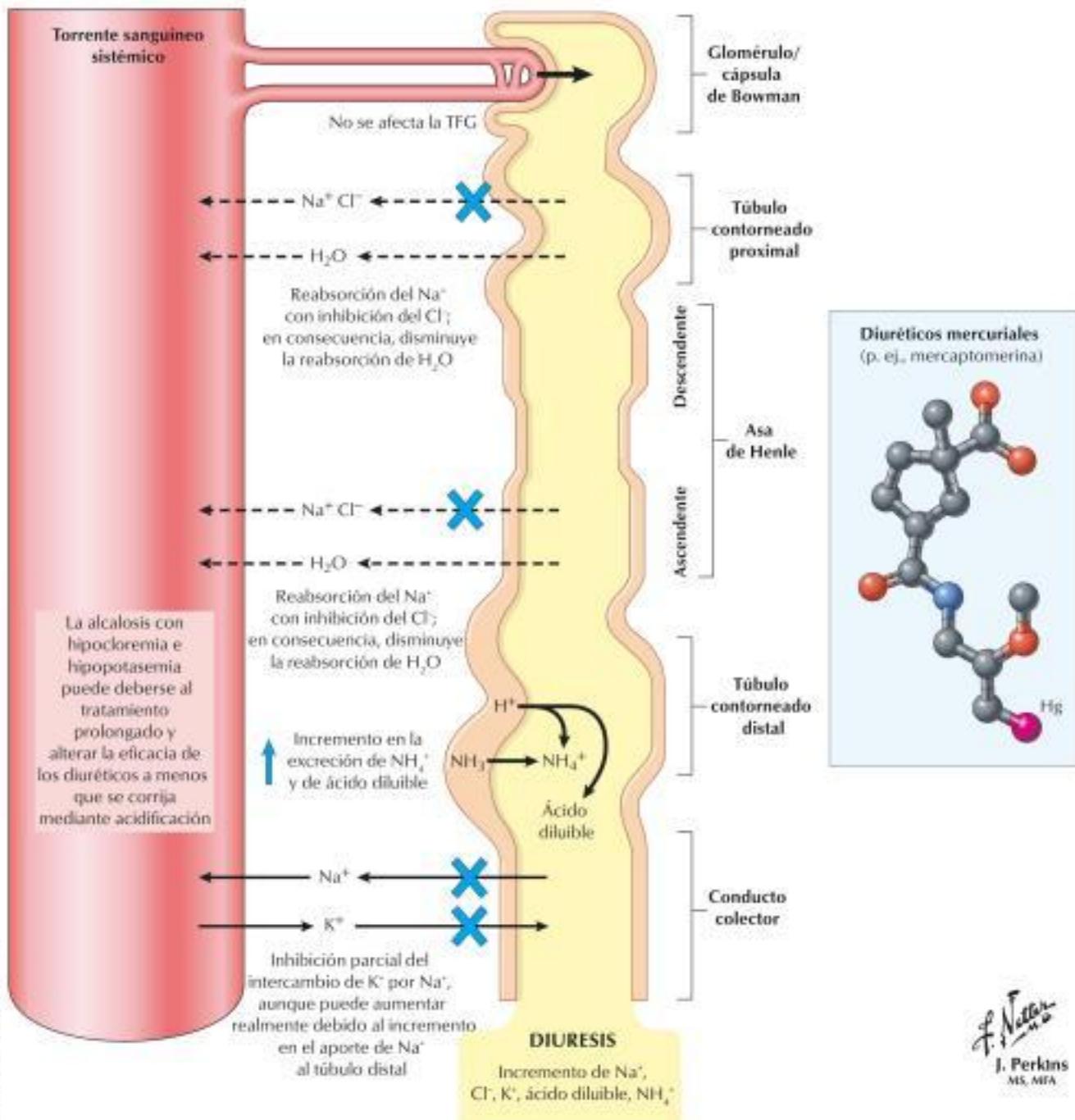


FIGURA 9-13 DIURÉTICOS MERCURIALES

Los agentes organomercuriales inhiben el transporte activo de Cl^- , especialmente en la rama ascendente del asa de Henle. En condiciones ácidas, el Hg^{2+} se disocia y se une a las enzimas sulfidrilo, inhibiéndolas. Por tanto, disminuye la reabsorción de Na^+ y se eliminan cantidades mayores de Na^+ y Cl^- . Dado que la cantidad de Na^+ que alcanza la nefrona distal durante la diuresis es mayor, puede incrementarse la excreción de K^+ y H^+ (la suma de NH_4^+ en la orina + ácido diluyente - HCO_3^- en la orina). En condiciones alcalinas, el Hg^{2+} no presenta disociación y los pacientes se hacen más refractarios a los diuréticos mercuriales. Los

agentes acidificantes (p. ej., NH_4Cl) se pueden utilizar para contrarrestar este efecto. Los diuréticos mercuriales (p. ej., mercaptomerina) se absorben escasamente cuando se administran por vía oral, de manera que es necesaria su administración por vía intramuscular. Debido a estas dificultades y a su toxicidad (p. ej., intoxicación sistémica, toxicidad cardíaca, hipersensibilidad, empeoramiento de la insuficiencia renal), los diuréticos mercuriales prácticamente ya no se utilizan. En ocasiones se usan en pacientes con ICC, cirrosis u obstrucción portal debido a que retienen K^+ .

Hidden page

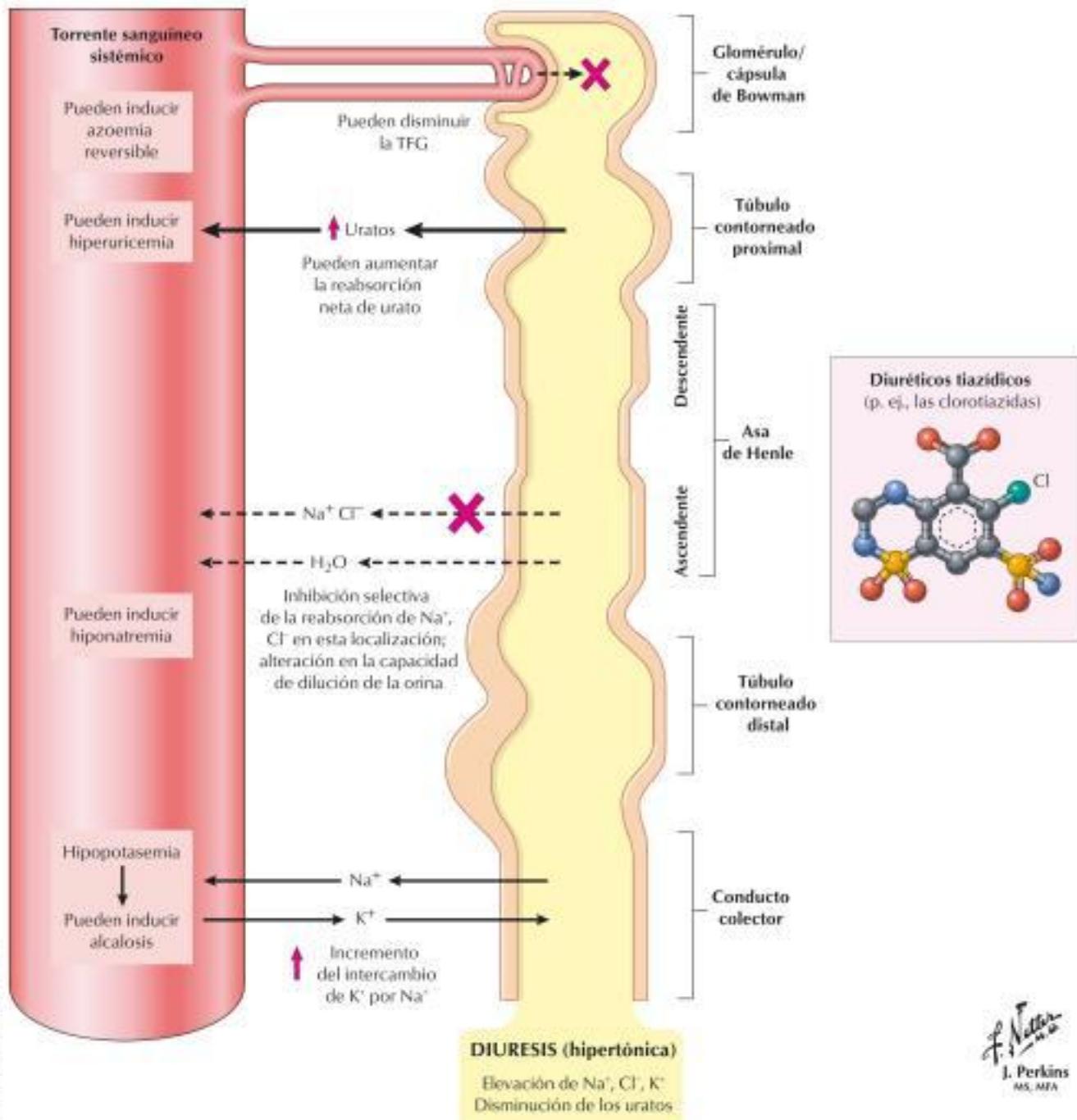


FIGURA 9-15. DIURÉTICOS DEL GRUPO DE LAS TIAZIDAS

Los diuréticos del grupo de las tiazidas (benzotiazidas; bendroflumetiazida, clortiazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, meticolotiazida, politiazida, triclorometiazida) inhiben la reabsorción de Cl^- especialmente en la porción distal de la rama ascendente del asa de Henle y en la porción proximal del tubo contorneado distal. Incrementan la excreción de Na^+ , K^+ , Cl^- y HCO_3^- ; no aparece refractariedad frente al efecto diurético. Las tiazidas se utilizan a menudo en el tratamiento del edema crónico y de la hipertensión esencial, y con menor frecuencia en el tratamiento de la nefrosis, de algunas formas de diabetes insípida

y de la hipercaliuria. Los efectos adversos más frecuentes son la hipopotasemia (se recomienda la administración de suplementos de K^+) que se puede acompañar de alcalosis y de hiperglucemias. Es necesaria una prudencia mayor cuando estos fármacos se utilizan junto con digital en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), debido al incremento de la toxicidad por digitálicos en las situaciones de concentración baja de K^+ . Dado que las tiazidas se eliminan mediante filtración glomerular y secreción tubular, compiten con el ácido úrico respecto a la secreción tubular.

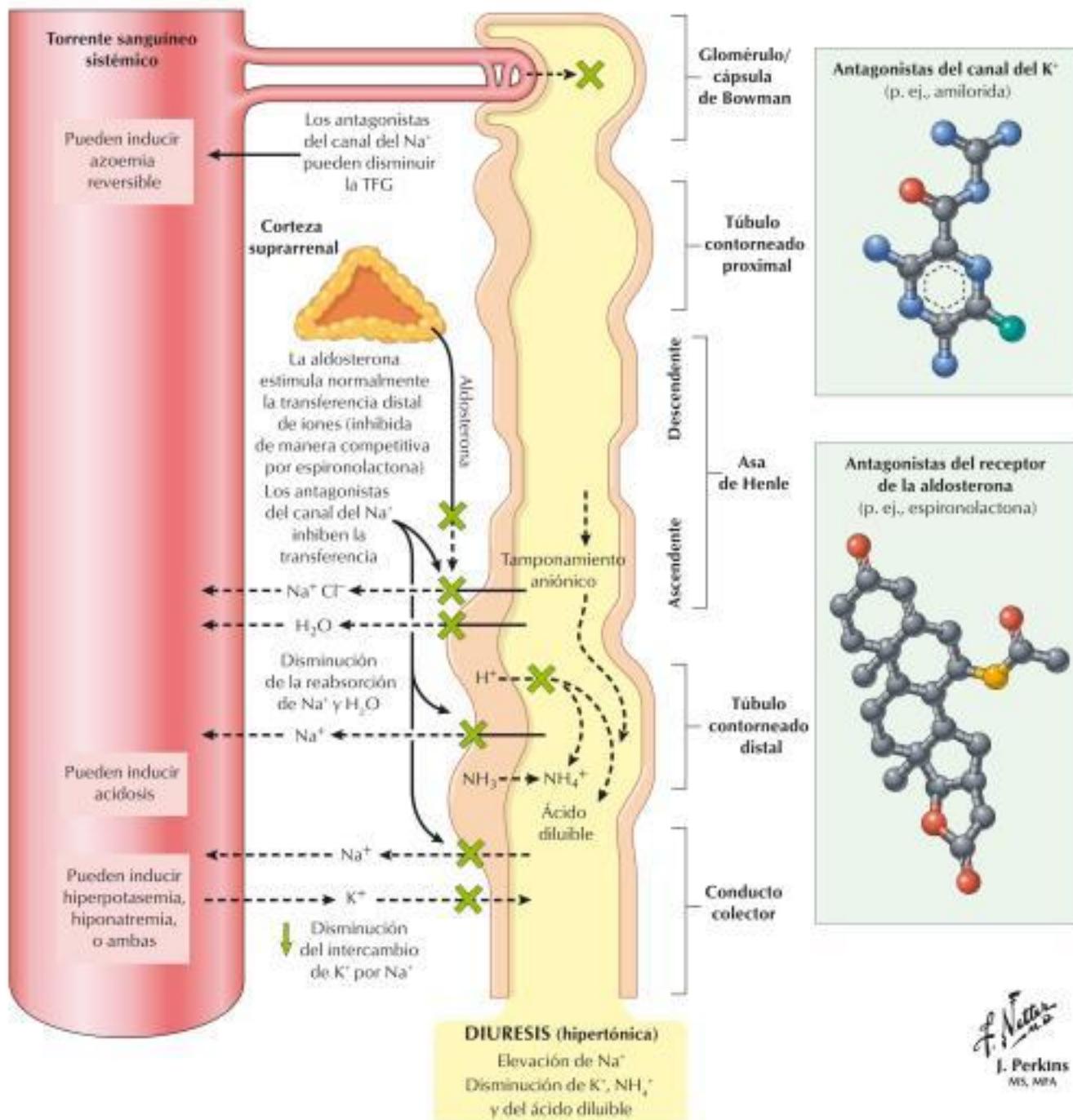


FIGURA 9-16 DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

Hay dos categorías principales de diuréticos que retienen K⁺: los antagonistas del canal del Na⁺ (p. ej., amilorida, triamtereno) y los antagonistas del receptor de la aldosterona (p. ej., espironolactona). Los primeros inhiben la recaptación activa de Na⁺. El incremento en la excreción de Na⁺ y Cl⁻ altera el transporte de Na⁺ y disminuye la secreción de K⁺. Estos fármacos incrementan de manera moderada la excreción de Na⁺, Cl⁻ y HCO₃⁻; cuando se utilizan junto con otros diuréticos, aumentan la excreción de Na⁺ y retienen K⁺. Puede aparecer azoemia reversible. El triamtereno puede incrementar las concentraciones séricas de ácido úrico, de

manera que es necesario usarlos con prudencia en los pacientes con gota. La espironolactona reduce el intercambio Na⁺-K⁺ mediado por la aldosterona en el tubo contorneado distal, debido a que incrementa las pérdidas de Na⁺ al tiempo que reduce la excreción de K⁺. El efecto adverso principal de ambos tipos de fármacos es la hipopotasemia (sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal). No se recomienda generalmente el tratamiento de combinación con diuréticos que retienen potasio, pero estos fármacos se utilizan a menudo junto con diuréticos (p. ej., tiazidas) que incrementan la excreción de K⁺.

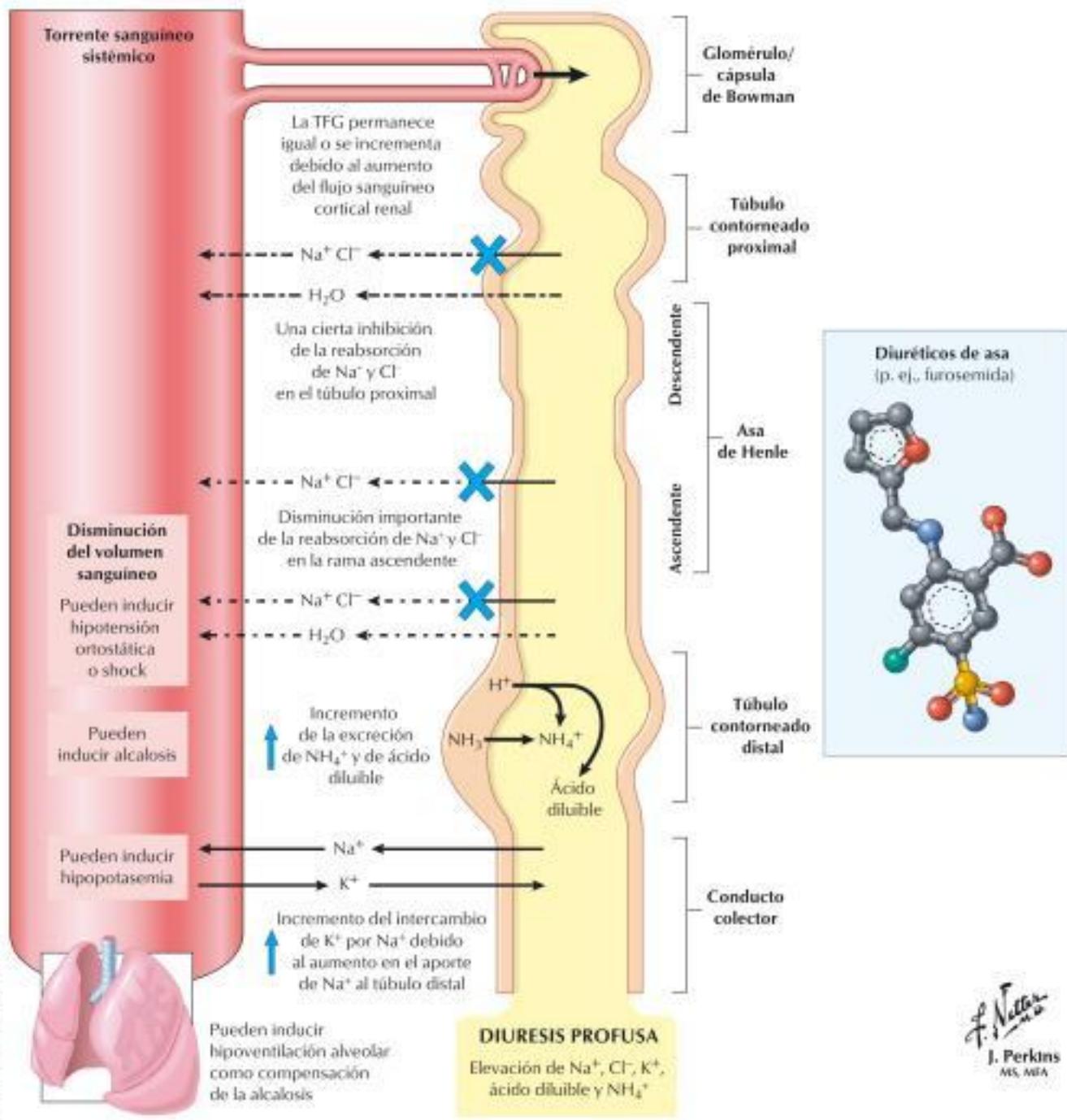


FIGURA 9-17 DIURÉTICOS DE ASA (DIURÉTICOS DE NIVEL MÁXIMO)

© Elsevier. Es una publicación Masson. Fotocopia con autorización o un acuerdo.

Esta clase de diuréticos (p. ej., bumetanida, ácido etacrinico, furosemida, torasemida) actúan principalmente sobre la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Debido a que inducen la diuresis más intensa posible, también se denominan *diuréticos de nivel máximo*. Actúan sobre la superficie luminal de la nefrona e inhiben la reabsorción de electrolitos, con el consiguiente incremento en la excreción de Na^+ , Cl^- , K^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} . La inhibición de la reabsorción de NaCl en el asa de Henle disminuye la potencia del mecanismo de concentración de contracorriente y da lugar a un incremento muy importante en la eliminación

de orina. La bumetanida, la furosemida y la torasemida son inhibidores débiles de la anhidrasa carbónica; el ácido etacrinico, que no es una sulfamida, no inhibe esta enzima. Estos fármacos incrementan la excreción de Cl^- en mayor medida que la de Na^+ , lo que puede dar lugar a una alcalosis hipoclorémica. Los diuréticos de ASA se utilizan frente al edema pulmonar agudo, el edema asociado a la ICC, la cirrosis y la insuficiencia renal. Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones en los líquidos y los electrolitos.

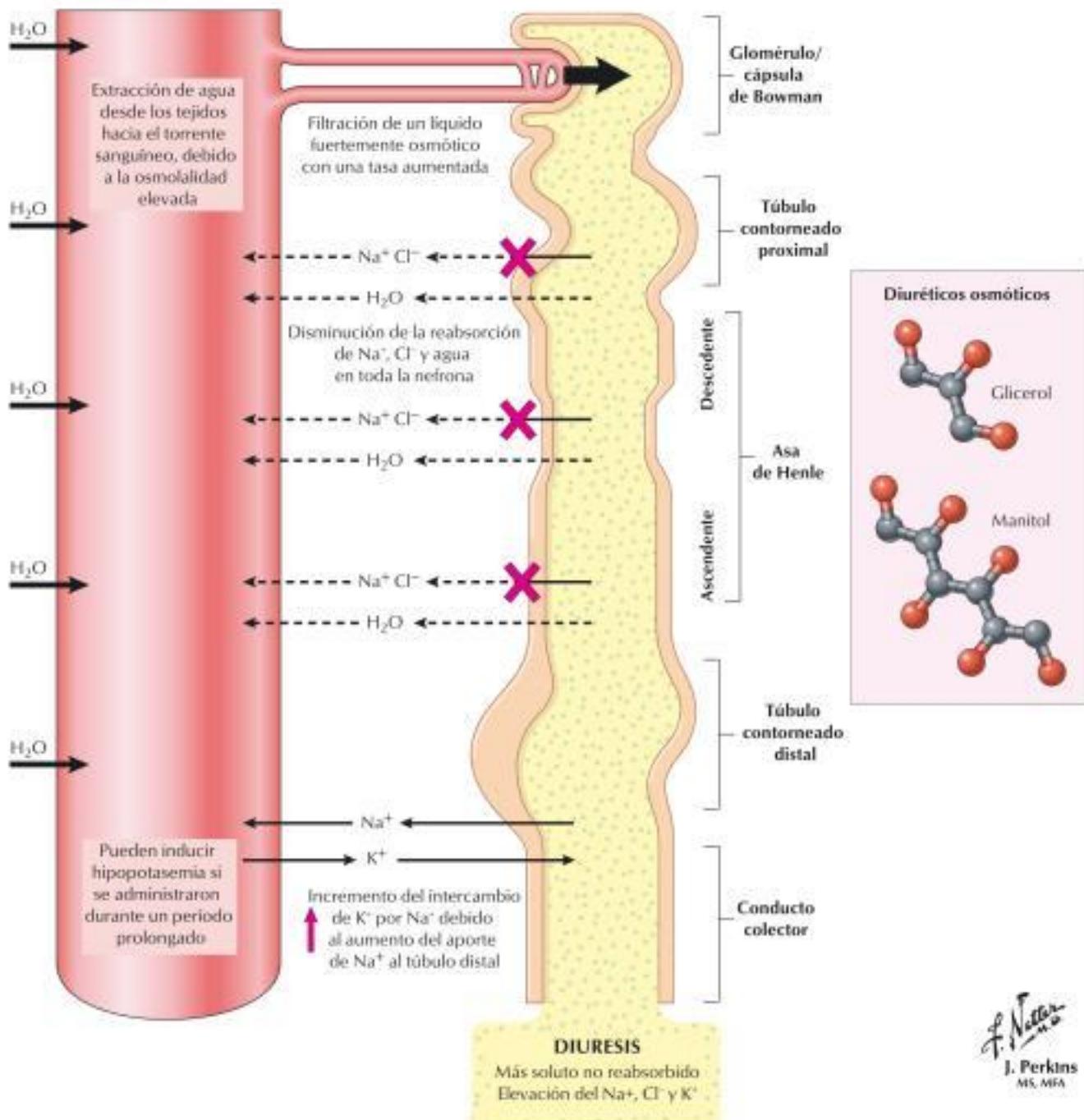


FIGURA 9-18. DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Los diuréticos osmóticos (p. ej., manitol, glicerol) alcanzan la nefrona a través del glomerulo, pero se reabsorben poco a lo largo de la nefrona debido a su peso molecular relativamente elevado. La presencia de moléculas no absorbidas en la luz tubular crea un gradiente de concentración (osmótico) a través de la membrana tubular. En el túbulos contorneado proximal disminuye la reabsorción de Na^+ y agua, lo que induce una diuresis sin alteraciones importantes en la excreción de Na^+ o Cl^- . El manitol, el fármaco de este grupo más utilizado, es un alditol (alcohol glucosidado) de seis carbonos que se administra por vía in-

travenosa y que no se metaboliza. Los diuréticos osmóticos se utilizan en el tratamiento del edema cerebral y del glaucoma (debido a que reducen la presión del líquido cefalorraquídeo y del líquido intraocular), así como en los pacientes con oliguria y anuria, y con ciertas fases de la insuficiencia renal aguda (como profilaxis). Debido a que los diuréticos osmóticos incrementan el volumen sanguíneo, entre sus efectos adversos está la descompensación en los pacientes con ICC. En el tratamiento de la insuficiencia renal o la cirrosis pueden inducir hiperosmolalidad o hiponatremia.

FÁRMACO	VÍA DE ADMIN.	ZONAS DE ACCIÓN PRINCIPALES	EFFECTO PRINCIPAL SOBRE LA REABSORCIÓN DE Na^+
Diuréticos mercuriales (p. ej., meralurida, clormerodrina)	Intramuscular	Túbulos proximal, distal o ambos, y asa de Henle	Bloqueo isoosmótico de la reabsorción de Na^+ y Cl^-
Inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., acetazolamida, diclorfenamida)	Oral	Túbulo proximal	Disminución de la secreción de H^+ y de la reabsorción neta de Na^+ y HCO_3^- mediante la inhibición de la anhidrasa carbónica
Tiazidas (p. ej., clorotiazidas)	Oral	Asa de Henle y túbulo distal en la corteza renal	Inhibición de la reabsorción selectiva de Na^+ y Cl^- en el segmento de dilución distal (alteración de la dilución de la orina)
Diuréticos con efectos de retención del potasio (p. ej., amilorida, triamtereno, espironolactona)	Oral	Túbulo distal, conductos colectores	Amilorida/triamtereno: Inhibición directa de la reabsorción distal de Na^+ y Cl^- , y del intercambio distal de Na^+ por H^+ y K^+ Espironolactona: Antagonismo competitivo de la reabsorción de sodio estimulada por la aldosterona, y de la reabsorción de Na^+ en intercambio por H^+ y K^+
Diuréticos de asa (p. ej., furosemida, ácido etacrinico)	Oral o parenteral	Rama ascendente del asa de Henle	Bloqueo selectivo de la reabsorción de Na^+ y Cl^- ; inhibición de la capacidad del riñón para diluir o concentrar la orina
Diuréticos osmóticos (p. ej., glicerol, manitol)	Intravenosa	Túbulo proximal, rama ascendente del asa de Henle	La presencia de partículas osmóticas en la nefrona retrasa la reabsorción de H_2O y reduce el transporte neto de Na^+ y Cl^-

FIGURA 9-19 RESUMEN DE LOS DIURÉTICOS

Potencia relativa	Efecto sobre el K ⁺	Efecto sobre la secreción de ácido	Efecto sobre la hemodinámica renal	Especialmente útiles en los pacientes con:	Efectos adversos de la diuresis
++++	Inhibición parcial de la secreción distal de K ⁺ , aunque puede aparecer hipopotasemia	Incremento de la secreción de H ⁺	Sin efecto sobre el flujo plasmático renal (FPR) ni la TFG	Hiponatremia por dilución; edema moderado o intenso	Hipopotasemia y alcalosis hipoclorémica; nefrotoxicidad en los pacientes con insuficiencia renal; reacciones de hipersensibilidad
++	Incremento de la secreción de K ⁺	Disminución de la excreción de H ⁺ (diuresis de bicarbonato)	Efecto escaso sobre el FPR y la TFG	Alcalosis metabólica; cor pulmonale	Acidosis hiperclorémica; hipopotasemia
+++	Incremento de la secreción de K ⁺	Efecto escaso sobre el equilibrio acidobásico neto	Puede disminuir el FPR o la TFG	Edema leve a moderado	Hipopotasemia; hipocloremia y alcalosis metabólica; hiponatremia por dilución; azoemía prerenal; hiperuricemia
+	Amilorida/ triamtereno: Disminución de la excreción de K ⁺ Espiranolactona: Retraso de la secreción de K ⁺ estimulada por aldosterona	Amilorida/ triamtereno: Inhibición de la excreción distal de H ⁺ Espiranolactona: Retraso de la excreción de H ⁺ estimulada por aldosterona	Amilorida/ triamtereno: Pueden disminuir la TFG Espiranolactona: Sin efecto sobre el FPR	Hiperaldosteronismo (cirrosis con ascitis, nefrosis, insuficiencia cardíaca grave)	Hiperpotasemia; acidosis metabólica; azoemía
+++++	Incremento de la secreción de K ⁺	Incremento de la excreción de H ⁺	Efecto escaso con dosis bajas; las dosis elevadas pueden incrementar el FPR y la TFG	Edema pulmonar; edema complicado por azoemía, alteraciones en los electrolitos o el equilibrio acidobásico	Hipopotasemia, hipocloremia; alcalosis metabólica; pueden causar pérdida del líquido extracelular; ototoxicidad en los pacientes con insuficiencia renal; hiperuricemia
Variable; en relación con la dosis	Ligero incremento de la secreción de K ⁺	Efecto escaso sobre la excreción de H ⁺ (algunos incrementan la excreción de HCO ₃ ⁻)	Incremento del FPR y la TFG	Azoemía prerenal; edema cerebral; intoxicación	Puede causar edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca; deshidratación celular; agotamiento del líquido extracelular; hiponatremia si las pérdidas de líquido a través de la orina no se reponen de manera suficiente

FIGURA 9-19 RESUMEN DE LOS DIURÉTICOS (cont.)

posible presentar las características generales del mecanismo de acción y de los efectos adversos de cada clase de diuréticos. El conocimiento de las características de cada una de las clases de los diuréticos

puede facilitar la selección del fármaco o de la combinación más apropiada.

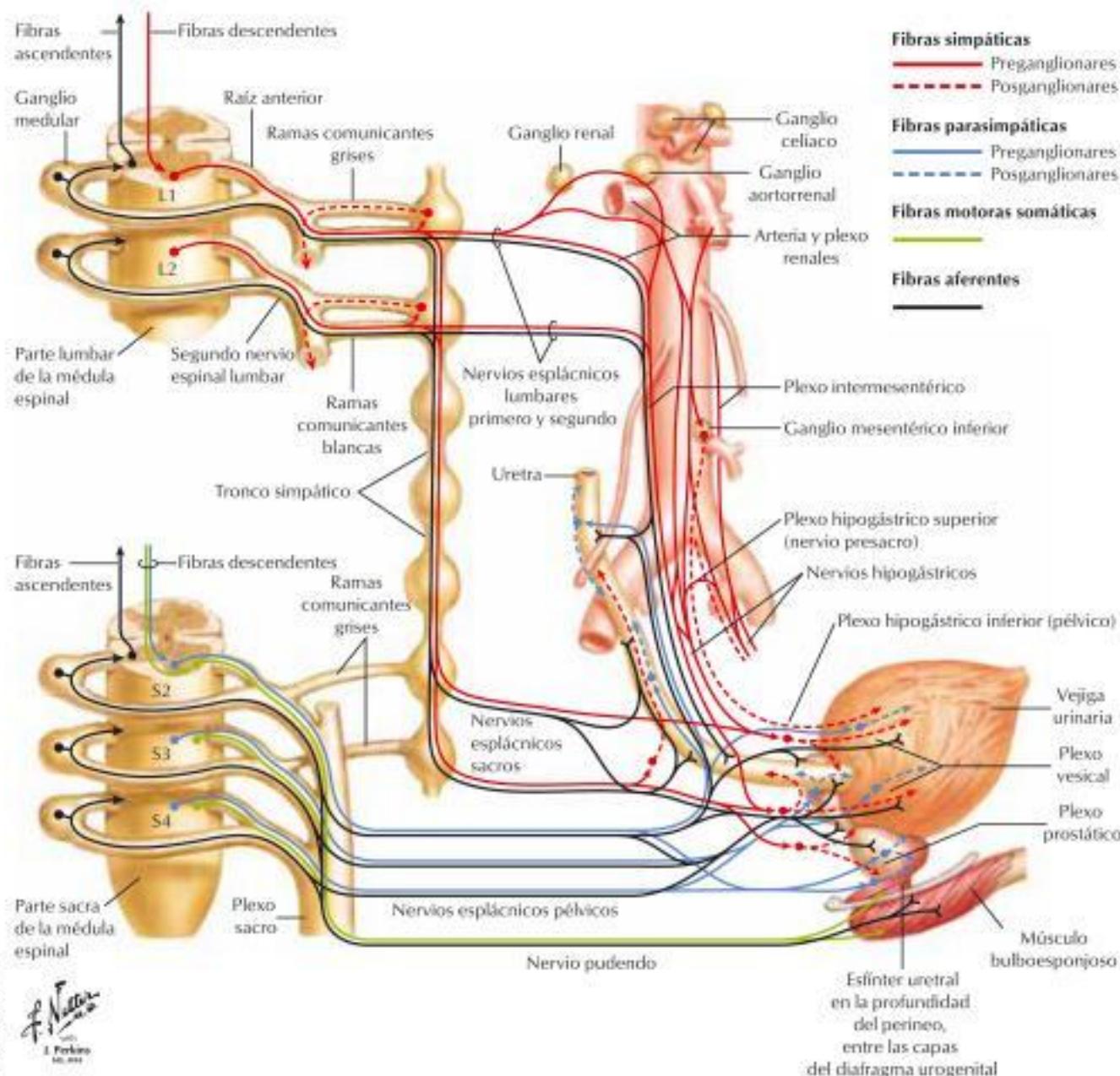


FIGURA 9-20 INCONTINENCIA URINARIA

La retención urinaria está normalmente bajo control voluntario o del sistema nervioso autónomo. La incontinencia (un incremento del estímulo para la micción, una disminución en la capacidad para evitar la micción, o ambos) aparece cuando estos mecanismos muestran una activación excesiva o insuficiente, o se interrumpen, y también cuando el músculo liso de la vejiga se contrae de manera débil, sin coordinación y de forma inapropiada. A pesar de que la incontinencia no es un trastorno que amenace la vida del paciente, da lugar a consecuencias médicas y sociales significativas. A menudo se cita como la razón principal por la que las familias no pueden atender a los ancianos en su do-

micilio. Los fármacos disponibles para el tratamiento de la incontinencia urinaria están lejos de ser ideales y son los que reducen la contracción vesical, como los antagonistas colinérgicos (p. ej., oxibutinina, propantelina, tolterodina); los que potencian la función del esfínter vesical, como los agonistas del receptor α -adrenérgico (p. ej., fenilpropanolamina, seudoefedrina), y los que actúan a través de mecanismos desconocidos como los antidepresivos tricíclicos (posiblemente, relacionados con efectos anticolinérgicos) y los estrógenos (en las mujeres posmenopáusicas).

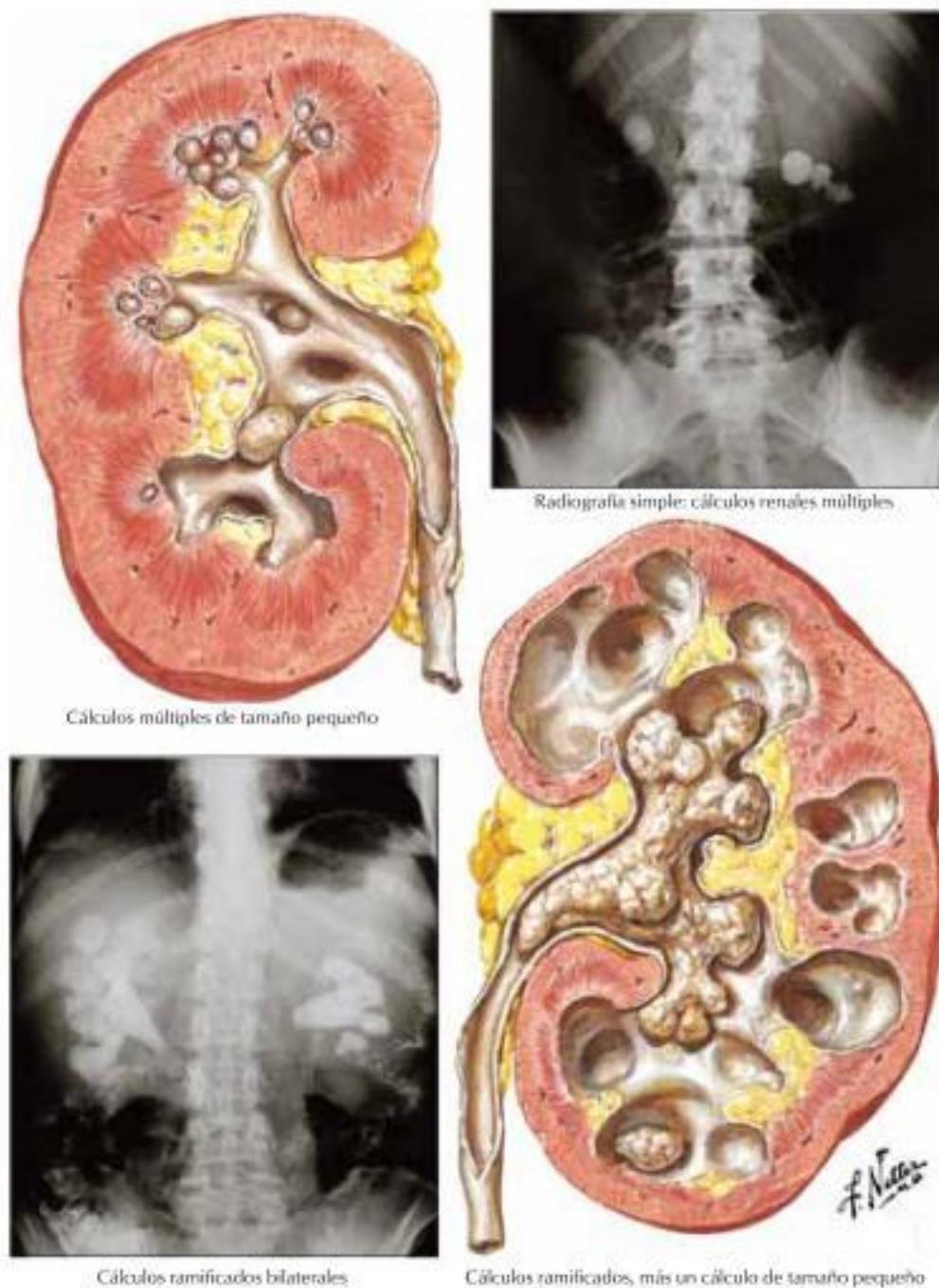


FIGURA 9-21 CÁLCULOS DEL TRACTO URINARIO (CÁLCULOS RENALES)

Los cálculos urinarios son cristales endurecidos constituidos por un núcleo (a menudo de urato) y rodeados por capas de minerales precipitados, como sales de calcio y magnesio, y otros componentes de la orina (incluyendo los metabolitos de los fármacos eliminados con la orina). Estos cálculos se suelen localizar en el riñón, pero también pueden aparecer en el uréter y la vejiga (en este último caso, suelen proceder del riñón). Afectan a personas de todos los grupos de edad, sobre todo entre los 20 y los 55 años de edad. El tratamiento (quirúrgico o farmacológico)

depende de la causa, el tamaño y la localización del cálculo. Dos tipos frecuentes de cálculos que se tratan con fármacos son los causados por la hipercaliuria y la hiperuricemia. Los fármacos para la hipercaliuria son el fosfato sódico de celulosa (inhibe la reabsorción de calcio) y las tiazidas (la diuresis ligera estimula la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado). Los fármacos para la hiperuricemia son el allopurinol (disminuye la formación de urato) y los alcalinos (incrementan el citrato urinario, que inhibe la formación de cálculos).

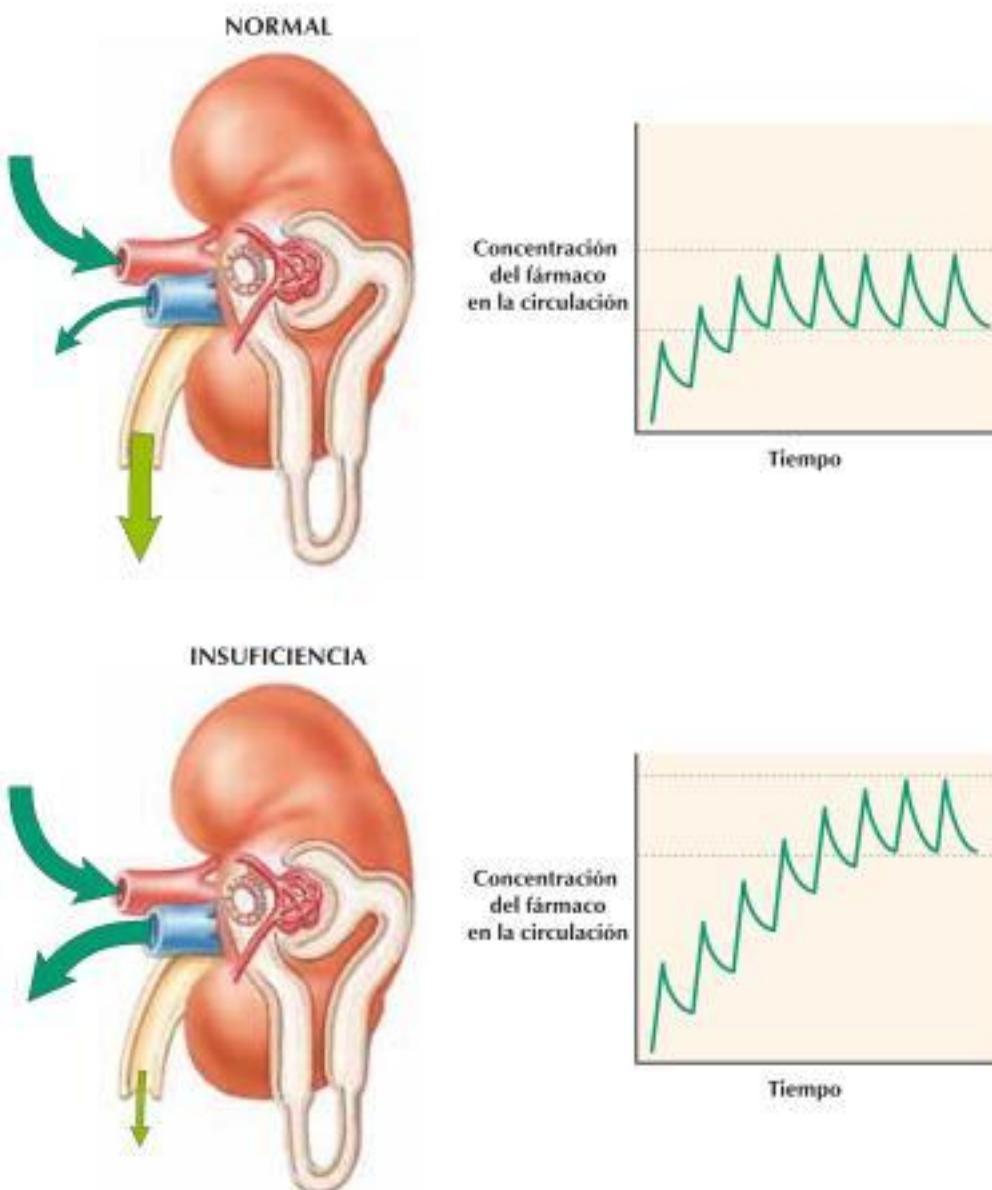


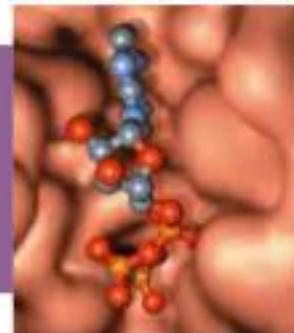
FIGURA 9-22 EFECTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Muchos fármacos y metabolitos de los fármacos se eliminan por vía renal, de manera que las modificaciones (p. ej., la edad avanzada, las enfermedades) que alteran la función renal influyen en la eliminación (semivida) de muchos de ellos. Las concentraciones sanguíneas de un fármaco o de sus metabolitos son mayores en las situaciones de disminución del aclaramiento renal, en comparación con las que se observan en las personas con un aclaramiento renal normal. Este cambio es clínicamente relevante en lo que se refiere a los fármacos eliminados principalmente a través de los riñones, y tiene un carácter crítico respecto a los fármacos cuyo índice terapéutico es pequeño. En ocasiones, el efecto de la insuficiencia renal sobre el metabolito de un

fármaco (p. ej., norpetidina) es más importante que el que induce sobre el fármaco en sí mismo (p. ej., petidina). La función renal suele disminuir con la edad, de manera que es frecuente que los ancianos reciban dosis menores de los fármacos eliminados principalmente a través de los riñones. Son ejemplos de alteración de la acción de los fármacos en los pacientes con insuficiencia renal la incidencia mayor de hipopotasemia en las personas tratadas con diuréticos que retienen potasio o con AINE; el retraso o la disminución en la efectividad de los diuréticos, y el incremento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal inducido por los AINE.

Hidden page

FÁRMACOS UTILIZADOS FRENTE A LAS ENFERMEDADES POR MICROORGANISMOS



INTRODUCCIÓN

El objetivo de los fármacos considerados en este capítulo es la destrucción total de los microorganismos que causan enfermedades (bacterias, hongos y virus). Debido a que los fármacos antimicrobianos tienen por su diseño un carácter citotóxico, la característica distintiva de cada uno de ellos es la selectividad relativa respecto a los patógenos concretos, más que respecto al paciente. Cuanta mayor es la selectividad frente al patógeno, menores son los efectos adversos. Una cuestión importante respecto a esta clase de fármacos es la aparición de patógenos resistentes.

Los fármacos antimicrobianos destruyen o inhiben selectivamente la replicación de un microorganismo patógeno al interferir con una fase de la fisiología celular que es necesaria para el microorganismo patógeno. Los antimicrobianos se clasifican y subclásifican característicamente según su mecanismo de acción, su estructura química y su espectro de actividad frente a microorganismos concretos. Los antibacterianos de espectro estrecho actúan sobre un número limitado de microorganismos, mientras que los de amplio espectro son eficaces frente a una gran variedad de microorganismos. Las tetraciclinas poseen el espectro antibacteriano mayor de todos los antibióticos. Se unen de manera reversible a las subunidades 30S y 50S del ribosoma de las bacterias, inhibiendo así la síntesis bacteriana de proteínas. Los aminoglucósidos y los macrólidos inhiben la síntesis proteica bacteriana a través de su unión directa e irreversible con las subunidades 30S y 50S, respectivamente, del ribosoma bacteriano. Los antimicrobianos β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y vancomicina) interfieren con la síntesis de la pared bacteriana, lo que da lugar a una lisis celular rápida. Sin embargo, los antimicrobianos β -lactámicos pueden ser inactivados por los microorganismos productores de β -lactamasas, de manera que muchos de estos medicamentos se administran en combinación con inhibidores de las β -lactamasas. Los carbapenems son los anti-

bóticos β -lactámicos de espectro más amplio. Las quinolonas son antimicrobianos bactericidas de espectro amplio que inhiben la ADN topoisomerasa II (ADN girasa) o la ADN topoisomerasa IV intracelulares, que son enzimas esenciales para la duplicación, la transcripción y la reparación del ADN bacteriano.

Los hongos poseen una pared celular más rígida que la de las bacterias y son resistentes a los antibióticos. Los medicamentos utilizados en el tratamiento de las infecciones sistémicas por hongos son la amfotericina B, los antifúngicos azólicos, la caspofungina y el voriconazol. Todos estos fármacos interfieren con componentes clave de la fisiología normal de los hongos.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una infección vírica de tratamiento especialmente difícil debido a la gran capacidad de este virus para presentar mutaciones rápidas con aparición de formas resistentes a los medicamentos. El VIH se une al receptor CD4⁺ de células específicas del sistema inmunitario. Con el paso del tiempo, el VIH causa lisis de las células del huésped e impide la producción de nuevos linfocitos CD4⁺. Los inhibidores de la transcriptasa inversa que actúan sobre los nucleósidos (NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors) suprimen la replicación vírica a través de la inhibición de la enzima responsable de la conversión del ARN vírico en ADN. Los inhibidores de la proteasa (PI, protease inhibitors) inhiben la enzima necesaria para la proteólisis de los precursores de múltiples proteínas víricas con formación de proteínas funcionales individuales, una conversión esencial para que el VIH tenga un carácter infectante. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors) impiden la replicación vírica a través de la inhibición no competitiva de la enzima transcriptasa inversa. A menudo, estos y otros medicamentos se utilizan en forma de combinaciones de fármacos múltiples con objeto de potenciar su eficacia y de minimizar la resistencia.

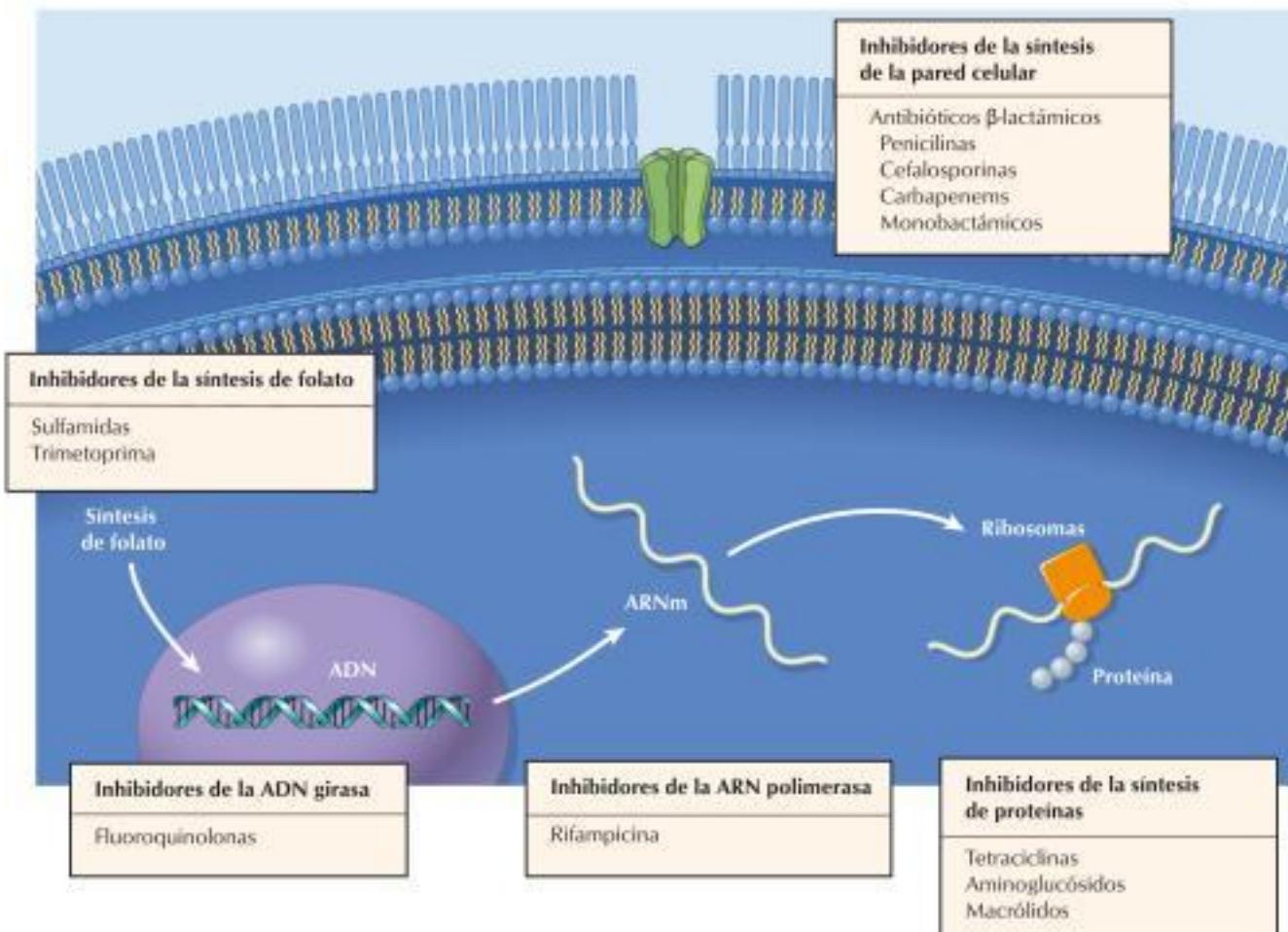


FIGURA 10-1 CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

La utilidad clínica de los antimicrobianos está fundamentada en su capacidad para destruir selectivamente los microorganismos invasores (o para inhibir su replicación) sin causar problemas significativos en las células huésped. Diseñados para interferir con una fase de la fisiología celular específica del patógeno, los fármacos antimicrobianos aprovechan básicamente las diferencias estructurales inherentes que existen entre las células humanas y los microorganismos bacterianos, víricos y fúngicos. Los antimicrobianos se clasifican según su mecanismo de ac-

ción, su estructura química y su espectro de actividad frente a microorganismos concretos. Entre las distintas clases de antibióticos están los inhibidores de la síntesis de la pared celular (fármacos β -lactámicos, como penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactámicos); los inhibidores de la síntesis de proteínas (p. ej., tetraciclinas, aminoglucósidos, macrólidos); los inhibidores de la ADN gírase (fluoroquinolonas); los inhibidores de la ARN polimerasa (rifampicina), y los inhibidores de la síntesis de folato (p. ej., las sulfamidas).

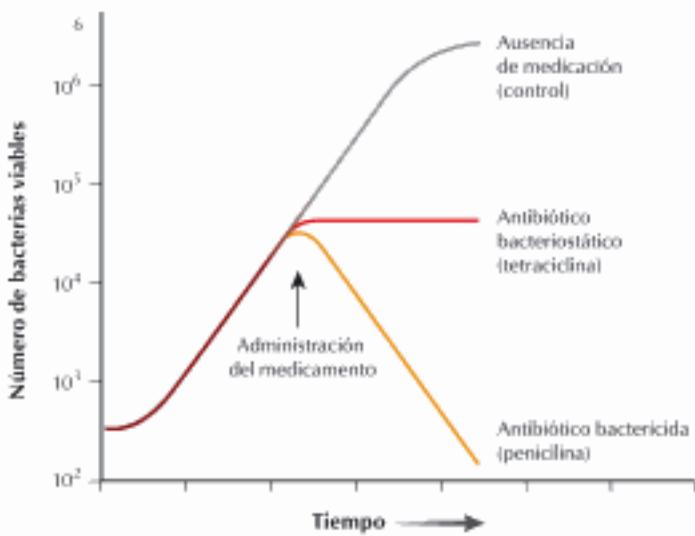


FIGURA 10-2 DEFINICIONES: ANTIÓTICOS BACTERIOSTÁTICOS Y ANTIÓTICOS BACTERICIDAS

Al definir el mecanismo de acción de un antibiótico, es importante determinar si es bacteriostático o bactericida. Los antibióticos bacteriostáticos detienen el crecimiento y la replicación de los microorganismos, lo que limita la propagación de la infección al tiempo que el sistema inmunitario del huésped elimina de forma natural los patógenos. Si el tratamiento se interrumpe antes de que el sistema inmunitario elimine los microorganismos por completo, se puede iniciar un segundo ciclo de

infección. Los fármacos antibióticos destruyen las bacterias, lo que da lugar directamente a una disminución del número total de patógenos viables en el huésped. Estos medicamentos son los preferidos en los pacientes con neutropenia, debido a que muestran un compromiso de su sistema inmunitario y pueden no ser capaces de eliminar los patógenos. También se deben tratar con antibióticos bactericidas las infecciones potencialmente mortales, como la endocarditis y la meningitis.

Hidden page

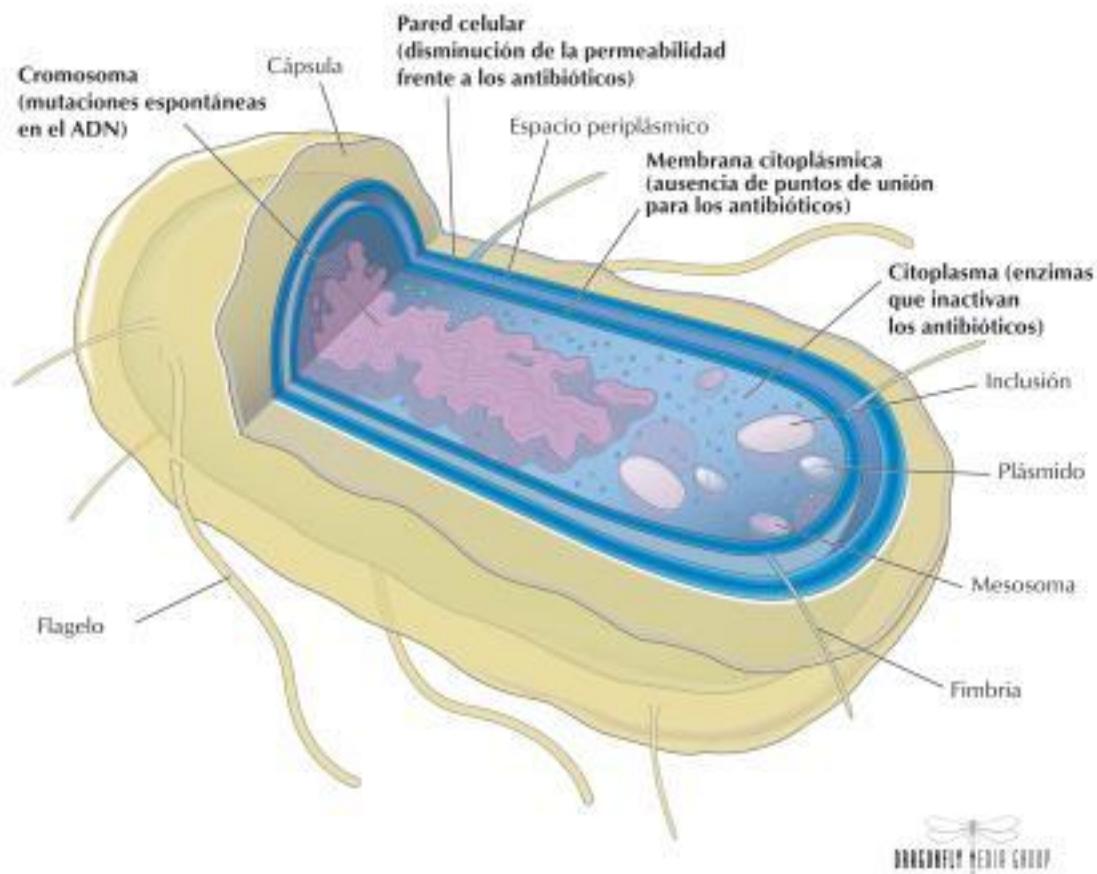


FIGURA 10-4 MECANISMOS DE RESISTENCIA

Las bacterias del tipo de las distintas cepas de *Staphylococcus* presentan resistencia si su crecimiento no se interrumpe por la concentración máxima de un antibiótico tolerado por el paciente. Los microorganismos se convierten en cepas de virulencia mayor a través de mecanismos como las mutaciones espontáneas en el ADN. Los mecanismos principales de resistencia son la disminución de la permeabilidad del antibiótico a través de la pared celular (p. ej., ampicilina), la presencia de enzimas que inactivan el antibiótico (p. ej., β -lactamasas) y la inexistencia de puntos de unión a los antibióticos (p. ej., penicilina). Hay varios factores que contribuyen a la aparición de cepas resistentes, uno

de los cuales es la prescripción excesiva de antibióticos en el contexto asistencial extrahospitalario. La causa de ello puede ser la falta de certeza diagnóstica: sólo existen pruebas diagnósticas rápidas respecto a unas pocas infecciones, de manera que los médicos de atención primaria tienen que diferenciar las infecciones víricas de las bacterianas únicamente en función de los síntomas. En los casos en los que el diagnóstico es incierto, los médicos tienden a administrar antibióticos. Otros factores son el uso inapropiado o indiscriminado de los tratamientos antibióticos y la falta de cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.

Hidden page

Hidden page

Otitis media aguda

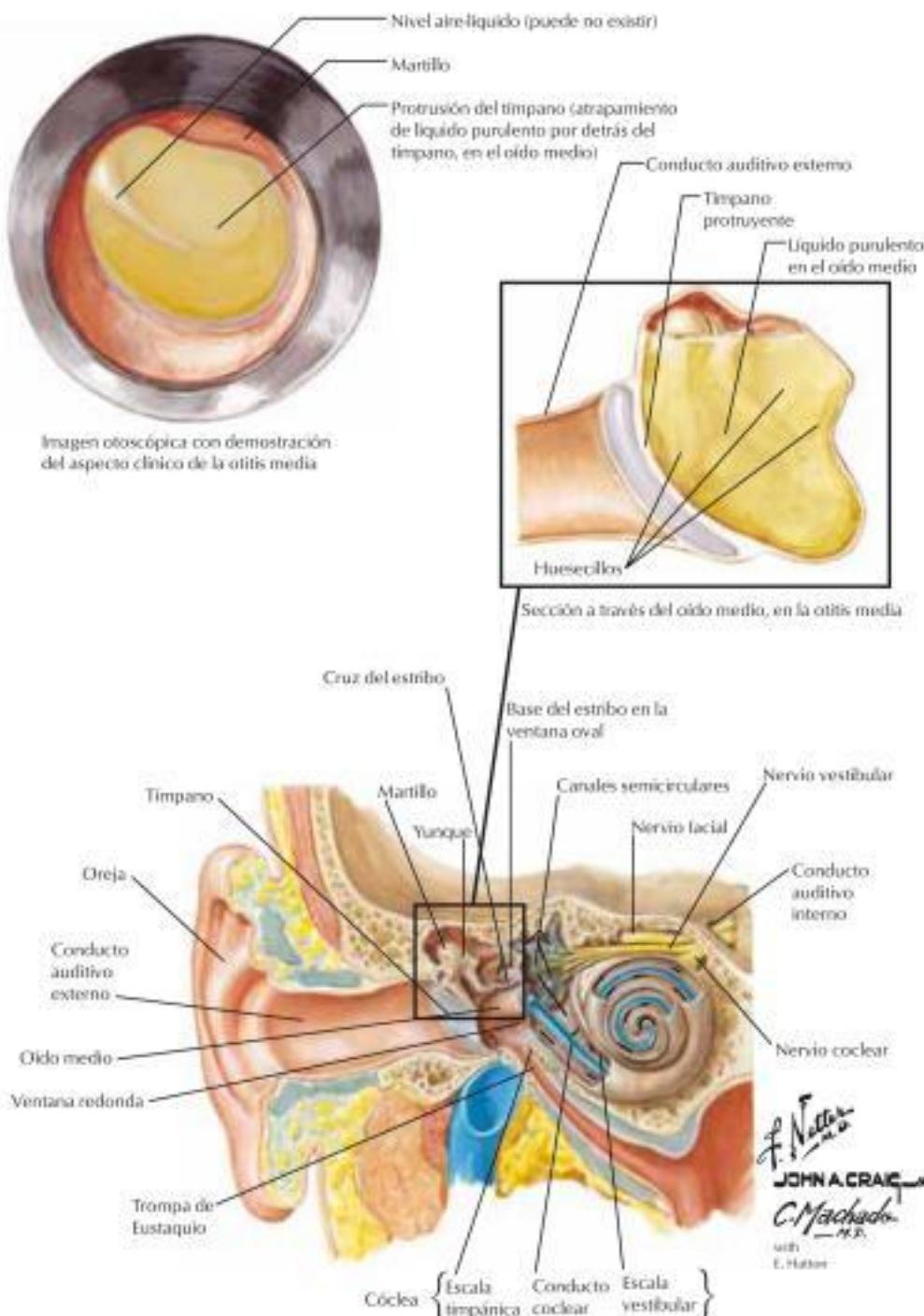


FIGURA 10-7 AMINOPENICILINAS: AMOXICILINA Y AMPICILINA

Las aminopenicilinas son similares a las penicilinas naturales en cuanto a su espectro de actividad, aunque también son activas frente a numerosos microorganismos gramnegativos (p. ej., *Helicobacter pylori*) y frente a *Listeria*. Estos medicamentos se utilizan en la sepsis, las infecciones ginecológicas, cutáneas y de los tejidos blandos, y las infecciones urinarias, respiratorias y del tracto gastrointestinal (GI). Debido a que estos antibióticos son inactivados por las bacterias productoras de β -lactamasas (p. ej., *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae*), se ha producido una disminución de su uso. No obstante, el Center for Disease Control and

Prevention (CDC) norteamericano todavía considera que la amoxicilina es el antibiótico de elección en la otitis media aguda no complicada, a pesar de la presencia de *S. pneumoniae* resistente a antibióticos (SPRA) y de *H. influenzae*. El CDC recomienda un régimen con dosis elevadas para que la amoxicilina tenga más posibilidades de eliminar los SPRA en los pacientes de edad pediátrica con exposición reciente a los antibióticos. Si la amoxicilina no da buenos resultados, se deben estudiar los antibióticos con actividad frente a los SPRA (p. ej., cefuroxima) y frente a las cepas productoras de β -lactamasas (p. ej., amoxicilina-clavulánico).

Hidden page

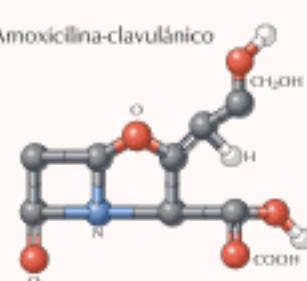
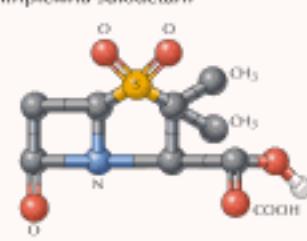
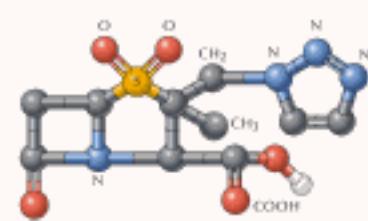
Antibiótico	Microorganismos susceptibles	Indicaciones
Amoxicilina-clavulánico 	Estreptococos, <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Proteus mirabilis</i> y bacterias productoras de β-lactamasa como <i>Haemophilus influenzae</i> , el género <i>Klebsiella</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> y <i>S. aureus</i> (no las cepas resistentes a meticilina [SARM])	Infecciones del tracto respiratorio inferior Otitis media Sinusitis Infecciones de la piel y las estructuras cutáneas
Ampicilina-sulbactam 	Microorganismos productores de β-lactamasa como <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> y los géneros <i>Klebsiella</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Bacteroides</i> (anaerobios)	Infecciones ginecológicas Infecciones intraabdominales Infecciones de la piel y las estructuras cutáneas
Ticarcilina-clavulánico 	<i>Pseudomonas</i> , <i>E. coli</i> , género <i>Enterobacter</i> , género <i>Proteus</i> , <i>S. aureus</i> productor de β-lactamasa, <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> , género <i>Klebsiella</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	Infecciones de los huesos y las articulaciones Infecciones ginecológicas Infecciones intraabdominales Infecciones del tracto respiratorio inferior Sepsis Infecciones de la piel y las estructuras cutáneas Infecciones del tracto urinario
Piperacilina-tazobactam 	Microorganismos productores de β-lactamasa con resistencia a piperacilina	Apendicitis Enfermedad inflamatoria pélvica Peritonitis Neumonía (hospitalaria y extrahospitalaria) Endometritis posparto Infecciones de la piel y las estructuras cutáneas, incluyendo las infecciones del pie diabético



FIGURA 10-9 INHIBIDORES DE LAS β-LACTAMASAS

Las estructuras de las penicilinas y de otros antibióticos β-lactámicos tienen en común la existencia de un anillo β-lactámico que es esencial para su estabilidad y para su actividad antibacteriana. Tras años de exposición a los antibióticos β-lactámicos, un elevado número de bacterias han desarrollado resistencia a los antibióticos a través de la producción de β-lactamasas, una enzima que hidroliza el anillo β-lactámico y que inactiva los antibióticos. Para solucionar este problema, se

desarrollaron los antibióticos inhibidores de las β-lactamasas, como el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam. Dado que no poseen actividad antibacteriana por sí mismos, estos inhibidores se utilizan únicamente en combinación con antibióticos β-lactámicos, lo que crea un producto que presenta un espectro de actividad ampliado frente a las cepas de bacterias productoras de β-lactamasas.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

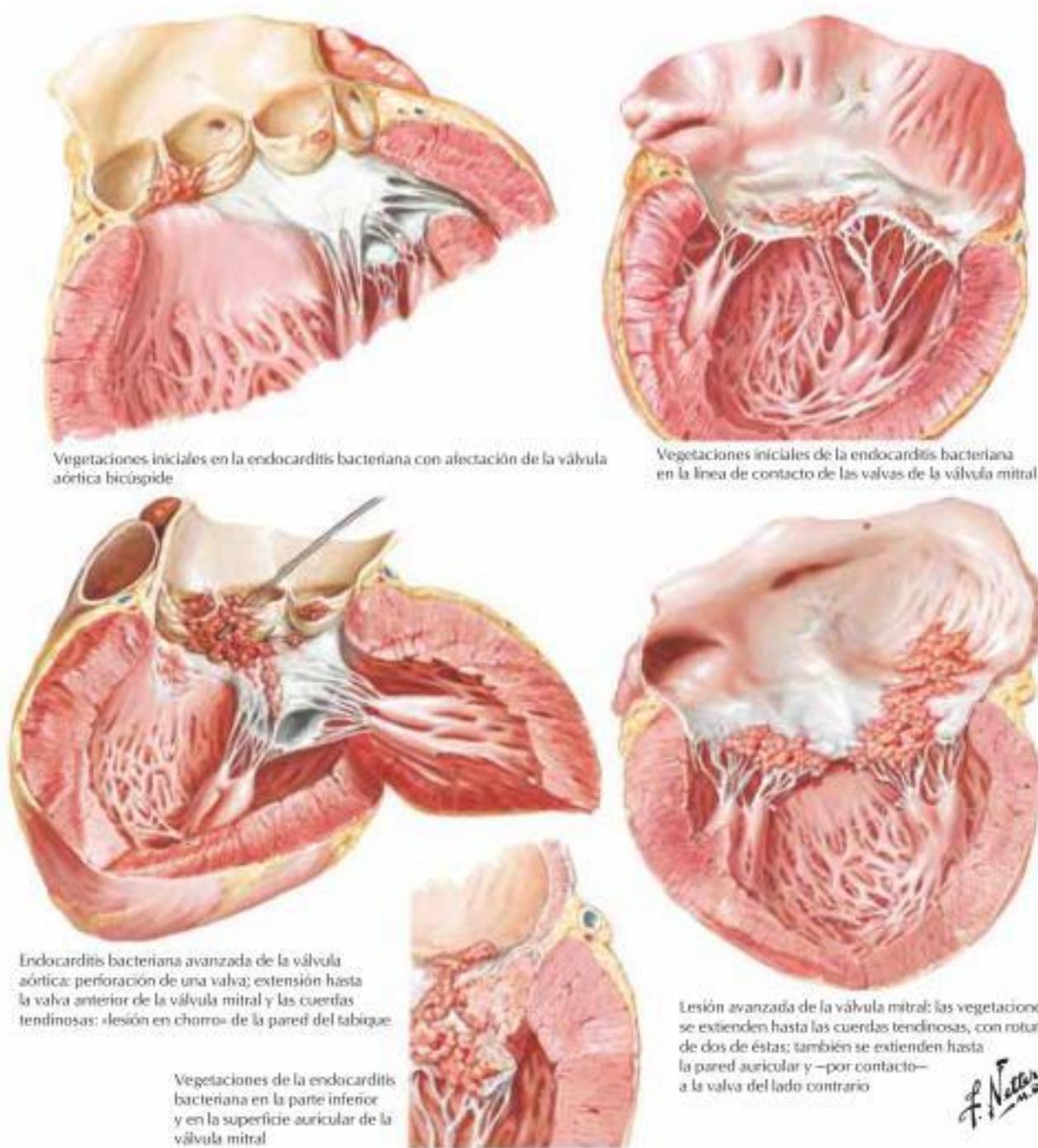


FIGURA 10-15 VANCOMICINA

La vancomicina es un glucopéptido que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse a los fosfolípidos, inhibiendo así la polimerasa y la transpeptidación, todo lo cual da lugar a la lisis de la pared bacteriana. Debido a que su punto de acción es distinto al de otros antibióticos β -lactámicos, no se asocia a fenómenos de resistencia cruzada. Como fármaco de último recurso, la vancomicina actúa sobre estafilococos resistentes a meticilina, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans* o *Streptococcus bovis* (administrado de manera aislada o junto con un aminoglicósido) y *Enterococcus faecalis* (administrado

junto con un aminoglicósido). Este fármaco sólo se debe utilizar en las infecciones graves causadas por bacterias grampositivas resistentes a los antibióticos β -lactámicos, las infecciones causadas por bacterias grampositivas en pacientes con alergia intensa a los antibióticos β -lactámicos, la colitis seudomembranosa relacionada con antibióticos que no responde al metronidazol, la endocarditis por enterococos y la profilaxis de la endocarditis tras la inserción de prótesis u otros dispositivos cardíacos en hospitales con una tasa elevada de infección por SARM.

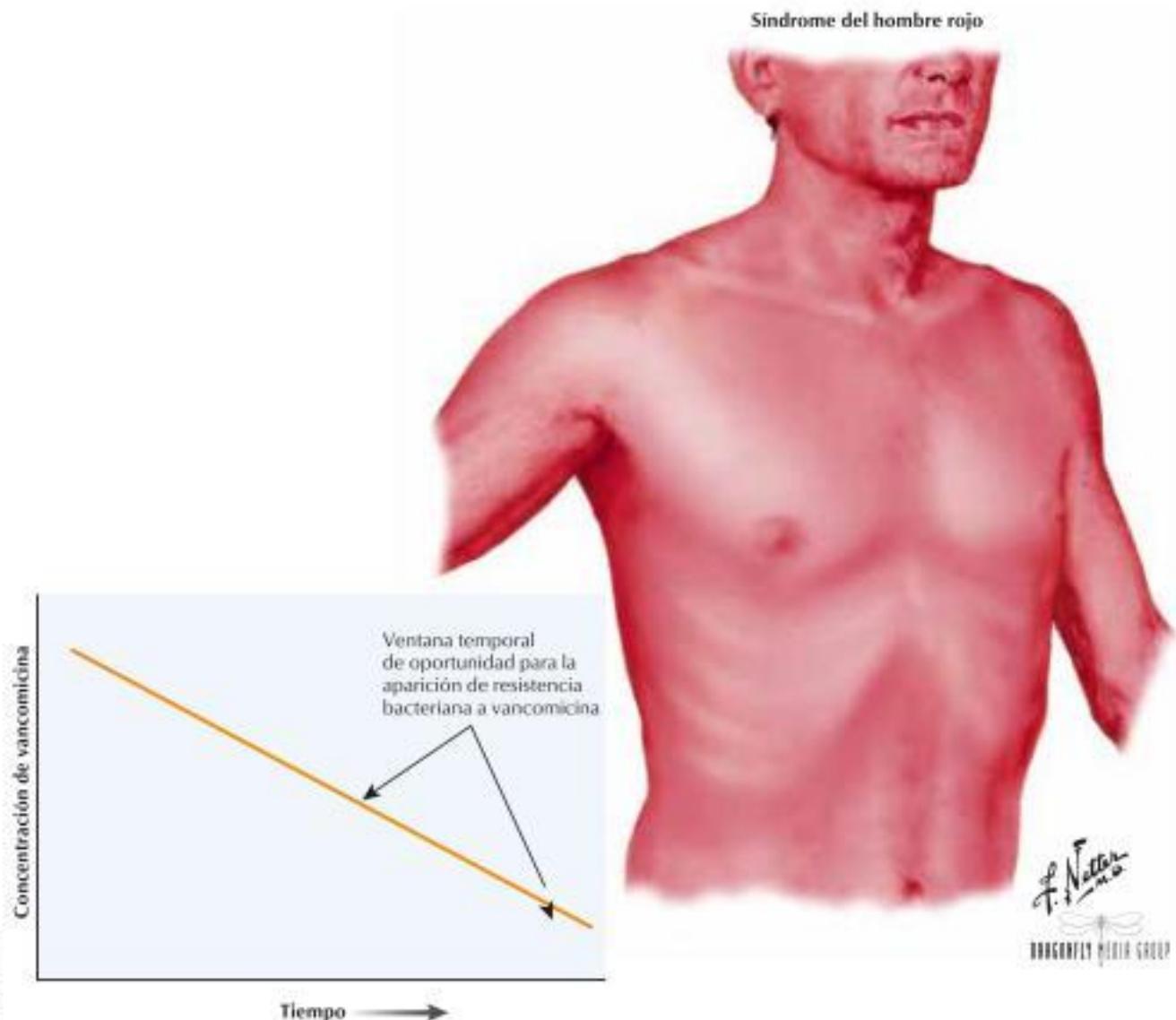


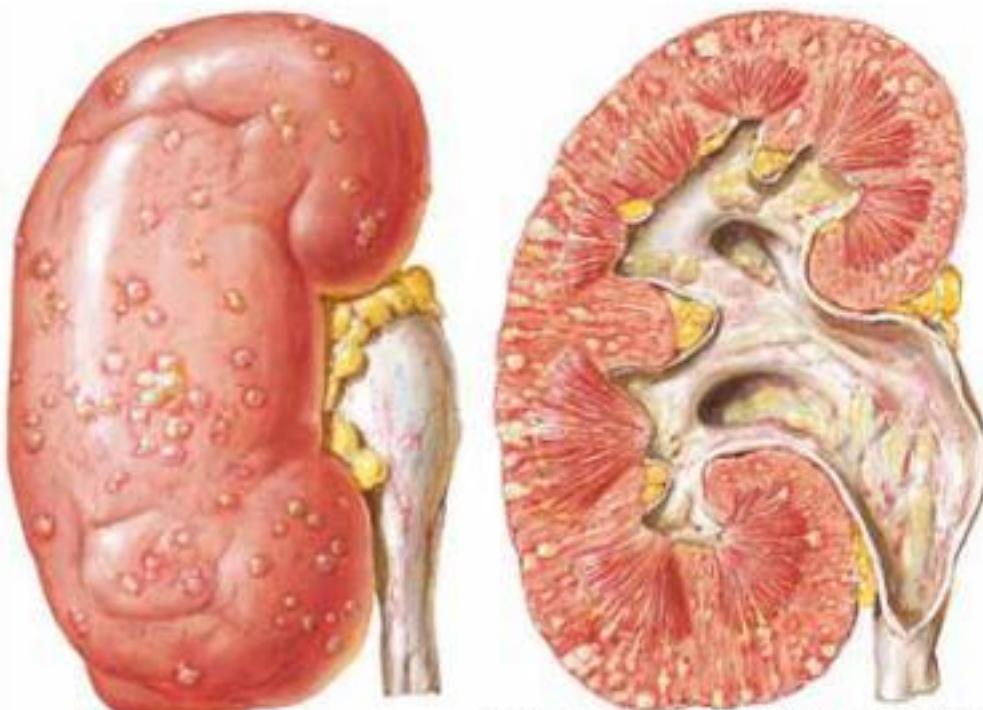
FIGURA 10-16 DIFICULTADES EN EL TRATAMIENTO CON VANCOMICINA: RESISTENCIA Y EFECTOS ADVERSOS

Después de un período de eficacia prolongado frente a microorganismos grampositivos que causan infecciones graves, han comenzado a aparecer casos de resistencia de *Enterococcus* y *Staphylococcus* a la vancomicina, como el caso de una cepa de *S. aureus* aislada en un paciente con insuficiencia renal que presentó niveles intermedios de resistencia. El paciente tenía antecedentes prolongados de diálisis peritoneal con administración de múltiples ciclos de vancomicina frente a cuadros recurrentes de peritonitis por SARM. Los pacientes con insuficiencia renal tratados mediante diálisis peritoneal reciben en ocasiones vancomicina una vez a la semana, que se elimina en cierta medida

en cada sesión de diálisis. Así, disminuyen las concentraciones del medicamento y los pacientes tienen niveles bajos durante el resto de la semana posterior a la sesión de diálisis. A lo largo de estos días, el microorganismo puede mutar y desarrollar resistencia. Son efectos adversos de la administración i.v. de vancomicina las complicaciones relacionadas con la infusión (síndrome del hombre rojo: disminución de la presión arterial, sibilancias, urticaria, prurito, eritema cutáneo en la parte superior del cuerpo, dolor, espasmos musculares), tromboflebitis, hipersensibilidad, fiebre, neutropenia, ototoxicidad y nefrotoxicidad.

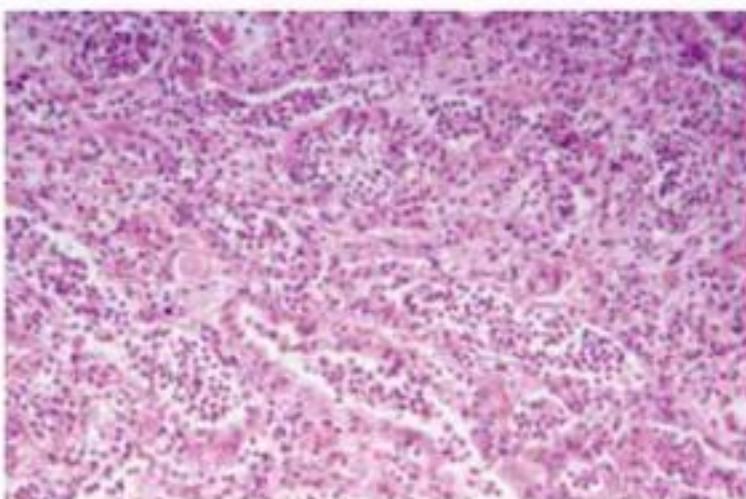
Hidden page

Pielonefritis aguda: características anatomicopatológicas



Aspecto de la superficie del riñón: múltiples abscesos de tamaño pequeño (en algunos pacientes, la superficie puede tener un aspecto relativamente normal)

Sección de corte: estrías de coloración amarillenta-grisácea con aspecto radial en las pirámides, y abscesos en la corteza; hidronefrosis de grado moderado con infección; interrupción de los cálices (infección ascendente)



Pielonefritis aguda con un exudado constituido predominantemente por leucocitos polimorfonucleares, localizado en el intersticio y en los conductos colectores

F. Netter

FIGURA 10-18 AMINOGLUCOSÍDOS

Los aminoglucósidos son antibióticos bactericidas que se unen de manera directa e irreversible a las subunidades ribosómicas 30S y que inhiben la síntesis bacteriana de proteínas. Actúan sobre muchos microorganismos gramnegativos aerobios y sobre algunos grampositivos, pero no sobre los anaerobios. La monoterapia se limita a las infecciones causadas por bacilos gramnegativos (p. ej., sepsis, infecciones intraabdominales, ITU graves). Estos medicamentos se utilizan generalmente junto con otros antibióticos para potenciar su difusión. El incremento de la dosis administrada una vez al día permite reducir la frecuencia de la determinación de las concentraciones del medicamento. Estos fármacos

suelen causar ototoxicidad, que es reversible solamente si se detecta en sus fases tempranas y se interrumpe la administración del medicamento concreto. Hay un riesgo mayor de sordera cuando se administran simultáneamente otros fármacos ototóxicos. La nefrotoxicidad causa con frecuencia una necrosis tubular reversible. Tras la administración de dosis elevadas por vías intraperitoneal o intrapleural son frecuentes los cuadros de bloqueo neuromuscular con debilidad muscular esquelética y dificultad respiratoria. Los aminoglucósidos han sido sustituidos en cierta medida por antibióticos más seguros (p. ej., cefalosporinas de tercera generación, imipenem-cilastatina).

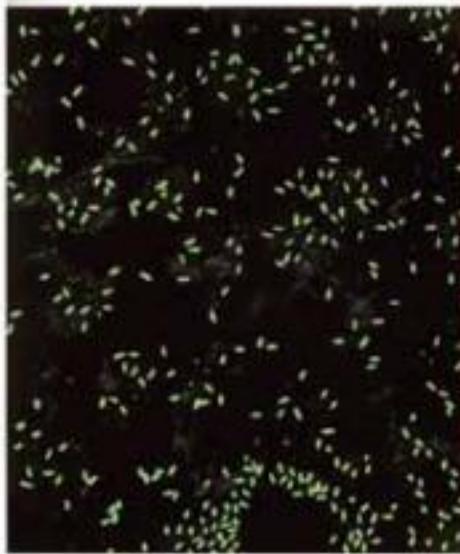
Legionelosis

(Neumonía causada por *Legionella bacilliformis*)

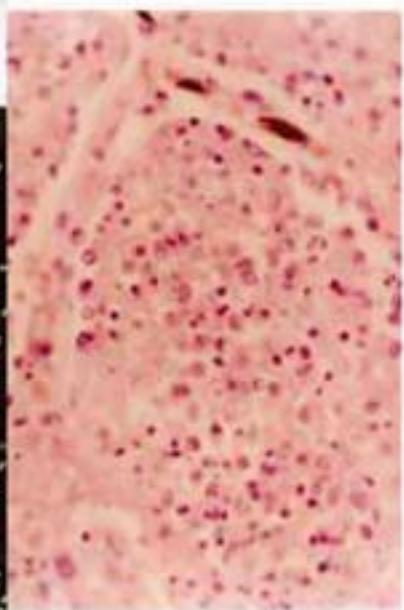
A. Bacilos pequeños, romos y pleomorfos, intra y extracelulares, en el pulmón de un paciente con legionelosis, visualizados mediante la tinción de plata de Dieterle, $\times 1500$ (tomado de Chandler et al.)



B. Radiografía de tórax el quinto día de la enfermedad, en un hombre de 58 años de edad con legionelosis confirmada serológicamente. La única zona de afectación es la consolidación en el lóbulo inferior. El paciente presentó mejoría clínica a los 2-3 días del inicio del tratamiento con eritromicina. Las alteraciones radiológicas no desaparecieron por completo hasta transcurridos 2 meses.



C. Bacilos de *Legionella bacilliformis* identificados mediante tinción específica con anticuerpos fluorescentes.



D. Corte histológico del pulmón (tinción con hematoxilina y eosina) en un caso mortal de legionelosis; se observa un exudado intraalveolar intenso que contiene numerosos macrófagos de gran tamaño.

FIGURA 10-19 MACRÓLIDOS: ERITROMICINA, AZITROMICINA Y CLARITROMICINA

Los macrólidos bacteriostáticos, que se unen a las subunidades 50S del ribosoma bacteriano e inhiben la síntesis de proteínas, son eficaces frente a las infecciones de transmisión sexual y frente a la neumonía adquirida en el medio extrahospitalario. La eritromicina es activa frente a *Chlamydia*, *Treponema pallidum*, *M. pneumoniae*, *Ureaplasma*, *Corynebacterium diphtheriae* y *Legionella*; la claritromicina muestra una actividad mayor frente a *Chlamydia*, *Legionella* y *Ureaplasma*, además de actuar frente a *Haemophilus influenzae*. El espectro de actividad de la eritromicina es paralelo al de las penicilinas, de manera que se utiliza con

frecuencia en los pacientes con alergia a las penicilinas. La azitromicina es menos eficaz que la eritromicina frente a *Streptococcus* y *Staphylococcus*, pero muestra una actividad mayor en las infecciones respiratorias causadas por *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *M. pneumoniae*. La azitromicina es el antibiótico de mayor utilidad en las infecciones causadas por el complejo *Mycobacterium avium-intracelularare*. Su efecto adverso más frecuente es el dolor epigástrico. La eritromicina puede causar ictericia colestásica y trombolebitis; se debe evitar en los pacientes con insuficiencia hepática.

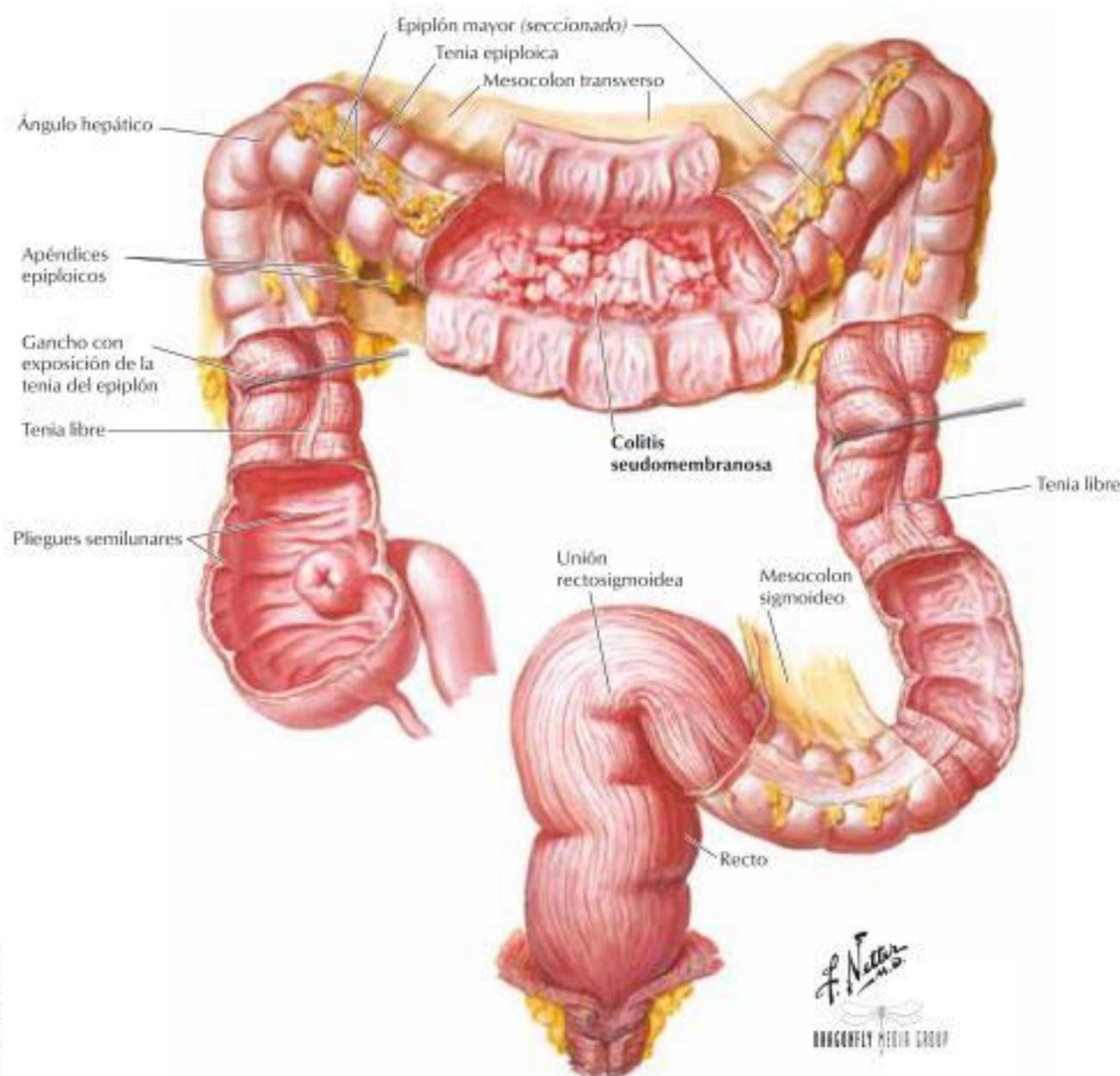


FIGURA 10-20 CLINDAMICINA

A pesar de que posee una estructura química distintiva, la clindamicina presenta un mecanismo de acción y un espectro de actividad similares a los de la eritromicina. Se utiliza principalmente en las infecciones causadas por bacterias anaerobias como *B. fragilis*, que es responsable de las infecciones abdominales relacionadas con los traumatismos. También se utiliza en los cuadros de neumonía por aspiración y en las infecciones causadas por estreptococos y por *S. aureus* sensible a meticilina en los pacientes con alergia a las penicilinas. Su efecto adverso más grave es la colitis seudomembranosa, una sobreinfección que puede ser mortal (crecimiento excesivo de *C. difficile* en el intestino). Esta compli-

cación, que es más frecuente con la clindamicina que con otros antibióticos, puede cursar con diarrea acuosa, dolor abdominal, fiebre y leucocitosis. Los síntomas comienzan 3-10 días después del inicio de la administración del medicamento, o al poco tiempo de su interrupción. La administración por vía oral de metronidazol y vancomicina da lugar a una erradicación efectiva de la sobreinfección; sin embargo, la vancomicina sólo se utiliza en los casos de falta de respuesta a metronidazol. Otros efectos adversos son náuseas, erupción cutánea y alteración de la función hepática.

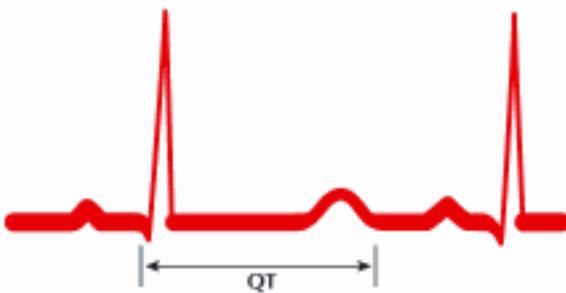
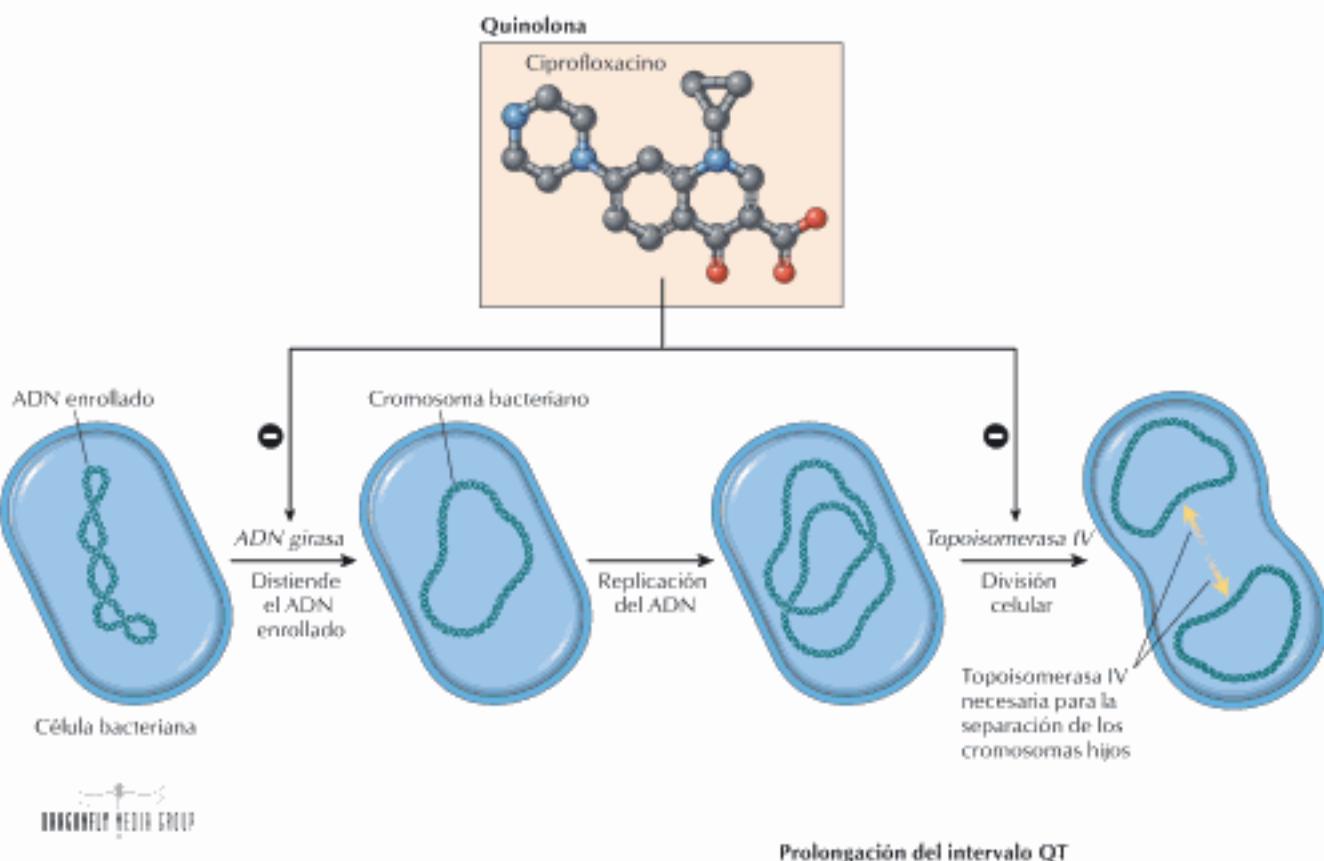


FIGURA 10-21 QUINOLONAS

Las quinolonas (p. ej., ciprofloxacino) son antimicrobianos bactericidas de amplio espectro que inhiben la ADN girasa o la topoisomerasa IV (esencial para la duplicación, la transcripción y la reparación del ADN bacteriano) y que actúan sobre diversos grampositivos aerobios (p. ej., especies de *Staphylococcus* resistentes a meticilina y productoras de β -lactamasa, *S. pneumoniae*) y gramnegativos (p. ej., *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *Legionella*, *Chlamydia*). Se utilizan en las infecciones respiratorias resistentes; las infecciones por clamidias; las ITU, y las infecciones del tracto GI, los huesos, las articulaciones, la

piel y las estructuras cutáneas. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, cefalea, ototoxicidad y mareos; los efectos adversos más graves son los relacionados con el SNC (psicosis, agitación, temblores, hepatotoxicidad, nefritis intersticial, tendinitis o rotura articular, y prolongación del intervalo QT corregido (QTc) (con aparición de arrítmias). Deben evitarse las quinolonas en pacientes con problemas neurológicos (p. ej., convulsiones), los que toman ciertos antiarrítmicos y los que sufren una prolongación del intervalo QTc.

Hidden page

Infección respiratoria por *P. aeruginosa* en la fibrosis quística

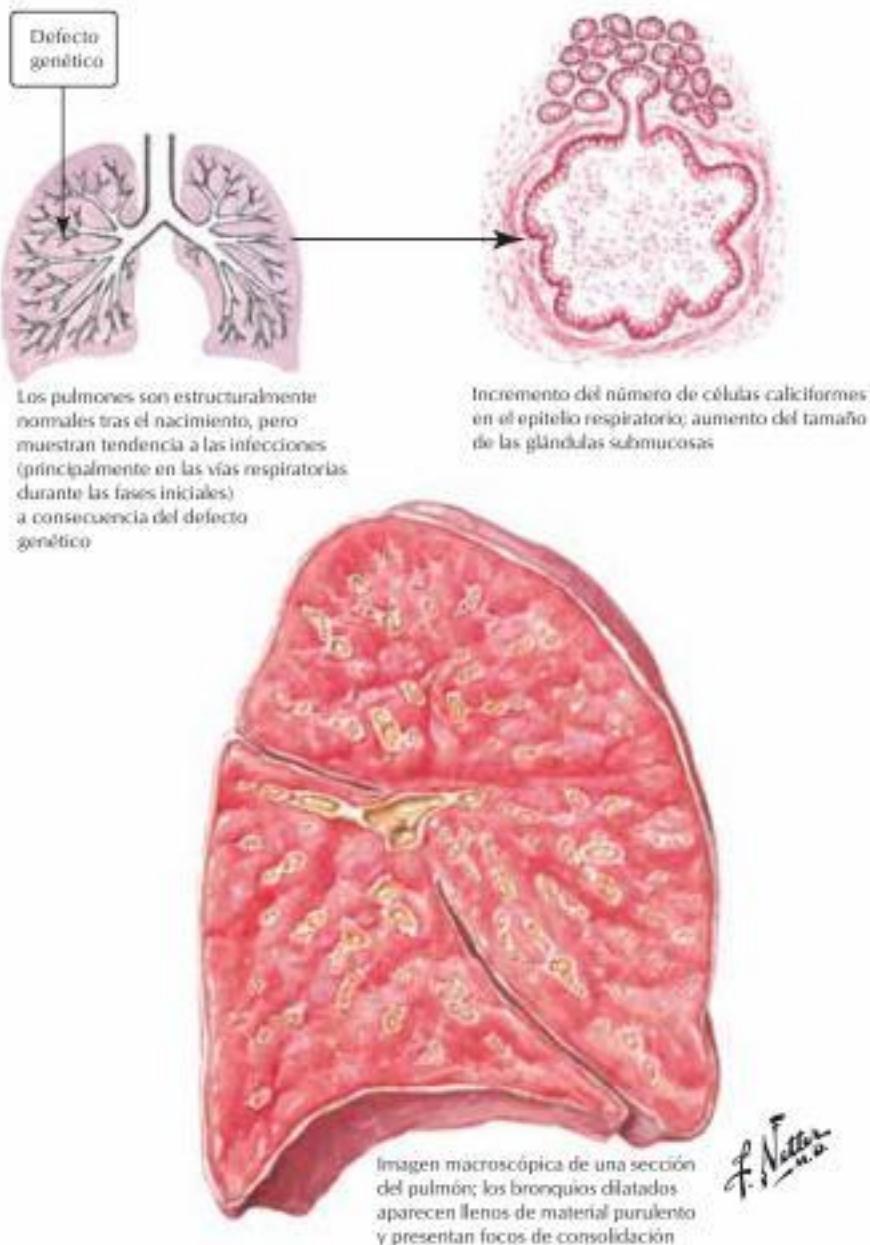


FIGURA 10-22 QUINOLONAS DE NUEVA GENERACIÓN (cont.)

del futuro de estos nuevos antibióticos: aunque esta quinolona antigua presentó en su momento una eficacia del 95% frente a *P. aeruginosa*, en la actualidad sólo actúa frente al 70% de las cepas aisladas. Las quinolonas antiguas también eran eficaces frente a los SARM, pero hoy día la ac-

tividad de ciprofloxacino frente a *S. aureus* es variable. A pesar de que las nuevas quinolonas son muy eficaces frente a los neumococos, se han publicado casos de incremento de las concentraciones inhibitorias mínimas de ofloxacino frente a diversas cepas de *S. pneumoniae*.

Tratamiento de la sepsis

Contexto clínico	Posibles tratamientos
Tratamiento ambulatorio	Una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona, ceftazidima) o bien piperacilina/tazobactam o imipenem (α -meropenem), cada uno de ellos con un aminoglucósido
Infección intraabdominal	Piperacilina/tazobactam o imipenem (α -meropenem), cada uno de ellos con un aminoglucósido
Possible infección por SARM	Añadir vancomicina
Paciente hospitalizado*	Imipenem (α -meropenem) o piperacilina/tazobactam (con dosis para la cobertura de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), más un aminoglucósido; son alternativas: ceftazidima, ceftípima y ciprofloxacino; utilizar quinupristina/dalfopristina en la infección por <i>Enterococcus faecium</i>
Paciente neutropénico	Imipenem (α -meropenem), ceftípima, ceftazidima, de manera aislada o junto con un aminoglucósido; piperacilina/tazobactam (con dosis para la cobertura de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) es una alternativa; administrar vancomicina si existe fiebre o hubiera una probabilidad elevada de infección por SARM
Possible exposición a garrapatas	Añadir doxiciclina

*Para guiar el tratamiento se deben utilizar los datos epidemiológicos locales relativos a las infecciones nosocomiales y a los patrones de resistencia frente a los antibióticos.

FIGURA 10-23 QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA

Destinada quizás a sustituir a la vancomicina como fármaco de último recurso frente a ciertos patógenos, la combinación quinupristina/dalfopristina es una estreptogramina inyectable en la que los dos compuestos actúan de manera sinérgica para inactivar las bacterias a través de sus efectos sobre la síntesis de proteínas en el ribosoma bacteriano: la dalfopristina inhibe la fase inicial de la síntesis y la quinupristina inhibe la fase tardía. Este medicamento se utiliza en las infecciones potencialmente mortales del torrente sanguíneo causadas por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, así como en las infecciones cutáneas y

de las estructuras de la piel causadas por *S. aureus* sensible a meticillina o por *Streptococcus pyogenes*. La identificación del género *Enterococcus* (*faecium* y *faecalis*) mediante hemocultivo es clave para evitar el uso incorrecto de este antibiótico (solamente es eficaz frente a *Enterococcus faecium*). Sus efectos adversos más frecuentes son dolor en la zona de la infusión, artralgias y mialgias. Pueden aparecer interacciones con los medicamentos metabolizados a través del sistema 3A4 del citocromo P-450 (p. ej., ciclosporina, nifedipino) y con los que inducen una prolongación del intervalo QTc.

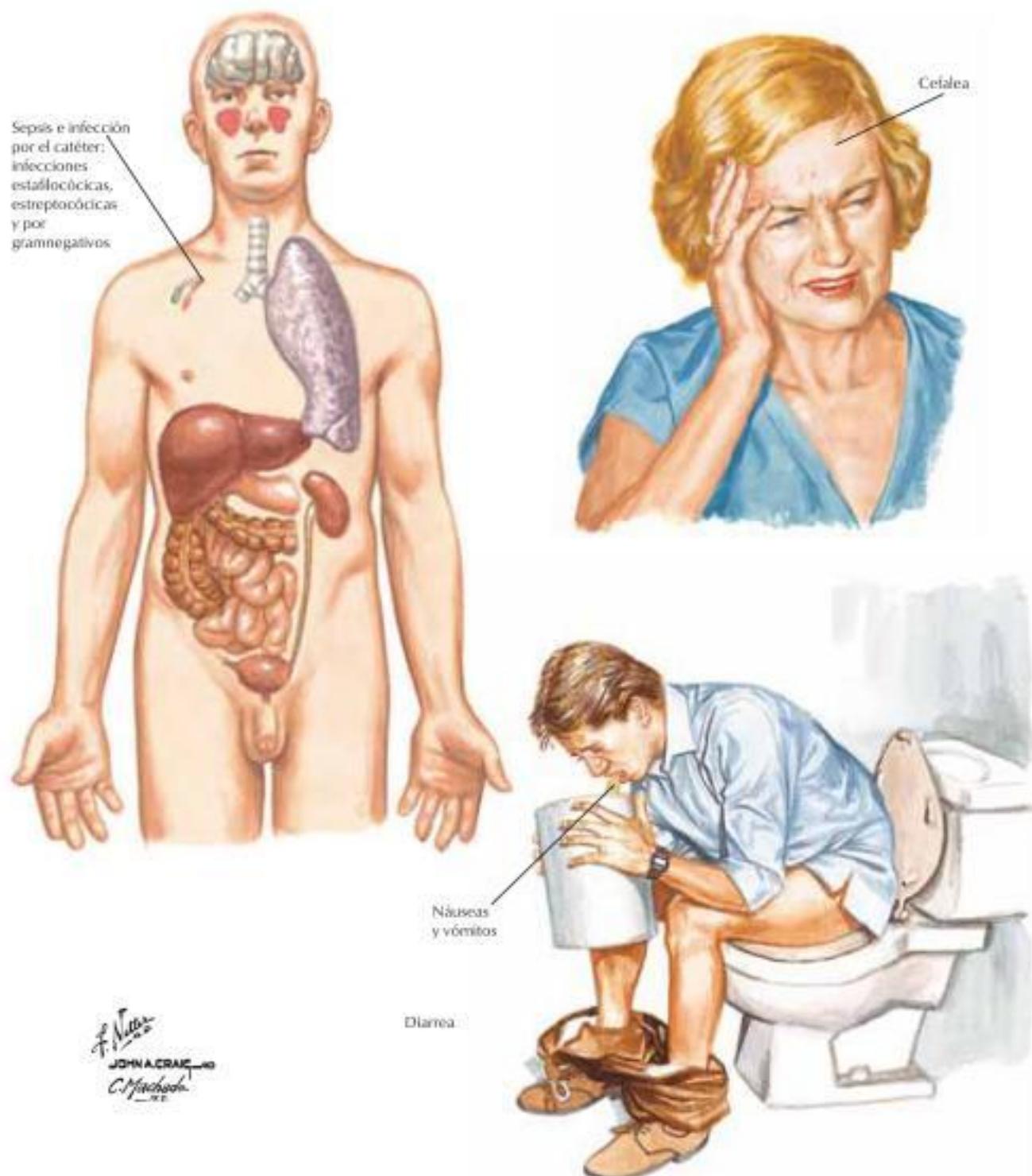


FIGURA 10-24 LINEZOLID

Otro antibiótico que se puede utilizar en el tratamiento de infecciones que no responden a los distintos tratamientos es el linezolid, un derivado de la oxazolidinona que se une a las subunidades ribosómicas y que interfiere con la síntesis bacteriana de proteínas. Este fármaco se utiliza en el tratamiento de las infecciones causadas por cocos gram-positivos con resistencia a antibióticos múltiples, especialmente como alternativa en las infecciones debidas a *Enterococcus* resistente a vancomicina, a *S. pneumoniae* multiresistente (incluyendo la resistencia a vancomicina y ceftriaxona) y SARM o *S. epidermidis* con resistencia a

meticilina. Es un antibiótico bacteriostático frente a *Enterococcus* y a los estafilococos, y bactericida frente a la mayor parte de las cepas de estreptococos. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, diarrea y cefalea. El linezolid puede dar lugar a supresión de la médula ósea, lo que puede predisponer a anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia. Este antibiótico inhibe la monoaminoxidasa, de manera que los pacientes deben evitar el consumo de alimentos con un contenido elevado en tiramina, así como el uso concomitante de medicamentos adrenérgicos o serotonínergicos.

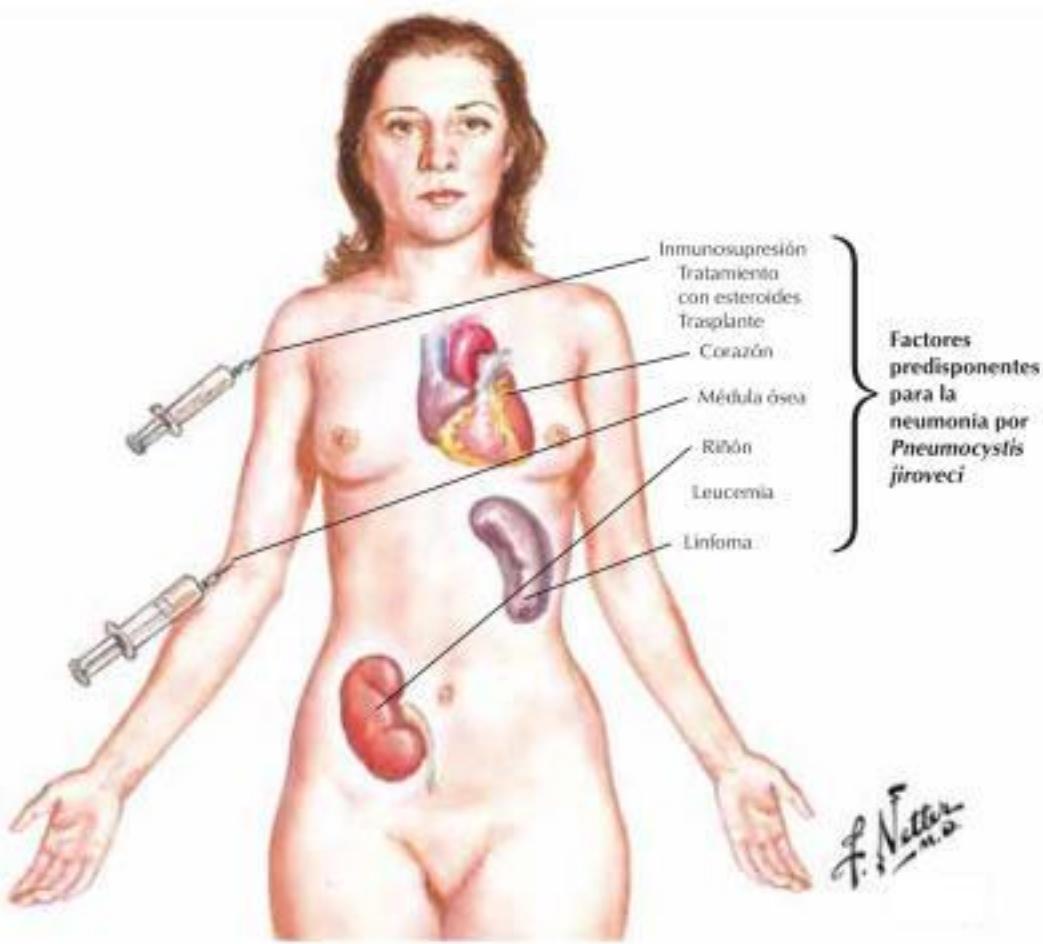


FIGURA 10-25 SULFAMIDAS

Las sulfamidas inhiben la síntesis de ácido fólico y, por tanto, la síntesis de purinas y pirimidinas, de manera que las bacterias no pueden crecer ni dividirse. Estos bacteriostáticos se utilizan frente al tracoma (causado por *Chlamydia*), las ITU debidas a *E. coli* y la nocardiosis. La trimetoprima es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa que se utiliza a menudo junto con sulfametoxazol debido a su sinergismo y al incremento de su espectro de actividad. La combinación trimetoprima/sulfametoxazol se utiliza en la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (una infección oportunista frecuente en los pacientes con síndrome de in-

munodeficiencia adquirida [sida]), ITU crónicas, infecciones GI (shigelosis y salmonelas no tifoideas) y uretritis gonocócica aguda. Los efectos adversos de las sulfamidas son cristaluria (que se puede minimizar mediante la hidratación y la alcalinización de la orina), reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, angioedema y síndrome de Stevens-Johnson) e ictericia nuclear en los recién nacidos. Los efectos adversos de trimetoprima (anemia megaloblástica, leucopenia, granulocitopenia) se deben a la deficiencia de folato.

Hidden page

Blastomicosis norteamericana

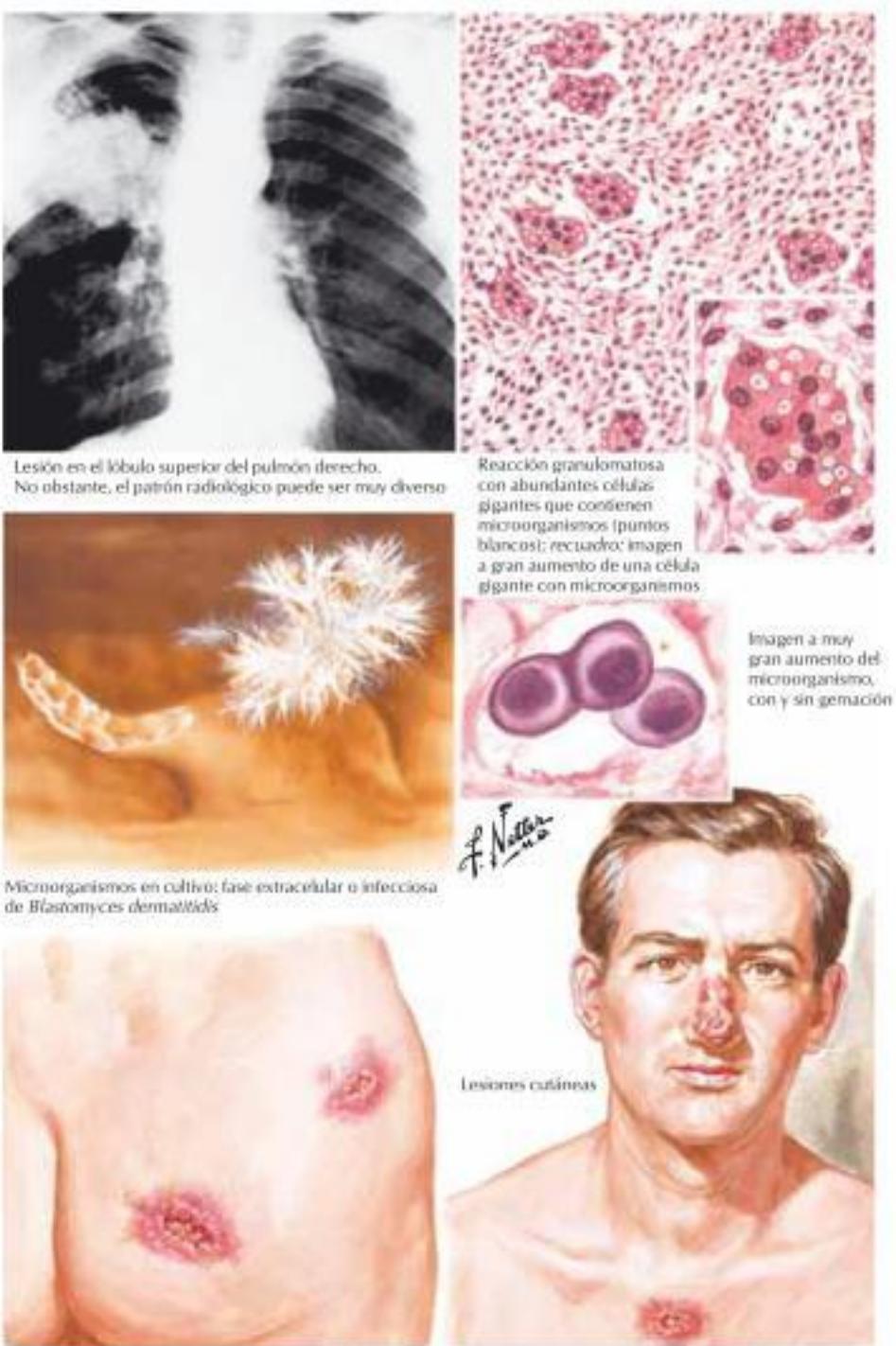


FIGURA 10-27 AMFOTERICINA B

La amfotericina B es un fármaco antifúngico poliénico que se une al ergosterol en las membranas plasmáticas de los hongos, interfiriendo con la función de las membranas y causando la muerte celular. Este medicamento es activo frente a la mayor parte de las especies, como *Cryptococcus neoformans*, *C. albicans*, *Sporotrichum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Aspergillus fumigatus*. Se suele reservar para las infecciones potencialmente mortales (p. ej., meningoencefalitis criptococica, histoplasmosis, candidiasis diseminada, coccidioidomicosis, blastomicosis norteamericana, aspergilosis,

esporotricosis). La resistencia medicamentosa no es frecuente, pero se observan casos. Los efectos adversos principales de la amfotericina B han dado lugar al sobrenombre de «amphotericina». Un efecto adverso importante es la insuficiencia renal (que se puede minimizar mediante la administración previa con sodio). Otros efectos adversos son fiebre y escalofríos, hipotensión, anemia, tromboflebitis y neurotoxicidad. Las formulaciones lipídicas limitan la exposición de las células humanas al medicamento y, por tanto, son menos tóxicas; sin embargo, tienen un coste económico mayor y no son intercambiables.

Aspergilosis



A. Radiografía en la que se observa un aspergiloma en el interior de una cavidad en el pulmón derecho



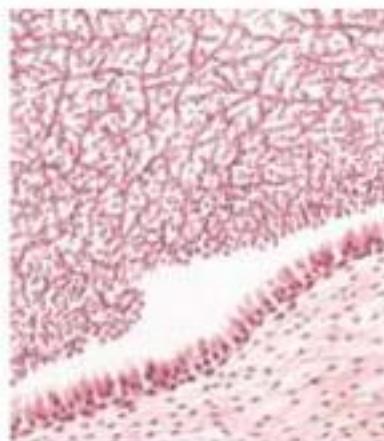
B. Radiografía correspondiente al mismo paciente que aparece en A, en una proyección en decúbito lateral, con demostración del desplazamiento de la masa de hongos hacia la parte baja de la cavidad



C. Imagen tomográfica de un aspergiloma en el interior de una cavidad en el lóbulo superior izquierdo, con demostración de la característica imagen en semíluna por encima de la masa de hongos



D. Aspecto macroscópico de un aspergiloma en el interior de una cavidad pulmonar crónica



E. Estructura microscópica de un aspergiloma, constituido por una maraña de hifas en el interior de un bronquio dilatado; no se observan signos de infiltración tisular

J. Nettie

FIGURA 10-28 ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS Y OTROS ANTIFÚNGICOS

Los antifúngicos azólicos impiden la síntesis de ergosterol en las membranas celulares de los hongos. El fluconazol es activo frente a *C. albicans*, a muchas especies de *Candida* distintas de *albicans* y a *C. neoformans*, pero no frente a *Candida krusei* ni el género *Aspergillus*. El itraconazol posee una actividad excelente frente a *Candida*; es más efectivo que el fluconazol frente a *H. capsulatum*, *Sporothrix schenckii* y *B. dermatitidis*, y también induce un efecto fungistático frente a *Aspergillus*. El voriconazol muestra una actividad importante frente al género *Candida* y es fungicida para *Aspergillus*, al tiempo que también presenta actividad frente al género *Fusarium* y a *Scedosporium apiospermum*. Los efectos adversos son erupción cutánea, alteración de la función hepática (fluconazol); edema periférico, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (itraconazol); hepatotoxicidad (ketoconazol), y toxicidad ocular transitoria (voriconazol). Pueden aparecer interacciones medicamentosas: los compuestos azólicos inhiben el metabolismo de ciertos fármacos (p. ej., sulfonilureas, warfarina, digoxina, ciclosporina, tacrolimus); hay otros medicamentos que reducen las concentraciones séricas de los derivados azólicos (p. ej., rifampicina, isoniazida, carbamazepina).

La flucitosina es un análogo nucleósido que altera el metabolismo de la pirimidina en el núcleo de las células fúngicas. Este medicamento es fungicida para el género *Candida*, *C. neoformans* y algunas cepas de *Aspergillus*, pero no para otros hongos habituales. La resistencia aparece rápidamente en el tratamiento con flucitosina en forma de monoterapia, de manera que este medicamento sólo se debe administrar en forma de combinación (con amfotericina B). Los efectos adversos principales son la supresión de la médula ósea, la toxicidad GI, el incremento en los resultados de las pruebas de la función hepática y las reacciones cutáneas. La caspofungina es un inhibidor no competitivo de la 1,3-β-glucano sintetasa, una enzima responsable de la formación de un componente esencial de la pared celular en muchos hongos patógenos y en los quistes de *Pneumocystis carinii*. La caspofungina muestra una actividad adecuada frente a los géneros *Aspergillus*, *Candida* e *Histoplasma*. La función principal de este medicamento es el tratamiento de la aspergilosis invasora refractaria y de la esofagitis por *Candida*. Se suele tolerar bien; la erupción cutánea y la toxicidad GI son infrecuentes.

Hidden page

Características clínicas de la encefalitis por VHS

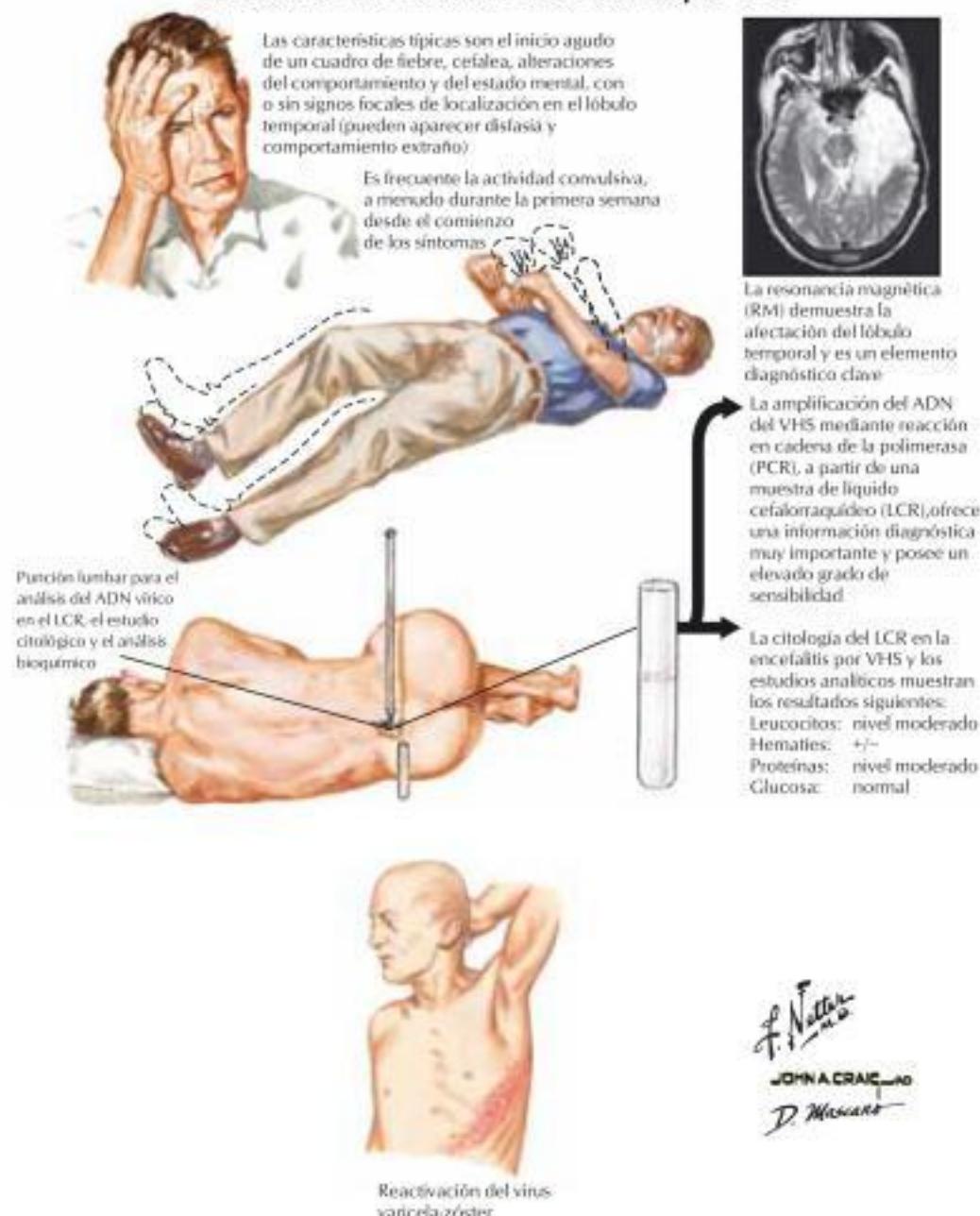


FIGURA 10-30 VIRUS HERPES

Los virus herpes humanos (p. ej., virus del herpes simple [*herpes simplex virus*] tipos 1 y 2 [VHS-1 y VHS-2], virus varicela-zóster [VVZ, *varicella-zoster virus*], citomegalovirus [CMV] humano) se encuentran en todo el mundo y infectan a menudo tanto a pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos. El virus VHS-1 causa afectación de la cavidad oral, la cara, la piel, el esófago y el cerebro; el virus VHS-2 induce enfermedad en los genitales, el recto, la piel, las manos o las meninges. Las infecciones por VHS pueden ser primarias o debidas a la activación de una infección latente; por ejemplo, el VVZ causa en primer lugar varice-

la y, más tarde, herpes zóster. El hallazgo principal en la exploración física de los pacientes con herpes zóster es una erupción cutánea que puede estar precedida por parestesias o dolor a lo largo del nervio sensitivo afectado. La encefalitis herpética es una infección grave y constituye la infección vírica más frecuente del SNC. Cursa con síntomas generales (fiebre, cefalea, disminución del nivel de conciencia, letargo) y se localiza en el cerebro, aunque también puede afectar a las mucosas y la piel. Los antiviricos pueden reducir la morbilidad, la mortalidad y la duración de los síntomas de la mayor parte de las infecciones por VHS.

Lesiones de herpes simple

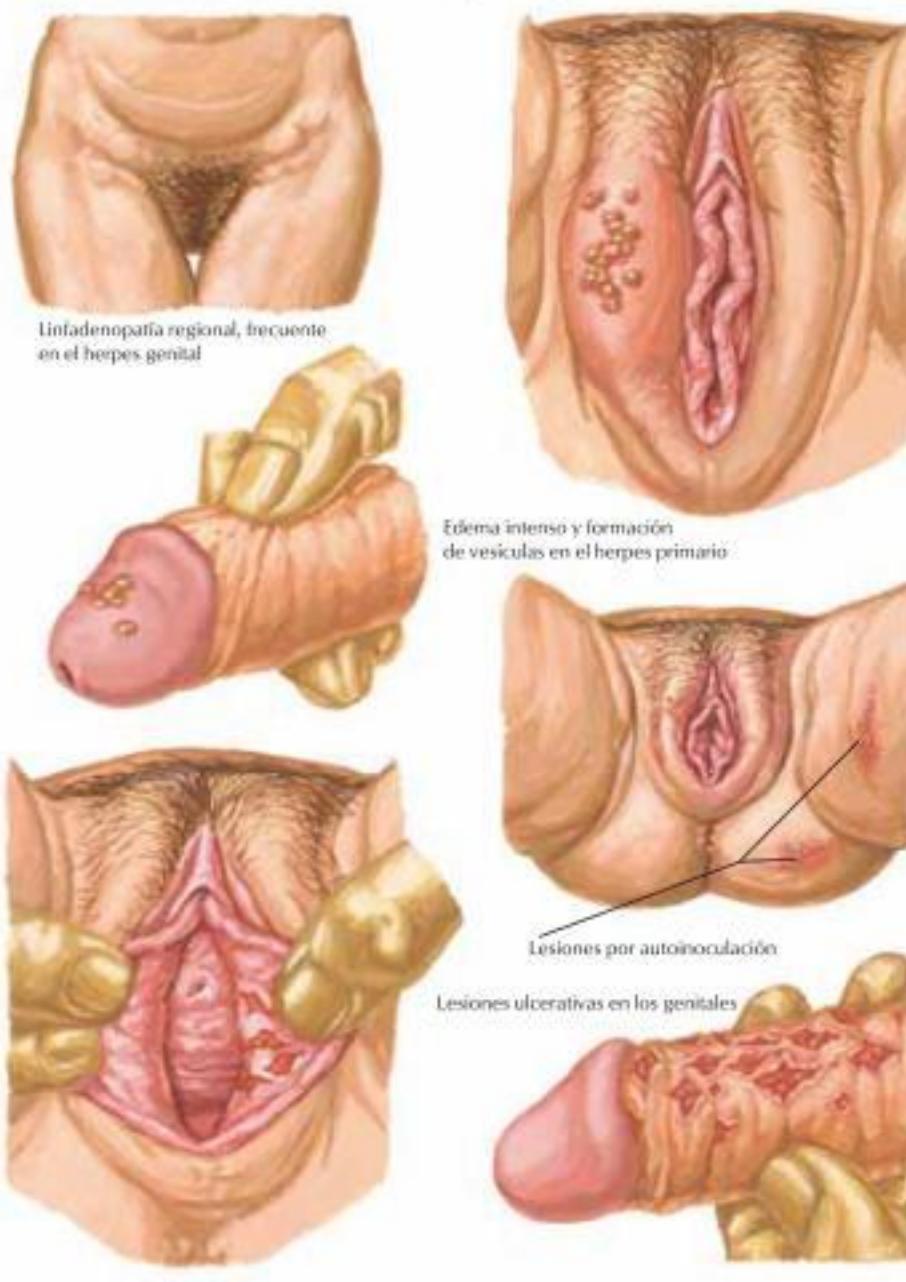


FIGURA 10-31 ACICLOVIR Y FAMCICLOVIR

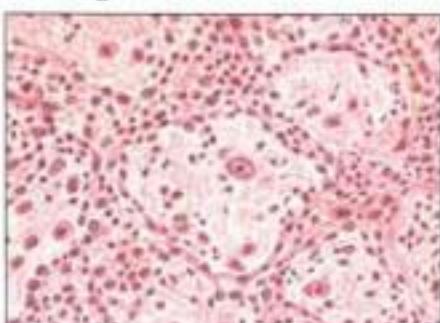
El aciclovir es un análogo de la guanosina que es activado mediante monofosforilación a través de la timidina cinasa vírica y que después es fosforilado por efecto de las enzimas de la célula huésped con formación de un compuesto trifosfato que constituye un sustrato para la ADN polimerasa vírica más que para la celular. Se une a la ADN polimerasa del VSH, se incorpora en el ADN vírico e impide el alargamiento de la cadena. Esta afinidad selectiva hace que haya una cantidad mayor del fármaco en las células infectadas por el virus, en comparación con las no infectadas. El aciclovir se utiliza en la infección inicial o recurrente por VHS, en los cuadros de herpes zóster y en las infeccio-

nes por el VVZ. Este medicamento también tiene utilidad en la profilaxis de las infecciones por VHS y CMV en los pacientes con inmunosupresión, aunque en la infección por CMV su efectividad es escasa (CMV no produce timidina cinasa y, por tanto, es resistente). Los efectos adversos dependen de la vía de administración; la aplicación tópica puede causar dermatitis por contacto; la administración por vía oral puede dar lugar a efectos GI y la infusión i.v. rápida puede inducir disfunción renal en los pacientes con predisposición. El famciclovir es similar al aciclovir pero muestra una biodisponibilidad mayor, lo que permite que sus dosis se administren con una frecuencia menor.

Neumonía por citomegalovirus



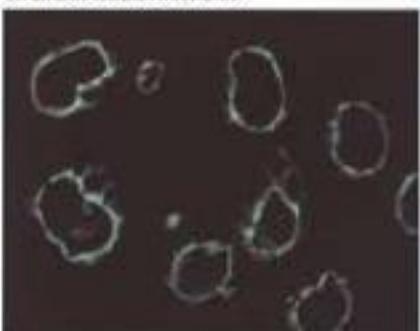
Zonas difusas de incremento de la densidad en ambos lóbulos inferiores



Histología pulmonar en la neumonía por citomegalovirus. Exudado celular y fibroso en los alvéolos y en el intersticio, además de células con inclusiones y descamación epitelial



Imagen a mayor aumento de una célula con un cuerpo de inclusión y con citomegalia



Células infectadas por citomegalovirus teñidas con la técnica de inmunofluorescencia



Cultivo tisular normal de células HeLa



Cultivo tisular con un redondeamiento inicial de las células debido al efecto del citomegalovirus



Cultivo tisular con efectos citopatogénicos tardíos debidos al efecto del citomegalovirus

FIGURA 10-32 GANCICLOVIR

El ganciclovir es similar al aciclovir, pero con algunas diferencias. El CMV no produce timidina cinasa, de manera que el ganciclovir es el fármaco de elección en las infecciones causadas por CMV debido a que hay otras enzimas diferentes de la timidina cinasa en las células infectadas por el CMV que facilitan la fosforilación del medicamento. El ganciclovir se utiliza en el tratamiento de las infecciones graves por CMV, especialmente la retinitis, así como en los pacientes con inmunosupresión y en los que presentan riesgo de infección por CMV; previene las infecciones por CMV en los pacientes que han recibido un trasplante de ór-

gano sólido y en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El efecto adverso más frecuente tras la administración de ganciclovir por vías i.v. y oral es la supresión de la médula ósea (anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia). Los efectos adversos más frecuentes de la administración intravítreal del ganciclovir son la hemorragia vítreo y el desprendimiento retiniano. El valganciclovir es similar al ganciclovir pero muestra una biodisponibilidad mayor, lo que permite su dosificación menos frecuente.

Hidden page

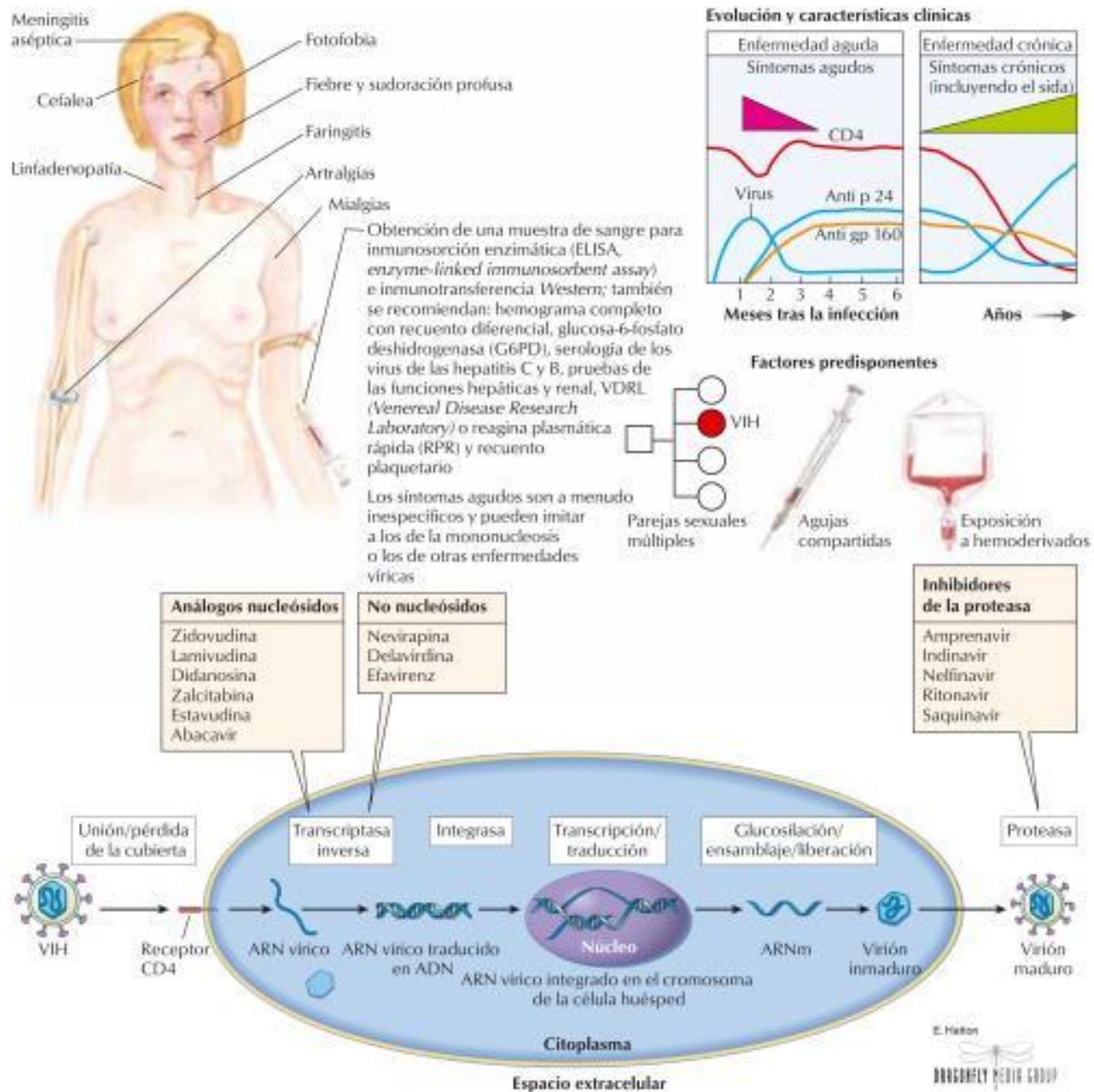


FIGURA 10-34 INFECCIÓN POR EL VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se adquiere a través del coito, las transfusiones de sangre, la leche materna y la placenta; se une a los receptores CD4⁺ situados en los linfocitos CD4⁺, T cooperadores y T. Después de que se fusiona con la célula, libera el ARN y las enzimas necesarias para su replicación en el interior de la célula huésped. El ARN monocatenario se transcribe mediante una transcriptasa inversa con formación de un ADN de cadena doble, que se incorpora en el material genético de la célula huésped a través de la enzima integrasa. Después, el VIH utiliza los orgánulos de las células infectadas

para producir partículas víricas que salen de las células huésped, son fragmentadas por las proteasas y pueden infectar a otras células huésped a través del mismo proceso. Con el paso del tiempo, el VIH causa lesión de las células huésped e impide la producción de nuevos linfocitos CD4⁺. El sida y las infecciones oportunistas aparecen a consecuencia de la disminución en el recuento de linfocitos CD4⁺ y del incremento de la carga vírica. Los avances en el tratamiento farmacológico han modificado el pronóstico de la infección por el VIH, que ha pasado de ser una enfermedad mortal a constituirse en una enfermedad crónica.

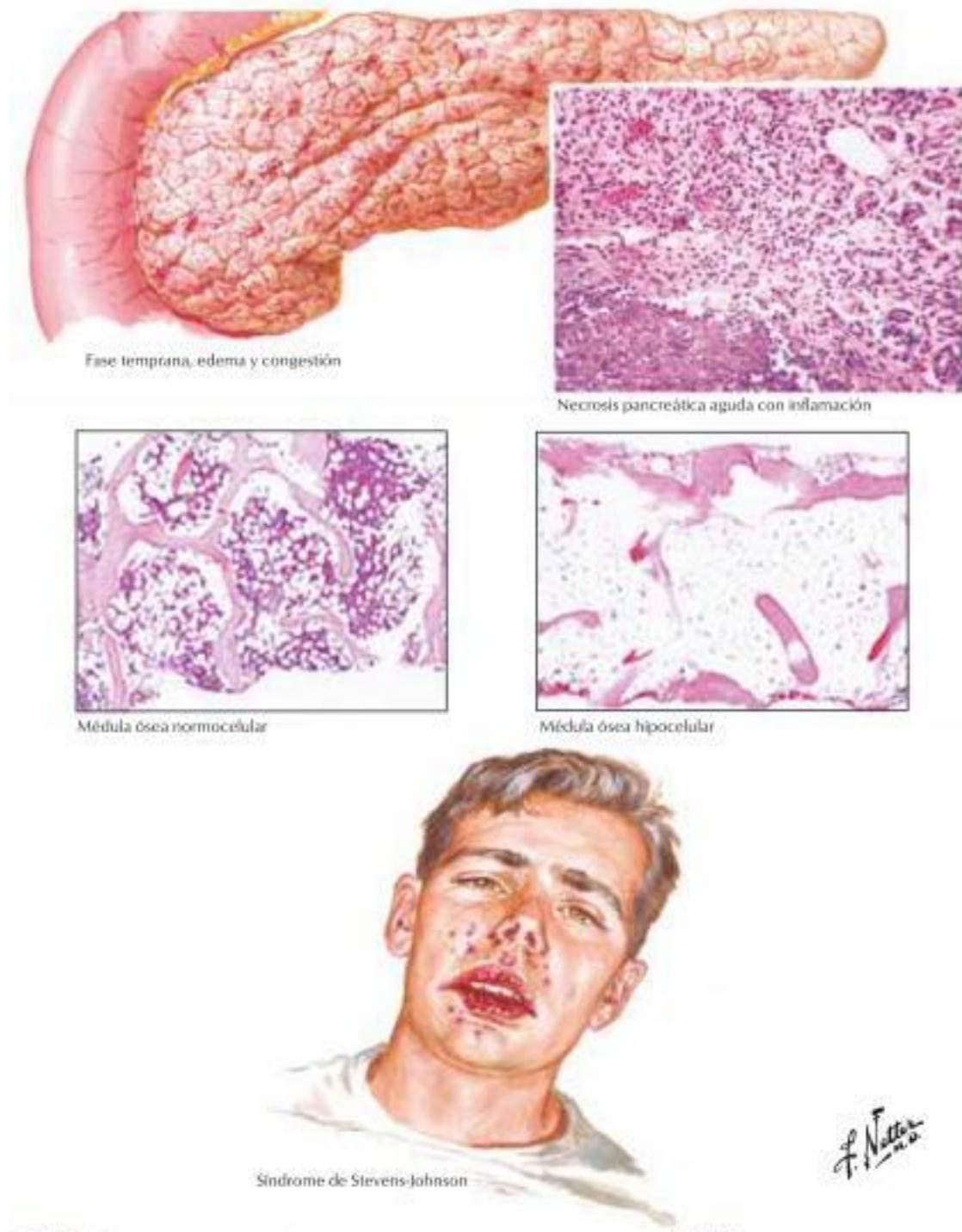


FIGURA 10-35 INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (NRTI) E INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (NNRTI)

Los primeros medicamentos desarrollados frente al VIH fueron los NRTI, que suprimen la replicación vírica al inhibir la transcriptasa inversa de los nucleósidos (convierten ARN vírico en ADN); los NNRTI también inhiben esta enzima. Los NRTI se utilizan junto con los inhibidores de la proteasa (PI), los NNRTI o ambos, en el tratamiento del VIH. Los NRTI también se utilizan para la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH, así como de la infección tras la exposición laboral (p. ej., pinchazos de agujas). Los efectos adversos son específicos de cada medicamento. Así, la zidovudina causa supresión de la médula ósea y miopatía; la didanosina, la zalcitabina y la estavudina causan neuropatía pe-

nífera y pancreatitis; la lamivudina y el abacavir producen una hipersensibilidad de carácter mortal. Todos los NRTI pueden dar lugar a molestias GI y posiblemente a cuadros mortales de acidosis láctica. Los NNRTI pueden ser sustituidos por un PI en los regímenes de tres medicamentos, que consisten en administración de dos NRTI y un PI. Los efectos adversos de los NNRTI son erupción cutánea (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson), hepatotoxicidad y efectos sobre el SNC. Todos los PI y los NNRTI (pero no los NRTI) son metabolizados por enzimas del citocromo P-450 en el hígado y las interacciones medicamentosas son posibles entre los PI y los NNRTI, pero no tanto con los NRTI.

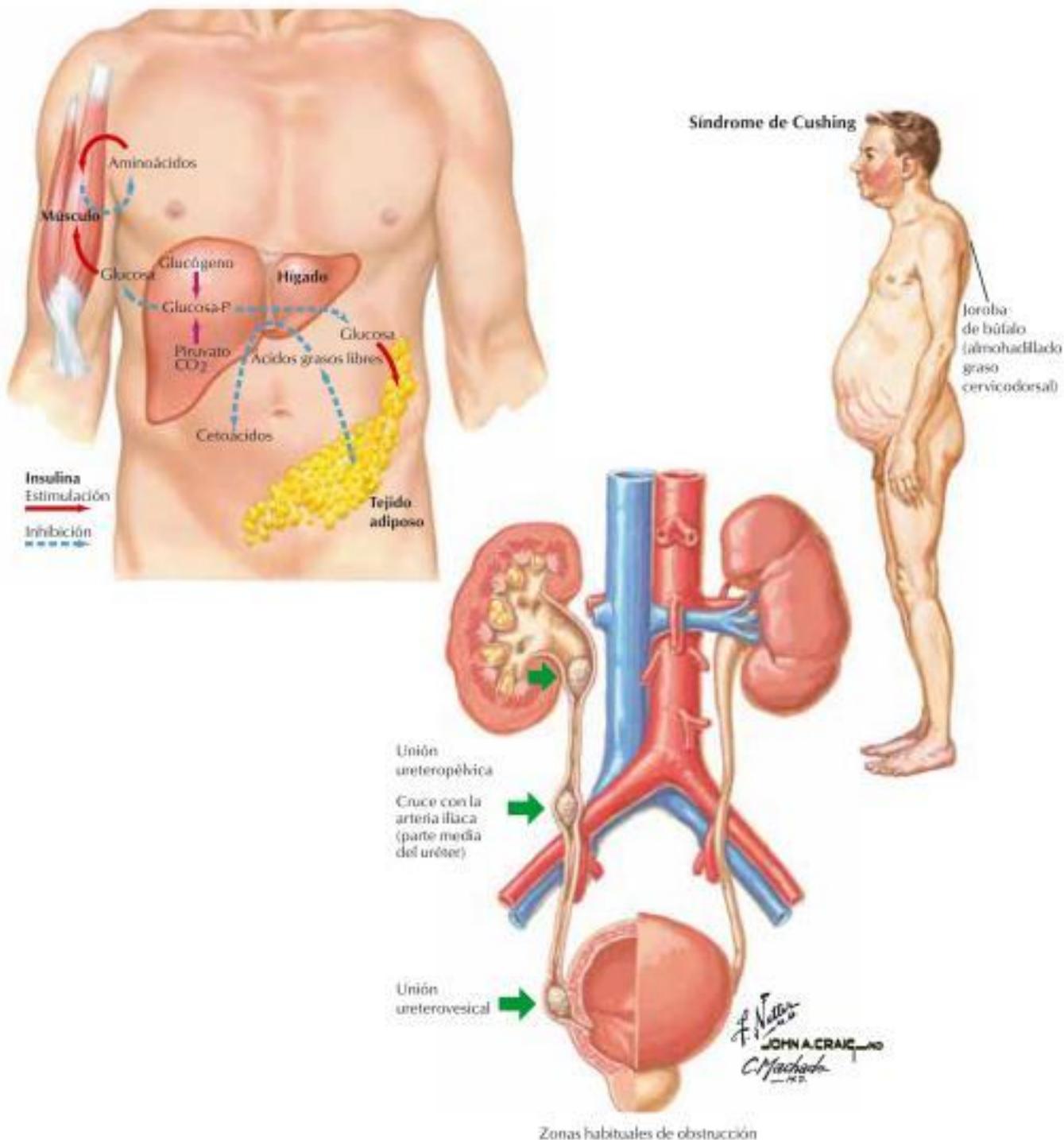


FIGURA 10-36 INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Estos medicamentos inhiben la proteasa del VIH, una enzima necesaria para la proteólisis de los precursores proteicos víricos con formación de proteínas funcionales (necesarias para que el VIH tenga capacidad infectante). Esta inhibición da lugar a la formación de partículas víricas sin capacidad infectante. Los PI se utilizan junto con otros antirretrovirales en el tratamiento del VIH; para la profilaxis postexposición se administran PI junto con los NRTI zidovudina y lamivudina. Los efectos adversos principales de los PI son hiperlipemia; intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y diabetes, y síndrome de la redistribución del tejido adiposo (lipodistrofia, almohadillado graso cervico-

dorsal [joroba de búfalo], incremento del tejido adiposo abdominal, lipotrofia periférica). Por otra parte, el ritonavir puede causar parestesias orales y molestias GI; el indinavir puede dar lugar a cálculos renales e hiperbilirrubinemia; el neflindavir puede causar diarrea, y el amprnavir puede inducir erupción cutánea, molestias GI y parestesias orales. El atazanavir es un azapéptido que se puede administrar una sola vez al día y que induce menos efectos adversos sobre los lípidos que otros PI. Su efecto adverso principal es la hiperbilirrubinemia indirecta, con o sin ictericia cutánea o de las escleróticas.

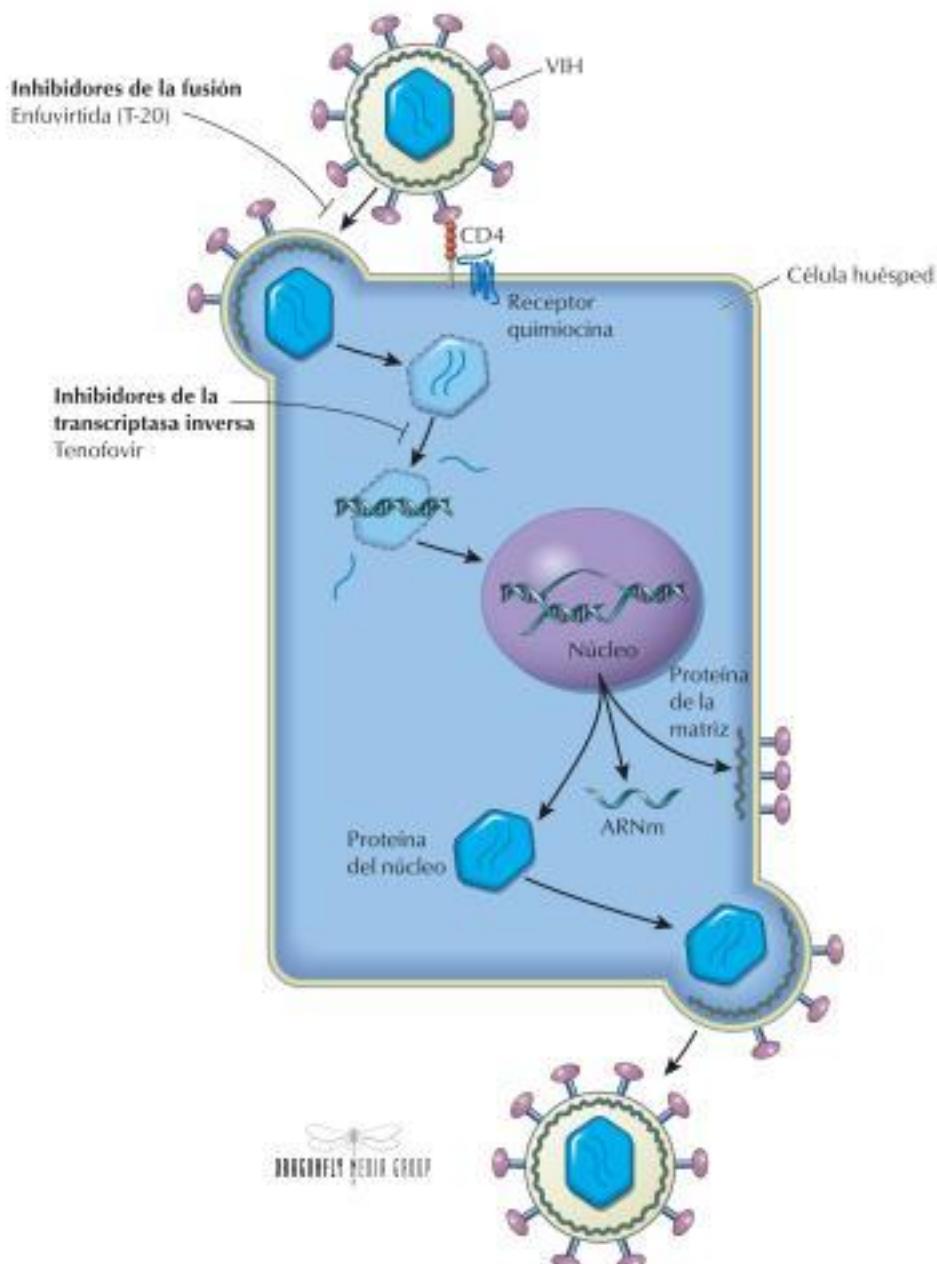


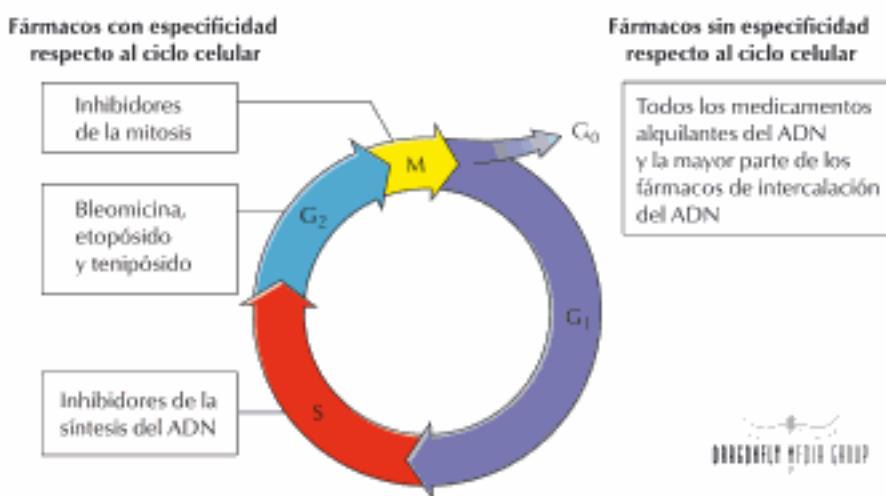
FIGURA 10-37 OTROS ANTIRRETROVIRALES FRENTE AL SIDA: TENOFOVIR Y ENFUVIRTIDA

El tenofovir es un análogo nucleótido que, de la misma manera que los NRTI, inhibe la transcriptasa inversa de los nucleósidos y suprime la replicación del ADN viral. A diferencia de los NRTI, no requiere la fosforilación intracelular para convertirse en una forma activa; actúa rápidamente y es un inhibidor potente de la enzima. Es activo frente a la mayor parte de las cepas de VIH resistentes a los NRTI y se reserva para los pacientes con antecedentes de tratamiento. Son frecuentes los efectos adversos relacionados con el tracto GI; los efectos adversos más graves son la insuficiencia renal y el síndrome de Fanconi. La enfuvirtida, un péptido que inhibe la fusión vírica con las membranas de los

linfocitos CD4⁺, se utiliza frente a la infección por el VIH en los pacientes con antecedentes de tratamiento y que muestran replicación del VIH a pesar del tratamiento antivírico. Sus efectos adversos más frecuentes son las reacciones en el punto de inyección y (en los ensayos clínicos) la neumonía bacteriana. Debido a su elevado coste económico, a la complejidad de su administración y a los efectos adversos, la enfuvirtida se reserva para los pacientes muy motivados que no han presentado respuesta a los regímenes terapéuticos previos y en los que hay pocas opciones. Ambos medicamentos se utilizan en combinación con otros antivíricos.

Hidden page

Hidden page

**FIGURA 11-1 EL CICLO CELULAR**

Para su replicación, las células normales y las células neoplásicas deben presentar el ciclo celular que se divide en las fases G_0 , G_1 , S , G_2 y M (mitosis). En la fase G_1 , posmitótica, las células elaboran muchas enzimas necesarias para la síntesis del ADN. En la fase G_0 , las células permanecen en reposo pero todavía son viables y pueden iniciar la división celular. Durante la fase S , el contenido en ADN se duplica como forma de preparación para la división celular. En la fase G_2 premitótica tiene lugar una síntesis adicional de proteínas y de ARN. Los medicamentos antineoplásicos causan citotoxicidad debido a que influyen sobre los acontecimientos que tienen lugar durante estas fases. Los fár-

macos que destruyen las células que permanecen solamente en una cierta fase presentan especificidad para el ciclo celular; los fármacos que carecen de especificidad para el ciclo celular destruyen las células con independencia de las fases. La quimioterapia es más efectiva frente a las células tumorales que se replican. No obstante, los fármacos sin especificidad para el ciclo celular pueden ser útiles frente a los tumores que presentan pocas células en replicación. La quimioterapia se puede administrar por vía intravenosa, oral, intramuscular o subcutánea, y también mediante inyección en bolo, infusión breve o infusión continuada.

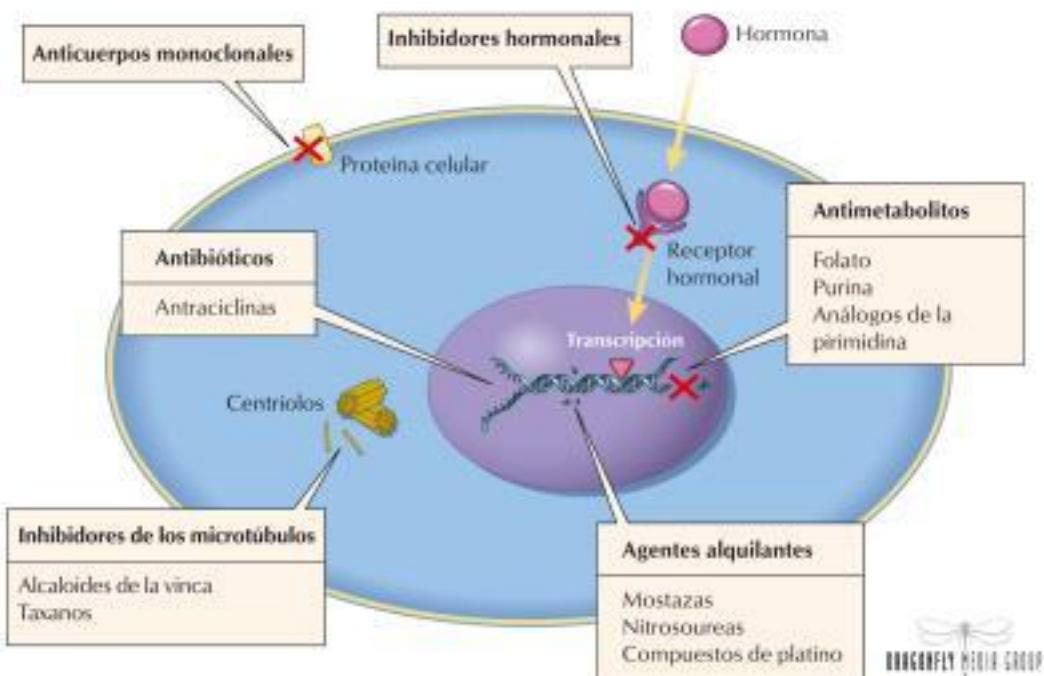


FIGURA 11-2 QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN

Con independencia de algunos tumores malignos hematológicos, la mayor parte de los tumores solamente muestran una respuesta parcial y efímera frente a la monoterapia. La quimioterapia de combinación ofrece tasas de respuesta mayores y más prolongadas debido a que presenta eficacia frente a una gama amplia de líneas celulares en tumores heterogéneos, impidiendo o retrasando el desarrollo de resistencia y consiguiendo una destrucción celular máxima (un parámetro indicativo del número de células tumorales destruidas por el medicamento, en relación con su dosis). Por tanto, la quimioterapia de combinación se ha convertido en el tratamiento estándar frente a la mayor parte de los tumores malignos. La selección de los medicamentos utilizados

en los distintos regímenes se fundamenta en el principio siguiente: solamente se deben utilizar fármacos por vía oral con actividad demostrada en forma de monoterapia frente al tipo tumoral específico. Todos los fármacos que constituyen un régimen concreto deben presentar mecanismos diferentes de acción (a menudo, con efectos aditivos o sinérgicos). Para minimizar los efectos adversos, los fármacos de quimioterapia no deben presentar efectos adversos solapados. Con el objetivo de optimizar la eficacia y minimizar la resistencia, se deben utilizar las dosis y los calendarios de dosificación óptimos de cada medicamento.

Hidden page

Hidden page

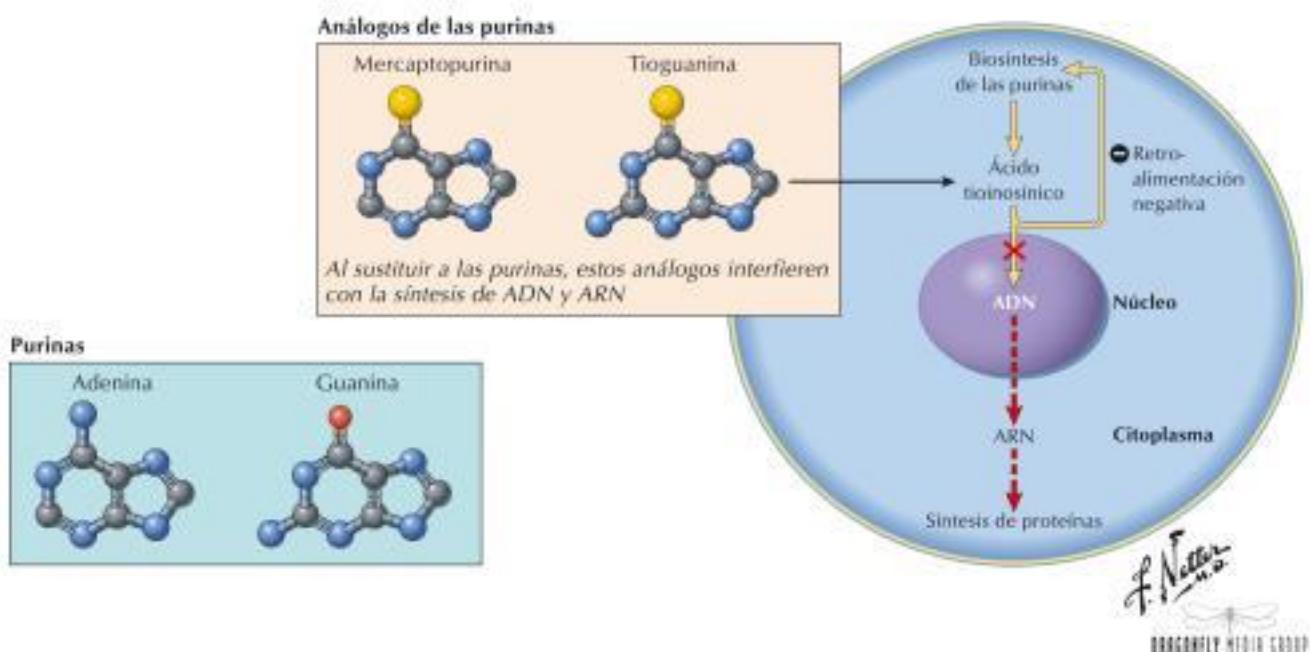
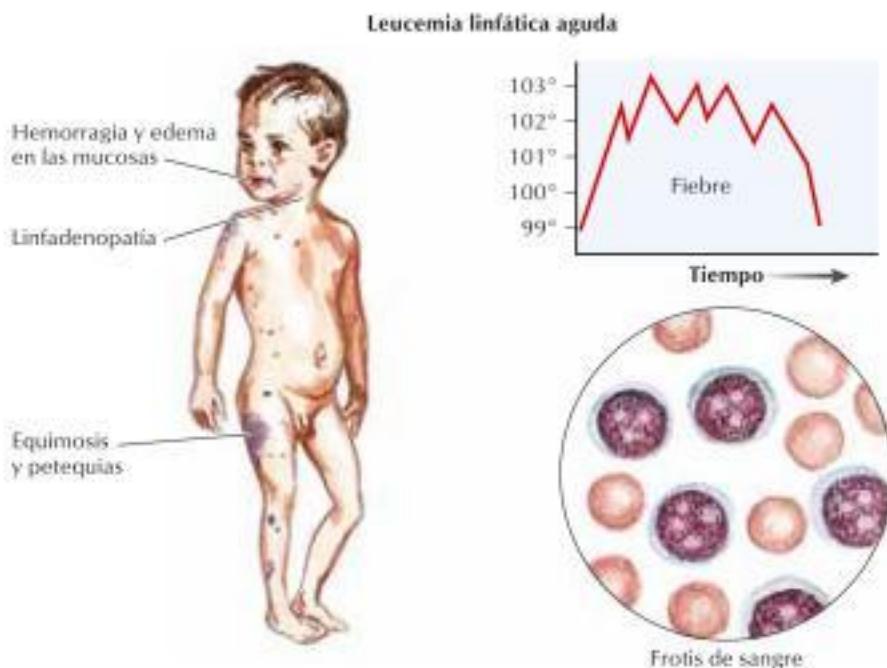


FIGURA 11-5 ANÁLOGOS DE LAS PURINAS: MERCAPTOPURINA Y TIÓGUANINA

La mercaptopurina (6-MP) es un profármaco análogo de la hipoxantina y la guanina que se convierte en metabolitos nucleótidos activos en el interior de las células. Uno de estos metabolitos es el ácido tiinosínico, que interfiere con las reacciones metabólicas necesarias para la biosíntesis del ARN y del ADN. Este metabolito también causa inhibición del primer paso en la biosíntesis de la purina, o bien se convierte en otro ribonucleótido que puede dar lugar a una inhibición de retroalimentación. 6-MP se utiliza principalmente en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (linfocítica, linfoblástica). Sus efectos adversos es-

tán relacionados con la dosis y consisten en mielosupresión, diarrea, hiperpigmentación, hiperuricemia y hepatotoxicidad (cuando se utiliza junto con doxorubicina y con ciertas dosis). La toxicidad de 6-MP administrada por vía oral se incrementa cuando se usa junto con el allopurinol. La tioguanina (6-TG) también es un análogo de la purina estructural y funcionalmente relacionado con 6-MP. Ambos medicamentos tienen indicaciones y perfiles de toxicidad similares. Sin embargo, a diferencia de 6-MP, 6-TG no está potenciado por el allopurinol.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Cáncer de ovario de células claras

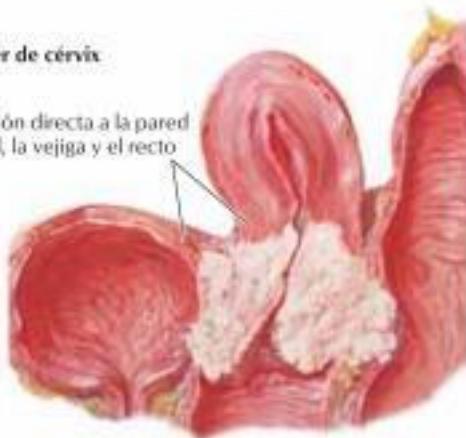
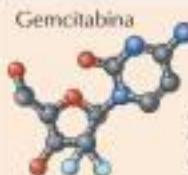
Masa pélvica (hasta 30 cm)
Parcialmente quístico
Predominantemente bilateral
(en el 40%)

Proyecciones
papilares

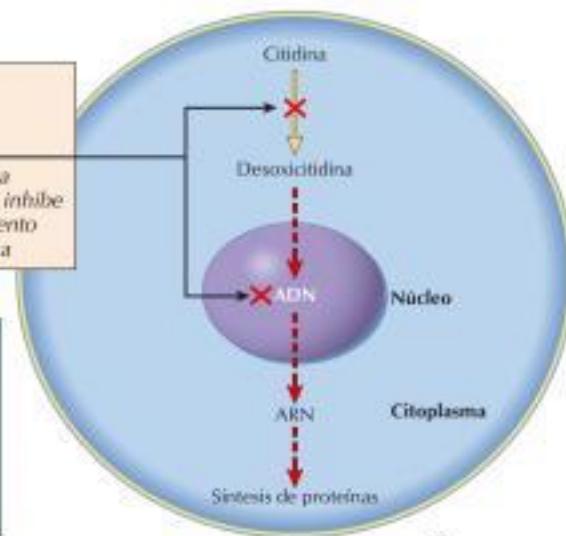
Células que contienen glucógeno y que
presentan un aspecto histológico «en tachuelas».
Pueden aparecer tumores similares en el
endocérvido, la vagina y el endometrio.

**Cáncer de cérvix**

Extensión directa a la pared
vaginal, la vejiga y el recto

**Análogo de las pirimidinas**

Se incorpora
en el ADN; inhibe
el alargamiento
de la cadena

Pirimidinas

f. Navarro
BIOARTIST STUDIO

FIGURA 11-9 ANÁLOGOS DE LAS PIRIMIDINAS: GEMCITABINA

La gemcitabina es estructural y farmacológicamente similar a la citarabina. La diferencia principal entre ambos fármacos es la semivida más prolongada de la gemcitabina y el hecho de que alcanza concentraciones tisulares mayores. La gemcitabina se desarrolló específicamente para incrementar la actividad de la citarabina en los tumores malignos no hematológicos, como el cáncer pancreático, el cáncer pulmonar no microscópico, el cáncer mamario avanzado, el cáncer ovárico y el cáncer de cuello uterino. Este medicamento también tiene actividad como

tratamiento de segunda línea en el sarcoma de Kaposi. Sus efectos adversos más frecuentes son mielosupresión (dependiente de dosis), sintomatología catarral (ocasionalmente, dependiente de dosis), fatiga, fiebre, edema periférico, proteinuria, reacciones cutáneas (efectos de radiosensibilización) y efectos GI. Este medicamento también causa síndrome de estrés respiratorio del adulto y disfunción cardíaca (infarto miocárdico, insuficiencia cardíaca congestiva [ICC], fibrilación auricular).

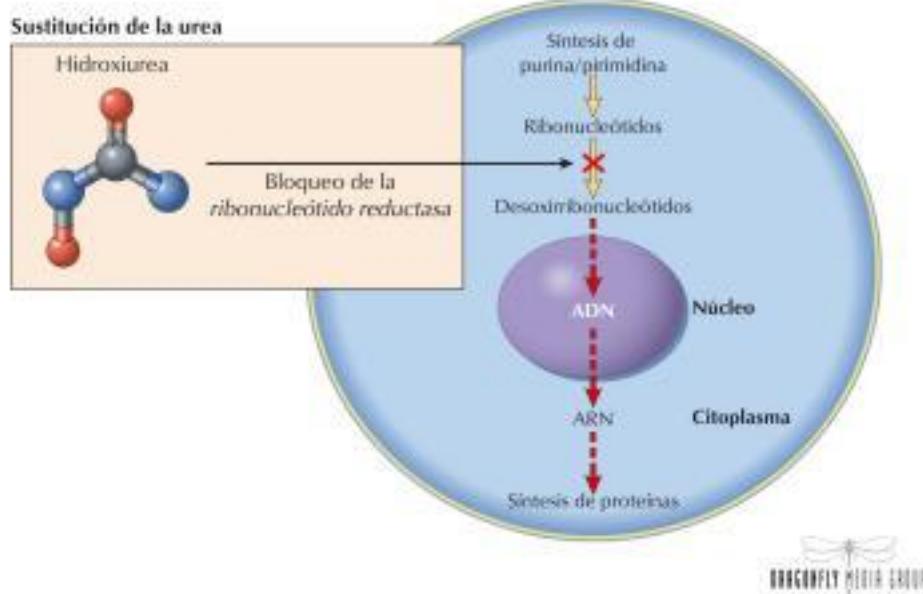
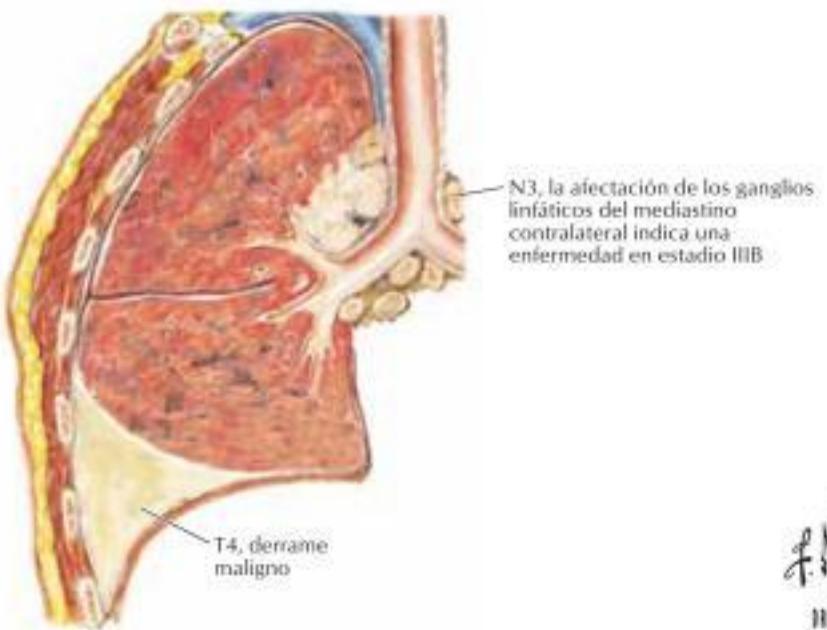


FIGURA 11-10 UREAS SUSTITUIDAS: HIDROXIUREA

La hidroxiurea bloquea la conversión de las bases del ADN al inhibir la ribonucleótido reductasa; no actúa sobre el ARN ni sobre las proteínas celulares. La hidroxiurea hace que las células se detengan en la fase G₁-S, un período de sensibilidad máxima frente a la radiación; por ello, la administración concomitante de hidroxiurea y de radioterapia causa un efecto terapéutico sinérgico. La hidroxiurea se utiliza en el tratamiento de tumores como el melanoma, la leucemia mieloide crónica y el cáncer ovárico que no es susceptible de tratamiento quirúrgico. Este medicamento se administra por vía oral en pacientes con leucemia mieloide

crónica que inicien una crisis blástica (enfermedad avanzada en la que el número de leucocitos inmaduros y anómalos en la médula ósea es muy elevado). La hidroxiurea también se utiliza como tratamiento complementario a la radioterapia en pacientes con carcinoma epidermoide de la cabeza y el cuello. El efecto adverso más frecuente es la mielosupresión (leucopenia). También pueden aparecer náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y mucositis. En algunos pacientes tratados con este fármaco se han observado cuadros de hepatitis grave y ocasionalmente mortal, así como leucemias secundarias.



Mostazas nitrogenadas

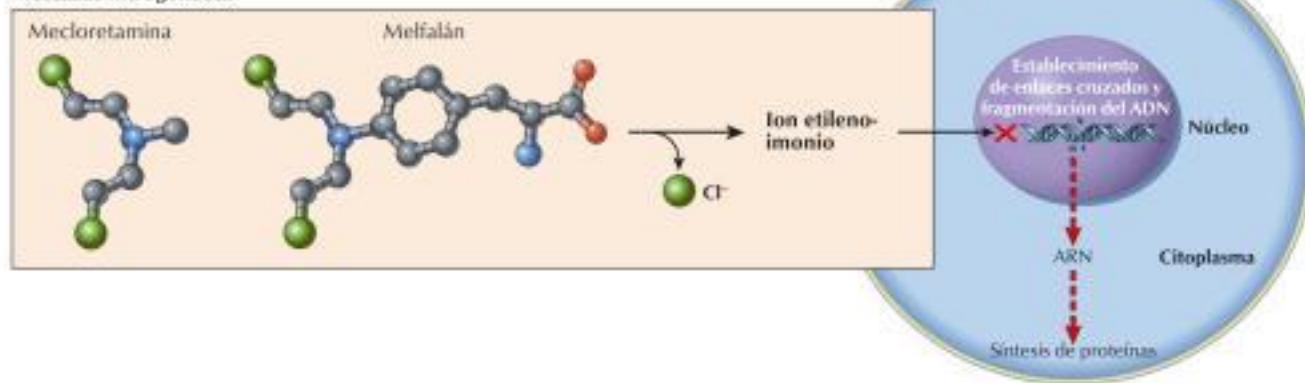
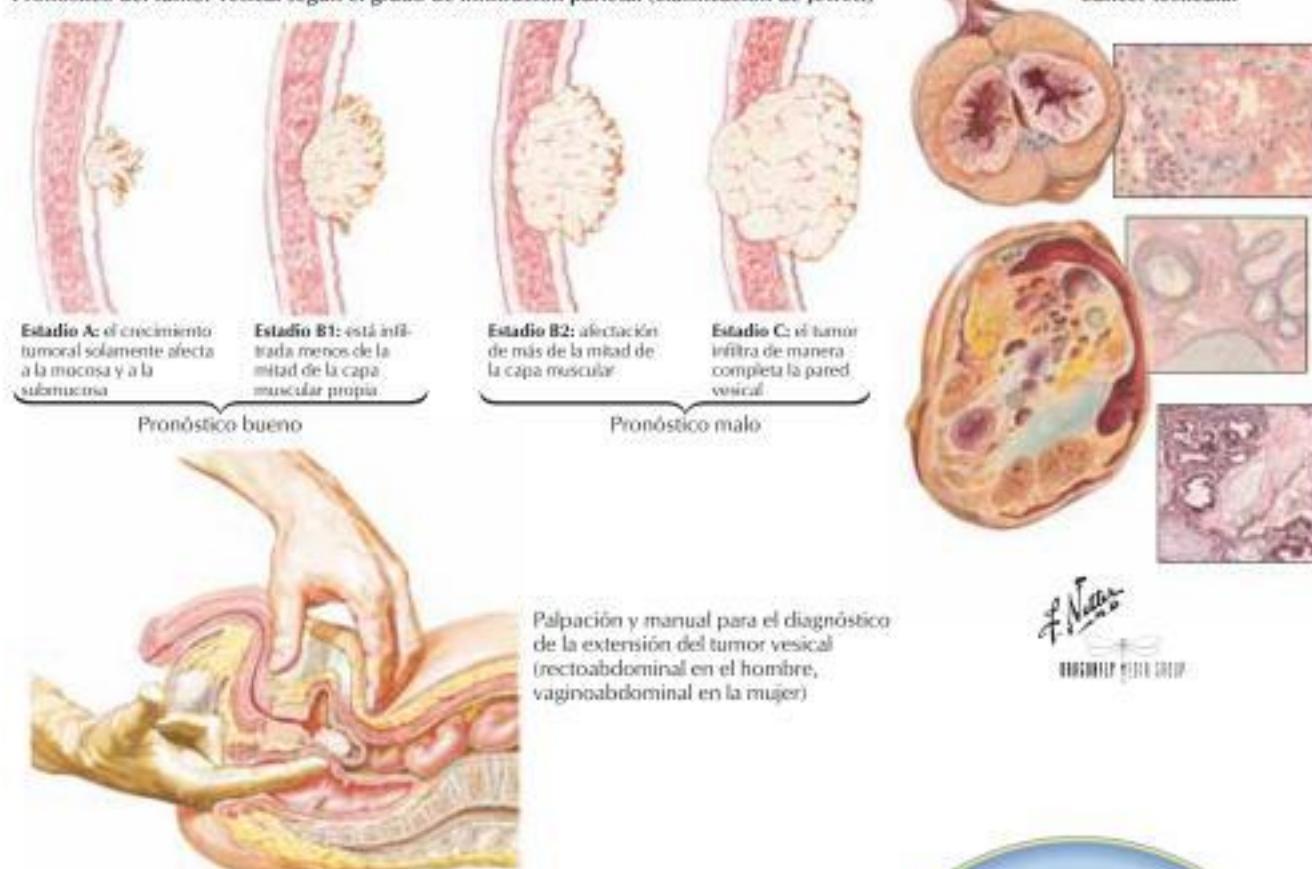


FIGURA 11-11 MOSTAZAS NITROGENADAS: MECLORETAMINA Y MELFALÁN

La mecloretamina se utilizó inicialmente como arma química y después pasó al campo de la medicina, en donde se ha utilizado específicamente en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, la micosis fungoide y los derrames pleurales malignos. Este agente alquilante libera Cl^- formando un ion de etileno-imonio fuertemente reactivo. En los tejidos, la forma iónica da lugar a la alquilación de un átomo de nitrógeno de un residuo de guanina en el ADN, lo que induce el establecimiento de enlaces cruzados en la cadena de ADN y, posteriormente, una mutación, fragmentación, o ambas, del ADN. Las células proliferativas, especialmente las que permanecen en las fases G₁ y S, son las

más sensibles al medicamento. El uso de este fármaco está limitado por su toxicidad de carácter vesicante (irritación cutánea, ocular y mucosa), además de otros efectos adversos como náuseas, vómitos, erupciones cutáneas, ototoxicidad, neurotoxicidad y mielosupresión intensa. El melfalán es farmacológicamente similar a la mecloretamina, pero se utiliza principalmente como tratamiento paliativo del mieloma múltiple y del cáncer ovárico epitelial no susceptible de resección quirúrgica. Sus efectos adversos principales son leucopenia y trombocitopenia; otros efectos adversos principales son infiltrados pulmonares y fibrosis, náuseas y vómitos, amenorrea, alopecia, esterilidad y mucositis.

Pronóstico del tumor vesical según el grado de infiltración parietal (clasificación de Jewett)



J. Nave
DIBUJO FERNANDO

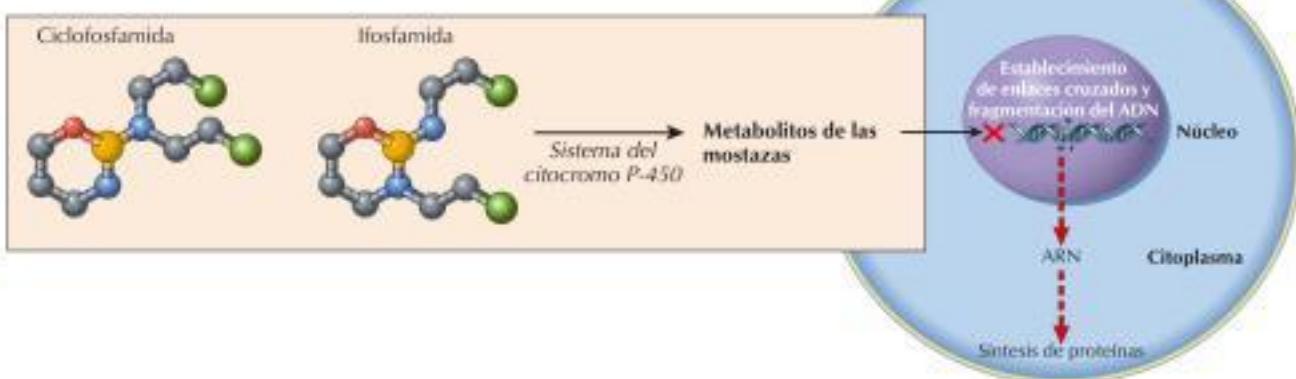


FIGURA 11-12 CICLOFOSFAMIDA E IFOSFAMIDA

Tanto la ciclofosfamida como la ifosfamida son mostazas nitrogenadas que están relacionadas farmacológicamente. Estos medicamentos sufren una biotransformación por el sistema del citocromo P-450 con aparición de metabolitos activos de las mostazas, que actúan como agentes alquilantes y establecen enlaces cruzados en el ADN. La ciclofosfamida se utiliza en una amplia gama de tumores malignos: cáncer colorrectal y cervical, tumor de Wilms, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma mamario y ovárico, leucemias, linfomas, neuroblastoma, retinoblastoma, carcinoma vesical y sarcomas de los tejidos blandos. La

ifosfamida se utiliza en el cáncer testicular refractario, los sarcomas de los tejidos blandos, los linfomas y los cánceres de cabeza y cuello, mama, pulmón, cérvix y ovario. A pesar de que la ifosfamida presenta menos efectos adversos, ambos medicamentos muestran perfiles de toxicidad similares, incluyendo alopecia, náuseas y vómitos, diarrea, mielosupresión y cistitis hemorrágica (pueden causar fibrosis vesical). Este último efecto adverso se puede prevenir mediante la hidratación y el uso de mesna, que inactiva los metabolitos tóxicos. La ifosfamida también puede causar neurotoxicidad.

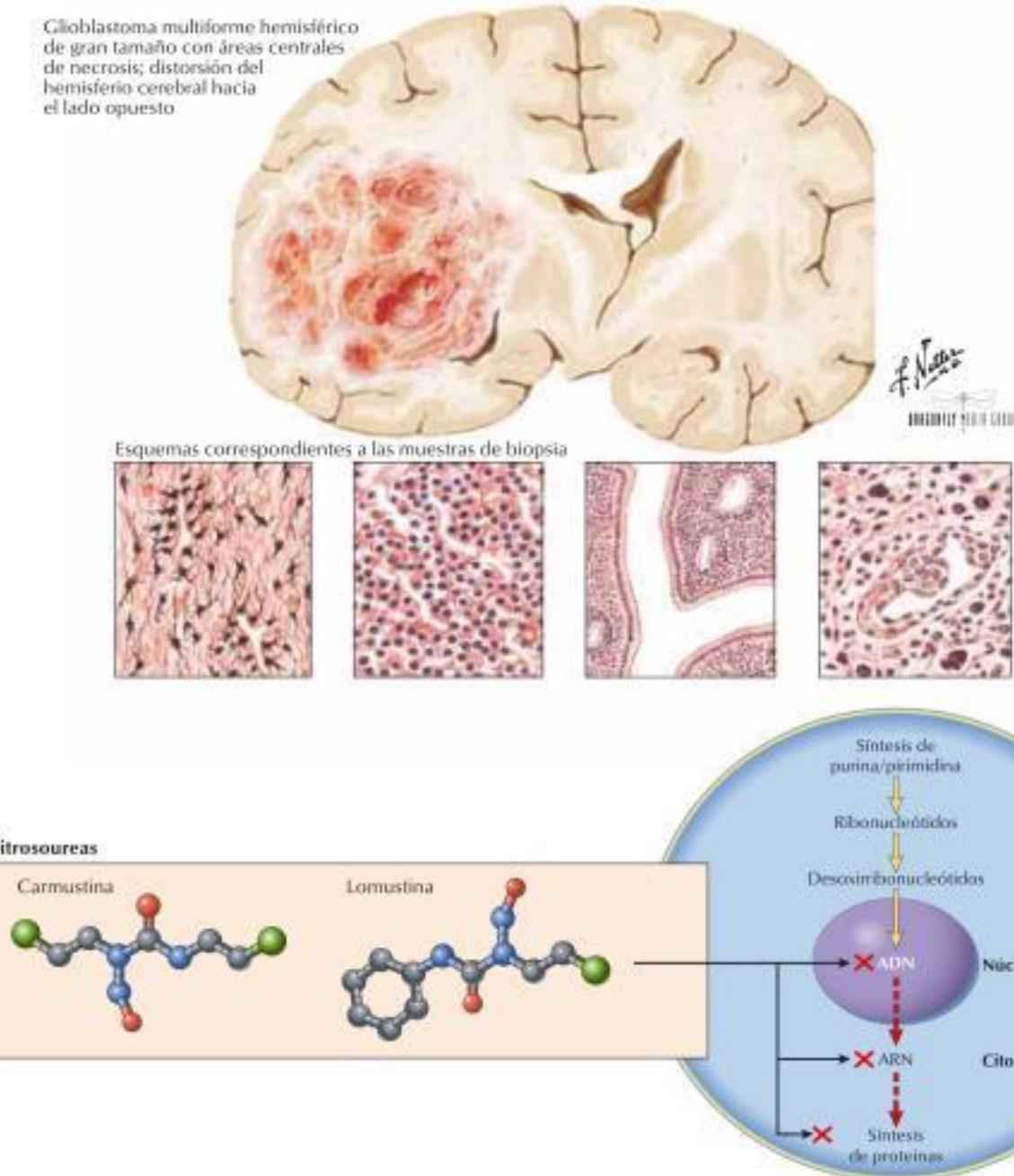


FIGURA 11-13 NITROSOUREAS: CARMUSTINA Y LOMUSTINA

La carmustina y la lomustina son nitrosoureas que inducen un efecto citotóxico a través de la alquilación del ADN y del ARN, y la inhibición de la síntesis proteica. Ambas son altamente liposolubles y, por tanto, pueden alcanzar el líquido cefalorraquídeo (LCR). En consecuencia, tienen utilidad en el tratamiento de los tumores cerebrales. Los implantes de obleas de carmustina se utilizan como tratamiento complementario a la cirugía y a la radioterapia en los pacientes con un diagnóstico reciente de glioma de alto grado, y también como tratamiento complementario a la cirugía en los pacientes con glioblastoma multiforme re-

currente, con objeto de prolongar la supervivencia. Los efectos adversos principales son mielosupresión retardada con carmustina, fibrosis pulmonar, náuseas y vómitos (intensos con carmustina) y toxicidad renal. Las convulsiones y el edema cerebral son los efectos adversos más frecuentes asociados a los implantes de obleas de carmustina. Una diferencia importante entre ambos medicamentos es la vía de administración: la carmustina se administra por vía intravenosa y la lomustina, por vía oral.



Compuestos de platino

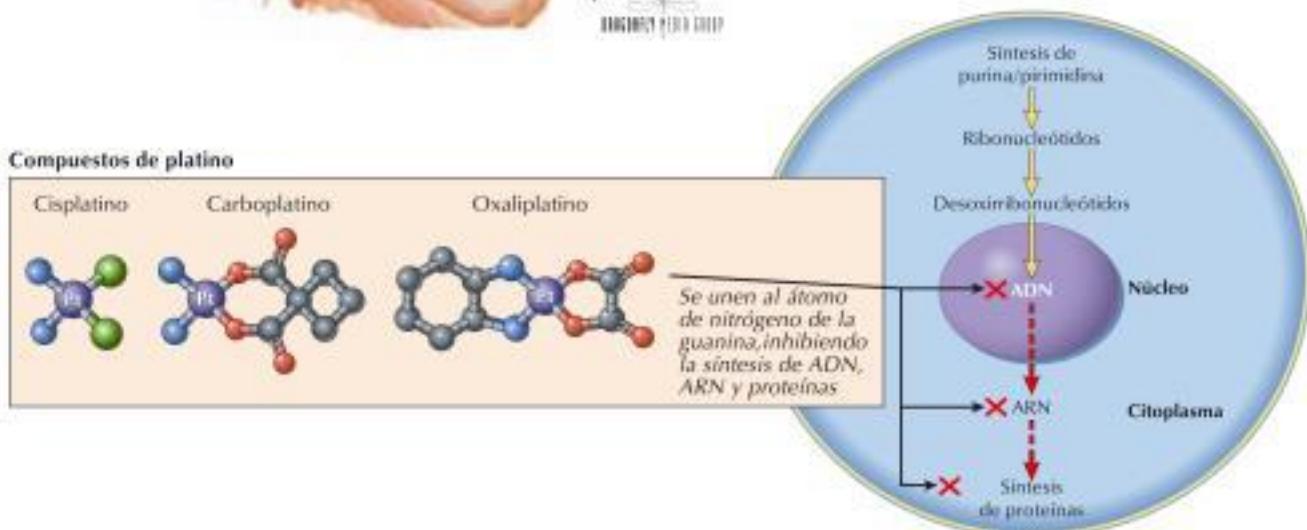


FIGURA 11-14 COMPUESTOS DE PLATINO: CISPLATINO, CARBOPLATINO Y OXALIPLATINO

Los compuestos de platino actúan como alquilantes y forman enlaces covalentes con el átomo de nitrógeno de guanina para la desestructuración del ADN, el ARN y la síntesis de proteínas. El cisplatino se utiliza en tumores sólidos como los de pulmón, ovario, cabeza y cuello, testículo y cérvix. Sus efectos adversos son neurotoxicidad, ototoxicidad, efectos GI y nefrotoxicidad. El carboplatino es un análogo del cisplatino con una actividad terapéutica similar, pero se acompaña de una incidencia menor de vómitos y de nefrotoxicidad, y se utiliza en los pacientes con insuficiencia renal. El oxaliplatino es el compuesto de platino más reciente y presenta características similares a las de los otros

dos medicamentos, aunque se utiliza de manera diferente; se administra en combinación con 5-FU en los pacientes con carcinoma rectal metastásico tras el fracaso del tratamiento con 5-FU e irinotecán. El oxaliplatino da lugar a neuropatía periférica, neutropenia, efectos GI, tromboembolia y neutropenia febril. La temozolomida es una imidazotetrazina (una nueva clase de fármaco) que establece enlaces cruzados de carácter citotóxico con el ADN. Se utiliza en el astrocitoma anaplásico refractorio. Son efectos adversos de la temozolomida la mielosupresión, los problemas GI, la fatiga, el estreñimiento y la cefalea.

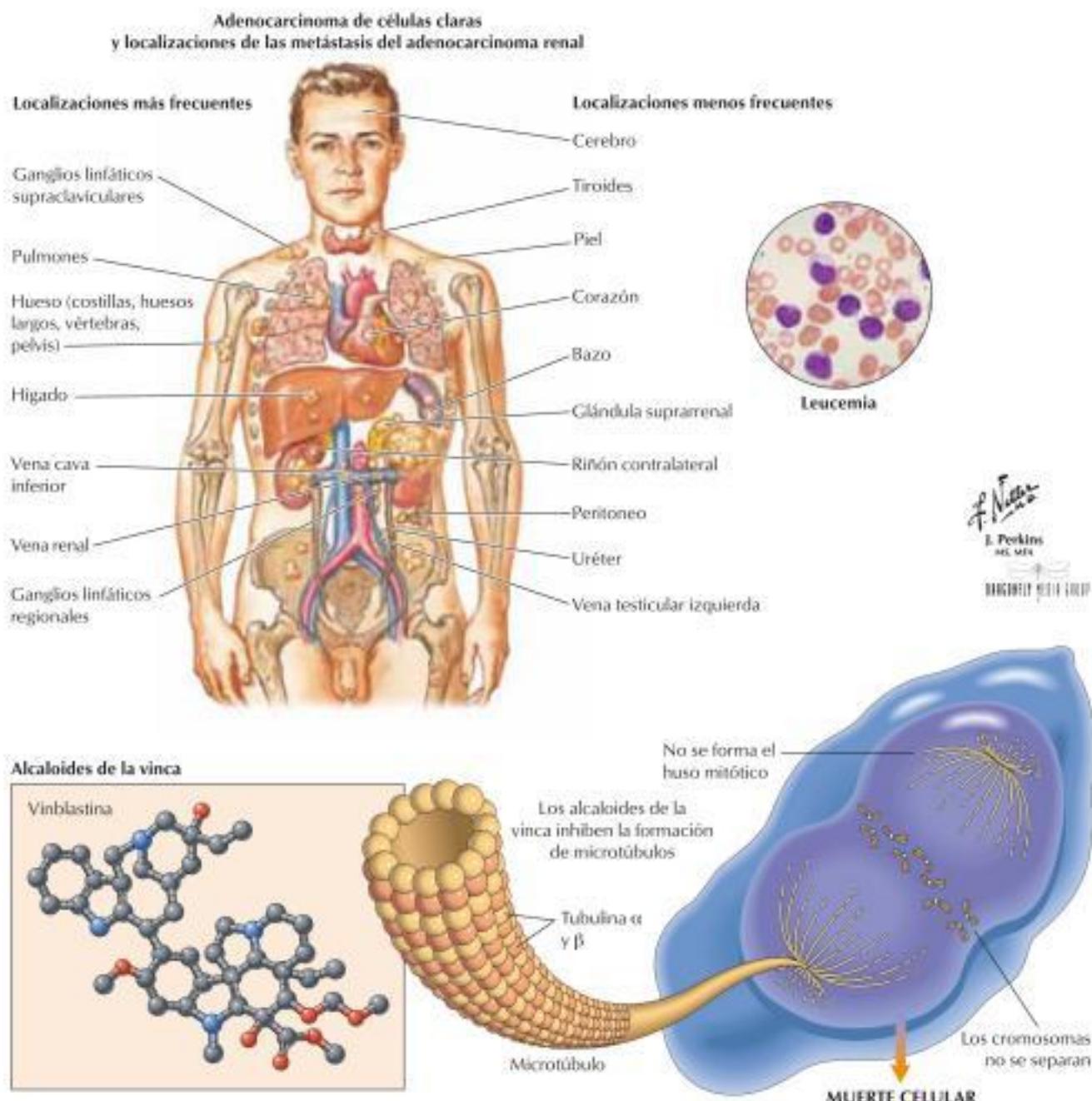


FIGURA 11-15 ALCALOIDES DE LA VINCA: VINCristina, VINBLASTINA Y VINORELBINA

Estos medicamentos proceden de la *Vinca* rosea de hojas de color lavanda y presentan especificidad respecto al ciclo celular (inhiben la mitosis). Se unen a la tubulina e impiden la formación de microtúbulos (la parte esencial del huso mitótico); los cromosomas no se separan de manera correcta y se produce la muerte celular. También están afectadas las funciones del SNC, debido a los efectos neurotóxicos. La vincristina se utiliza en pacientes con leucemia aguda pediátrica y del adulto, linfoma de Hodgkin, linfomas, mieloma múltiple, neuroblastoma, tumor de Wilms y sarcoma de Kaposi. La vinblastina es similar a la vincristina, que

también se utiliza en el cáncer testicular y en el carcinoma renal. La vinorelbina se utiliza principalmente en los casos avanzados y no susceptibles de resección quirúrgica de cáncer pulmonar no microcítico y de cáncer mamario. Estos tres medicamentos causan leucopenia, trombocitopenia, nefropatía aguda por ácido úrico, toxicidad cardíaca isquémica, neurotoxicidad y celulitis. Los efectos adversos dependientes de dosis de vincristina son parestesias, disminución de los reflejos tendinosos, dolor neuropático y debilidad muscular; el efecto adverso dependiente de dosis de la vinorelbina es la granulocitopenia.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

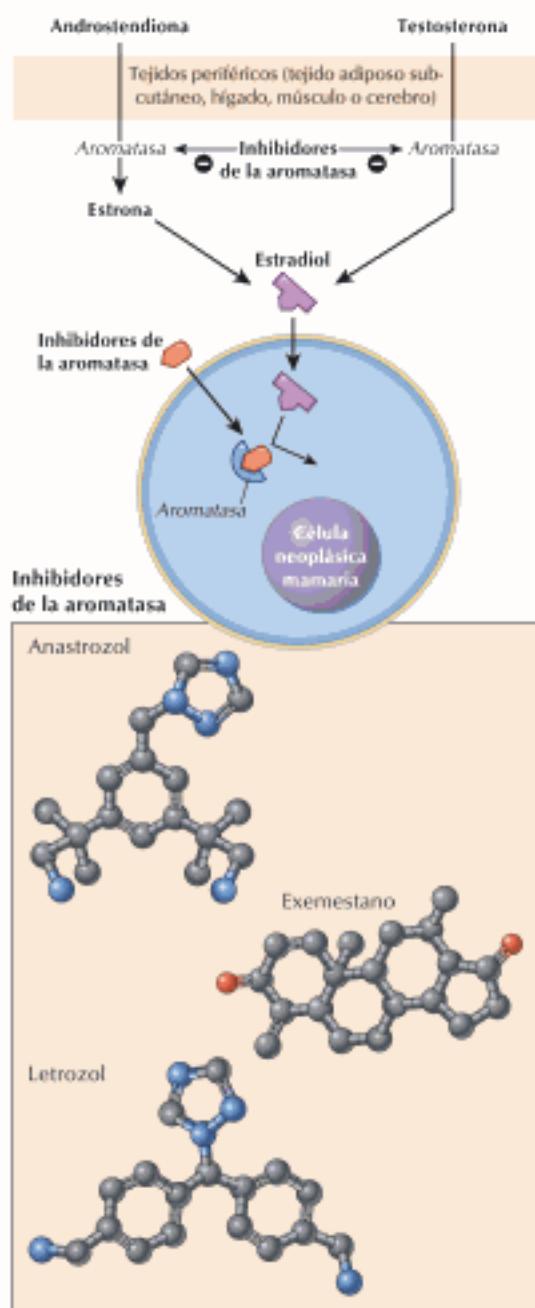
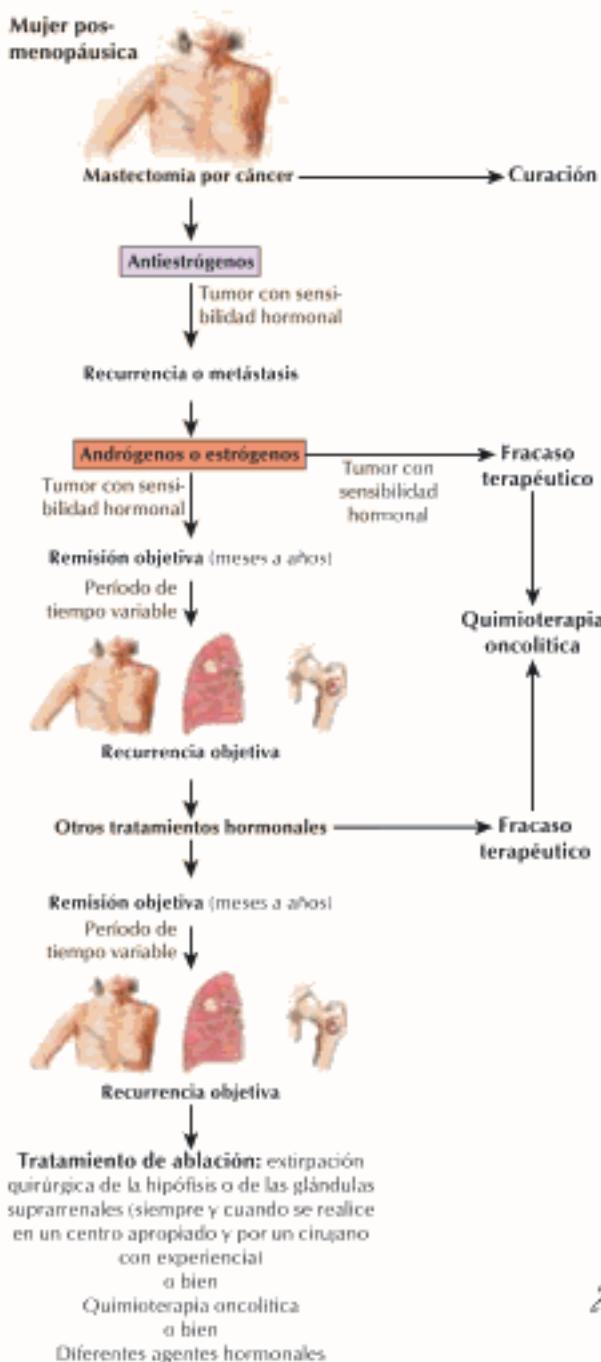
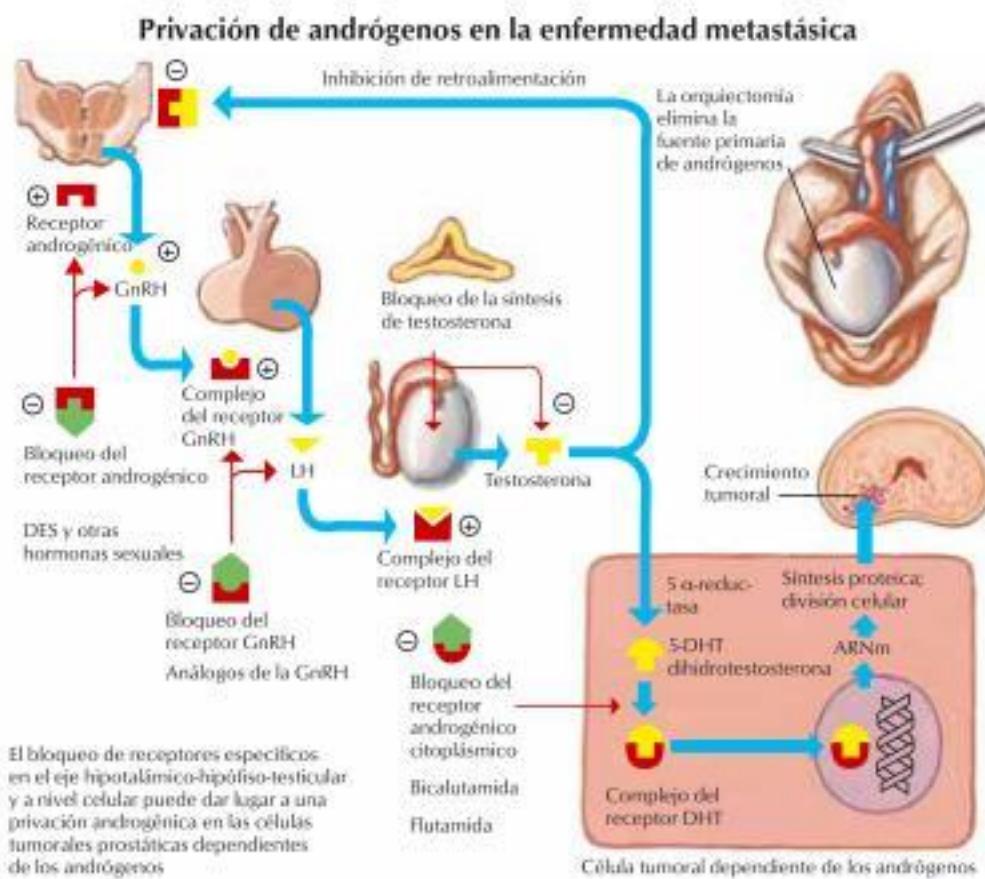
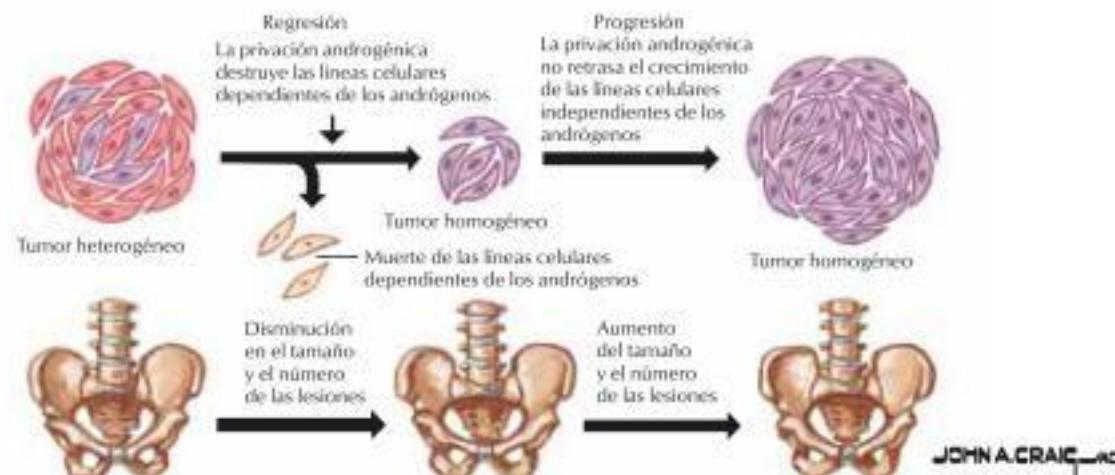


FIGURA 11-19 INHIBIDORES DE LA AROMATASA: ANASTROZOL, LETROZOL Y EXEMESTANO

Los inhibidores de la aromatasa ofrecen una inhibición más permanente que los estrógenos respecto a las células tumorales: actúan de manera selectiva e irreversible a través de su unión a la aromatasa (la enzima principal que convierte los andrógenos en estrógenos), inhibiéndola. Estos inhibidores no poseen actividad agonista parcial. La insuficiencia suprarrenal causada por aminoglutetimida, el primer inhibidor de la aromatasa desarrollado, constituye una limitación importante para su uso; los nuevos inhibidores de la aromatasa anastrozol, letrozol y exemestano son mejor tolerados (no causan efectos sobre la biosíntesis de los corticoides ni de la aldosterona). Estos medicamen-

tos fueron utilizados inicialmente como tratamiento de segunda línea, pero en la actualidad se considera que el letrozol y el anastrozol son tan buenos como el tamoxifeno o mejores, en el tratamiento de primera línea en las pacientes con carcinoma mamario avanzado (y también como tratamiento adyuvante). Sus efectos adversos son sofocos, dolor musculoesquelético y cefaleas. A diferencia de lo que ocurre con el tamoxifeno, los inhibidores de la aromatasa no incrementan el riesgo de carcinoma endometrial ni de tromboembolia venosa. Los inhibidores de la aromatasa están contraindicados en las mujeres premenopáusicas con cáncer mamario y función ovárica normal.

**Fenómeno «de escape» en la enfermedad metastásica**

El tumor contiene una población heterogénea de células dependientes e independientes de los andrógenos. El tratamiento de privación androgénica no influye de manera directa sobre las líneas celulares independientes de los andrógenos.

FIGURA 11-20. ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS: LEUPROLIDA Y GOSERELINA

Los andrógenos estimulan el crecimiento de las células del cáncer prostático, y que el tratamiento principal consiste en su eliminación por medios médicos (con administración de análogos de la GnRH) o quirúrgicos (mediante orquiectomía). La leuproliida y la goserelina inducen efectos parádójicos sobre la hipófisis: una liberación inicial de LH y FSH y, después, una disminución de los receptores GnRH tras la administración de dosis repetidas (retroalimentación negativa). Esta inhibición da lugar a una disminución de la producción de esteroides con reducción de las concentraciones séricas de testosterona. Ambos medicamentos son efectivos como tratamiento paliativo en el carcinoma prostático avanzado y se

pueden utilizar en combinación con flutamida o en vez del tratamiento inicial mediante administración de dietilestilbestrol (DES) y realización de orquiectomía. La GnRH inicialmente puede dar lugar a una exacerbación del tumor (síntomas y dolor) debido a la estimulación temporal de las gonadotropinas. Otros efectos adversos son sofocos, visión borrosa, dolor en el punto de inyección y aumento de tamaño de las mamas. La leuproliida se puede administrar en inyección intramuscular de liberación prolongada o en implante que libera el fármaco a través de una técnica regulada por parámetros osmóticos. La goserelina se administra en forma de cilindros implantables de liberación lenta que se colocan bajo la piel.

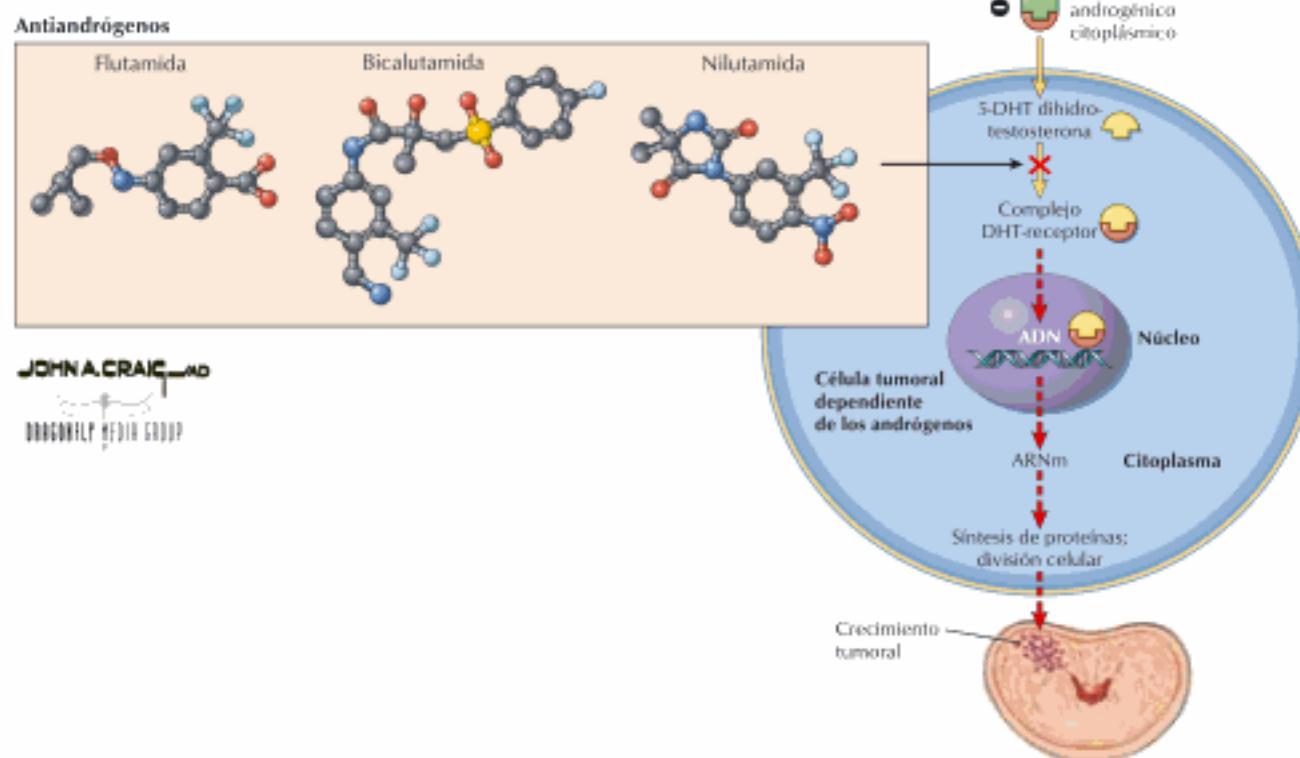


FIGURA 11-21 ANTIANDRÓGENOS: FLUTAMIDA, BICALUTAMIDA Y NILUTAMIDA

Los antiandrógenos dan lugar a un bloqueo androgénico completo y son útiles en los casos en los que los análogos de la GnRH no permiten alcanzar niveles de testosterona en el rango de la castración. Estos medicamentos bloquen los efectos de los andrógenos al interactuar con los receptores androgénicos del citosol en todos los tejidos diana: próstata, hipotálamo y hipófisis. En monoterapia, los antiandrógenos pueden dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de testosterona, lo cual puede deberse al incremento de la LH secundario a la interferencia que causan estos fármacos con el mecanismo de retroalimentación negativa de los andrógenos en el hipotálamo.

Debido a que este efecto podría contrarrestar los efectos de los antiandrógenos en los tejidos periféricos, estos fármacos se utilizan principalmente en los pacientes que reciben análogos de la GnRH, o bien como tratamiento adyuvante en los pacientes que sometidos a orquiectomía, con el objetivo de conseguir un bloqueo androgénico completo. Los efectos adversos son diarrea, aumento de tamaño y sensibilidad dolorosa en las mamas, y hepatotoxicidad. La flutamida causa una diarrea más importante que la bicalutamida y la nilutamida. La nilutamida da lugar a efectos adversos específicos: disminución de la acodación visual, una reacción del tipo disulfiram y estreñimiento.

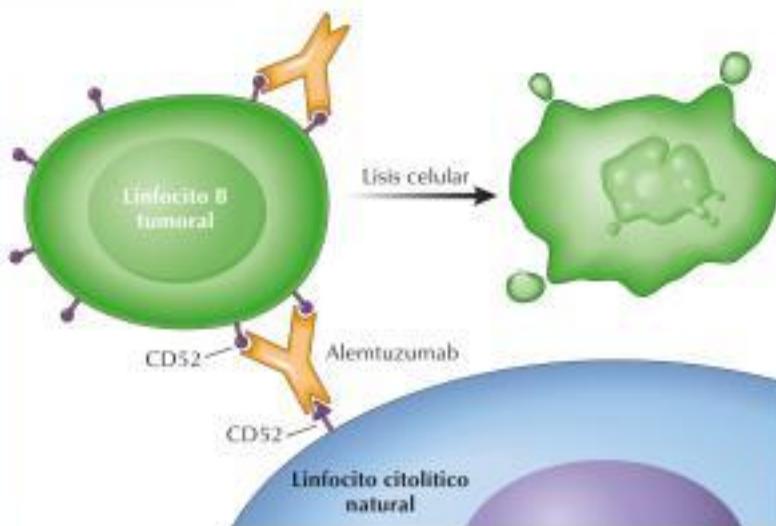
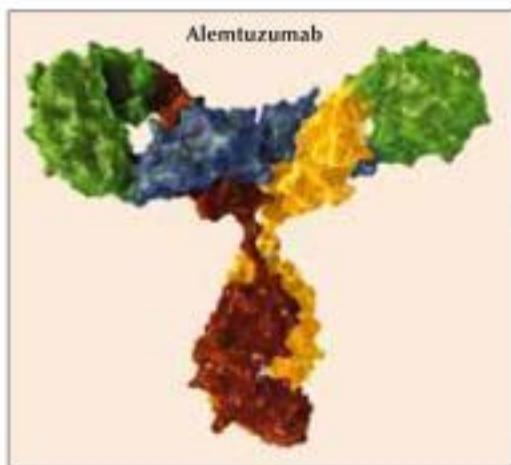
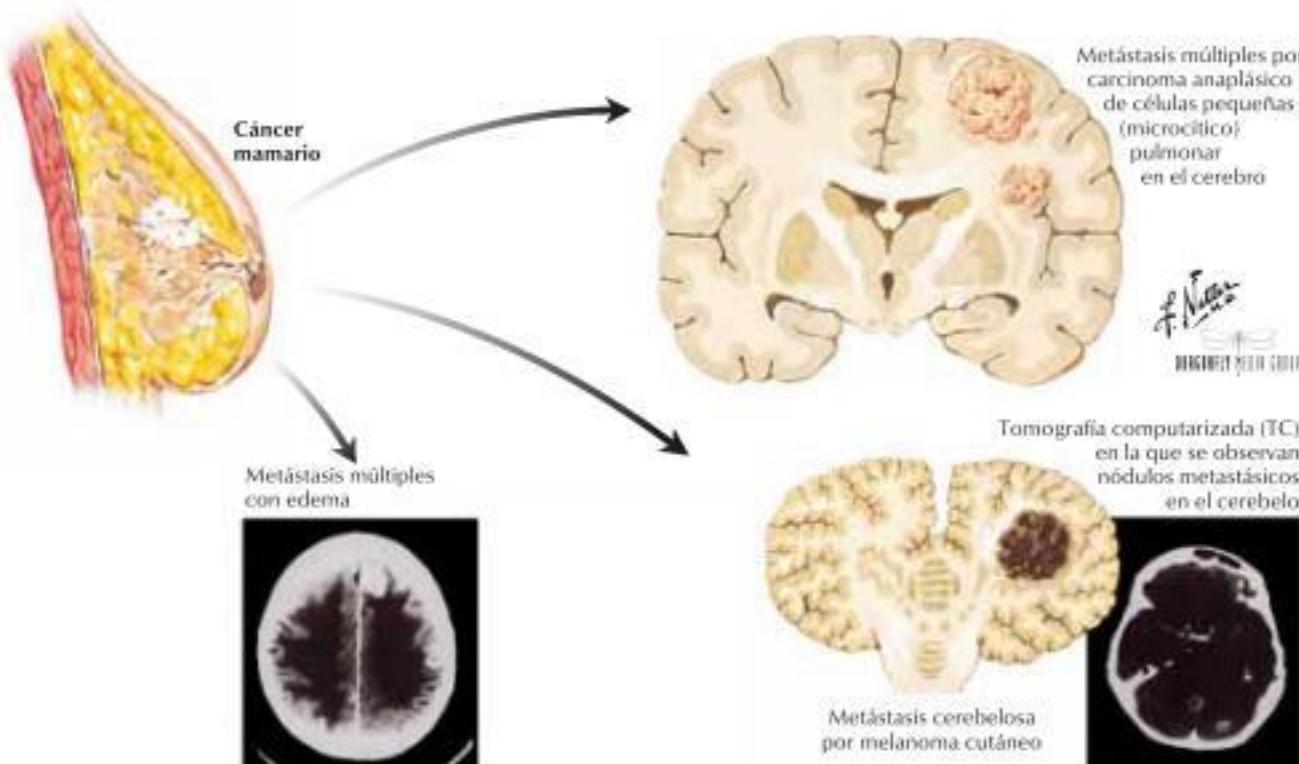


FIGURA 11-22 ANTICUERPOS NO CONJUGADOS: TRASTUZUMAB, ALEMNZUMAB Y RITUXIMAB

© Elsevier. Es una publicación Masson. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El trastuzumab, el alemtuzumab y el rituximab son anticuerpos monoclonales (MoAb, *monoclonal antibodies*) obtenidos mediante técnicas de ADN recombinante. El primero de ellos se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*), un protooncogén existente en ciertos tumores mamarios. Los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) identifican los complejos fármaco-MoAb como extraños, se unen al MoAb e inhiben el crecimiento tumoral. El alemtuzumab se dirige frente a CD52 (un antígeno localizado en las superficies de los linfocitos B y T normales y malignos, los linfocitos NK, los monócitos y los macrófagos, así como en los tejidos reproductivos masculinos) e induce lisis

celular. Se utiliza en pacientes seleccionados con leucemia linfocítica crónica B. El rituximab es un MoAb híbrido murino/humano que se une a CD20, un antígeno que participa en la regulación del ciclo celular y que se localiza en más del 90% de los linfocitos B de los LNH, pero no en las células progenitoras, los linfocitos pro-B o las células plasmáticas normales, ni tampoco en otros tejidos normales. El rituximab induce la apoptosis de los linfocitos B CD20⁺ de los LNH y también da lugar al reclutamiento de las células inmunitarias del huésped para la lisis de los linfocitos B. Estos medicamentos pueden causar efectos adversos graves cardíacos, de hipersensibilidad, pulmonares, sanguíneos, metabólicos y mucocutáneos.

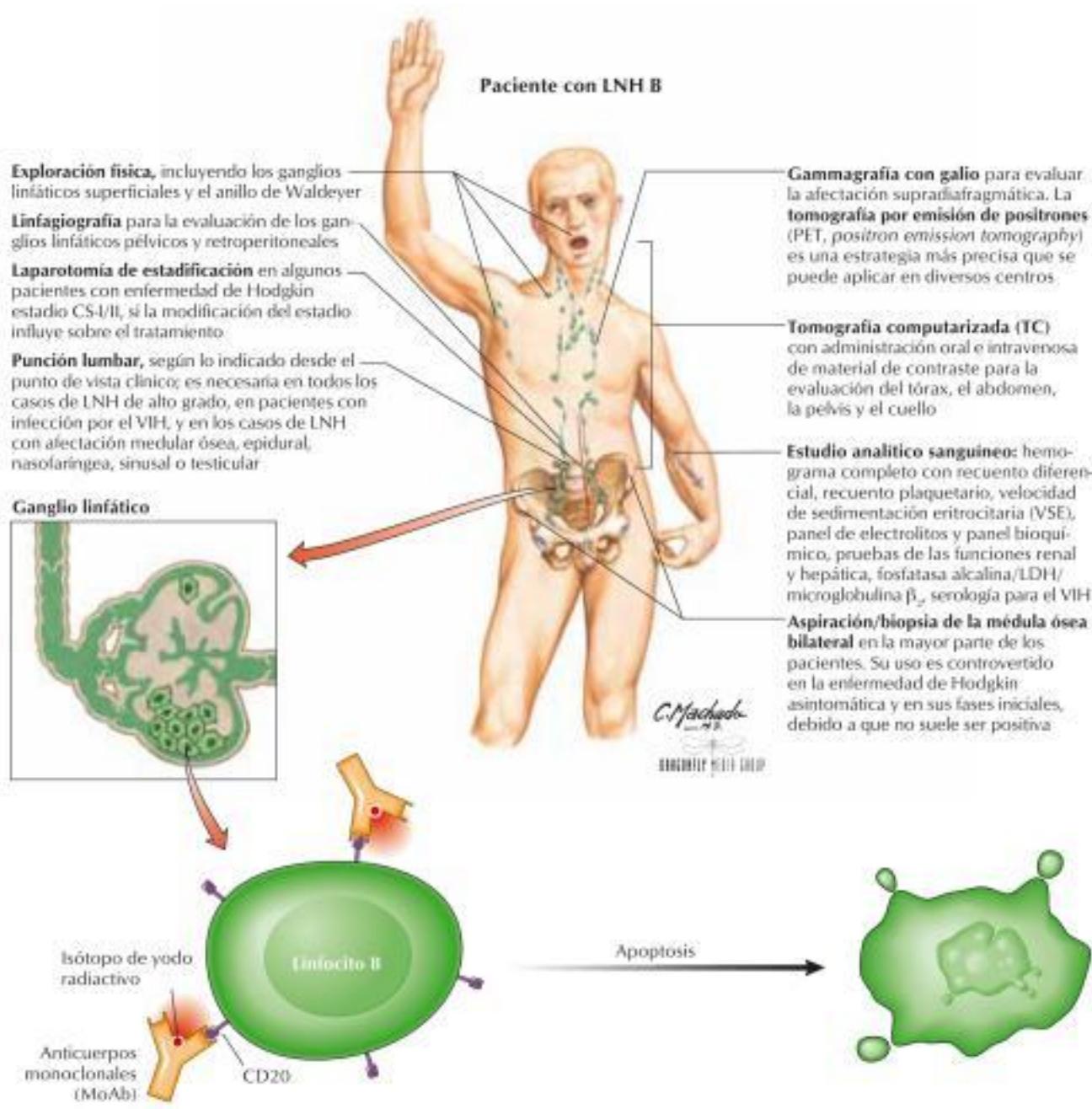


FIGURA 11-23 ANTICUERPOS CONJUGADOS: IBRITUMOMAB TIUXETÁN, TOSITUMOMAB Y TOSITUMOMAB MARCADO CON ^{131}I

El ibritumomab tiuxetán, el tositumomab y el tositumomab marcado con ^{131}I son MoAb de origen murino unidos a un radioisótopo mediante un quelante. El MoAb une el radioisótopo a las células malignas y los fármacos como rituximab se unen al antígeno CD20. Mientras que el anticuerpo induce la apoptosis de los linfocitos B CD20⁺, la emisión β del radioisótopo induce la lesión celular a través de formación de radicales libres en las células diana y en las células adyacentes. Ambos productos se utilizan en los cuadros de LNH B de bajo grado, folicular o transformado refractarios a otros tratamientos, incluyendo los LNH

folículares refractarios a rituximab. Los dos medicamentos se asocian a citopenias prolongadas e intensas (trombocitopenia, neutropenia), que aparecen en la mayor parte de los pacientes. Así, no se deben administrar a pacientes con alteraciones en la reserva medular ósea o con afectación de la médula ósea por el linfoma superior al 25%. Ambos medicamentos causan reacciones intensas cuando se administran mediante infusión (fiebre, escalofríos, sudoración profusa, hipertensión, disnea, broncoespasmo, náuseas).

Hidden page

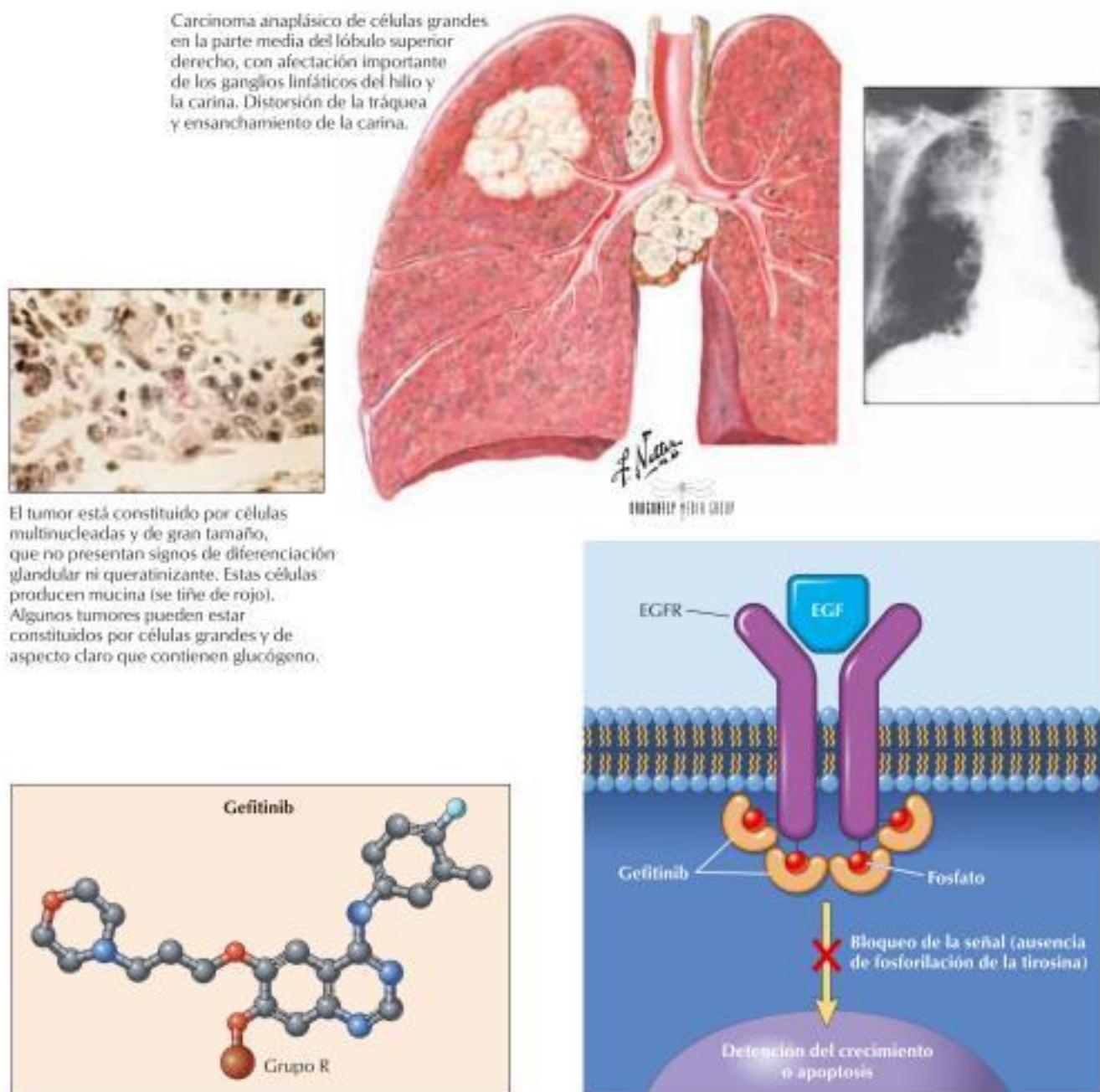


FIGURA 11-25. GEFITINIB

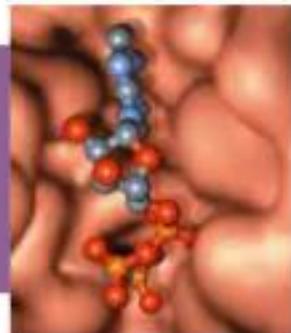
El gefitinib es un derivado anilinoquinazolina activo por vía oral que inhibe la fosforilación intracelular de varias tirosina cinasas, una de las cuales está asociada al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, epidermal growth factor receptor). El EGFR se expresa en la superficie de muchas células normales y tumorales, y se considera que desempeña una función en el crecimiento, las metástasis, la angiogénesis y la resistencia a la apoptosis de las células del cáncer pulmonar no microcítico. El gefitinib se ha aprobado como tratamiento en monoterapia y como tratamiento de tercera línea (tras el fracaso de los regímenes con platino y con docetaxel) en los pacientes con cáncer pul-

monar no microcítico localmente avanzado o metastásico. Sus efectos adversos principales son diarrea, náuseas, vómitos y problemas dermatológicos. Es infrecuente un cuadro de neumonitis intersticial potencialmente mortal, que se observa más a menudo en los pacientes tratados previamente con quimioterapia y, en menor medida, en los que tienen antecedentes de radioterapia. Se ha observado un aumento de la mortalidad en los pacientes tratados con gefitinib que presentan fibrosis pulmonar idiopática concomitante, con empeoramiento de la función pulmonar.

Hidden page

Hidden page

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES CUTÁNEAS



INTRODUCCIÓN

Muchos de los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de las enfermedades cutáneas también se administran en las enfermedades sistémicas, pero en lo referente a las enfermedades de la piel, la formulación de estos fármacos suelen ser tal que limita su absorción y distribución a la superficie de la piel. Generalmente, la distribución sistémica en estos casos no es un efecto adecuado y puede dar lugar a un aumento en el número y la gravedad de los efectos adversos. No obstante, en las enfermedades cutáneas graves es apropiada la administración por vía sistémica y para estos tratamientos existen formulaciones orales.

Los glucocorticoides se utilizan con frecuencia en el tratamiento de las enfermedades de la piel como las dermatosis, debido a sus efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y de otro tipo. Los glucocorticoides alteran la expresión genética de las células localizadas en la dermis y la epidermis al unirse a los elementos de respuesta a glucocorticoides del ADN. Estos medicamentos son transportados hasta el núcleo celular después de que forman complejos con receptores citoplásmicos. Los glucocorticoides son la hidrocortisona, la betametasona y el clobetasol (utilizado en la psoriasis).

Los retinoides son una familia de análogos naturales y sintéticos de la vitamina A que influyen en la diferenciación y proli-

feración celulares al regular la actividad de transcripción mediada por los diversos subtipos del receptor del ácido retinoico nuclear. Los retinoides que más se usan son el adapaleno, la isotretinoína y la tretinoína (en el acné grave); la acitretina (en la psoriasis grave); el bexaroteno (en los pacientes en la fase inicial del linfoma T cutáneo); la altretinoína (en las lesiones cutáneas del sarcoma de Kaposi), y el β -caroteno de origen natural (para reducir la fotosensibilidad cutánea).

Otros agentes terapéuticos dermatológicos son los antibióticos y los fármacos antimicóticos, antifúngicos y antiviricos; los fármacos (principalmente las piretrinas y los piretroides) utilizados en el tratamiento de la sarna y de los piojos; los fármacos tóxicos e inmunomoduladores; los antihistamínicos sistémicos (utilizados, p. ej., en el tratamiento de la urticaria, el angioedema y la mastocitosis cutánea); los fármacos que se utilizan para el tratamiento de los trastornos de la pigmentación; los agentes queratolíticos como el ácido salicílico, la urea, el ácido láctico y el azufre coloidal o precipitado (para el tratamiento del engrosamiento excesivo de la capa córnea de la piel); el sulfato de selenio (para el tratamiento de la caspa), los psoralenos (p. ej., 8-metoxipsoraleno) y las porfirinas (utilizadas como fotosensibilizadores para potenciar la fototerapia).

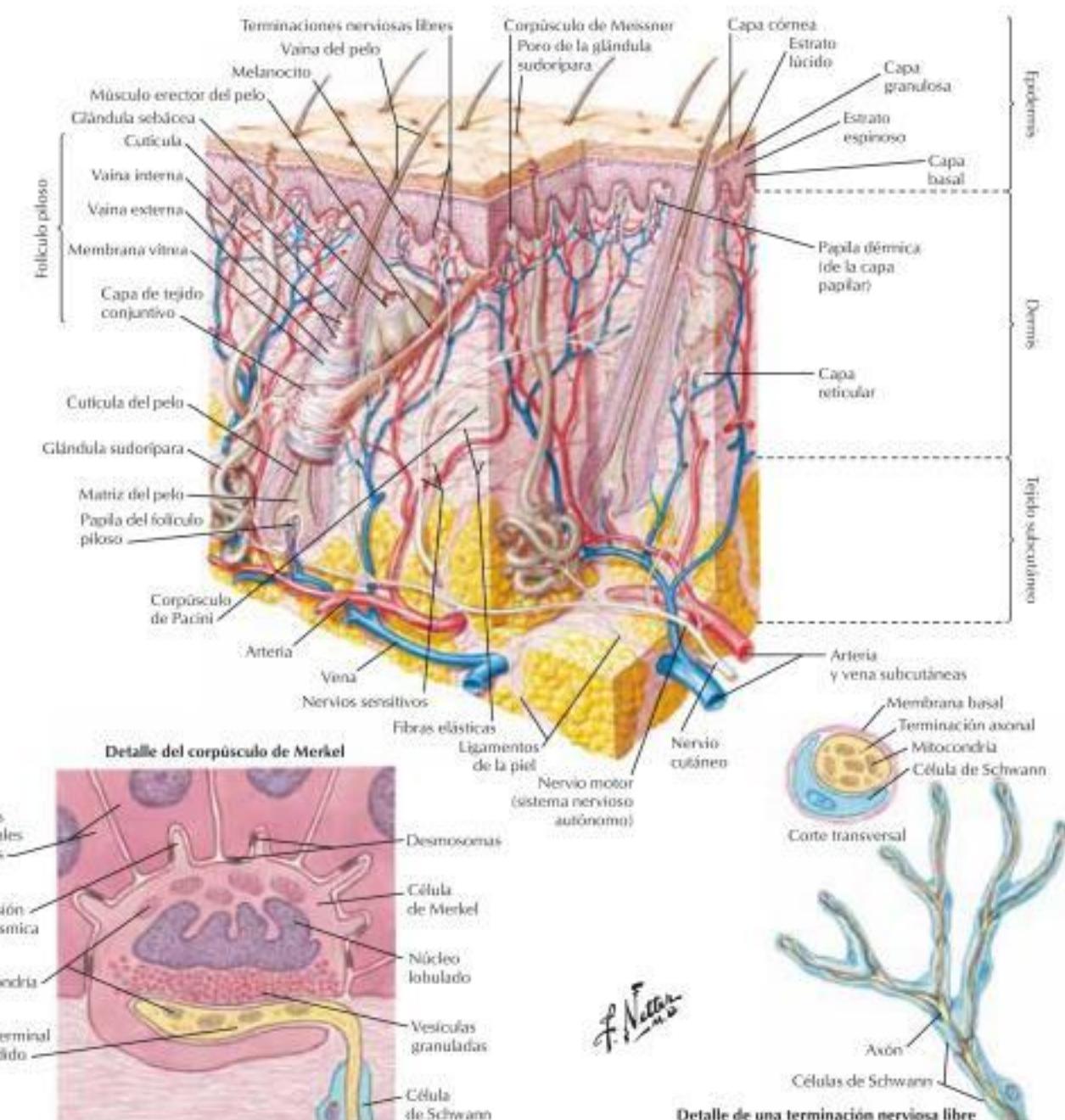


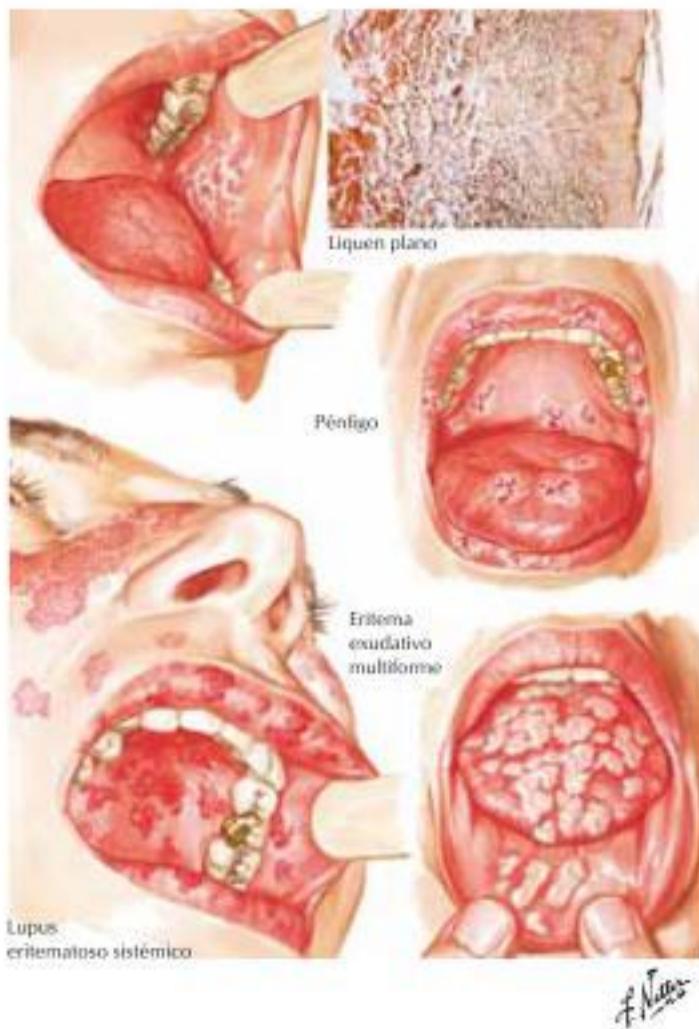
FIGURA 12-1 ANATOMÍA DE LA PIEL

La piel es un órgano complejo constituido por múltiples componentes. Se clasifica habitualmente en tres regiones anatómicas con múltiples subregiones: la epidermis, que incluye la capa córnea, el estrato lucido, la capa granular, el estrato espinoso y la capa basal; la dermis, que incluye las capas papilar y reticular, y el tejido subcutáneo que incluye las glándulas sudoríparas. Todas las capas están muy vascularizadas e inervadas por neuronas motoras y sensitivas. Los trastornos de la piel

pueden corresponder a enfermedades primarias (localizadas en una o más capas de la piel) o a procesos secundarios a enfermedades sistémicas. Los medicamentos utilizados en el tratamiento de estos trastornos se pueden administrar de manera tópica o sistémica con objeto de eliminar el origen dérmico o sistémico del problema. Las clases principales de los fármacos utilizados en dermatología son glucocorticoides, antibióticos, antifúngicos, antiviricos, antiparasitarios y retinoides.

Hidden page

Manifestaciones orales en diferentes enfermedades cutáneas



Ampollas a tensión y placas de urticaria en el pénfigo ampollar (cortesía del Dr. Walter Barkey)



Erosiones con costra en el tronco, en el pénfigo foliáceo (cortesía de David S. Rubenstein)



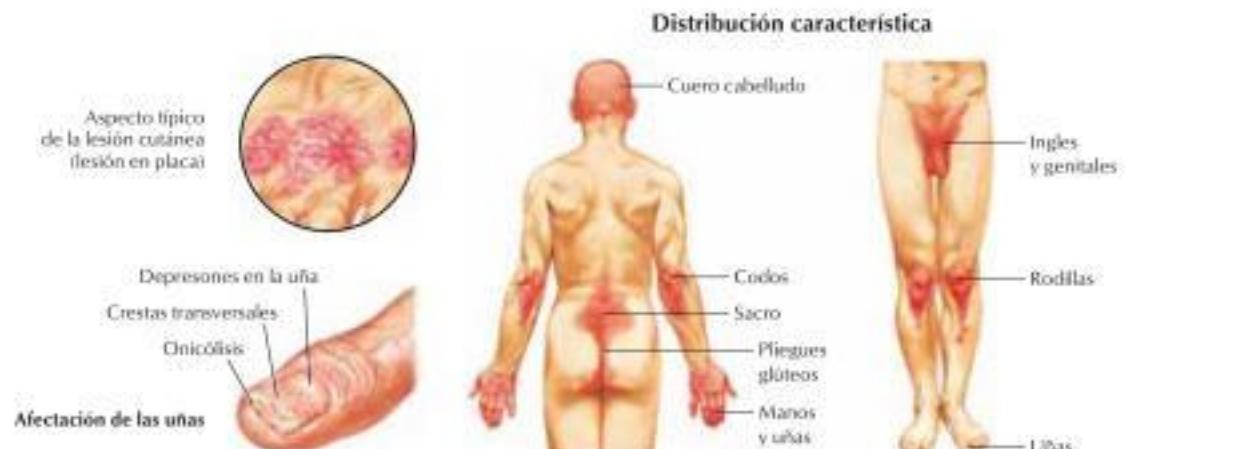
Vesículas flácidas y erosiones en el pénfigo (cortesía de David S. Rubenstein)

FIGURA 12-3 ENFERMEDADES CUTÁNEAS AMPOLLARES

Las enfermedades cutáneas ampollares primarias se deben a defectos en las proteínas de unión intercelular. Estos defectos pueden ser hereditarios (generalmente se observan tras el nacimiento o al poco tiempo) o bien tienen lugar en enfermedades (característicamente, de inicio en la edad adulta) en las que las proteínas de unión intercelular se convierten en antígenos diana de las respuestas autoinmunitarias. Las ampollas también pueden deberse a procesos infecciosos, traumáticos o inflamatorios. Entre los fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades cutáneas que cursan con ampollas están los corticoides administrados por vías tópica, intralesional o sistémica, y los inmunosupresores (p. ej., azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, dapsona), que se usan en enfermedades como el pénfigoide y los procesos de tipo pénfigoide en los que los autoanticuerpos IgG atacan diversas proteínas de los queratinocitos basales; los corticoides sistémicos con dosis elevadas o el micofenolato mofetilo (un fármaco que suprime la proliferación de los linfocitos y la elaboración de anticuerpos por parte de los linfocitos B) utilizados en la forma potencialmente mortal del pénfigo vulgar; la administración sistémica de prednisona en el pénfigo foliáceo (altera los desmosomas); y de dapsona frente al pénfigo paraneoplásico (asociado a trastornos linfoproliferativos).

presores (p. ej., azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, dapsona), que se usan en enfermedades como el pénfigoide y los procesos de tipo pénfigoide en los que los autoanticuerpos IgG atacan diversas proteínas de los queratinocitos basales; los corticoides sistémicos con dosis elevadas o el micofenolato mofetilo (un fármaco que suprime la proliferación de los linfocitos y la elaboración de anticuerpos por parte de los linfocitos B) utilizados en la forma potencialmente mortal del pénfigo vulgar; la administración sistémica de prednisona en el pénfigo foliáceo (altera los desmosomas); y de dapsona frente al pénfigo paraneoplásico (asociado a trastornos linfoproliferativos).

Hidden page



Tratamiento

Queratolíticos
(p. ej., ácido salicílico, urea)

Eliminan la hiperqueratosis

Ciclosporina

Inhibe la infiltración por células inflamatorias

Esteroides tópicos
(p. ej., fluocinolona)

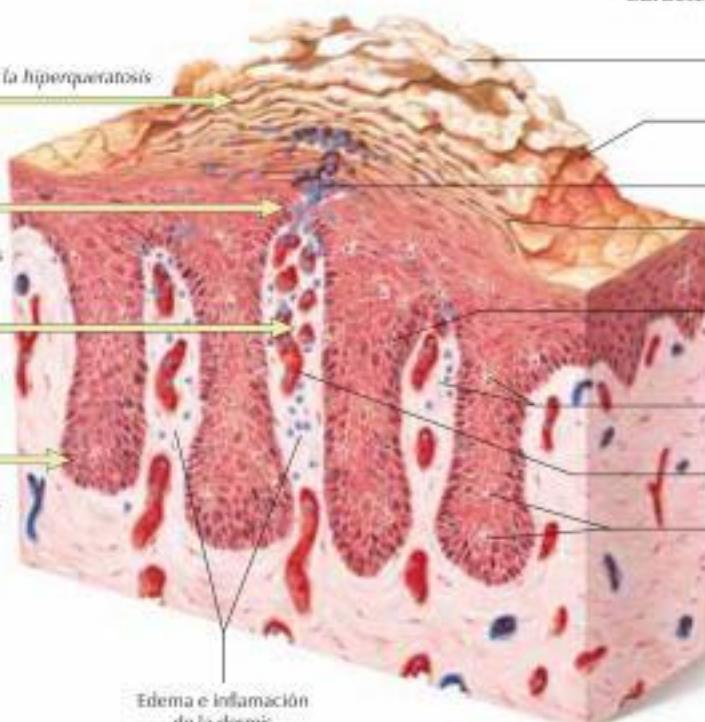
Inhiben la inflamación

Análogos de la vitamina D
(p. ej., calcipotrieno)

Inhiben la proliferación

Retinoides
(p. ej., tazaroteno)

Inhiben la proliferación



C. Machado
JOHN A. CRAIG, MD
J. Perkins
MS, MFA

FIGURA 12-5 PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica y recidivante que da lugar a la aparición de lesiones distintivas constituidas por pápulas eritematosas que muestran coalescencia con formación de placas de bordes bien definidos y de aspecto plateado, con descamación blanquecina-amarillenta en los pacientes con enfermedad avanzada. Afecta aproximadamente al 1-3% de la población y muestra una incidencia similar en hombres y mujeres. Su tratamiento depende de la superficie corporal afectada (fármacos tópicos si la zona afectada es inferior al 20% de la superficie corporal; fármacos sistémicos si esta superficie es del 20% o superior), de la localización y la sensibilidad de las zonas

afectadas, del grado de inflamación y del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Cuando son apropiados, los fármacos utilizados son los esteroides por vía tópica (dan lugar a una respuesta rápida, pero se acompañan de tolerancia; p. ej., fluocinolona); análogos de la vitamina D (p. ej., calcipotrieno), que inhiben la proliferación y normalizan la maduración de los queratinocitos; retinoides (p. ej., tazaroteno), y queratolíticos (p. ej., ácido salicílico, urea y ácido láctico). Algunos medicamentos (p. ej., litio, antagonistas β , antimálaricos y esteroides sistémicos) pueden empeorar la psoriasis y se deben evitar.



Ectoparásitos de transmisión sexual

Características clínicas

El prurito intenso en la zona del pubis (a menudo nocturno) es un elemento clave en la infección parasitaria, y las escoriaciones son frecuentes.

Zonas de coloración azulada en la piel (máculas violáceas), frecuentes en las infestaciones por *Pthirus pubis*.

La infección secundaria de las escoriaciones de las picaduras puede dar lugar a lesiones eccematoideas.

La exploración de la zona del pubis y del vello púbico puede revelar la presencia de huevos y parásitos.



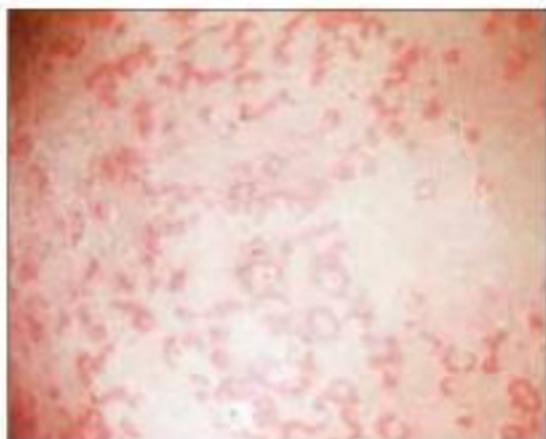
FIGURA 12-6 SARNA Y PEDICULOSIS

La sarna es una enfermedad cutánea intensamente transmisible que se debe a la infestación por el ácaro *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* y que se caracteriza por la aparición de un prurito intenso con pápulas inflamatorias diseminadas y a menudo con signos de rascado. El tratamiento farmacológico clave es el uso de escabicidas tópicos como la permeterina y el lindano (aunque el lindano tiene un potencial mayor de toxicidad en el SNC), o bien un agente antiparasitario oral (p. ej., ivermectina). La pediculosis se debe a la infestación por *Pediculus capi-*

ts (piojo de la cabeza), *Pediculus humanus* (piojo del cuerpo) o *Pthirus pubis* (piojo del pubis o ladilla). Los piojos de la cabeza y del cuerpo se tratan a menudo mediante la aplicación tópica de permeterina (aunque este fármaco no se debe utilizar en los lactantes menores de 2 meses de edad, ni tampoco en las mujeres embarazadas o en fase de lactancia). Los piojos del pubis se tratan mediante la aplicación tópica de pi-retinias sinergizadas; en las pestañas se debe aplicar vaselina.



Urticaria



Urticaria anular y serpiginosa



Urticaria colinérgica



Urticaria solar

Sustancias, elementos y medicamentos asociados a urticaria o angioedema

Hemoderivados	Dextrano	Mariscos
Elementos de contacto	Diuréticos	Tomates
Casca y saliva de los animales	Isoniazida	Aditivos alimentarios
Artrópodos	Antiinflamatorios no esteroideos	Sulfitos
Alimentos	Opiáceos	Tartrazina
Látex	Penicilinas	Implantes
Elementos marinos	Polimixina B	Empastes de amalgama
Medicamentos (tópicos)	Quinidina	Dispositivos intrauterinos
Plantas	Sulfamidas	Bandas de ortodoncia
Textiles	Agentes de contraste radiológico	Platino
Elementos de cosmética	Vancomicina	Grapas de tantalio
Fármacos*	Alimentos	Picaduras y mordeduras por insectos o artrópodos
Anestésicos	Bayas	Casca de los animales
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina	Queso	Humo de los cigarrillos
Antiepilépticos	Chocolate	Polvos
Aspirina	Huevos	Harina
Bromuros	Pescado	Mohos
Cefalosporinas	Leche	Pólenes
Cloroquina	Frutos secos	

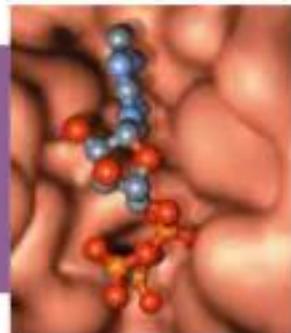
*Casi cualquier medicamento con o sin receta médica puede provocar urticaria.

FIGURA 12-7 URTICARIA

La urticaria se caracteriza por una erupción súbita y generalizada de habones o pápulas de coloración pálida y carácter evanescente que se deben al trasudado de líquido a partir de los vasos sanguíneos cutáneos de calibre pequeño. Se produce la liberación de histamina y de otros mediadores, con un prurito intenso. La urticaria aguda se trata generalmente con antihistamínicos en los casos de intensidad leve, y con corticoides si es grave. Los fármacos específicos son los antagonistas del receptor de la histamina H₁, cetirizina, ciproheptadina, difenhidramina, fexofenadina, hidroxizina y loratadina. En ocasiones se aña-

den antagonistas del receptor H₂ o bien medicamentos con propiedades mixtas de antagonismo de los receptores H₁/H₂, como algunos antidepresivos tricíclicos (p. ej., doxepina). La urticaria crónica se trata con esteroides anabolizantes de baja potencia, nifedipino, dapsona, sulfasalazina, colchicina, metotrexato, hidroxicloroquina, luz ultravioleta B o PUVA (psoraleno más luz ultravioleta A [UV-A]); la ciproheptadina es útil en la urticaria provocada por el frío, y los antagonistas β tienen utilidad en la urticaria de origen adrenérgico.

VITAMINAS: DEFICIENCIAS E INTERACCIONES CON LOS MEDICAMENTOS



INTRODUCCIÓN

Las deficiencias vitamínicas tienen diversas causas, como el aporte insuficiente de vitaminas en la dieta, la incapacidad del organismo para absorberlas o utilizarlas, la degradación o excreción excesiva de las vitaminas, los cuadros de deficiencia nutricional general, las enfermedades y las interacciones entre las vitaminas y los medicamentos.

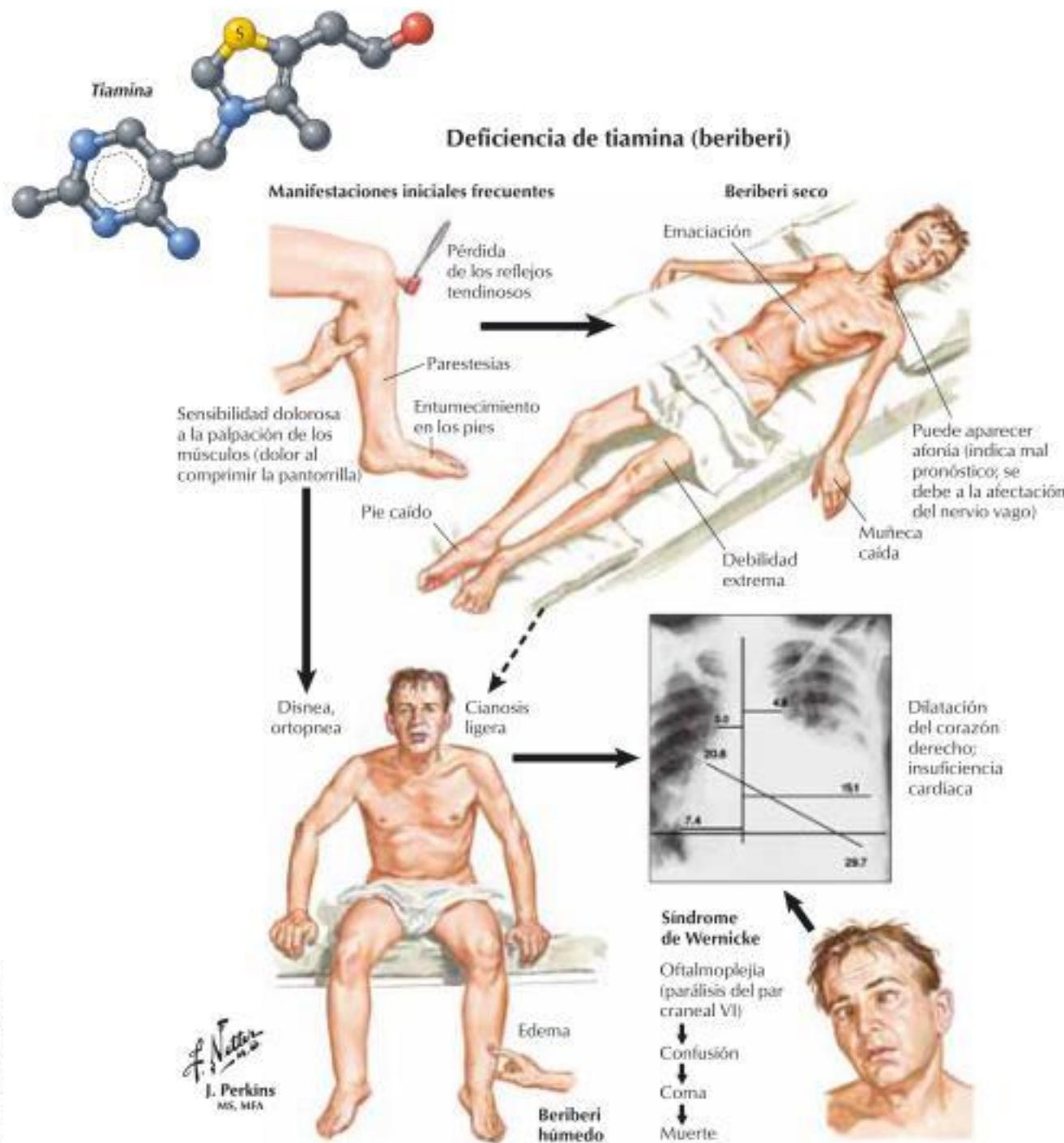
Las vitaminas se clasifican con frecuencia en hidrosolubles y liposolubles. Las vitaminas hidrosolubles son las de la familia B y la vitamina C (ácido ascórbico); las vitaminas de la familia B son las siguientes: tiamina (B_1), riboflavina (B_2), ácido nicotínico (niacina) (B_3), piridoxina (B_6), ácido pantoténico, cianocobalamina (B_{12}), biotina y ácido fólico (folacina). Las vitaminas liposolubles son la vitamina A (retinol); la familia de las vitaminas D (calciferol [D_2] y colecalciferol [D_3]); la vitamina E (α -tocoferol), y la familia de la vitamina K (filoquinona [K_1], menaquinonas [K_2] y menadiona [K_3]).

Las vitaminas hidrosolubles muestran generalmente unas reservas corporales bajas y, por tanto, la concentración se

puede ver comprometida con facilidad en situaciones de alcoholismo, realización de dietas, anorexia prolongada, náuseas, disfagia, diarrea, disminución del peso corporal, insuficiencia avanzada de distintos órganos y malabsorción. Las vitaminas liposolubles están influidas por cualquier cuadro de deficiencia crónica en la absorción de las grasas, como ocurre en el síndrome del intestino corto, la insuficiencia pancreática, el crecimiento bacteriano excesivo, el esprue celiaco, la enfermedad de Whipple y la cirrosis biliar primaria.

El tratamiento de los trastornos causados por deficiencias vitamínicas puede adoptar varias estrategias, como la preventión (mantenimiento de un consumo alimenticio adecuado), la suplementación (generalmente por vía oral; también se puede utilizar la vía parenteral), el tratamiento de la enfermedad subyacente y la eliminación de las situaciones de interacciones medicamentosas.

Hidden page

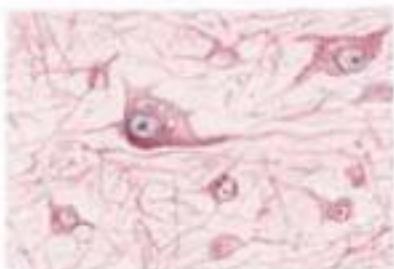
FIGURA 13-2 DEFICIENCIA DE TIAMINA (B_1) Y DE OTRAS VITAMINAS B

El grupo de la vitamina B incluye la tiamina (B_1), la riboflavina (B_2), el ácido nicotínico (B_3), la piridoxina (B_6), el ácido pantoténico, la cianocobalamina (B_{12}), la biotina y el ácido fólico (folacina). Las fuentes alimentarias principales son los cereales enteros, el arroz entero, el germe de trigo, las carnes, los pescados, los productos lácteos y las verduras. La deficiencia de tiamina (beriberi) se caracteriza por alteraciones del sistema nervioso periférico, cerebrales y cardiovasculares. Este trastorno es más frecuente en las personas que sufren alcoholismo, cuya dieta insuficiente puede dar lugar a un consumo diario

inadecuado de tiamina. Las manifestaciones principales de otras deficiencias de vitaminas B son la dermatitis seborreica en la cara y el escroto (vitamina B_2); las alteraciones de la piel, la sangre y la función del SNC (vitamina B_6); la anemia perniciosa (B_{12}); los cuadros de anorexia, náuseas, vómitos y dermatitis (biotina); y los cuadros de anemia megaloblástica, diarrea y disminución del peso corporal (ácido fólico). Todas estas deficiencias se tratan mediante la administración de suplementos vitamínicos.



Lengua de la pelagra



Degeneración de las neuronas de la corteza cerebral



Degeneración de la médula espinal



Heces acuosas en la diarrea de la pelagra



Queilosis, estomatitis angular y lengua de coloración magenta en la arriboflavínosis

J. Perkins
MS, MEd

FIGURA 13-3 DEFICIENCIA DE NIACINA O DE ÁCIDO NICOTÍNICO (PELAGRA)

La deficiencia de la niacina hidrosoluble (ácido nicotínico) o de su amida (nicotinamida) se debe a una deficiencia alimentaria o a una alteración de su absorción. Se debe generalmente a dietas que carecen de proteínas con triptófano y puede darse a enfermedades gastrintestinales o alcoholismo crónico. Esta deficiencia causa pellagra, que se caracteriza por aparición de síntomas cutáneos, gastrointestinales, mucosos, neurológicos y cognitivos. Los numerosos síntomas cutáneos son queilosis (enrojecimiento de los labios y fisuras en las comisuras de

la boca), estomatitis angular (inflamación y fisuras que irradian desde las comisuras de la boca) y lengua de color magenta (se observa en la arriboflavínosis). La afectación del SNC va desde los cuadros de fatiga, desorientación, alteración de la memoria y confusión, hasta los de delirio y de deterioro cognitivo. El tratamiento se realiza mediante la administración de suplementos (por vía parenteral si no fuera posible por vía oral).

Hidden page

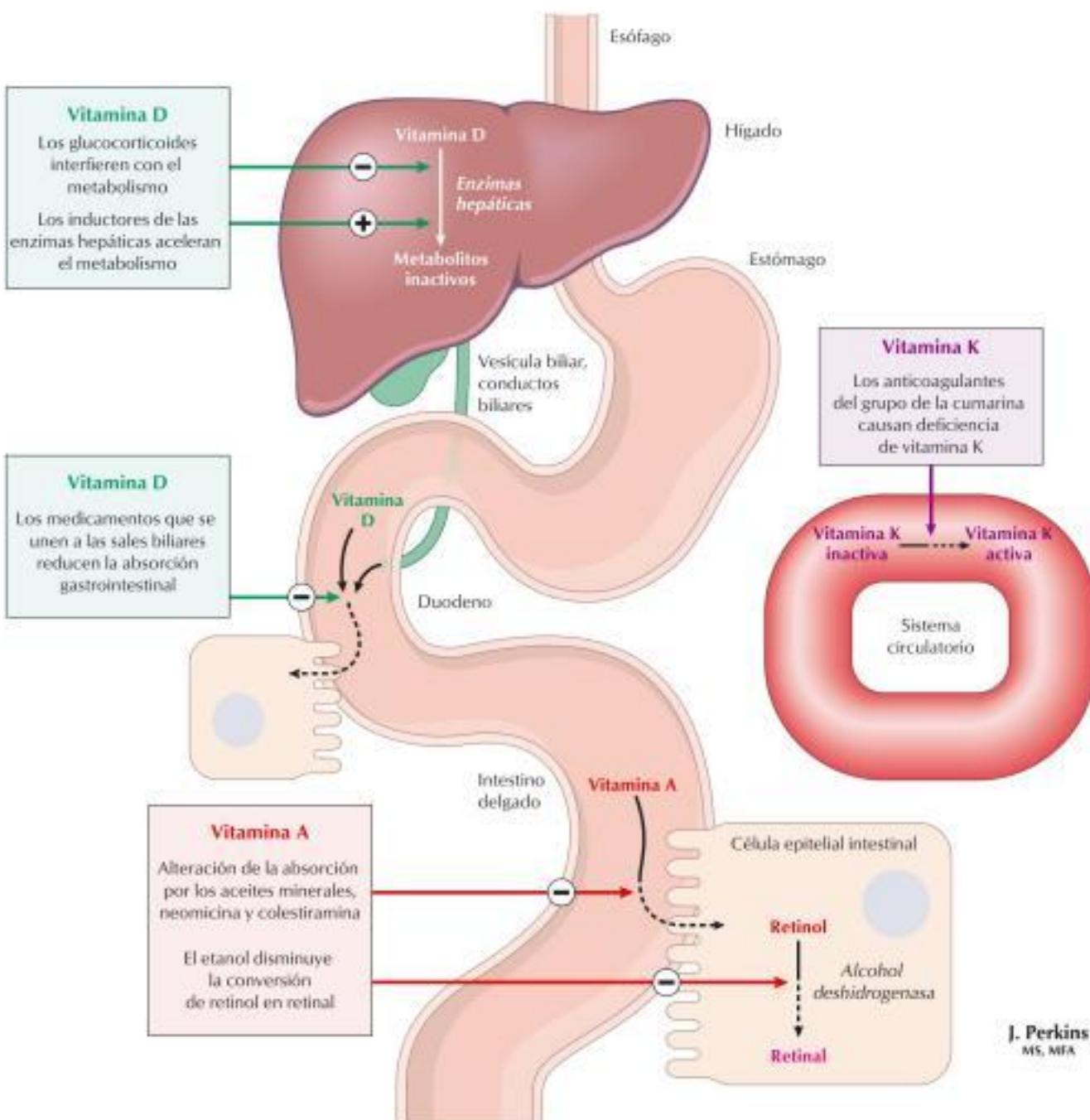


FIGURA 13-5 INTERACCIONES ENTRE LAS VITAMINAS LIPOSOLUBLES Y LOS FÁRMACOS

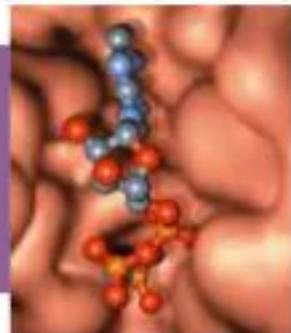
Vitamina A: debido a que las grasas de la dieta y la lipasa pancreática son necesarias para la absorción de la vitamina A en el intestino delgado (v. fig. 13-1), los elementos que modifican este proceso causan una alteración de dicha absorción, como el aceite mineral, la neomicina y la colestiramina. Debido a que el etanol compite con la vitamina A como sustrato de la alcohol deshidrogenasa, el consumo excesivo de etanol disminuye la conversión de retinol en retinal (lo que da lugar, p. ej., a ceguera nocturna).

Vitamina D: los fármacos y compuestos que se unen a las sales biliares reducen la absorción gastrointestinal de vitamina D; los glucocorticoides interfieren con el metabolismo hepático de esta vitamina, y los inductores de las enzimas hepáticas pueden acelerar la conversión de la vitamina D en sus metabolitos inactivos.

Vitamina K: los anticoagulantes del grupo de las cumarinas pueden causar una deficiencia de la vitamina D.

Hidden page

ALERGIA, ABUSO Y CUADROS DE INTOXICACIÓN O SOBREDOSIS POR MEDICAMENTOS O SUSTANCIAS



INTRODUCCIÓN

Las reacciones alérgicas a los fármacos constituyen un tipo de efecto medicamentoso adverso. Estas reacciones están mediadas por mecanismos inmunológicos humorales (en los que participan anticuerpos) o mediadas por células (p. ej., los linfocitos T), y pueden dar lugar a consecuencias a corto o largo plazo con afectación de un órgano específico o de todo el cuerpo, de una intensidad muy leve o potencialmente mortal. Las manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas a los medicamentos son variadas: anafilaxia (shock anafiláctico, es decir, un cuadro de modificaciones potencialmente mortales en la vasculatura [como vasodilatación y edema] y los bronquiolos [como broncoconstricción] que son congruentes con un shock); broncoespasmo; dermatitis; fiebre; granulocitopenia (disminución patológica del número de neutrófilos, eosinófilos y basófilos en la sangre); anemia hemolítica (reducción anómala del número de hematíes); hepatitis; síndrome de tipo lupus eritematoso; nefritis o neumonitis (inflamación pulmonar), trombocitopenia (disminución patológica en el número de las plaquetas), y vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos o linfáticos). Las reacciones alérgicas a los medicamentos se caracterizan típicamente por la necesidad de que haya habido una exposición previa al fármaco concreto o a algún otro de estructura química similar; por la inexistencia de un efecto relacionado con la dosis; por la aparición de manifestaciones clínicas similares con independencia del medicamento de que se trate (es decir, no relacionadas con los efectos terapéuticos o tóxicos del fármaco), y por la ausencia de respuesta a los antagonistas del receptor del fármaco.

El abuso de fármacos y sustancias es un problema multifactorial en el que participa una compleja combinación de elementos psicosociales. También se considera que la predisposición hereditaria desempeña una función en algunos casos. El abuso de medicamentos quizás se pueda definir de manera más sencilla como el uso no médico, inapropiado y continuado de un fármaco a pesar de que el paciente conoce sus consecuencias negativas tanto médicas como de otro tipo. En cierta medida, cualquier fármaco que induce un efecto psíquico detectable es susceptible de inducir cuadros de abuso en los pacientes. Por otra parte, se suele abusar de más de un medicamento. Por tanto, la lista de fármacos que causan este problema es abultada e incluye algunas sustancias consideradas básicamente potenciadoras del estado de ánimo o simplemente drogas (p. ej., esteroides anabolizantes, hongos, drogas de diseño, alucinógenos, productos inhalados, marihuana, nicotina). En este capítulo se abordan algunas de las clases principales de sustancias terapéuticas de abuso.

Los cuadros de intoxicación o sobredosis pueden ser accidentales (a consecuencia de errores médicos o cometidos por los pacientes en su domicilio) o intencionados (intentos de suicidio). Las sustancias implicadas son productos farmacéuticos (generalmente, analgésicos y preparados que no requieren receta), productos de limpieza, cosméticos y plantas o extractos de plantas. Los síntomas y la duración de los cuadros de toxicidad dependen de la sustancia, la cantidad y la zona de exposición. Los mecanismos pueden ser específicos (p. ej., reacciones mediadas por receptor) o inespecíficos (p. ej., necrosis tisular). En este capítulo se exponen los cuadros de toxicidad causados por fármacos seleccionados.

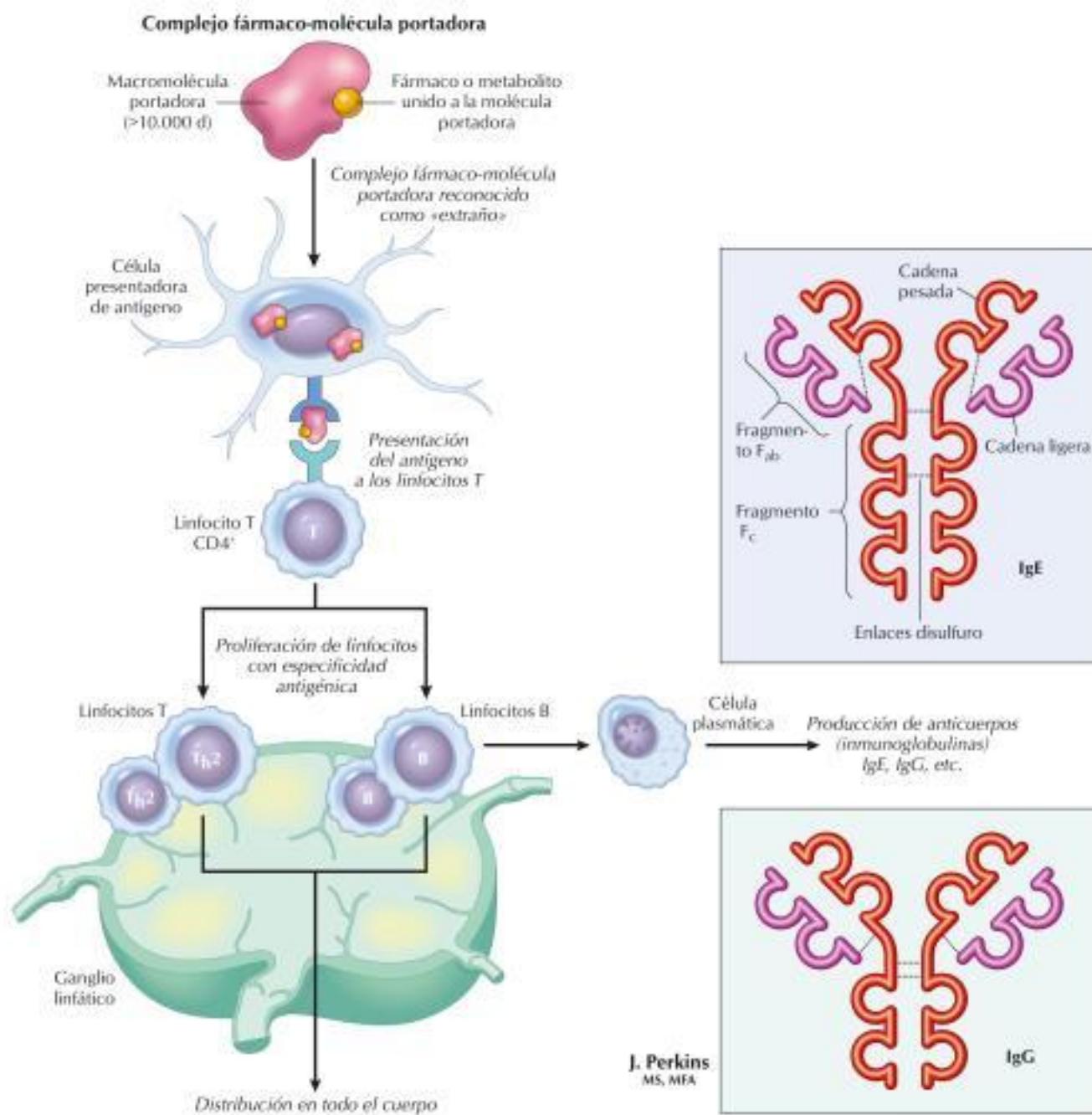


FIGURA 14-1 REACCIONES ALÉRGICAS A LOS FÁRMACOS

Sólo hay unos pocos fármacos con un tamaño molecular (>10.000 d) suficiente para inducir por sí mismos una reacción alérgica. La aparición de la respuesta inmunitaria tiene lugar con mayor frecuencia cuando una molécula de tamaño pequeño, un metabolito o un excipiente (sustancias inertes incluidas en las formulaciones de los medicamentos) se une de manera covalente a alguna macromolécula endógena de gran tamaño (molécula portadora), como una proteína, convirtiéndose así en un compuesto alergénico. El sistema inmunitario queda sensibilizado durante la exposición inicial, aunque en este momento no se produce la respuesta alérgica. Los linfocitos T y los linfocitos B productores de

anticuerpos con especificidad antigenica proliferan y permanecen en el tejido linfático (en forma de células de memoria), de manera que el proceso se mantiene clínicamente latente hasta que se produce una reexpozición al antígeno (complejo fármaco-molécula portadora). La respuesta a la reexpozición puede ser rápida e intensa, incluso cuando esta nueva exposición sólo tiene lugar con una dosis pequeña del medicamento. Se diferencian generalmente cuatro tipos de alergia medicamentosa: anafiláctica, citotóxica, vasculitis por inmunocomplejos y reacción mediada por células. El tratamiento conlleva generalmente la aplicación de medidas sintomáticas y de apoyo de las funciones vitales.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

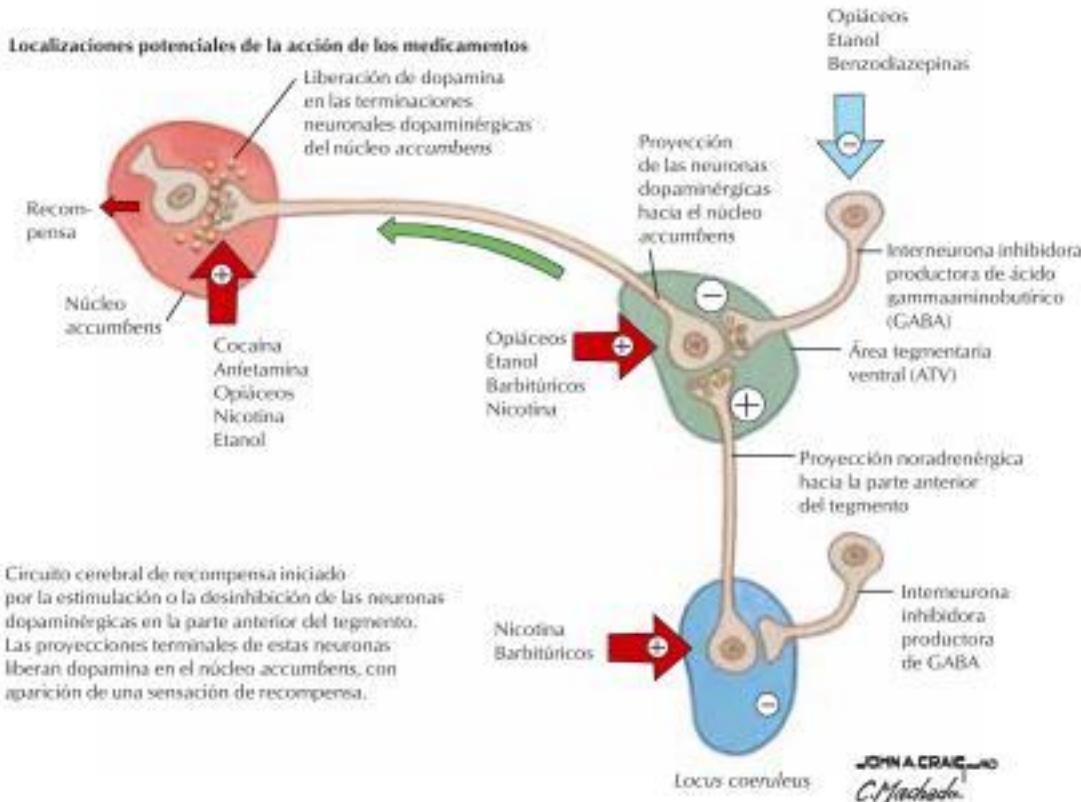
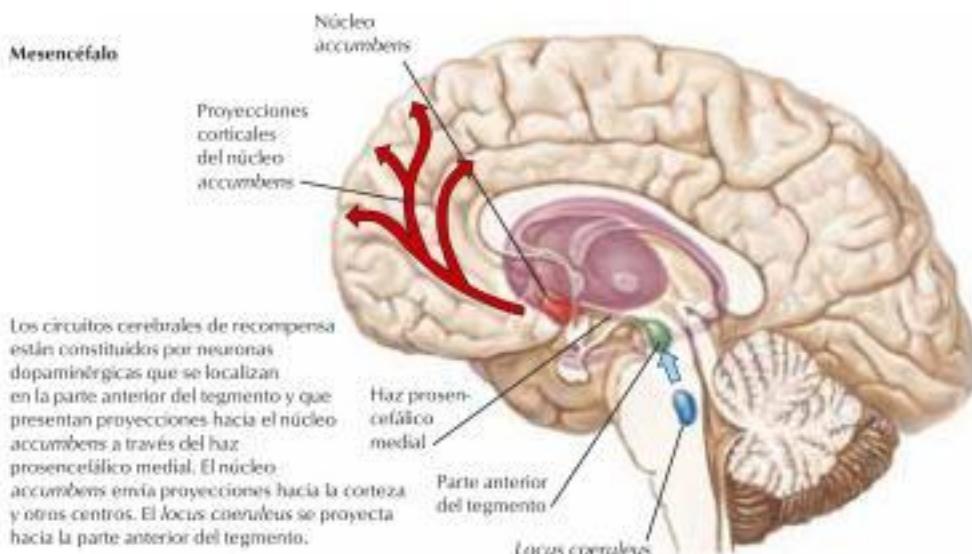


FIGURA 14-6. CIRCUITO CEREBRAL DE RECOMPENSA

El abuso de medicamentos y sustancias incluye dos componentes: psicosocial (p. ej., situación familiar, presión ejercida por los compañeros) y endógeno (p. ej., factores genéticos, niveles enzimáticos). Los mecanismos farmacológicos del abuso de medicamentos y sustancias implican la participación de los sistemas neurotransmisores del sistema nervioso central (SNC) que participan en los efectos terapéuticos de los medicamentos. En el cerebro existe una vía endógena de placer o recompensa que es importante para la motivación y el aprendizaje (la supervivencia), y se considera que en las situaciones de abuso de medicamentos y sustancias este sistema muestra una activación excesiva (por causas genéticas, consumo excesivo u otros factores). El circuito

cerebral de recompensa consiste en una serie de vías neuronales, localizaciones corticales y núcleos subcorticales localizados principalmente en la región límbica. Entre estas estructuras destacan las neuronas dopaminérgicas de la parte anterior del tegmento, que se proyectan hacia el núcleo accumbens y que después alcanzan la corteza y otros centros. También son importantes las neuronas que contienen norepinefrina, que se localizan en el locus coeruleus y que se proyectan hacia la parte anterior del tegmento. La estimulación o desinhibición de las neuronas dopaminérgicas de la parte anterior del tegmento puede ser un mecanismo frecuente en los cuadros de abuso de diferentes sustancias.

Hidden page



Fases de la abstinencia alcohólica

Horas transcurridas desde el consumo de alcohol	Fase 1	Fase 2	Fase 3
	24 36 48 (valor máximo)	(48-72)	(72-105)
Síntomas	Un cuadro de intensidad leve a moderada con ansiedad, temblor, náuseas, vómitos, sudoración, incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, alteraciones del sueño, alucinaciones, ideas delirantes, convulsiones	Un cuadro similar al de la fase 1, con síntomas agravados y con aparición de temblores intensos, agitación y alucinaciones	Psicosis orgánica aguda (delirio), confusión y desorientación con sintomatología vegetativa grave

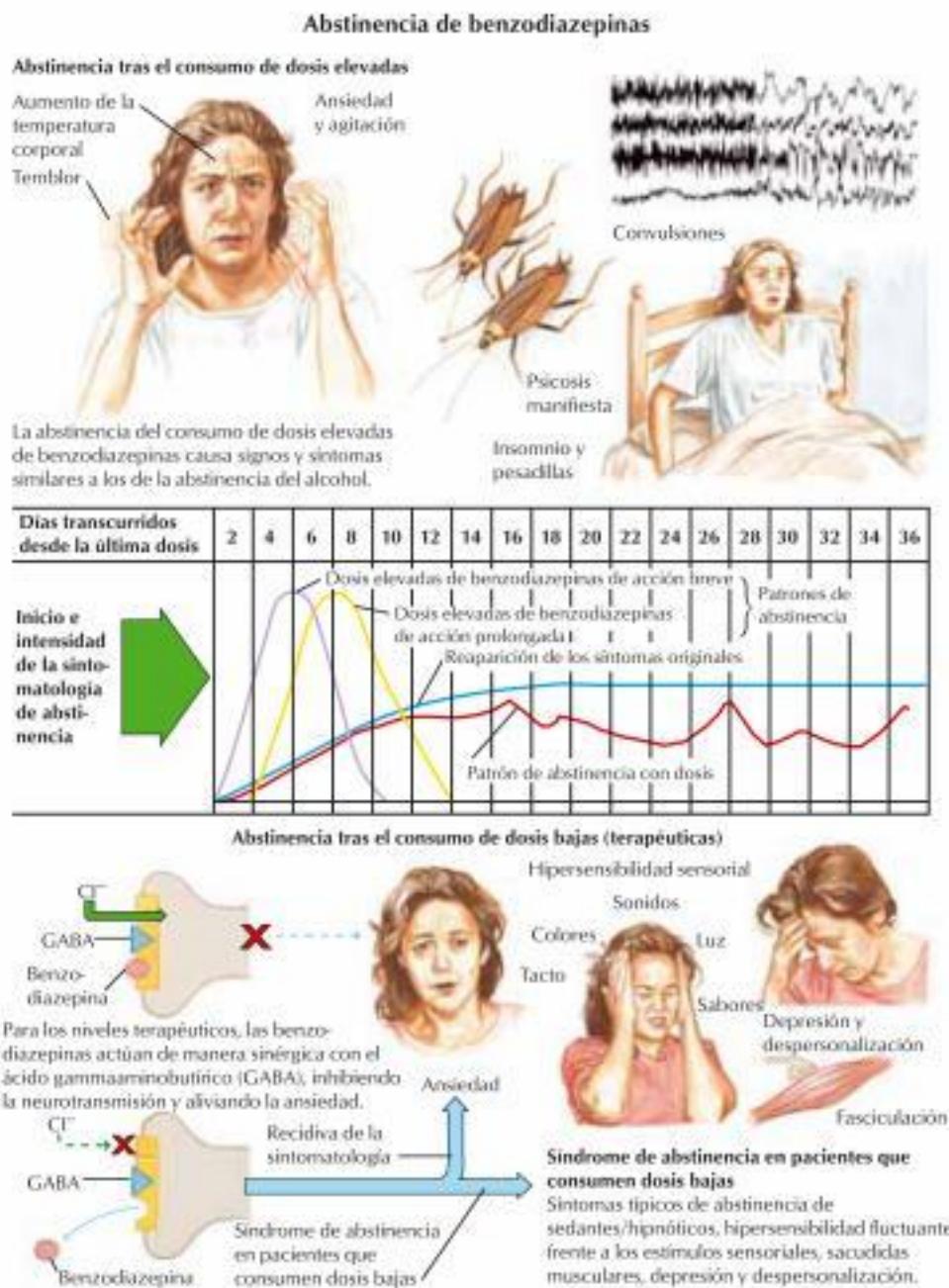
La fase 1 del síndrome de abstinencia suele resolverse de manera espontánea. Sólo en un pequeño porcentaje de casos evoluciona hacia las fases 2 y 3. El tratamiento rápido y adecuado impide la progresión del proceso.

FIGURA 14-8. ABUSO DE ETANOL: TRATAMIENTO

La interrupción súbita del consumo de etanol se acompaña de signos de excitación del SNC como *delirium tremens* y convulsiones potencialmente mortales. Anteriormente, el tratamiento farmacológico se limitaba a la administración de disulfiram, que inhibe la enzima aldehído deshidrogenasa. La acumulación de acetaldehído da lugar a una sensación muy desagradable cuando el paciente consume etanol, lo que representa un elemento disuasorio. La naltrexona y el acamprosato (en

Europa) son alternativas recientes. La naltrexona es un antagonista del receptor opioídeo que parece tener propiedades adicionales (quizás, independientes) con reducción de las posibilidades de recidiva, cuando se utiliza junto con el tratamiento psicosocial. El acamprosato parece incrementar la abstinencia a través de un efecto modulador del subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA) del receptor glutamato.

Hidden page



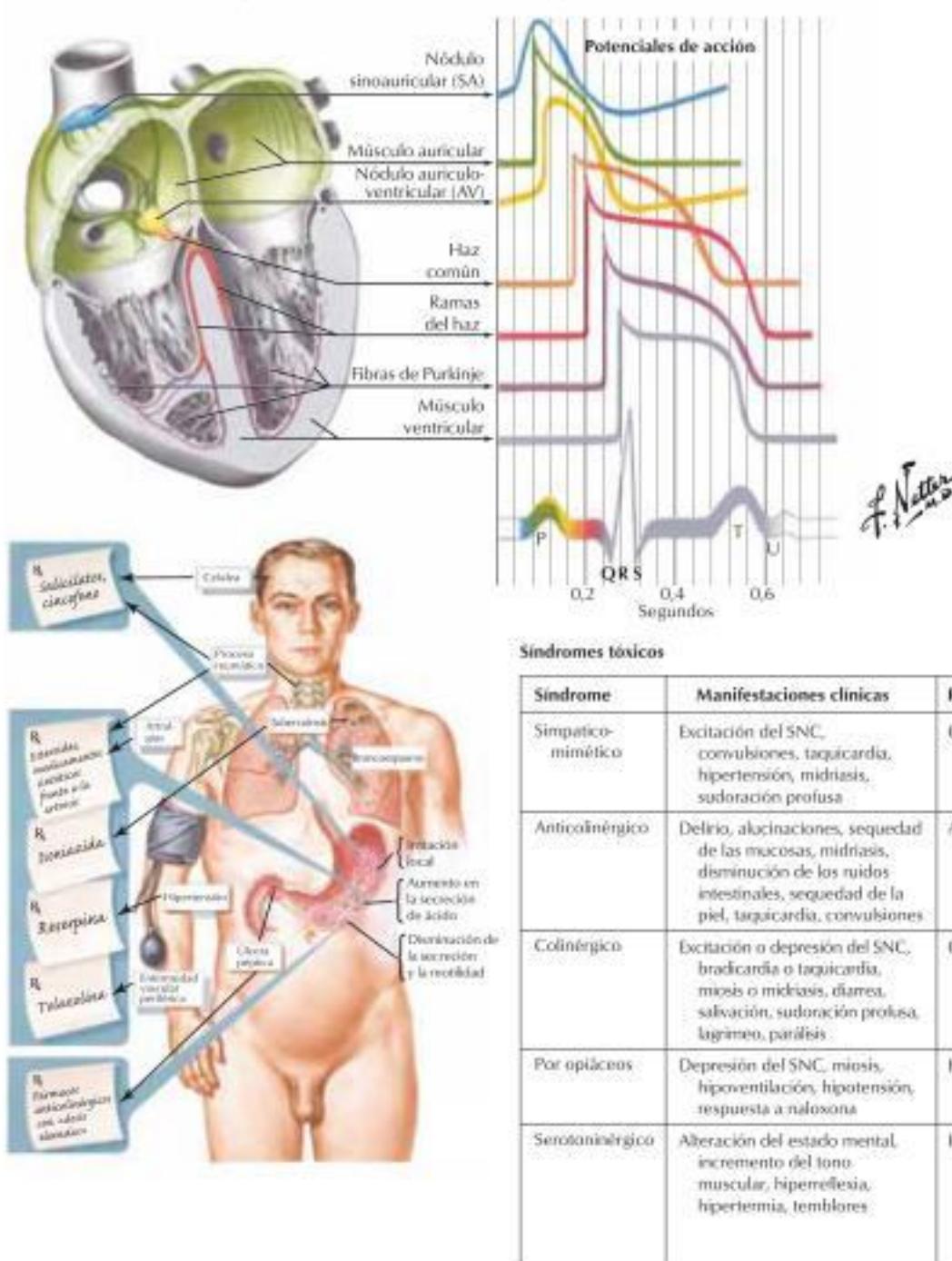
JOHN A. CRAIG, MD
C. Machado, MD

FIGURA 14-9 SÍNDROME DE ABSTINENCIA: OPIÁCEOS, BENZODIAZEPINAS Y BARBITÚRICOS (cont.)

cos, la interrupción súbita de su consumo puede causar la muerte del paciente. La abstinencia de los opiáceos induce síntomas de tipo catártico, diarrea (más que el estreñimiento causado por los opiáceos) y efectos mediados a través de los receptores adrenérgicos. La abstinencia de los opiáceos se puede aliviar mediante el uso de opiáceos de

sustitución (p. ej., metadona) o de agonistas del receptor α_2 -adrenérgico. La abstinencia de las benzodiazepinas suele ser leve cuando se han utilizado dosis terapéuticas (bajas), pero puede ser grave (p. ej., taquicardia) en los cuadros prolongados de abuso con consumo de dosis elevadas.

Fisiología del sistema de conducción especializado



Síndromes tóxicos

Síndrome	Manifestaciones clínicas	Productos tóxicos causantes
Simpatico-mímico	Excitación del SNC, convulsiones, taquicardia, hipertensión, midriasis, sudoración profusa	Cocaína, cafeína, teofilia, anfetaminas
Anticolinérgico	Delirio, alucinaciones, sequedad de las mucosas, midriasis, disminución de los ruidos intestinales, sequedad de la piel, taquicardia, convulsiones	Atropina, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, fenotiazinas
Colinérgico	Excitación o depresión del SNC, bradicardia o taquicardia, miosis o midriasis, diarrea, salivación, sudoración profusa, lagrimeo, parálisis	Organofosforados, pilocarpina, acetilcolina
Por opiáceos	Depresión del SNC, miosis, hipoventilación, hipotensión, respuesta a naloxona	Heroína, cocaína, pimposíeno, pentazocina, oxiconodona
Serotoninérgico	Alteración del estado mental, incremento del tono muscular, hiperreflexia, hipertensión, temblores	Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) + inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); IMAO + peptida; ISRS + antidepresivos tricíclicos; sobredosis de ISRS

FIGURA 14-10 FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS

La sobredosis accidental o intencionada de simpaticomiméticos causa síntomas que imitan de manera exagerada la activación de la subdivisión simpática del sistema nervioso autónomo (SNA). Así, los efectos más habituales de la sobredosis moderada con estos medicamentos son midriasis, sudoración profusa, taquicardia e hipertensión; la excitación del SNC y las convulsiones son consecuencias habituales de la sobredosis intensa. El sistema nervioso simpático puede presentar una estimulación excesiva por sustancias que actúan directamente a través de su unión a los receptores adrenérgicos (p. ej., agonistas de

los receptores α o β -adrenérgicos) o por sustancias que actúan de manera indirecta incrementando la liberación de noradrenalina (p. ej., anfetaminas), inhibiendo la recaptación de noradrenalina (p. ej., cocaína) o inhibiendo el metabolismo de los segundos mensajeros asociados al receptor adrenérgico (p. ej., inhibición de la fosfodiesterasa por la administración de dosis elevadas de xantinas como cafeína y teofilia). El tratamiento de los efectos causados por la sobredosis de estas sustancias conlleva característicamente la aplicación de medidas de apoyo.

Hidden page

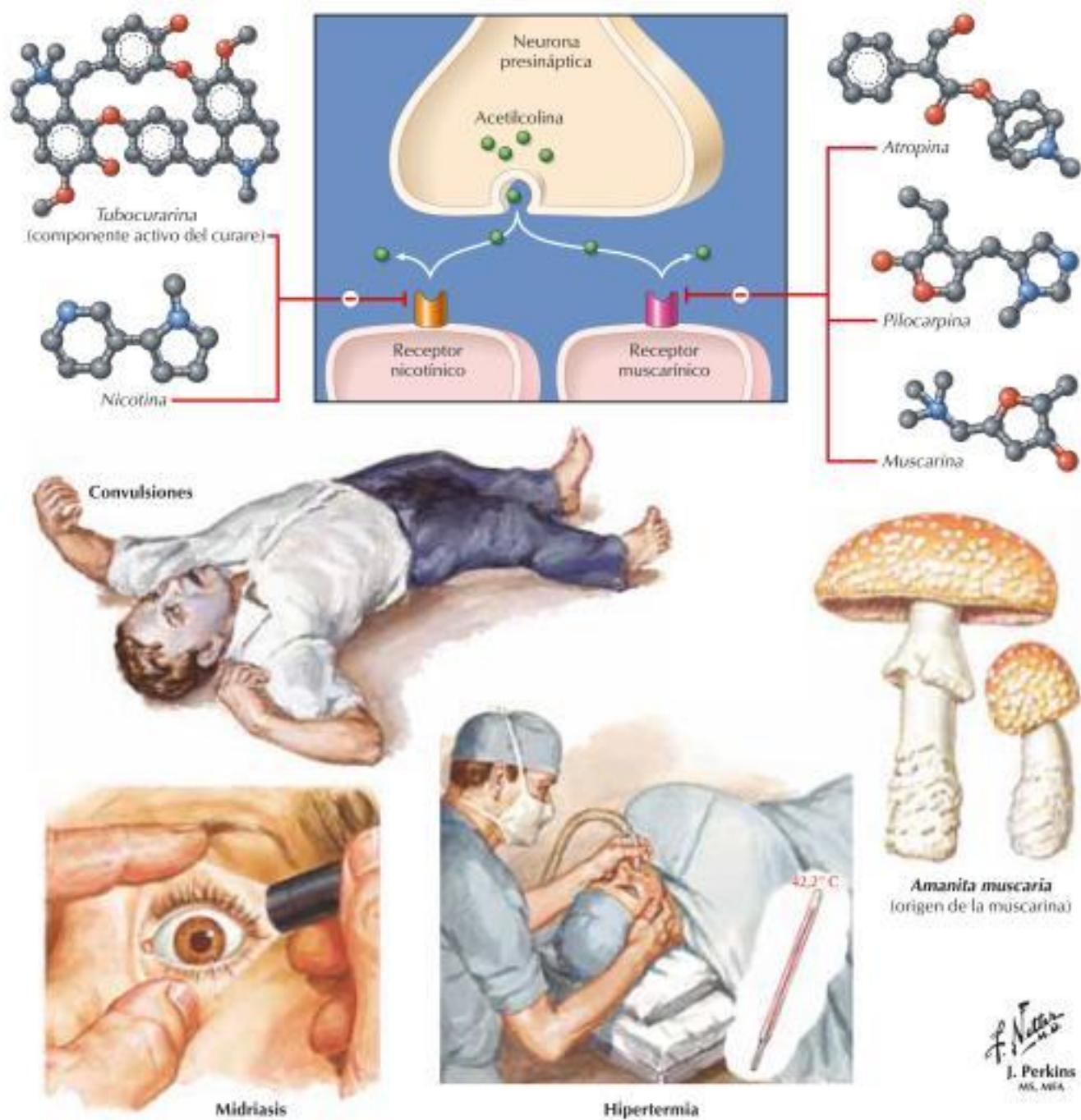
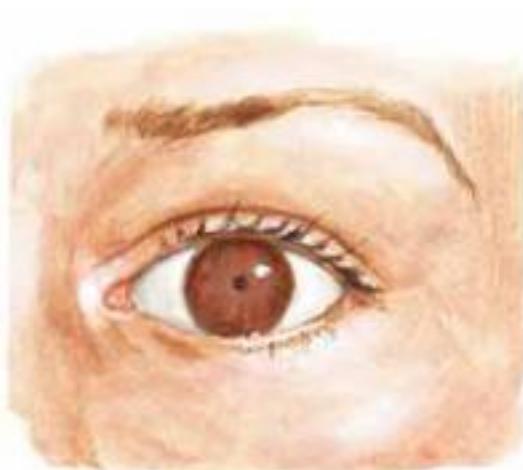


FIGURA 14-12 SUSTANCIAS ANTICOLINÉRGICAS

La sobredosis accidental o intencionada de sustancias anticolinérgicas causa efectos adversos que se deben al bloqueo de los receptores colinérgicos nicotínicos pertenecientes al SNS y localizados en el músculo esquelético (p. ej., los efectos del curare) y en las sinapsis de las neuronas preganglionares del SNA (p. ej., los efectos de la nicotina), así como al bloqueo de los receptores muscarínicos colinérgicos localizados en el músculo liso, el miocardio y las glándulas inervadas por el

SNA (p. ej., los efectos de atropina y pilocarpina). Los síntomas de sobredosis consisten en parálisis de los músculos esqueléticos, midriasis, taquicardia, disminución de la actividad intestinal, sequedad de las mucosas y de la piel, delirio, alucinaciones y convulsiones. El tratamiento de los efectos causados por la sobredosis de estas sustancias implica habitualmente el uso de medidas de apoyo (especialmente del sistema respiratorio) y de otros tipos (frente a los signos vegetativos).

Hidden page

**Miosis (pupilas puntiformes)**

Se observa en la intoxicación por morfina y por derivados de la morfina, algunos tipos de setas, inhibidores de la acetilcolinesterasa, parasimpaticomiméticos, nicotina, hidrato de cloreal, simpaticolíticos y algunos otros compuestos.



La parálisis periódica se suele asociar a hipopotasemia, pero también puede aparecer con hiperpotasemia y con concentraciones séricas de potasio normales. El hipertiroidismo también se puede asociar a la parálisis periódica hipopotasémica.

FIGURA 14-14. OPIÁCEOS

La sobredosis accidental o intencionada de agonistas de los opiáceos, como morfina, codeína u oxicodeona, da lugar a una estimulación excesiva de los receptores opiáceos localizados en el SNC y en la periferia. La sobredosis con estas sustancias se caracteriza por miosis, estreñimiento, hipotermia, hipotensión, edema pulmonar y, posiblemente, depresión respiratoria potencialmente mortal, entre otros signos. También pueden aparecer convulsiones. Los metabolitos de estas sustancias pueden dar lugar a una toxicidad adicional (p. ej., excitabilidad neuro-

muscular por norpetidina y depresión miocárdica por norpropoxifeno). Todos los efectos producidos por la activación excesiva del receptor opiáceo son revertidos por la administración de un antagonista del receptor opiáceo, como la naloxona. Pueden ser necesarias dosis múltiples de un antagonista si la semivida es inferior a la del agonista. Pueden ser necesarias dosis elevadas de un antagonista frente al propoxifeno (y la reversión del efecto tóxico todavía puede ser incompleta).

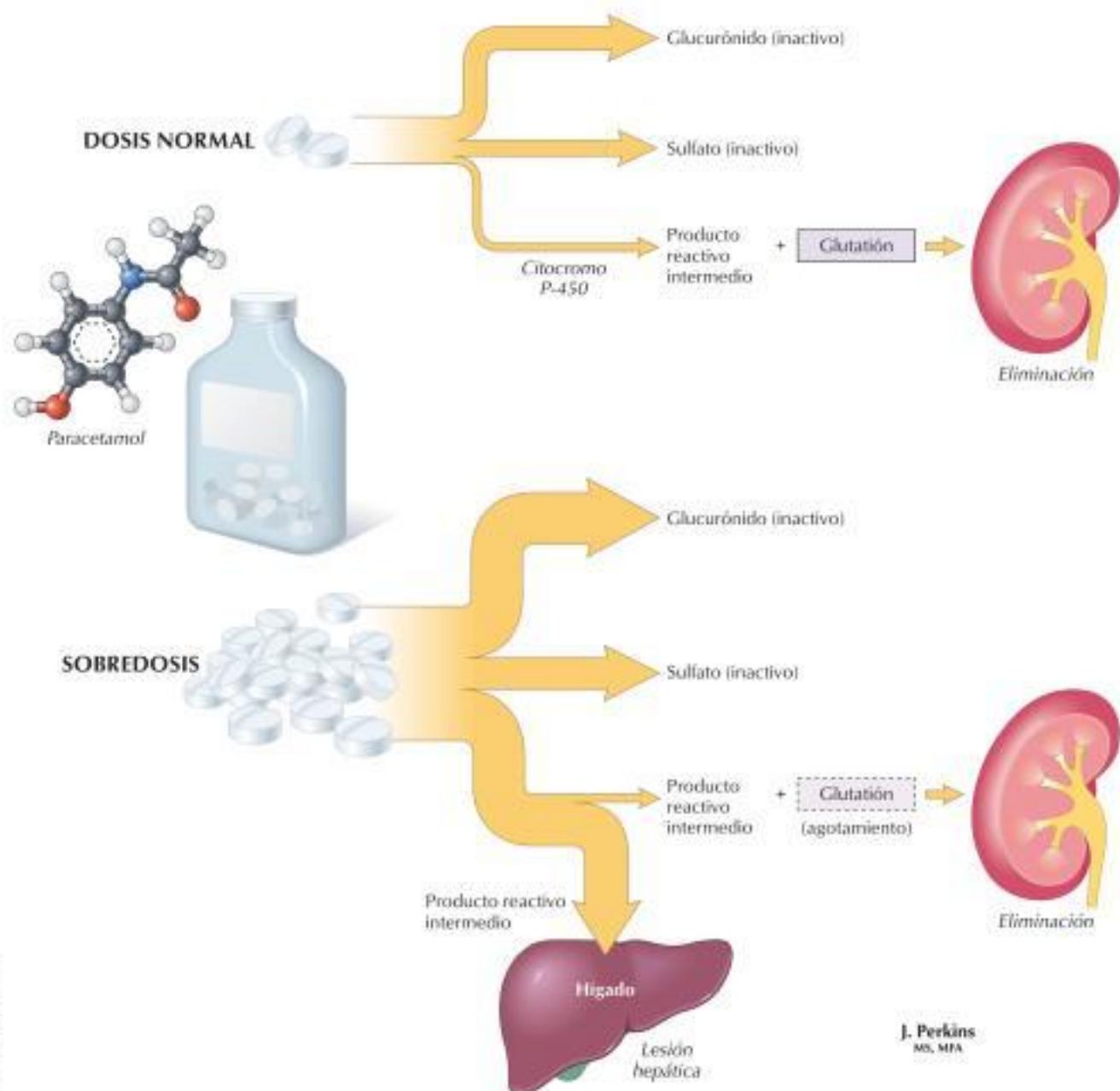
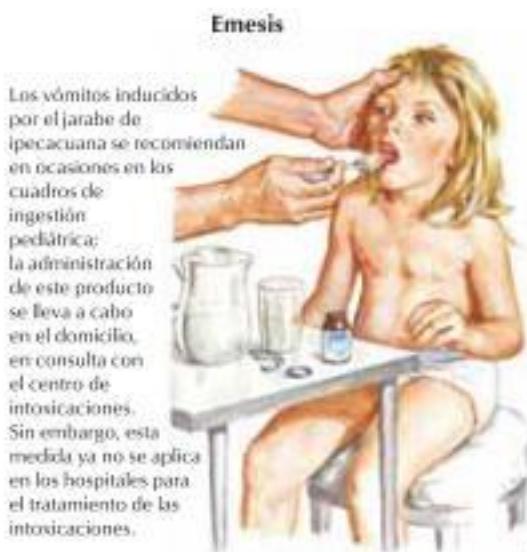


FIGURA 14-15 PRODUCTOS QUE NO REQUIEREN RECETA

Muchos productos comercializados inducen actividad farmacológica y se pueden obtener sin receta. Algunos de ellos contienen uno o varios ingredientes, como antihistamínicos, descongestionantes, analgésicos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol). Estas sustancias, así como las vitaminas, los suplementos y los productos de herbolario, pueden causar toxicidad cuando se consumen con dosis excesivas o cuando se toman en combinación (son demasiado numerosos como para citarlos todos). Un caso de sobredosis que pone de manifiesto un fundamento farmacológico importante es el correspon-

diente al paracetamol. Es uno de los medicamentos más seguros cuando se consume a las dosis terapéuticas debido a que tanto este producto como sus metabolitos intermedios potencialmente tóxicos se metabolizan rápidamente a través de la vía dependiente del glutatión, y después se eliminan. Sin embargo, en los cuadros de sobredosis el agotamiento de glutatión permite la acumulación de los metabolitos reactivos que causan lesión hepática. La administración temprana de un sustituto del glutatión constituye un antídoto adecuado.



Tóxicos frente a los que existen antidotos específicos

Tóxico	Antidoto
Paracetamol	N-acetilcisteína
Antagonistas β	Glucagón por vía i.v.
Antagonistas del calcio	Calcio y glucagón por vía i.v.
Inhibidores de la colinesterasa	Atropina, pralidoxima
Cianuro	Kit de cianuro
Antidepresivos tricíclicos	Bicarbonato sódico
Monóxido de carbono	Oxígeno
Digital	Digibind®
Etilenglicol	Metanol, 4-metilpirazol
Fluoruro	Calcio y magnesio por vía i.v.
Hipoglucemiantes	Glucosa por vía i.v.
Isoniazida	Piridoxina por vía i.v.
Hierro	Deferoxamina
Metanol	Etanol, 4-metilpirazol
Sustancias productoras de metahemoglobina	Azul de metileno por vía i.v.
Opiáceos	Naloxona, naltrexona
Salicilatos	Bicarbonato sódico

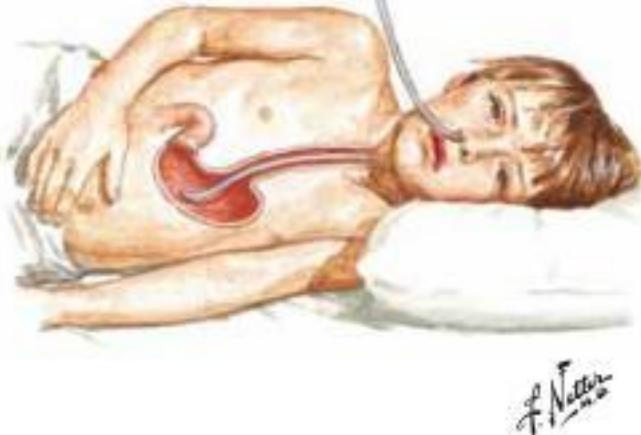


FIGURA 14-16. TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN Y LA SOBREDOSIS

Sólo existen antidotos específicos frente a un número limitado de sustancias. Sin embargo, la mayor parte de los cuadros de sobredosis o intoxicación se pueden tratar adecuadamente mediante una combinación de sustancias (p. ej., un antagonista del receptor de los opiáceos) y con aplicación de medidas de soporte, prestando una atención especial a la función de los órganos vitales, la respiración, la circulación, las arritmias cardíacas, las convulsiones y la alteración del

nivel de conocimiento. También se pueden obtener buenos resultados mediante la descontaminación superficial y (en algunas situaciones concretas) con el uso de inductores del vómito o el lavado gástrico. La diuresis forzada no ha demostrado ser eficaz, pero la alcalinización de la orina puede retrasar la absorción gástrica de las sustancias débilmente ácidas e incrementar su eliminación con la orina (p. ej., salicilatos y barbitúricos).

Hidden page

Hidden page

- Atropina (cont.)
como antagonista de receptor, 11
sobre dosis, 394
- Auerbach, plexo, 170
- Auricula
derecha, 94
izquierda, 94
- Azitromicina, 316
- Azoles, 324, 326
- Aztreonam, 311
- B**
- Baclofeno, 84
- Bacteroides fragilis, 305, 310, 317
- Barbitúricos
abstinencia, 390-391
hemodialisis y, 296
sobre dosis, pupilas, 50
- Barreras, 29
- Barro biliar, 195
- Basófilos, 209
- Beclometasona, 224, 225, 226
- Bencilpenicilina, 303
- Benzodiazepinas, 84
abstinencia, 390-391
como anestésicos, 87
mediación del vómito, 204
metabolismo, 66
- Beriberi (deficiencia de tiamina), 375
- Beta-lactamasas
inhibidores, 306
penicilinas resistentes, 307
- Bicalutamida, 358
- Bicarbonato, reabsorción, 279
- Bifosfonatos, 261
- Biguanidas, 159, 162
- Bilirrubina, 198
análisis, 198
- Bilis
digestión de las grasas y, 180, 197
función, 197
secreción hepática, 197
- Bioequivalencia, 26
- Biopsia, diagnóstico de la infección por *H. pylori* y, 189
- Biotransformación, 26, 30
- Bismuto, compuestos
infección por *H. pylori*, 189
úlcera péptica, 190
- Blastomicosis, 325
norteamericana, 325
- Blastomyces dermatitidis, 325, 326
- Bloqueadores (antagonistas)
de la desgranulación de las células
cebadas, 214, 216
neuromusculares, 44
- Bloqueo beta-adrenérgico, asma y, 211, 214
- Bocio, difuso, 144
- Bomba de captación de aminas,
inactivación de la noradrenalina y, 100
- Bortezomib, 363
- Bradicardia sinusal, 113
- Brinzolamida, 286
- Broncoconstricción, 213, 223
- Broncodilatadores
asma, 214, 217, 221, 222
EPOC, 237
- Bronquios, 235
- Bronquitis
aguda, 205
crónica, 205, 207, 231, 235
- Budesonida, 224, 226
- Bumetanida, 289
- Buspirona, 73
- C**
- Cabello, perdida, 367
- Cafeína
acción, 218
efectos adversos, 219
- Calcio
antagonistas, 107
como prevención de osteoporosis, 261
salida, 261
y liberación de noradrenalina, 99
- Calcitonina, 261
- Cálculos
biliares
características patológicas, 195
patogenia y tratamiento, 196
renales, 294
tracto urinario, 294
urinarios, 294
- Canales
de sodio, sensible al voltaje, 86
iónicos sensibles a ligando, 16
- Cándida
albicans, 324, 325
género, 326
neoformans, 326
- Candidiasis, diseminada, 325
- Capacidad de difusión en el enfisema, 233
- Capecitabina, 344
- Captopril, 121
- Carbamazepina, 69
- Carbapenems, 310
- Carbenicilina, 305
- Carbidopa, 78
- Carboplatino, 351
- Carboxipeptidasa, pancreática, 179
- Carmustina, 350
- Caspofungina, 324, 326
- Catecolaminas
actividad en la función cardíaca, 96
bomba de captación, 98
liberación vesicular y, 99
receptores adrenérgicos, 9
en el corazón y el árbol bronquial y, 220, 222
síntesis y almacenamiento, 98
- Cavidad abdominal, acumulación de líquido, 200-201
- CCK. V. Colecistocinina
- CDR (curva dosis-respuesta), 21
- Cefalea en brotes
AOC y, 250
THS y, 264
- Cefalosporinas, 309
- Celecoxib, 90
- Células
epiteliales, función hepática y, 197
panetales, regulación de la secreción de ácido gástrico, 176
- Cerebro
efecto
de corticoides, 226
de metikantinas, 219
estructuras, correlaciones funcionales y visualización, 60
homeostasis volumétrica y, 283-284
- Chlamydia, infecciones por, 240, 314, 316
- Ciclo
celular, 338
menstrual, 248
- Ciclofosfamida, 349
- Ciclooxigenasa
1, inhibidores, 90
2, inhibidores, 90
enfermedad por refljo gastroesofágico, 192
- Cigomicetos, 324
- Cipionato, 270
- Ciprofloxacino, 318, 319-320
- Círculo de recompensa cerebral, 387
- Circulación cardíaca, insuficiencia cardíaca y, 109
- Cirrosis
hepática, 199
septal, 199
- Cisplatino, 351
- Cistitis, 311
- Citarabina, 345
- Citocinas, 209, 213
- Citocromo P-450, enzimas, 31
- Citomegalovirus, infección, 329
neumonía, 330
- Citrobacter, género, 305, 311
- Cl⁻. V. Cloruro, transporte
- Claritromicina, 316
- Clindamicina, 317
- Clomifeno, 245, 268
- Clomipramina, 73
- Clonazepam
crisis convulsivas de ausencia, 70
trastorno obsesivo-compulsivo, 73
- Clonidina, 124
- Clormetina, 348
- Clorotiazida, 280, 287
- Clorpromazina, 74
- Clorpropamida, 159, 162
- Cloruro, transporte, 278
compuestos organomercuriales y, 285
- Cloxacilina, 307

Hidden page

Hidden page

ÍNDICE ALFABÉTICO

- Estrógenos (cont.)
crema, 263
hipogonadismo femenino, 270
incontinencia urinaria, 293
ménopausia, 258
modificaciones durante la menopausia, 258
osteoporosis y, 261
regulación, 247
riesgos cardiovasculares y neurológicos, 265
- Estrona, THS, 262
- Etanol, abuso
abstinencia y, 389
efecto sobre los órganos, 388
tratamiento, 389
- Éter metil-terti-butilico, 196
- Etil estradiol, 253, 263
- Etosuximida, crisis convulsivas de ausencia, 70
- Excitabilidad nerviosa, 37
- Excreción
de K⁺, 280
de los medicamentos.
V. Medicamentos, eliminación
- Exerestano, 356
- Exhalación, 205, 206
- Exoftalmos, 144
- Expectorantes, 237
- F**
- Factores psicosociales, síndrome del intestino irritable, 186
- Famciclovir, 329
- Faringoamigdalitis estreptocócica, 309
- Farmacología, definición, 1
- Farmacocinética, 26-33
definición, 1
- Farmacodinámica, 8-25
definición, 1
- Farmacognosia, definición, 1
- Farmacología, definición, 1
- Farmacorresistente, 304
- Fármacos
antimotilidad, 182
citotóxicos, enfermedad pulmonar restrictiva, 238
- Fase maníaca, trastorno bipolar, 73
- Fecundación, ciclo menstrual y, 248
- Fenelzina, 72
- Fenilalquilaminas, 107
- Fenilefrina, 46
- Fenilpropanolamina, incontinencia urinaria, 293
- Fenitoína, crisis convulsivas parciales, 69
- Fenobarbital, 87
hiperbilirrubinemia, 198
- Fenoltaleína, 184
- Fenoximetilpenicilina, 303
- Fentanilo, 89
- Feocromocitoma, 126
hipertensión inducida por, 126
- Fibrilación, 114
auricular, 114
ventricular, 114
- Fibrosis quística, infección por *P. aeruginosa*, 319
- Fisostigmina, 50
- Flucitosina, 326
- Fluconazol, 326
- Fludarabina, 345
- Flujo sanguíneo, función cardiovascular y, 94. V. también Circulación cardiaca
factores que influyen, 95
- Flumazenil, 11
- Flunisolida, 224, 226
- 5-Fluorouracilo, 343
- Fluoruro, prevención de la osteoporosis, 261
- Fluoxetina, 72
- Flutamida, 358
- Flúter auricular, 114
- Fluticasona, 225
- Fluvastatina, 102
- Folato, análogos, 341
- Formoterol, 222
- Fosfato sódico de celulosa, 294
- Frank-Starling, efecto, 95
- Friedlander, neumonía por el bacilo de, 243, 311
- FSH. V. Hormona estimulante del folículo ovárico
- Función
cardíaca
catecolaminas, 96
regulación, 97
- hepática, pruebas, 143
- Eurosemida, 289
y excreción de K⁺, 280
- Fusarium*, género, 326
- G**
- GABA_A complejo receptor, 64
- GABA_A/GABA_B agonistas receptores, 84
- Ganciclovir, 330
- Ganglios basales, 75-76
- Gasto cardíaco, 95
- Gastrina, 175
defecación y, 178
secreción
de ácido gástrico y, 176
pancreática y, 177
- Gastritis, 188
- Gefitinib, 362
- Gemcitabina, 346
- GHRH (hormona liberadora de hormona del crecimiento), 130-131
- Giardia, género, 187
- Giardiasis, 187
- Gilbert, síndrome, 198
- GIIP (péptido inhibidor gástrico), 175
- Glándula
paratiroides, 135
suprarrenal, homeostasis volumétrica y, 283-284
- Glaucoma, 48
- Glibenclamida, 159, 162
- Glicerol, 290
- Glipizida, 159, 162
- Glomérulos, 275
yuxtamedulares y corticales, 273
- Glucagón, 155
- Glucocorticoides, 148
exceso, mecanismos de la hipertensión y, 127
trastornos de la piel, 365
- vía, efectos de
ketoconazol, 151
metirapona, 152
- Gluconeogénesis, 157
- Glucosa, secreción de insulina y, 156
- Glucuronil transferasa, deficiencia, 198
- GnRH, V. Hormona liberadora de gonadotropinas
- Gonadotropinas, 246-247
en la menopausia, 258
- Goserelina, 257, 357
- Gradiente osmótico, 278, 290
- Grasas
absorción, 180
digestión, 180
- Graves, enfermedad, 140
- Gripe, neumonía por, 242
- H**
- H⁺, secreción, por la nefrona, 279
- Habones, 372
- Haemophilus influenzae*, 304, 311, 316
- Haloperidol, 74
antagonista del receptor, 11
trastorno obsesivo-compulsivo, 73
- Hashimoto, tiroiditis de, 137
- HCO₃⁻ (bicarbonato), reabsorción, 279
- HDL (ipoproteínas de alta densidad), 101
- Heces
ablandadores, 184
formación, 183
- Helicobacter pylori*, infección por, 169, 314
diagnóstico y tratamiento, 189
etiología y patogenia, 188
- Hemocromatosis, 199
- Hemodiálisis, insuficiencia renal y, 295-296
- Hemorragia, uterina, THS y, 264
- Henle, asa de, 273, 277, 285, 287
- Hepatitis vírica, cirrosis hepática y, 199
- Hepatopatía, ascitis y, 200
- Hernia hiatal, deslizamiento esofágico, 192
- Hg²⁺, disociación, 285
- Hidrocortisona, 149
- Hidrógeno, secreción por la nefrona, 279
- Hidroxicarbamida, 347

- Hígado
cirrosis, 199
efecto de
corticoides, 226
deficiencia de insulina, 157
metilxantinas, 219
fisiología y patología, 197-198
función, 197
producción y excreción de bilirrubina, 198
- Hilio, 272
- Hiperbilirrubinemia, 198
- Hipercolesterolemia
causas, 101
control mediante la alimentación, 102
tratamiento farmacológico, 102
- Hiper cortisolismo. V. Cushing, síndrome
- Hiperglucemia, y tratamiento de diabetes mellitus, 160
- Hipersensibilidad
inmediata (tipo I), 208
- Hipertensión, 119-127
causas, 119
criterios diagnósticos, 118
«de la bata blanca», 125
en el anciano, 125
en el síndrome de Cushing, 127
inducida por feocromocitoma, 126
mineralocorticoïdes, 127
panorámica general, 118
riñones y, 120
«seudohipertensión», 125
tratamiento, 120-124
- Hipertermia, sobredosis de anticolinérgicos, 394
- Hipertiroidismo, 146
tirotoxicosis, 129
causas, 140
tratamiento, 141
- Hipofísis
menopausia, 258
trastornos que afectan a, 130-134
y hormonas tiroideas, 136
- Hipoglucemia, 161
- Hipogonadismo, 132, 269
tratamiento, 270
- Hipopituitarismo, 129, 132
- Hipotálamo
trastornos que influyen en, 130-134
y hormonas tiroideas, 136
- Hipotensión postural, 125
- Hipotiroidismo, 129, 132, 137
tratamiento, 138
- Hirschsprung, enfermedad, 178
- Histamina, y
antagonistas del receptor H₂, 169
secreción de ácido gástrico, 176
- Histoplasma*
capsulatum, 325, 326
género, 326
- Histoplasmosis, 325
- Hombres
hipogonadismo, 269, 270
- sistema reproductor, 246
- Homeostasis
ósea, disminución de estrógenos y, 261
volumétrica, riñones y, 283-284
- Hongos patógenos
causa de neumonía, 240
panorámica general, 297
- Hormona
antidiurética, 271, 281
aparato digestivo, 175
del crecimiento, 130-131
deficiencia, 132, 133
exceso, 134
esteroideas, 337
estimulante del folículo ovárico, 246-247
anticonceptivos orales de combinación y, 249
antiestrógenos y, 268
ciclo menstrual, 248
deficiencia, 132
hipofisaria
deficiencia, grave, adenohipofisis, 133
regulación, 130-131
hipotalámicas, regulación, 130-131
liberadora
de corticotropina, 130-131
regulación, 147
de gonadotropinas, 130-131, 246, 247
análogos, 357
antiestrógenos y, 268
ciclo menstrual, 248
endometriosis, 257
menopausia, 259
de hormona del crecimiento, 130-131
luteinizante, 130-131, 246, 247
anticonceptivos orales de combinación y, 249
antiestrógenos y, 268
ciclo menstrual, 248
deficiencia, 132
paratiroidea, secreción, 261
sexuales
panorámica general, 245
sistema reproductor y, 246
suprarrenales, 147
tiroideas, 134
síntesis, liberación y regulación, 136
tratamientos con, 355-358
- Hueso, corticoides y, 226
- Huntington, enfermedad, 79
- Huso muscular, tóxicos, 337
- I
- IBP. V. Inhibidores de la bomba de protones
- Ibrutinomab tiuxetán, 360
- Ibuprofeno, 90
- Ictericia, 198
nuclear cerebral, 198
- Ideas delirantes, 74
- Hosfamida, 349
- IMAQ. V. Monoamino oxidasa, inhibidores
- Imatinib mesilato, 361
- Imigrenem-cilastatina, 310
- Imipramina, 72
- Incontinencia urinaria, 293
- Índice terapéutico, 22
- Indometacina, 182
- Infarto miocárdico
agudo, tratamiento, 110
efectos de la coagulación y, 251
THS y, 264
- Infecciones
bacterianas
antibióticos, 298-322
diarrea y, 181
fúngicas
amphotericina B, 325
antifúngicos y, 324-326
características y tratamiento, 324
víricas
características, 327
y fármacos antiviricos, 327-331
- Infertilidad, 245, 268
- Inflamación, diarrea y, 181
- Inhalación, 205-206
dosificación, 207
anestesia general, 88
corticoides, 225
- Inhalador con dosis predeterminada, 225
- Inhibidores
de la bomba de protones, 169
enfermedad por refluo gastroesofágico, 192
infección por *H. pylori*, 189
de la recaptación, 91
de la transcriptasa inversa
no nucleósidos, 333
nucleósidos, 333
selectivos de la recaptación de serotonina, 71-72
trastorno obsesivo-compulsivo, 73
- Inmunocomplejos, reacciones, alergia medicamentosa, 385
- Inmunodepresores, enfermedad pulmonar restrictiva, 238
enfisema, 233
- Inspiración, 205, 206
- Insuficiencia
cardíaca, 109-112
congestiva, cirrosis hepática y, 199
factores de riesgo, 109
panorámica general, 109
tratamiento, 110, 111
- renal, 295-296
suprarrenal, 132
aguda, 149
primaria crónica (enfermedad de Addison), 154

Hidden page

Hidden page

Hidden page

- Raloxifeno, 267
prevención de la osteoporosis, 245, 261
- RAPG (receptores acoplados a proteínas G), 17
- REA (relación estructura-actividad), 12
- Reabsorción
iones, 278, 279
ultrafiltrado glomerular, 278
- Reacciones
agudas, alergia medicamentosa, 383
alérgicas, 208
asma, 216
medicamentos, 382-386
panorámica general, 381
tipo
I (aguda, anafiláctica), 383
II (citotóxica, autoinmunitaria), 384
III (inmunocomplejos, enfermedad del suero, Arthus), 385
IV (mediada por células, hipersensibilidad retardada, dermatitis por contacto), 386
- anafilácticas, medicamentos, 383
autoinmunitarias, alergia
medicamentosa, 384
citotóxicas, medicamentos, 384
de furia, 46
hipersensibilidad, 383
retardada, a los medicamentos, 386
mediadas por células, alergia
medicamentosa, 386
tipo enfermedad del suero, alergia
medicamentosa, 385
- Receptores
acoplados a proteínas G, 17
adrenérgicos, 53
benzodiazepínicos, 66
catecolamínicos (receptores adrenérgicos), 9
colinérgicos, 49
nicotínicos, 40
de señales cruzadas, 14
escasez de, 22
«ionotrópicos», 63
«metabotrópicos», 63
muscarínicos, 49
nicotínicos, 40, 50
agonistas, 99
nucleares, 19
sensitivos entéricos, 171
subtipos de, 9
transducción, mecanismos, 89
- Reflejo
enterogástrico, 174
gastrocálico, 174, 178
gastroileal, 178
ortocálico, 178
peristáltico, 174
rectoesfinteriano, 178
- Reflujo péptico, complicaciones, 191
V. también Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Regulación
hormonal
hipofisaria, 130-131
hipotalámica, 130-131
humoral, de la función cardíaca, 97
neural, de la función cardíaca, 97
parasimpática, función cardíaca, 97
- Relación estructura-actividad, 12
- Relajantes del músculo
esquelético, 84
liso, 214
- Renina
angiotensina-aldosterona, sistema, 282
liberación, mecanismos, 282
- Repaglinida, 159, 163
- Reserpina, inhibición de la bomba de catecolaminas y, 98
- Resinas, 102
- Respiración
celular, 205, 206
clasificación, 206
con los labios fruncidos, EPOC, 231
con presión positiva intermitente, 217
convencional y con los labios fruncidos, EPOC, 231
definición, 205
externa, 205
fisiología y patología, 206-207
interna, 205, 206
panorámica general, 206
trastornos, zonas patológicas, 207
- Respuesta
de lucha o huida, 46
inmunológica, asma, 211, 214
simpática de lucha o huida, 46
- Retinoides, 365
- Retinol (vitamina A), deficiencia, 374
- Retinopatía
diabetes mellitus, 158
diabética, 158
no proliferativa, 158
proliferativa, 158
- Retroalimentación
inhibición, colesterol y, 101
mecanismos de control
ciclo menstrual, 248
homeostasis volumétrica, 283-284
regulación
de la testosterona, 247
de los estrógenos, 247
- «Rezumamiento» transcapsular, 201
- RhuMAb-E25, 215
- Ribavirina, 241-242
- Rickettsia como causa de neumonía, 240
- Rifabutina, eficacia de los AOC y, 250
- Rifampicina, eficacia de los AOC y, 250
- Rinitis alérgica, 210
- Riñón
anatomía macroscópica, 272
efecto de
- corticoides, 226
deficiencia de insulina, 157
metikantinas, 219
eliminación de los medicamentos y, 271
excreción de K⁺, 280
función, medicamentos que influyen en, 271-296
hipertensión, 120
homeostasis volumétrica y, 283-284
hormona antidiurética y, 281
reabsorción de
bicarbonato, 279
iones y agua, 278
segmentos tubulares, 277
sistema renina-angiotensina-aldosterona y, 281
- Risperidona, 74
- Rituximab, 359
- Rofecoxib, 90
- Roma II, criterios diagnósticos, síndrome del intestino irritable, 185
- Rosiglitazona
diabetes mellitus tipo 2, 159, 166
efectos adversos, 167
indicaciones, 167
- RPPI (respiración con presión positiva intermitente), 217
- RU-486 (Imifepristona), 254
- Ruidos, producción, 205, 206
- S**
- S. epidermidis* resistente a meticilina, 322
- Salbutamol, 207
asma, 220, 222
EPOC, 231, 237
- Sales biliares, 180
- Salmeterol
asma, 220, 222
EPOC, 237
- Sarcoptes scabiei var. *hominis*, 371
- SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina), 322
- Scedosporium apiospermum*, 326
- Schlemm, canal de, 48
- Secreción
ácido gástrico, 176
bilis, 197
EPOC, eliminación, 237
hidrógeno (H⁺), por la nefrona, 279
hormona paratiroides, 261
pancreática, 177
- Secretina, 175, 177
- Secuencia
hipotálamo-hipófisis, 246
neuroendocrina, 246
ciclo menstrual y, 248
- Sedantes-hipnóticos, 64, 296
- Segmentos tubulares, renales, 277
- Semivida de los medicamentos.
V. Medicamentos, eliminación

ÍNDICE ALFABÉTICO

- Sensibilización
alérgia, 208
asma, 215
Señales, 8
Sepsis, 321
SERM (moduladores selectivos del receptor estrogénico), 245, 267
Serotonin, antagonistas, 186
Serotoninérgicos, sobredosis, 395
Serratia
género, 305, 310
marcescens, 311
Seudoefedrina, 293
«Seudohipertensión», 125
Sida, fármacos antirretrovirales, 335
Sífilis, 316
lesiones superficiales, 303
Sildenafil, nitrógeno y, 105
Simpaticolíticos, 110
Simpaticomiméticos, 46, 392
Simvastatina, 102
Sinapsis, 35
colinérgicas y adrenérgicas, 47
morfología, 7
transmisión química, 6, 7
Síndromes
de abstinencia de dosis bajas, 391
de inmunodeficiencia adquirida, antirretrovirales, 335
del hombre rojo, 313
del intestino irritable
criterios diagnósticos, 185
modelo conceptual (biopsicosocial), 186
síntomas, 185
tratamiento, 186
tóxicos, 392
Síntomas
negativos, 74
positivos, 74
vasomotores, en la menopausia, 259
Sistema
biliar
enfermedades, cirrosis causada por, 199
función hepática y, 197
obstrucción, 195
cardiovascular, 94-100
anatomía, 94
definiciones y terminología, 95
función, 94-97
panorámica general, 93
regulación, 95
trastornos, 93-128
de conducción, 392
especializado, 392
endocrino
entérico, 175
panorámica general, 129
trastornos, 129-167
nervioso
anatomía, 59
autéromo, 45-56
fármacos, 55
representación esquemática, 45
respuesta simpática de lucha o huida y, 46
síndrome del intestino irritable y, 185
sistema nervioso entérico y, 171
central
control del peristaltismo y, 174
depresores, hemodiálisis y, 296
interfaz, sistema nervioso periférico y, 38
neurotransmisores, 63
objetivos de los medicamentos, 63
panorámica general, 57
receptores, 63
y efectos medicamentosos, introducción, 58-63
desarrollo, 58
entérico, 170
control del peristaltismo y, 174
y sistema nervioso autónomo, 171
organización, 36
periférico, 38
sómatico, 38-44
renal
diuréticos y, 283-292
organización y funciones, 272-280
regulación volumétrica, 281-282
trastornos, 271-296
reproductor
anticoncepción y, 249-254
organización y función, 246-248
trastornos, 245-270
vascular
función hepática y, 197
periférico, enfermedades, 128
Sistole, 95
fallo, 109
SNA. V. Sistema nervioso autónomo
SNC. V. Sistema nervioso central
SNP. V. Sistema nervioso periférico
Sobredosis, 392-398
anticolinérgicos, 392
colinérgicos, 393
opiáceos, 396
panorámica general, 381
productos sin receta, 397
serotoninérgicos, 395
simpaticomiméticos, 392
tratamiento, 398
Sodio, transporte, 277-278
y homeostasis volumétrica, 283-284
Sofocos, 259
Somatostatina, 130-131
secreción de ácido gástrico y, 176
Somatotropina, 130-131
Sotalol, 115
Sporothrix schenckii, 326
Sporotrichum, 325
Staphylococcus, 301, 313, 316
aureus, 302, 307, 317, 319, 320, 321
epidémicas, 322
lesiones cutáneas, 312
virens, 312
Stevens-Johnson, síndrome, 333
Streptococcus
género, 309, 316
pneumonia, 239, 243, 302, 319, 320, 322
pyogenes, 321
Succinilcolina, 51
Succión
lavado broncoscópico, 237
y lavado nasotraqueales, 237
Sucralfato, 190
Sulfamidas, 323
Sulfonilureas, 162
en la diabetes mellitus 2, 159
Sumatriptán, 91
Sustancias, abuso, 381, 387-390
abstinencia y, 390-391
circuito de recompensa cerebral, 387
etanol, 388-389

T

- T₃*. V. Triyodotironina
T₄. V. Tiroxina
Tabaquismo, 233-234
enfisema y, 233, 234
Tamoxifeno, 267, 355
osteoporosis, 245
Taquicardia, 113-114
paroxística, 114
sinusal, 113
Tasa de filtración glomerular, 271, 274
alteraciones, 275
determinación, 276
Taxanos, 353
Tejido
adiposo, efectos de la insulina, 161
subcutáneo, 366
Tenofevir, 335
Teobromina, 218
Teofilina, 207
acción, 218
asma, 217
efectos adversos, 219
EPOC, 231
Terapia
hormonal sustitutiva
con estrógenos y progestágenos, 265
efectos adversos, 264
función de los progestágenos, 262
panorámica general, 245
riesgos
cardiovasculares y neurológicos, 265
de cáncer, 266
vías de administración, 263

- Terazosina, 122
 Terbutalina, 207
 asma, 220, 222
 Testosterona, 246
 regulación, 247
 terapia sustitutiva, 245
 hipogonadismo masculino, 270
 Tetraciclina, 314
 eficacia de los AOC y, 250
 TFG. V. Tasa de filtración glomerular
 THS. V. Terapia hormonal sustitutiva
 Tiamina, deficiencia de (beriberi), 375
 Tiazidas, 120, 287
 características, 291-292
 hipercaliuria, 294
 y excreción de K⁺, 280
 Tiazolidinedionas
 diabetes mellitus tipo 2, 159, 166
 efectos adversos, 167
 indicaciones, 167
 Ticarcilina, 305
 Timolol, 48
 Tioamidas
 efectos adversos, 143
 tratamiento del hipertiroidismo, 141, 142
 Tioguanina, 342
 Tiouracilo, 143
 más yoduro, 145
 Tíamina, 46
 Tiroidectomía, 141
 Tiroides, glándula
 anatomía, 135
 efecto del yodo radiactivo, 144
 enfermedades, 135-146
 hiperplásica, 143, 145
 tiouracilo y, 143, 145
 Tirosina, 98
 Tirotropina, 130-131, 136
 deficiencia de, 132
 factor liberador de, 136
 hormona liberadora de, 130-131
 Tiroxina, 135-136, 138
 tratamiento del hipotiroidismo, 139
 Tizanidina, 84
 7-TMG-PCR, 17
 Tolbutamida, 159, 162
 Tolterodina, 293
 Torasemida, 289
 Toremifeno, 355
 Tos, 205-207
 crónica, causas, 229
 tratamiento, 230
 Tositumomab, 360
 marcado con yodo ¹³¹I, 360
 Tourette, síndrome, 79
 Toxinas, antídotos, 398
 tPA, 83
 activador del plasminógeno tisular, 83
 Tractos
 extrapiramidales, 75-76
 motores, 75-76
 Tranquilizantes, 296
 Transducción de la señal, 13
 y señales cruzadas, 14
 Transmisión
 neuromuscular, 39
 farmacología, 44
 sómática, 39
 sináptica, 6, 7
 Transporte
 de membrana, 27
 inhibidores, 100
 Trasplante de células progenitoras
 alógenicas, 340
 autólogas, 340
 Trastorno
 bipolar, 73
 de angustia, 65
 del movimiento, 75-83
 neoplásico, 337-363
 obsesivo-compulsivo, 73
 Trastuzumab, 359
 Tratamiento
 antibiótico empírico, 320
 de disolución
 oral, en los cálculos biliares, 196
 por contacto, cálculos biliares, 196
 estrogénico sustitutivo
 prevención de la osteoporosis, 261
 síntomas vasomotores de la menopausia, 259
 triple, 111
 Tratamientos de disolución, cálculos biliares, 196
 Trazodona, 73
 Treponema pallidum, infección, 316
 TRF (factor liberador de tirotropina), 136
 TRH (hormona liberadora de tirotropina), 130-131
 Triamcinolona, 225
 Triamtereno, 201
 Triglicéridos, 180
 Trimebutina, 186
 Trimetoprima, 323
 Tripsina, 179
 Triptanos, 91
 Triyodotironina, 135-136, 138
 en el tratamiento del hipotiroidismo, 139
 Trk receptores, 18
 Troglitazona, 167
 Tromboflebitis, 251
 Trombólisis, 83
 Trombolíticos
 accidente cerebrovascular, 83
 insuficiencia cardíaca, 110
 Trombos, THS y, 264
 TSH (hormona estimulante de la glándula tiroides), 130-131, 136
 Tubocurarina
 como antagonista de receptor, 11
 sobre dosis, 394
 Túbulos
 colectores, 273
 células, 277
 contorneado proximal, 273
 intercambio de HCO₃⁻, 279
 renal, segmentos, 277
 Turner, síndrome, 269
 TZD. Ver Tiazolidinedionas
- U**
- Uabaina, 280
 Ultrafiltrado glomerular, reabsorción, 278
 Unión neuromuscular, 41
 farmacología, 42
 fisiología, 41
 Urea
 prueba de aliento, 189
 sustituida, 347
 Ureaplasma, 316
 Urobilinógeno, 198
 Urocinasa, 83
 Ursodiol, 196
 Urticaria, 372
 Útero
 anticonceptivos orales de combinación y, 249
 hemorragia, THS y, 264
- V**
- Vaciamiento gástrico, 173
 Vaginitis atrófica, 256
 tratamiento sustitutivo estrogénico, 260
 Valganciclovir, 330
 Válvula
 aórtica, 94
 mitral, 94
 pulmonar, 94
 tricúspide, 94
 Vancomicina, 312
 dificultades de tratamiento, 313
 Varices esofágicas, 199
 Vasculopatía periférica, 128
 Vasos sanguíneos, alrededor de las nefronas, 274
 Venlafaxina, 72
 Ventilación, normal, 206
 Ventrículo
 derecho, 94
 izquierdo, 94
 Verapamil, 107, 111, 116
 Vesícula biliar, almacenamiento de grasas, 197
 VHS. V. Virus del herpes simple
 Vías
 de segundos mensajeros, 15
 intravenosa, dosificación
 anestesia general, 88
 corticoides frente al asma, 225, 226
 mineralocorticoide, efectos de
 ketocozaol, 151
 metripona, 152

ÍNDICE ALFABÉTICO

- Vías (*cont.*)
nerviosas, glaucoma, 48
neurales, esquizofrenia, 74
parenteral, dosificación, 207
respiratorias
de calibre
grande cartilaginosas, 235
pequeño, 235
enfermedades respiratorias y, 207.
V. también las enfermedades específicas
intrapulmonares, 206
medicamentos que las expanden, 217
obstruidas, bronquitis crónica y, 235
respuesta en el asma, 216
sustancia negra-estriado, 76
VIH, infección, 332
fármacos antirretrovirales y, 332-335
panorámica general, 297
Vinblastina, 352
Vinca, alcaloides de la, 352
Vincristina, 352
Vinorelbina, 352
Virus
de la gripe
epidemiología, 241, 331
tratamiento, 331
de la inmunodeficiencia humana.
V. VIH, infección
herpes, 328
simple, 329
encefalitis, 328
zóster, infección, 329
parainfluenza, neumonía, 241
varicela-zóster, infección, 329
- Vitaminas
A, deficiencia, 374
A, interacciones medicamentosas, 378
B
deficiencia, 375
interacciones medicamentosas, 379
C, deficiencia (escorbuto), 377
clasificación, 373
D
interacciones medicamentosas, 378
prevención de la osteoporosis, 261
deficiencias, panorámica general, 373
hidrosolubles, 373, 375-376, 377
K, 378
liposolubles, 373-374, 378
interacciones medicamentosas, 378
VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), 101
Volumen
de eyeción, 95
enfermedad pulmonar restrictiva, 238
telediastólico, 95
telesistólico, 95
Vómito, V. también Estímulos del vómito
causas, 202
centro, 202-203
estímulos, 202-203
fisiología, 202-203
inducidos, 204
manifiestos, 202
receptores, transmisores y medicamentos, 204
Voriconazol, 324, 326
- W
Warfarina
angina estable crónica, 108
fibrilación auricular, 115
Wilson, enfermedad, 199
Women's Health Initiative, ensayo clínico, riesgos
cardiovasculares y neurológicos, 265
de cáncer, 266
- X
Xantinas, 218
- Y
Yodo radiactivo, tratamiento de
hiperparatiroidismo, 144
hipertiroidismo, 141
Yoduro, tratamiento del hipertiroidismo, 145
- Z
Zafirlukast, 228
ZDQ (zona desencadenante quimiorreceptora), 202-203, 204
Zileutón, 228
Zona desencadenante quimiorreceptora, 202-203, 204

Una presentación visual, vibrante y efectiva de la relación entre los fármacos y el cuerpo humano.

Netter. Farmacología ilustrada

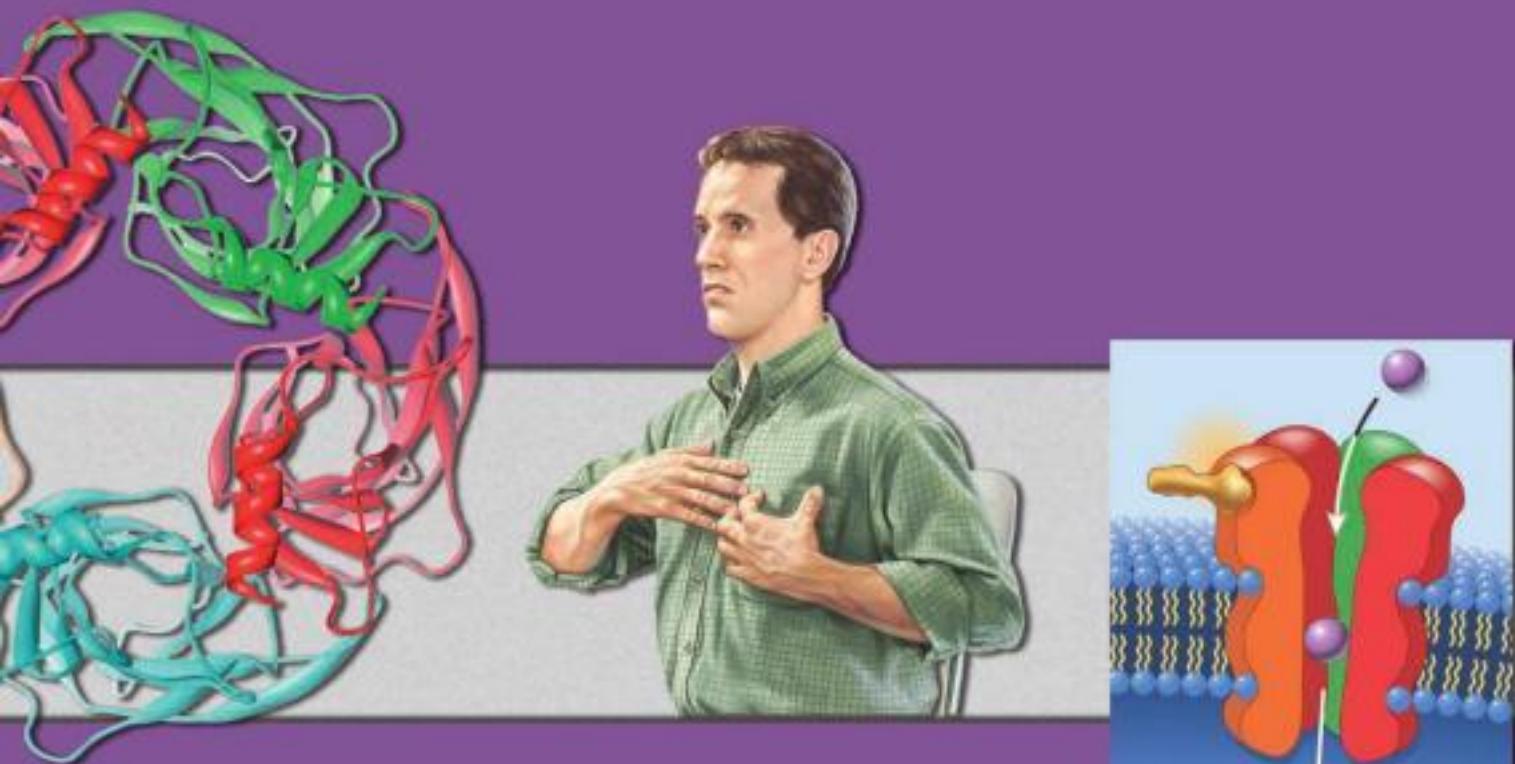
Robert B. Raffa, PhD; Scott M. Rawls, PhD; Elena Portyansky Beyzarov, PharmD

En los últimos años se ha producido una explosión virtual en el conocimiento de las características biológicas y los fenómenos que subyacen en la acción terapéutica de un fármaco. Ahora es posible -con la aportación creativa y la perspicaz visión del artista- visualizar los fundamentos anatómicos, fisiológicos, bioquímicos y moleculares de la farmacología.

Mediante las clásicas imágenes del médico y artista Frank H. Netter, MD, así como las nuevas ilustraciones dinámicas de James A. Perkins, MS, MFA, y otros artistas de talento, *Netter. Farmacología ilustrada* ofrece una aproximación visual única al aprendizaje de los principios de la farmacología. Esta nueva obra proporciona la más amplia cobertura posible de las ciencias básicas y las aplicaciones clínicas de la farmacología de un modo a la vez rigurosamente científico y agradable.

Clasificados por sistemas orgánicos, cada capítulo muestra el uso de los fármacos en los trastornos específicos de ese sistema. Los autores incluyen notas claras y concisas al pie de las ilustraciones que destacan los elementos básicos de cada principio.

Dirigido a estudiantes de medicina, farmacia, odontología, enfermería y otras especialidades relacionadas con la salud, *Netter. Farmacología ilustrada* es una excelente revisión y un complemento a otros tratados más exhaustivos, gracias a su introducción concisa y de fácil comprensión de los fundamentos de la farmacología.



ISBN 978-84-458-1901-2

9 788445 819012

Copyrighted material