

Tema 7: Farmacología de la Placa Motriz

1.- Facilitación de la transmisión neuromuscular:

1.1.- Aumento de la liberación de acetilcolina: 4-aminopiridina (= dalfampridina) y 3,4-diaminopiridina (= amifampridina). AT: síndrome Eaton-Lambert.

1.2.- **Inhibidores de la acetilcolinesterasa:** fisostigmina, **neostigmina** (no atraviesa BHE). AT: miastenia gravis.

2.- Inhibición de la transmisión neuromuscular:

2.1.- A nivel presináptico: **toxina botulínica** (A y B).

- MA: inhibe liberación de acetilcolina.

- AT: blefaroespasmos, espasmo hemifacial, tortícolis, estrabismo, acalasia, hiperhidrosis, arrugas, migraña.

2.2.- A nivel postsináptico:

- **Bloqueantes no despolarizantes:**

- Distancia curarizante: 2 N⁺ separados por 1,4nm.

- MA: antagonistas competitivos del receptor de acetilcolina N_M.

- AT: parálisis muscular en intervenciones quirúrgicas.

- Son: - **D-tubocurarina** (← *Chondrodendron*).

- aminoesteroides: **pancuronio, vecuronio, rocuronio**.

- bencilisoquinolonas: **atracurio, cisatracurio**. Atracurio se degrada espontáneamente a temperatura y pH plasmáticos (fármaco blando) por degradación de Hofmann → acción corta.

Sugammadex. MA: ciclodextrina que encapsula relajantes musculares aminoesteroides. AT: revertir la parálisis muscular inducida por rocuronio > vecuronio >>> pancuronio.

- **Bloqueante despolarizante: succinilcolina** = suxametonio. Es succinildicolina (dos N⁺).

- FC: hidrólisis rápida (fármaco blando) por las pseudocolinesterasas de plasma y hígado → acción breve.

Polimorfismo genético: individuos déficit de colinesterasa → parálisis muscular y apnea prolongadas.

- RA: síndrome de hipertermia maligna (← se previene y trata con dantroleno).

Tema 8: Anestésicos Locales

- MA: bloquean el canal de Na⁺ voltaje-dependiente (desde el interior celular). Son:

- ésteres: **pro-, coca-, tetra-, benzocaína**.

- amidas: **lido-, bupí-, mepi-, prilo-, etidocaína**. Presentan mayor duración de acción.

- **pramocaína** (ni éster ni amida).

- Puede asociarse adrenalina (=epinefrina) para provocar vasoconstricción, retrasar su absorción y prolongar su efecto.

Tema 9: Mediadores Celulares I: Histamina y Serotonina

A. Farmacología de la histamina

1.- Antihistamínicos-H₁

- **difenhidramina, clemastina, clorfeniramina, hidroxizina, prometazina**.

- antieméticos y anticinetóticos: **dimenhidrinato, meclizina**.

- hipnóticos: **doxilamina, hidroxizina**.

- acción antitusígena: difenhidramina.

- además inhibe la liberación de histamina: **ketotifeno** (AT: profilaxis de crisis asmáticas).

- además actividad antiserotonérgica: **ciproheptadina, pizotifeno** (AT: profilaxis de migraña, anorexia).

- además antagonistas del calcio "del área cerebral": **flunarizina, cinarizina**.

- antihistamínicos de 2ª generación: no atraviesan BHE (→ menor somnolencia): terfenadina, astemizol, **cetirizina, ebastina, loratadina, bilastina, rupatadina**.

- RA: somnolencia, cansancio, bloqueo colinérgico, fotosensibilidad (prometazina!). Terfenadina y astemizol retirados por riesgo de arritmias cardíacas en torsade de pointes = síndrome de QT largo.

2.- Antihistamínicos-H₂: cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, ebrotidina. AT: úlcera gastroduodenal.

3.- Inhibidores de la liberación de histamina: cromoglicato, nedocromilo y ketotifeno (éste también es anti-H₁). No tienen efecto broncodilatador. AT: en profilaxis, pero no en crisis asmáticas.

B. Farmacología de la serotonina (= 5-hidroxitriptamina)

1.- Fármacos antiserotonérgicos: bloquean la acción de la serotonina a nivel de los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂.

1.1.- **Ciproheptadina, pizotifeno**: propiedades antiserotonérgicas, antihistamínicas-H₁ y anticolinérgicas. Activan el hipotálamo lateral e inhiben el hipotálamo medial. AT: anorexia, profilaxis de la migraña.

1.2.- Metisergida. AT: profilaxis de la migraña. RA: fibrosis pulmonar.

1.3.- **Antagonistas 5-HT₃**. AT: náuseas y vómitos por quimioterapia, radioterapia y cirugía.

- benzamidas: **metoclopramida**.

- **ondansetrón, granisetron, tropisetron**, dolasetron, palonosetrón, ramosetrón.

2.- Fármacos agonistas serotonérgicos:

2.1.- **Agonista 5-HT_{1A}: buspirona**, con actividad ansiolítica.

2.2.- **Agonistas 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}: triptanes: sumatriptán, naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán**. Producen vasoconstricción de las arterias cerebrales, las cuales se dilatan en el ataque de migraña. AT: crisis de migraña. RA: vasoconstricción coronaria, dolor precordial y angina de pecho.

Manejo de la migraña:

- Profilaxis: β-bloqueantes (propranolol), antagonistas del calcio, antiserotonérgicos (pizotifeno, ciproheptadina), ácido valproico, antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), AINE.

- Tratamiento: AINE, ergotamina, triptanes.

2.3.- **Agonistas 5-HT₄**. Benzamidas: **cinitaprida, metoclopramida, cisaprida** → acción procinética sobre el tracto gastrointestinal.

Tema 10: Mediadores Celulares II: Eicosanoides

1.- **Prostaglandina E₁ = alprostadilo**. AF: vasodilatación. AT:

- por vía IV: para mantener abierto el ductus arteriosus en la transposición de las grandes arterias; fenómeno de Raynaud.

- por vía intracavernosa: diagnóstico y tratamiento de la disfunción eréctil. RA: priapismo, fibrosis peneana.

2.- **Misoprostol**: derivado metilado de PGE₁.

- AT: prevención de las lesiones gastroduodenales inducidas por AINE; no es eficaz en su tratamiento.

- RA: diarrea, contracciones uterinas → contraindicado en mujeres embarazadas, por riesgo de aborto.

3.- **Prostaglandina E₂ = dinoprostona**. AT: inducción del parto.

4.- **Prostaciclina o PGI₂ = epoprostenol**. Actividad vasodilatadora y antiagregante plaquetaria.

- AT: en técnicas de circulación extracorpórea; hipertensión pulmonar.

5.- **Iloprost**: análogo de prostaciclina.

- AT: fenómeno de Raynaud, hipertensión pulmonar.

6.- **Treprostinil**. AT: hipertensión pulmonar.

7.- Modificadores de la actividad de los eicosanoides:

7.1.- Inhibidores de la COX: **AINE**.

7.2.- Antagonistas de la tromboxano-sintetasa: dazoxibén.

7.3.- Inhibidores de la síntesis de leucotrienos: zileutón.

7.4.- Antagonistas del receptor de cisteinil-leucotrienos: **montelukast, zafirlukast**.

- AT: asma; no están indicados en el ataque agudo.

- RA: cefalea, síndrome de Churg-Strauss (?), trastornos neuropsiquiátricos.

Tema 11: Mediadores Celulares III: Péptidos, Cininas y otros

1.- Inhibidores de la liberación de renina: β-bloqueantes, clonidina.

2.- Inhibidores de renina: **aliskirén**. AT: hipertensión arterial. RA: hiperpotasemia.

3.- Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina = IECAs:

- Fármacos: **captopril** (grupo sulfhidrilo), **lisinopril** (grupo carboxilo).
- Profármacos ésteres: el resto (zofenopril, alacepril, enalapril, fosinopril, quinapril, ramipril).
- AT: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, tratamiento precoz del postinfarto agudo de miocardio, prevención de la nefropatía diabética (son de elección en hipertensos diabéticos).
- RA: tos seca persistente (por inhibición de la degradación de bradicinina, la cual se acumula), angioedema, hiperpotasemia (no deben asociarse con diuréticos ahorradores de potasio) y teratogenia (contraindicados en embarazo).

4.- Antagonistas del receptor AT₁ de la angiotensina II (ARAs): losartán (único que es profármaco), valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán, telmisartán, olmesartán.

- estructura: ácido 1-bencil-5-imidazolacético.
- AT: como IECAs.
- RA: hiperpotasemia, teratogenia. No inhiben la degradación de bradicinina → no producen tos.

5.- Icatibant.

- MA: antagonista del receptor B2 de bradicinina.
- AT: ataque agudo de angioedema hereditario.

6.- Ecallantida.

- MA: inhibidor de la caliceína plasmática.
- AT: ataque agudo de angioedema hereditario.

7.- Antagonistas del receptor de la endotelina (ET₁): bosentán, ambrisentán . AT: hipertensión pulmonar. RA: sitaxentán retirado por hepatotoxicidad.

Tema 12: Analgésicos, Antipiréticos y Antiinflamatorios No Esteroideos

- MA: inhibición de la COX. COX-1: constitucional. COX-2: inducible por agentes inflamatorios. **Son inhibidores selectivos de la COX-2: nabumetona (→ 6-NMA), meloxicam, COXIBS.**
- AF: analgésica, antipirética y antiinflamatoria (excepción: paracetamol). Presentan acción antiagregante plaquetaria; excepciones: paracetamol; además, los coxibs son aterotrombóticos, por inhibir la formación de prostaciclina.
- FC: elevada UPP; excepción: paracetamol.
- RA: lesionan la mucosa gastroduodenal, por inhibición de la síntesis de prostaglandinas; excepción: paracetamol.

1.- Salicilatos: ácido acetilsalicílico (inhibición irreversible de la COX-1) y derivados: acetilsalicilato de lisina (más hidrosoluble, para administración parenteral), benorilato (= AAS esterificado con paracetamol).

- FC: elevada UPP → interacciones por desplazamiento. Eliminación pH-dependiente, mayor a pH alcalino.
- RA: gastrointestinales, renales, acúfenos, síndrome de Reye (en niños con infecciones víricas).
- Intoxicación: vómitos, acúfenos, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica. La gravedad de la intoxicación depende del nivel plasmático en relación con el tiempo postingestión: nomograma de Done. Tratamiento: lavado gástrico, carbón activo, hidratación, alcalinización urinaria, hemodiálisis.
- I: en pacientes tratados con anticoagulantes orales aumentan la incidencia de hemorragias por: 1) capacidad ulcerógena, 2) desplazamiento UPP; y 3) inhibición de la agregación plaquetaria → usar paracetamol.
- AT: dolor (posible asociación con analgésico opiáceo menor, codeína), antiinflamatorio en síndromes articulares (artritis reumatoide), fiebre. 5-ASA y sus profármacos (sulfasalazina, olsalazina, balsalazida) están indicados en la enfermedad inflamatoria intestinal.

2.- Paraaminofenoles: paracetamol.

- AT: antipirético y analgésico (escasa actividad antiinflamatoria).
- RA: es el menos lesivo sobre la mucosa gastroduodenal. Una pequeña fracción se convierte en un metabolito tóxico: N-acetilbenzoquinoneimida, que es conjugado y neutralizado normalmente por glutatión. A dosis elevadas, se excede la capacidad de neutralización, y la N-acetilbenzoquinoneimida reacciona con proteínas hepáticas → hepatotoxicidad.
- Intoxicación: cuadro tóxico de necrosis hepática. La gravedad de la intoxicación depende del nivel plasmático en relación con el tiempo postingestión: nomograma de Rumack-Matthew. Tratamiento: lavado gástrico, tratamiento sintomático, y neutralización del metabolito tóxico con **N-acetilcisteína**.

Propacetamol: profármaco de paracetamol, más hidrosoluble, para administración parenteral.

3.- Derivados pirazólicos:

3.1.- Pirazolonas: propifenazona, **metamizol = dipirona**. RA: menos lesivos sobre la mucosa digestiva, y no producen complicaciones hemorrágicas; agranulocitosis, anemia aplásica.

3.2.- Pirazolidindionas: **fenilbutazona**. AF: destaca su acción antiinflamatoria; propiedades uricosúricas. FC: alta UPP → saturación (cinética no lineal). AT: artritis reumatoide; gota.

4.- **Ácidos arilpropiónicos**: **ibuprofeno, naproxeno**, ketoprofeno, flurbiprofeno, piketoprofeno. Poseen un centro estereogénico; su actividad se debe al isómero S.

5.- Ácidos arilacéticos:

5.1.- Indolacético: **indometacina**. AF: destaca su acción antiinflamatoria. AT: artritis reumatoide, gota, cierre del conducto arterioso en el recién nacido. RA: gastrointestinales; y neurológicas (cefalea, confusión mental), que se evitan administrándola por la noche antes de acostarse.

5.2.- Pirrolacético: **ketorolaco**. RA: hemorragia digestiva, perforación intestinal.

5.3.- Fenilacético: **diclofenaco, aceclofenaco**.

6.- Ácidos N-arilntranílicos (=fenamatos): **ácido mefenámico, flufenámico, niflúmico**.

7.- **Oxicams**: **piroxicam, droxicam** (profármaco → piroxicam), **tenoxicam, meloxicam** (éste es selectivo de COX-2). Circulación enterohepática → son los AINE con mayor semivida. RA: alteraciones gastrointestinales, y dérmicas graves.

8.- **Nabumetona**: profármaco → ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-NMA), inhibidor selectivo de la COX-2. AT: artritis reumatoide, osteoartritis.

9.- Derivado del ácido nicotínico: clonixina (=clonixilato de lisina). RA: menos gastrolesivo y menos reacciones adversas alérgicas cruzadas.

10.- Diacereína. MA: reduce la producción de IL-1 y de colagenasa. AT: osteoartritis y artrosis.

11.- **COXIBS**: celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib; parecoxib es un profármaco parenteral de valdecoxib. RA: rofecoxib retirado por aumento del riesgo de accidentes aterotrombóticos; parece ser un efecto de grupo, debido a su capacidad para inhibir la síntesis de prostaciclina.

Artritis Reumatoide

Farmacos antiartríticos

1.- **AINE**: tratamiento sintomático → alivio del dolor y reducción de la expresión inflamatoria, pero la enfermedad prosigue su evolución.

2.- Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME) de primera línea:

2.1.- **Metotrexato**. MA: 1) inhibición de la dihidrofólico reductasa; y 2) inhibe la síntesis de purinas.

2.2.- Sales de oro: parenterales (aurotiomalato sódico, aurotioglucosa), oral (auranofina).

2.3.- Cloroquina, hidroxicloroquina. RA: retinopatía dosis-dependiente.

2.4.- Sulfasalazina. AF: propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras.

2.5.- **Leflunomida**: profármaco → M_1 , inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa.

- RA: hepatotoxicidad (control de transaminasas), alteraciones sanguíneas (controles hematológicos) y teratogenia (medidas anticonceptivas), hipertensión.

3.- FAME de segunda línea (biológicos):

3.1.- Fármacos anti-TNF α :

3.1.1.- Infliximab: Mab quimérico frente a TNF α . AT: artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis.

3.1.2.- Adalimumab y golimumab: Mabs plenamente humanos frente a TNF α . AT: artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria intestinal.

3.1.3.- Certolizumab: Mab pegilado frente a TNF α . AT: artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal.

3.1.4.- Etanercept: forma recombinante del receptor p75 para el TNF α . AT: artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis.

3.2.- Anakinra: antagonista del receptor de IL-1.

3.3.- Abatacept. MA: unión a CD80 y CD86 → inhibición de señal coestimuladora de linfocitos T CD28.

3.4.- Tocilizumab: Mab frente al receptor de IL-6. AT: artritis reumatoide.

4.- Otros fármacos:

- 4.1.- D-penicilamina. AT: artritis reumatoide, enfermedad de Wilson, cistinuria, intoxicación por metales pesados.
- 4.2.- Glucocorticoides.
- 4.3.- Inmunosupresores: ciclosporina, azatioprina.

Tema 13: Fármacos Analgésicos Opiáceos

- Morfina: alcaloide fenantrénico del opio (=látex desecado obtenido por incisión en las cápsulas parcialmente maduras de *Papaver somniferum*; contenido en morfina = 10-15%).

1.- Agonistas puros: agonistas muy preferentes y selectivos sobre receptores μ .1.1.- **Morfina**. AF:

- Analgesia. Actúa a nivel límbico y cortical \rightarrow suprime la sensibilidad dolorosa, atenúa el tono angustioso del dolor y lo sustituye por una sensación de bienestar.
- Depresión respiratoria.
- Depresión del centro de la tos \rightarrow actividad antitusígena.
- Hipotermia.
- Miosis.
- Activación de la ZGQAP \rightarrow náuseas y vómitos.
- Retención urinaria.
- Retraso del vaciado gástrico y del tránsito intestinal \rightarrow estreñimiento.
- Tolerancia; dependencia física y psíquica.
- FC: elevado EPP \rightarrow baja biodisponibilidad por vía oral. Glucuronidación \rightarrow morfina 6-glucurónido, activo.
- Intoxicación: tratamiento con naloxona IV.
- Tratamiento del síndrome de abstinencia: clonidina.

1.2.- **Heroína = diacilmorfina**: muy adictógena.1.3.- **Codeína = metilmorfina**: analgésico menor, solo o asociado a AINE; antitusígeno; y antidiarreico.1.4.- **Meperidina = petidina**: administración por vía parenteral en el dolor intenso agudo (postoperatorio, parto).1.5.- **Loperamida, difenoxilato**. Derivados de petidina. No atraviesan la BHE \rightarrow uso como antidiarreicos.1.6.- **Metadona**. FC: más potente que morfina, larga vida media. AT: tratamiento sustitutivo de la adicción a opiáceos.

1.7.- Levacetilmetadol. AT: tratamiento sustitutivo de la adicción a opiáceos. RA: retirado por arritmias cardíacas.

1.8.- **Fentanilo, alfentanilo**. Derivados de petidina. FC: elevada liposolubilidad \rightarrow acción rápida pero breve. AT: en las técnicas de anestesia/analgesia con opiáceos (vía IV), por su escasa cardiotoxicidad; como analgésico por vía transdérmica o intranasal.

- **Remifentanilo**: hidrolizado por esterases plasmáticas \rightarrow semivida corta e independiente de las funciones renal y hepática. Efecto de corta duración, con rápida recuperación de la anestesia.

1.9.- **Tramadol**. Además, inhibe recaptación de NA y 5-HT \rightarrow activa sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos.1.10.- **Tapentadol**. MA: agonista μ e inhibidor de la recaptación de NA. AT: dolor crónico.

2.- Agonistas/antagonistas mixtos: alta actividad intrínseca a nivel de receptores κ \rightarrow agonistas κ ; pero escasa a nivel de receptores μ \rightarrow agonistas parciales, incluso antagonistas de los agonistas μ puros. Pueden precipitar síndrome de abstinencia en enfermos que reciban crónicamente un agonista μ puro (ej: adictos a heroína).

- Pentazocina.

3.- Agonistas parciales: actúan predominantemente sobre receptores μ , pero con actividad intrínseca inferior a la de morfina. Pueden precipitar síndrome de abstinencia en enfermos que reciban crónicamente un agonista μ puro (ej: adictos a heroína).

- **Buprenorfina**. FC: alto EPP \rightarrow administración por vía sublingual. En caso de sobredosificación, la depresión respiratoria que produce revierte mal con naloxona, por lo que es necesario recurrir a fármacos analépticos: doxapram. AT: dolor, por vía sublingual o transdérmica.

4.- **Antagonistas puros**: ocupan los receptores μ sin mostrar actividad intrínseca.

4.1.- **Naloxona, nalmefeno**. AT: tratamiento de intoxicación por opiáceos (por vía IV).

4.2.- **Naltrexona**. Mayor potencia antagonista y mayor vida media, puede administrarse por vía oral → AT: prevenir la recaída en la dependencia de opiáceos.

4.3.- **N-metilnaltrexona**: no atraviesa BHE → AT: estreñimiento causado por opiáceos.

Aplicaciones terapéuticas de los opiáceos:

- Dolor (oncológico): analgésicos mayores (de alto techo). Escalera analgésica de la OMS. Son coadyuvantes:
 - Calcitonina, difosfonatos: dolor por metástasis óseas.
 - Glucocorticoides: dolor por compresión nerviosa o medular, o por aumento de la presión intracraneal.
 - Antidepresivos tricíclicos, carbamazepina, gabapentina, duloxetina: dolor neuropático.
- Anestesia (fentanilo y derivados).
- Edema agudo de pulmón, disnea (morfina).
- Tos (codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno).
- Cuadros diarreicos (loperamida, difenoxilato).
- Antagonistas opiáceos: 1) reversión inmediata de la depresión del SNC por sobredosis de opiáceos (naloxona IV); y 2) prevención de los efectos subjetivos de los opiáceos en adictos que han decidido someterse a tratamientos de deshabituación (naltrexona oral).
- Tratamiento de sustitución de la dependencia de opiáceos (metadona).

Tema 14: Fármacos Ansiolíticos y Sedantes

1.- Benzodiazepinas:

- AF: ansiolisis, sedación, sueño, anticonvulsivante y antiepiléptica, miorelajación central (por inhibición presináptica medular).
- MA: unión al receptor GABA_A → mayor influencia del GABA sobre su sitio específico de interacción → aumento de la frecuencia de apertura del canal del Cl⁻.
- FC: por vía IM tienen absorción errática y lenta. Los microenemas de diazepam son de elección en el tratamiento de las crisis epilépticas en niños pequeños. Elevada unión al sitio II de la albúmina humana. Reacciones metabólicas de oxidación, excepto las benzodiazepinas ya hidroxiladas, las cuales se eliminan directamente por conjugación (**lorazepam, oxazepam, temazepam = "LOT"**) → uso en pacientes geriátricos. Clasificación:
 - de acción corta: **midazolam, triazolam**. Adecuadas en ancianos.
 - de acción intermedia: el resto.
 - de acción larga: **clo-, diazepam**.
- RA: baja capacidad letal. Tratamiento de la intoxicación aguda: **flumazenilo IV** (antagonista competitivo).
- Tolerancia, dependencia psíquica y física.
- AT: ansiedad generalizada, insomnio, crisis convulsivas (diazepam IV), anestesia, distonías.

2.- **Azaspirodecanodiona, Buspirona**: agonista 5-HT_{1A}. Carece de acciones sedante-hipnótica, anticonvulsivante y miorelajante. Su actividad ansiolítica es inferior a la de las benzodiazepinas.

3.- **Dexmetomidina**. MA: agonista α₂. AT: sedación en pacientes sometidos a respiración asistida.

4.- Ansiolíticos bloqueantes del sistema autónomo.

4.1.- **Antidepresivos cíclicos e IMAO**. AT: trastornos ansiosos cuyo síntoma principal consiste en ataques de pánico o fobia.

4.2.- **Bloqueantes β-adrenérgicos: propranolol**. AT: controlar las manifestaciones somáticas de carácter adrenérgico propias de la ansiedad ("pánico de escena").

Tema 15: Fármacos Hipnóticos

1.- Benzodiazepinas y fármacos afines: ejercen sus efectos a nivel del receptor de benzodiazepinas.

1.1.- Benzodiazepinas: las de semivida de eliminación corta o intermedia.

1.2.- Ciclopirrolonas: **zopiclona**.

1.3.- Imidazopiridinas: **zolpidem**.

1.4.- Pirazolopiridinas: **zaleplón, indiplón**.

- AT: insomnio. Aspectos negativos: tolerancia al efecto hipnótico; síndrome de abstinencia al retirar bruscamente el hipnótico.

2.- **Barbitúricos**. Elevada toxicidad por sobredosificación, inducción del metabolismo de fármacos administrados simultáneamente, provocan farmacodependencia, rápido desarrollo de tolerancia a su efecto.

Solo son activos los 5,5-disustituidos:

- **fenobarbital** (oral): antiepiléptico.
- **tiopental** (IV): anestésico general.

3.- **Clometiazol**: tratamiento de estados de abstinencia alcohólica (delirium tremens).

4.- **Melatonina** = N-acetil-5-metoxitriptamina: hormona sintetizada y liberada por la glándula pineal a partir de serotonina. AT: trastornos del sueño vinculados a alteración del ritmo circadiano y de las personas ciegas.

5.- **Oxibato**: depresor del SNC con actividad anticatapléjica en pacientes con narcolepsia. AT: cataplejía.

Tema 16: Fármacos Anestésicos Generales

- **Neuroleptoanalgesia**: asociación de un analgésico opiáceo (de gran potencia, fentanilo) y un neuroléptico (generalmente droperidol).

- **Neuroleptoanestesia**: además se produce pérdida de conciencia, asociando un anestésico general.

Las dos técnicas requieren la administración suplementaria de paralizantes musculares (no despolarizantes).

1.- **Opiáceo: fentanilo, alfentanilo**: elevada liposolubilidad → rapidez con que se inicia la acción; rápida distribución → brevedad de su efecto.

- **Remifentanilo**: hidrolizado por esterases plasmáticas y tisulares → semivida corta e independiente de las funciones renal y hepática.

2.- **Neuroléptico: droperidol**. Proporciona estabilidad psicoafectiva, acción antiemética y bloqueo de reacciones histamínicas y colinérgicas.

3.- **Anestésicos IV**:

3.1.- **Tiopental**: elevada liposolubilidad → acción rápida; y breve, por distribución al compartimento periférico (tejido adiposo). Interacción con un sitio alostérico en el receptor GABA_A facilitando la apertura del canal de Cl⁻. AT: anestesia quirúrgica (bolus IV); coma inducido (perfusión IV).

3.2.- Benzodiazepinas: **midazolam, diazepam**.

3.3.- **Ketamina**: MA: bloquea canales de Ca²⁺ que forman parte del receptor NMDA. RA: sensaciones psíquicas muy vivas, modificaciones del humor, experiencias disociativas de la propia imagen, sueños y estados ilusorios; aumento de la actividad simpática.

3.4.- **Propofol**. MA: interacción con un sitio alostérico en el receptor GABA_A facilitando la apertura del canal de Cl⁻. AT: anestesia, especialmente en cirugía ambulatoria. Fospropofol es un profármaco más hidrosoluble.

3.5.- Etomidato.

4.- **Anestésicos inhalatorios**:

4.1.- Gases: **óxido nitroso (N₂O)**.

4.2.- Líquidos volátiles: **halotano, isoflurano**. RA: hipertermia maligna (← tratamiento con dantroleno).

Tema 17: Etanol (= alcohol etílico)

- MA: interacciona con un sitio alostérico en el receptor GABA_A, facilitando la apertura del canal de Cl⁻.

- AF: depresión del SNC; aumenta la secreción gástrica → gastritis; inhibe la secreción de la hormona antidiurética → aumento de la diuresis.

- AT: antiséptico cutáneo (70%); intoxicación por metanol o por etilenglicol.

- FC: atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria; metabolización hepática → acetaldehído → ácido acético.

- Toxicidad crónica:

- Hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipoglucemia.

- Hígado graso, hepatitis, cirrosis hepática.

- Pancreatitis.

- Alto valor calórico del etanol (7 kcal/g) → disminución de la ingesta de otros nutrientes → déficits vitamínicos y de aminoácidos esenciales (malnutrición).

- Déficit de tiamina → polineuropatías periféricas y síndrome de Wernicke.
- Teratogenia.
- I: reacción tipo disulfiram, con cefalosporinas (con radical metiltiotetrazol en posición 3), cloranfenicol, metronidazol, clorpropamida.
- Fármacos aversivos del alcohol: **disulfiram**, cianamida cálcica. MA: inhibición irreversible (disulfiram) o reversible (cianamida) de la aldehído deshidrogenasa → acumulación de acetaldehído → síndrome alarmante y molesto.
- Otros fármacos
 - **Acamprosato**. MA: antagoniza el efecto de aminoácidos excitatorios (glutamato) en el SNC. AT: alcoholismo.
 - **Naltrexona**. MA: antagonista de receptores opioides. AT: alcoholismo.

Tema 18: Fármacos Antiepilépticos y Anticonvulsivantes

- 1.- **Fenitoína** = difenilhidantoína.
 - MA: bloqueo de canales de Na⁺ voltaje-dependientes.
 - FC: cinetina NO-lineal, por saturación de su metabolismo.
 - I: inductor enzimático.
 - AT: crisis parciales (RT = 10-20 mg/l); arritmias cardíacas.
 - RA: dosis-dependientes: nistagmo, ataxia y disartria; no dosis-dependientes: hipertricosis, hiperplasia gingival. Teratogenia (labio leporino).
 - **fosfenitoína sódica**: profármaco más hidrosoluble de fenitoína para administración parenteral. AT: crisis epilépticas.
- 2.- **Fenobarbital**: barbitúrico de acción prolongada.
 - MA: facilita la respuesta inhibitoria del GABA.
 - FC: larga semivida de eliminación.
 - I: inductor enzimático.
 - AT: profilaxis de las convulsiones febriles en niños, crisis generalizadas (RT= 15-40mg/l).
 - RA: crisis de porfiria.
- 3.- **Primidona**. FC: metabolitos activos: fenobarbital y feniletilmalonamida (PEMA). I: inductor enzimático. AT: epilepsia; temblor esencial.
- 4.- **Ácido valproico**.
 - MA: aumenta los niveles cerebrales de GABA, por aumento de su síntesis (estimulación de la ácido glutámico descarboxilasa) y reducción de su degradación (inhibe la GABA transaminasa y la ácido succínico deshidrogenasa).
 - FC: elevada UPP, que puede saturarse → cinética dosis-dependiente. Metabolitos: 2-en-valproico con actividad antiepiléptica, 4-en-valproico con efecto hepatotóxico y teratógeno.
 - I: inhibidor enzimático.
 - AT: antiepiléptico de amplio espectro (RT = 50-100mg/l): crisis parciales y GENERALIZADAS (especialmente en las ausencias); tratamiento de la manía; profilaxis de la migraña.
- 5.- **Carbamazepina**. Es una dibenzoazepina.
 - MA: bloqueo de los canales de Na⁺.
 - FC: metabolito activo: 10,11-epoxicarbamazepina.
 - I: autoinductor enzimático → cinética tiempo-dependiente.
 - AT: en crisis parciales y en algunas generalizadas, pero no en las ausencias (RT = 4-12mg/l); neuralgia del trigémino.
 - **oxcarbazepina**: cetoderivado de carbamazepina. No se metaboliza oxidativamente → ventajas: 1) no genera el metabolito 10,11-epóxido, responsable de efectos neurotóxicos de carbamazepina; y 2) no da interacciones a nivel del Citocromo P-450.
- 6.- **Benzodiazepinas**. AT: como anticonvulsivantes en el status epilepticus o en convulsiones tóxicas, convulsiones febriles infantiles (diazepam rectal); como antiepilépticos de uso crónico (clonazepam, clobazam).
- 7.- **Succinimidias**: **etosuximida**. MA: bloqueo de los canales de Ca²⁺. FC: No UPP. AT: ausencias.
- 8.- **Vigabatrina**. MA: inhibición irreversible de GABA-transaminasa. RA: defectos del campo visual → controles oftalmológicos periódicos.
- 9.- **Lamotrigina**. MA: 1) bloqueo de los canales de Na⁺; y 2) inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores en el SNC (glutamato).

10.- **Gabapentina**. AT: epilepsia; dolor neuropático.

11.- Retigabina. MA: apertura de los canales de K^+ voltaje-dependientes del cerebro.

12.- Tiagabina. MA: inhibe la captación neuronal de GABA.

13.- **Felbamato**. MA: 1) bloqueo de los receptores NMDA del glutamato; 2) agonista GABA-A; y 3) bloqueo de los canales de Na^+ . RA: anemia aplásica, fallo hepático agudo.

14.- Topiramato. MA: 1) bloqueo de los canales de Na^+ ; 2) facilita la acción del GABA; y 3) antagoniza la actividad neuroexcitadora del glutamato. AT: crisis parciales; profilaxis de la migraña. RA: acidosis metabólica, litiasis renal.

15.- **Levetiracetam**.

16.- Pregabalina. MA: bloqueo de los canales de Ca^{2+} . AT: epilepsia, dolor neuropático, ansiedad.

17.- Zonisamida.

18.- Lacosamida.

19.- **Rufinamida**. MA: bloqueo de los canales de Na^+ . AT: síndrome de Lennox Gastaut.

20.- Estiripentol.

21.- Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetazolamida. Recordar que son diuréticos.

Farmacología experimental: bicuculina es un antagonista del receptor GABA-A; saclofeno es antagonista GABA-B.

Tema 19: Farmacología de los Movimientos Anormales

Farmacología de la enfermedad del Parkinson

1.- **Levodopa**. MA: precursor de dopamina que atraviesa la BHE por transporte facilitado, donde por acción de la LAAD \rightarrow dopamina.

2.- **Inhibidores de LAAD periférica: carbidopa, benserazida**. No atraviesan la BHE \rightarrow aumentan la cantidad de levodopa que accede al cerebro \rightarrow reducen las reacciones adversas debidas a la dopamina periférica. Se administran siempre asociados a levodopa.

- AT: levodopa + inhibidor de LAAD es el tratamiento de elección de la enfermedad del Parkinson.

- RA: náuseas y vómitos (que se tratan con domperidona), hipotensión, arritmias, discinesias y distonías, fluctuaciones de la respuesta (esfumación de la respuesta = fenómeno de final de dosis) y alteraciones psiquiátricas.

3.- **Agonistas dopaminérgicos**

3.1.- **Derivados ergóticos: bromocriptina, lisurida, pergolida, cabergolina**.

- AT: enfermedad de Parkinson, inhibición de la lactancia, acromegalia.

- RA de cabergolina: valvulopatía cardíaca y aumento de fracturas óseas en mujeres.

Pegvisomant es un análogo de la GH, que se comporta como antagonista sobre su receptor. AT: acromegalia.

3.2.- **Amantadina**. Fármaco antivírico con actividad antiparkinsoniana.

3.3.- **Apomorfina**. AT: enfermedad de Parkinson; provocar el vómito en intoxicaciones; disfunción eréctil.

3.4.- **Pramipexol, ropinirol**. AT: enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas.

3.5.- **Rotigotina**. FC: parches transdérmicos. AT: enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas.

4.- **Inhibidores de COMT: entacapona**. RA: tolcapona retirada por hepatotoxicidad.

5.- **Inhibidores de MAO-B: deprenilo = selegilina, rasagilina**.

6.- **Anticolinérgicos de acción central: trihexifenidilo, biperideno, prociclidina**. AT: enfermedad de Parkinson; tratamiento de las reacciones extrapiramidales provocadas por antagonistas D_2 (neurolépticos y benzamidas antieméticas).

Farmacología de los Corea, Balismos, y Síndrome de Gilles de la Tourette

1.- Fármacos deplecionadores de neurotransmisores (dopamina): reserpina, **tetrabenazina** (corea de Huntington).

2.- Bloqueantes de receptores postsinápticos de dopamina: neurolépticos.

Farmacología del temblor esencial

- 1.- Bloqueantes β -adrenérgicos: **propranolol** (de elección).
- 2.- Antiepilépticos: primidona.

Fármacos antiespásticos

- 1.- **Baclofeno**. MA: 1) agonista del receptor GABA_B; y 2) reduce la liberación de neurotransmisores excitadores. FC: absorción activa. AT: espasticidad de la esclerosis múltiple, parapléjicos o tetrapléjicos con lesiones de médula por traumatismo; tratamiento de la neuralgia del trigémino.
- 2.- **Dantroleno**. MA: bloquea la liberación de Ca²⁺ desde el retículo sarcoplásmico → disminución de la contractilidad del músculo esquelético. AT: profilaxis y tratamiento de la hipertermia maligna y del síndrome neuroléptico maligno.

Esclerosis múltiple

- 1.- **Interferón β** .
- 2.- **Glatirámero**.
- 3.- **Natalizumab**. MA: Mab anti-integrina. RA: riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- 4.- **Fingolimod**. MA: agonista del receptor tipo 1 de la esfingosina-1-fosfato.
- 5.- Fampridina. MA: bloqueo de los canales de K⁺.
- 6.- Tetrahidrocannabinol + cannabidiol. MA: agonistas de receptores cannabinoides (CB1 y CB2). AT: espasticidad de los pacientes con esclerosis múltiple.

Esclerosis lateral amiotrófica

Riluzol. MA: 1) inhibe a nivel presináptico la liberación de ácido glutámico en el SNC; y 2) interfiere postsinápticamente los efectos de aminoácidos excitatorios.

Tema 20: Fármacos Antipsicóticos/Neurolépticos

- 1.- **Fenotiazinas: clorpromazina, tioridazina, flufenazina**.
- 2.- Tioxantenos: clopentixol, flupentixol, zuclopentixol.
- 3.- **Butirofenonas: haloperidol, droperidol**.
- 4.- **Análogos de fenotiazinas: loxapina, clozapina, olanzapina, quetiapina**.
- 5.- Difenilbutilpiperidinas: pimozida.
- 6.- **Benzamidas: sulpirida, tiaprida**.

- MA: bloqueo de receptores dopaminérgicos postsinápticos D₂. Fenómeno de hipersensibilidad: la administración continuada de neurolépticos ocasiona aumento del número de receptores D₂ → hipersensibilidad.
- AF: acción antipsicótica/neuroléptica; antiemética; aumentan la secreción de prolactina; inhiben la secreción de GH; provocan aumento de peso.
- RA: reacciones extrapiramidales: parkinsonismo, movimientos disquinéticos y acatisia; reacciones de fototoxicidad; síndrome neuroléptico maligno (← tratamiento con dantroleno).

“**Antipsicóticos atípicos**”: antagonistas D₂, antagonistas 5-HT_{2A} y agonistas 5-HT_{1A}. Ventajas: 1) baja incidencia de reacciones extrapiramidales, 2) mayor efectividad sobre los síntomas negativos, 3) no aumentan la concentración de prolactina; y 4) solamente inducen catalepsia a dosis altas. Son:

- dibenzodiazepina: **clozapina**. RA: mielotoxicidad (agranulocitosis) → ECM.
- tienobenzodiazepina: **olanzapina**.
- dibenzotiazepina: **quetiapina**.
- benzisoxazol: **risperidona**, y su metabolito activo paliperidona; iloperidona; ziprasidona.

Nuevo grupo de neurolépticos atípicos: “estabilizadores del sistema de dopamina”: **aripiprazol**. Posee actividad agonista/antagonista D₂.

Neurolépticos de acción prolongada: por esterificación del grupo hidroxilo con un ácido graso de cadena larga → ésteres, que se administran por vía IM.

- AT: esquizofrenia; psicosis tóxicas; síndrome de Gilles de la Tourette; corea de Huntington; crisis maníaco-depresivas; vómitos; hipo intratable; y autismo (risperidona).

Tema 21: Fármacos Antidepresivos y Antimaníacos

Antidepresivos inhibidores de la recaptación: antidepresivos cíclicos

1.- De primera generación o tricíclicos:

- 1.1.- Dibenzocicloheptenos: **amitriptilina, nortriptilina.**
- 1.2.- Dibenzoazepinas: **imipramina, clomipramina.**
- 1.3.- Dibenzoxepinas: **doxepina.**

- Interaccionan (como antagonistas) con numerosos receptores, provocando efectos adversos: antihistamínicos-H₁, anticolinérgicos, antagonistas α_1 (\rightarrow hipotensión).

2.- De segunda generación: **maprotilina, viloxacina, mianserina, trazodona y nefazodona** (estos dos inhiben selectivamente la recaptación de 5-HT y son antagonistas 5-HT₂).

3.- De tercera generación: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): **fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram**. Escasa afinidad por receptores muscarínicos; carecen de efectos adversos relevantes a nivel cardíaco. FC: fluoxetina, sertralina y citalopram generan metabolitos activos; fluoxetina y su metabolito activo norfluoxetina tienen larga semivida.

Dapoxetina: ISRS de acción corta. AT: eyaculación precoz.

4.- Reboxetina: inhibidor selectivo de la recaptación de NA.

5.1.- Venlafaxina: inhibidor de la recaptación de NA y 5-HT, pero no tiene afinidad por receptores muscarínicos, histamínicos ni adrenérgicos \rightarrow pocas reacciones adversas.

5.2.- Duloxetina: inhibidor de la recaptación de NA y 5-HT. AT: depresión, dolor neuropático, incontinencia urinaria de esfuerzo en mujeres.

5.3.- Milnacipran: inhibidor de la recaptación de NA y 5-HT.

6.- Mirtazapina: antagonista selectivo de receptores α_2 -adrenérgicos.

- MA: inhibición de los mecanismos de recaptación por transporte activo de NA y 5-HT.

- AF: acción antidepresiva, ansiolítica, sedante, analgésica (ésta solo los tricíclicos).

- FC: alto EPP.

- RA: hipotensión ortostática (por antagonismo α_1), taquicardias y arritmias ventriculares (pero no los ISRS), efectos anticolinérgicos, aumento de peso, reacciones de fotosensibilidad. Los ISRS presentan menos RA, pero por el contrario provocan anorexia (\rightarrow pérdida de peso) e ideación y comportamiento suicida en niños y adolescentes.

- Intoxicación: arritmias + convulsiones + coma; elevada mortalidad. Los ISRS son más seguros en caso de sobredosis.

- AT: depresión, síndromes de ansiedad (trastornos de pánico, neurosis de ansiedad, fobias, bulimia, trastornos obsesivo-compulsivos), dolor crónico (los antidepresivos tricíclicos) y enuresis nocturna.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa (=IMAO)

1.- No selectivos: tranilcipromina.

2.- Selectivos:

- IMAO-A irreversible: **clorgilina.**

- IMAO-A reversibles: **moclobemida, brofaromida, toloxatona.** Menor incidencia de crisis hipertensivas con simpaticomiméticos indirectos.

- IMAO-B irreversibles: **deprenilo = selegilina, rasagilina.**

- MA: inhiben la desaminación de aminas biógenas \rightarrow incrementan los niveles cerebrales de NA, 5-HT y DA.

- RA: hipotensión ortostática por producción de octopamina, un falso neurotransmisor.

- I: crisis hipertensivas cuando se ingieren alimentos tiramínicos o simpaticomiméticos de acción indirecta.

- AT: IMAO no selectivos e IMAO-A: antidepresivos de reserva; de elección cuando exista un componente de ansiedad muy importante (fobias, ataques de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos). IMAO-B: enfermedad de Parkinson.

Otros Antidepresivos

1. Alprazolam. AT: síndromes mixtos de ansiedad y depresión.

2.- **Hipérico** (=Hypericum perforatum). I: inductor de la glicoproteína P intestinal y del citocromo P450 hepático \rightarrow reducción de las concentraciones plasmáticas de fármacos (digoxina). AT: depresión, ansiedad, trastornos del sueño.

3.- **Agomelatina**. MA: agonista melatoninérgico (MT1 y MT2).

4.- Bupropión.

Antimaníacos

1.- Litio.

- MA: inhibición de la mioinositol-1-fosfatasa → interfiere el ciclo de los fosfatidilinosítoles.
- FC: no UPP, se elimina por orina, bajo índice terapéutico y gran variabilidad interindividual → monitorización.
- RA: anorexia, poliuria, sed, alteraciones de la función tiroidea, teratogenia.
- AT: de elección en el tratamiento profiláctico de la enfermedad maniaco-depresiva.
- En caso de intoxicación: hemodiálisis.

2.- **Antiepilépticos: carbamazepina, ácido valproico.** Son alternativa en los pacientes maniaco-depresivos que no mejoran con litio.

3.- **Neurolepticos.** AT: ataques agudos de manía.

Tema 22: Farmacodependencia y Abuso de Drogas

Psicoestimulantes

1.- **Anfetaminas.** Son fenilisopropilaminas; el isómero d es más potente.

- MA: 1) bloquean la recaptación de catecolaminas, 2) penetran en la terminación nerviosa y provocan la liberación de ambas aminas, 3) inhiben la MAO, y 4) activan directamente los receptores noradrenérgicos pre- y postsinápticos.
- FC: son bases débiles, por lo que su excreción urinaria aumenta al acidificar la orina.
- AT: narcolepsia (**metilfenidato**); trastorno hiperkinético con déficit de atención en la infancia (**metilfenidato**).

2.- **Modafinilo.** MA: psicoestimulante no anfetamínico con actividad α_1 -adrenérgica a nivel central. AT: narcolepsia.

3.- **Atomoxetina.** MA: inhibidor selectivo de la recaptación de NA. AT: trastorno hiperkinético con déficit de atención en la infancia.

4.- **Cocaína.** Alcaloide tropánico obtenido de las hojas de coca (*Erythroxylon coca*). MA: inhibe la recaptación de catecolaminas.

5.- **Catinona.** Alcaloide del khat (*Catha edulis*).

6.- **Cafeína.** AT: apnea neonatal; ataque de migraña (asociada a ergotamina); cefalea postpunción lumbar; asociada a antihistamínicos- H_1 para contrarrestar sus efectos sedantes.

Psicotomiméticos

1.- LSD = dietilamida del ácido lisérgico.

2.- Psilocina, psilocibina, mescalina.

3.- Cannabis: planta del cañamo (*Cannabis sativa*); el componente psicoactivo es Δ^9 -tetrahidrocannabinol = dronabinol. AT: vómitos por quimioterapia antineoplásica.

Fármacos orientados a facilitar la deshabituación tabáquica

1.- **Nicotina.** En parches transdérmicos, chicles o por vía intranasal.

2.- **Bupropión.** MA: inhibe la recaptación de NA, DA, 5-HT.

3.- **Vareniclina.** MA: agonista parcial de receptores nicotínicos neuronales. RAM: trastornos cardiovasculares.

Tema 23: Fármacos Nootropos y Neuroprotectores

Fármacos nootropos

1.- Piracetam.

2.- Derivados ergóticos: **dihidroergotoxina, nicergolina.** AT: tratamiento sintomático en cuadros de envejecimiento y de demencia.

3.- **Inhibidores de la acetilcolinesterasa** (central): AT: enfermedad de Alzheimer.

3.1.- **Donepezilo:** inhibidor reversible no competitivo.

3.2.- **Rivastigmina:** inhibidor pseudoirreversible.

3.3.- **Galantamina:** inhibidor reversible competitivo.

3.4.- Tacrina. RA: retirado por hepatotoxicidad.

4.- **Memantina**: antagonista no competitivo del receptor NMDA-glutamato. AT: enfermedad de Alzheimer.

5.- **Caprilideno**. Nutrifármaco triglicérido. AT: enfermedad de Alzheimer.

Fármacos neuroprotectores

1.- **Antagonistas de calcio** (con selectividad por los vasos cerebrales):

1.1.- **Flunarizina, cinarizina**. AT: profilaxis de la migraña.

1.2.- **Nimodipino**. AT: hemorragia subaracnoidea, prevención y control de ataques isquémicos transitorios, profilaxis de la migraña.

2.- **Clazosentan**. MA: antagonista del receptor de endotelinas. AT: hemorragia subaracnoidea.

Temas 24 y 25: Farmacología de la Insuficiencia Cardíaca

I. Glucósidos digitálicos, II: Otros fármacos inotropos, fármacos vasodilatadores.

1.- **Fármacos que aumentan la contractilidad cardíaca** = efecto inotropo positivo.

1.1.- **Glucósidos cardiotónicos o digitálicos**. Extraídos de diversas plantas: *Digitalis purpurea* → **digitoxina**, *D. lanata* → **digoxina**, *Strophantus gratus* → **ouabaína**. Formados por una aglicona o genina (reside la actividad farmacológica) = anillo esteroide + anillo lactónico no saturado en C₁₇, + fracción glucídica en C₃ (modifica la liposolubilidad, potencia y farmacocinética del glucósido).

- MA: inhiben la ATPasa-Na⁺/K⁺ → reducción de la salida de Na⁺ → se favorece su intercambio por Ca²⁺ → aumento de la concentración de Ca²⁺ → aumento de la contractilidad cardíaca.

- AF: acción inotropa positiva, disminuyen la frecuencia cardíaca y la velocidad de conducción a nivel del nodo AV, acción diurética.

- FC: digoxina se une a las proteínas tisulares (músculo esquelético y miocardio) → Vd muy elevado. Se elimina por excreción biliar y por vía renal. Monitorización: RT = 0,8-2 µg/L.

- RA: arritmias cardíacas, visión borrosa, estomas, discromatopsia amarillo-verde, náuseas y vómitos.

- Intoxicación: suspender la digoxina y administrar K⁺ para desplazar al fármaco de sus receptores cardíacos. Aumento de su eliminación interrumpiendo su ciclo enterohepático con dosis múltiples de carbón activo. No hemodiálisis. Administración de antiarrítmicos (lidocaína). En casos muy graves: anticuerpos (Fab) antidigoxina.

- Factores que alteran la respuesta a los digitálicos:

- De carácter farmacocinético: aumento de los niveles plasmáticos en caso de insuficiencia renal. Quinidina, amiodarona y antagonistas del calcio aumentan los niveles plasmáticos de digoxina.

- De carácter farmacodinámico: hipersensibilidad; la sensibilidad a los digitálicos está aumentada en hipopotasemia (asociar suplementos de potasio, alimentos ricos en potasio o utilizar un diurético ahorrador de potasio), hipercalcemia.

- AT: insuficiencia cardíaca congestiva (tratamiento tradicional); arritmias supraventriculares (flúter y fibrilación auricular).

2.- **Fármacos vasodilatadores**: reducen la precarga y la postcarga, mejorando el rendimiento hemodinámico cardíaco, sin actuar directamente sobre las propiedades contráctiles del miocardio.

3.- **Fármacos inotropo positivos y vasodilatadores** = **inodilatadores**

3.1.- **Dopamina, dobutamina**. AT: insuficiencia cardíaca aguda, por vía IV.

3.2.- Inhibidores de la fosfodiesterasa III → aumento de los niveles de AMPc → aumento de la contractilidad cardíaca y vasodilatación: **amrinona, milrinona** (más potente y menos tóxica). AT: insuficiencia cardíaca aguda, por vía IV.

4.- **Otros fármacos**

4.1.- **Levosimendan**. MA: 1) unión a la troponina C → aumenta la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles cardíacas; y 2) abre los canales de K⁺ sensibles al ATP en el músculo liso → vasodilatación. AT: insuficiencia cardíaca aguda.

4.2.- **Eplerenona**. MA: antagonista de los receptores de aldosterona. RA: hiperpotasemia.

Manejo de la ICC:

- Cuadros moderados: diurético (no ahorrador de potasio) + IECA

- Cuadros graves: diurético + IECA + digoxina (+ β-bloqueante: carvedilol, nebivolol)

Tema 26: Antagonistas de Calcio

- MA: bloqueo de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes tipo L.

- Clasificación:

1.- Selectivos:

1.1.- Grupo I (arilalquilaminas): **verapamilo**.

1.2.- Grupo II (1,4-dihidropiridinas): **nifedipino, nicardipino, amlodipino, felodipino, nicardipino, nimodipino** (éste presenta selectividad por los vasos cerebrales).

1.3.- Grupo III (benzotiazepinas): **diltiazem**.

2.- No selectivos (pues son también anti- H_1):

2.1.- Grupo IV (piperazinas): **flunarizina, cinarizina**, que actúan sobre los vasos cerebrales.

- AF: efecto cronotrope e inotropo negativos, deprimen los nodos SA y AV (excepción: las dihidropiridinas), acción vasodilatadora arterial periférica.

- FC: elevado EPP → baja biodisponibilidad por vía oral.

- RA: cardiovasculares, hiperplasia gingival, rubor facial, cefalea y edema periférico.

- I: aumentan los niveles plasmáticos de digoxina.

- AT: hipertensión arterial; arritmias cardíacas supraventriculares (verapamilo y diltiazem); profilaxis de la angina de pecho; enfermedad de Raynaud (nifedipino); vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea (nimodipina); profilaxis de la migraña (nimodipina, flunarizina, cinarizina); acalasia; y amenaza de parto prematuro.

Ziconotida: antagonista de los canales de calcio tipo N. AT: dolor crónico grave.

Tema 27: Fármacos Antiarrítmicos

- Clasificación de Vaughan-Williams:

1.- **Grupo I**: bloqueo del canal de Na^+ voltaje-dependiente: reducen la velocidad de conducción y la excitabilidad cardíacas.

1.1.- **Ia**: cinética de reactivación intermedia del canal de Na^+ .

- **Quinidina**: alcaloide d-isómero del antipalúdico quinina. AT: antiarrítmico de amplio espectro. RA: cardiovasculares, síncope quinidínico, cinchonismo, diarrea, alteraciones de la visión y audición.

- **Procainamida**: deriva del anestésico local procaína. FC: Se metaboliza por acetilación → N-acetilprocainamida, activa (acetiladores rápidos ↔ acetiladores lentos). AT: antiarrítmico de amplio espectro. RA: lupus (más frecuente en los acetiladores lentos).

1.2.- **Ib**: cinética de reactivación rápida del canal de Na^+ .

- **Lidocaína**: anestésico local con enlace amida. FC: alto EPP → administración por vía IV. AT: arritmias ventriculares asociadas a infarto de miocardio, y las que aparecen en la intoxicación digitálica.

- Mexiletina: relación estructural con lidocaína. FC: vía oral.

- **Fenitoína** = difenilhidantoína: antiepiléptico con actividad antiarrítmica. AT: taquicardias ventriculares.

1.3.- **Ic**: cinética de reactivación lenta del canal de Na^+ . **Flecainamida, propafenona**.

2.- **Grupo II**: β -bloqueantes.

3.- **Grupo III**: bloquean la corriente de salida de K^+ , prolongan la repolarización y el período refractario del miocardio, aumentando la duración del potencial de acción.

- **Amiodarona**: derivado yodado del benzofurano. FC: elevada liposolubilidad, se acumula en los tejidos, elevado Vd; larga semivida biológica; modelo farmacocinético tricompartmental. I: eleva la concentración plasmática de digoxina. AT: antiarrítmico de amplio espectro. RA: cardiovasculares, fibrosis pulmonar, hiperhipotiroidismo, hepatotoxicidad, fotosensibilidad y pigmentación de la piel (gris-azulada); debido a su prolongada semivida, estas RA perduran aún después de suspender el tratamiento. **Dronedarona** es un benzofurano no yodado, menos liposoluble y con menor semivida; no causa trastornos tiroideos.

- **N-acetilprocainamida**.

- Dofetilida.

- **Sotalol**: β -bloqueante no selectivo, que presenta propiedades de los grupos II y III.

- Vernakalant: se considera un antiarrítmico de los grupos I y III.

4.- **Grupo IV**: bloqueo del canal de Ca^{2+} voltaje-dependiente tipo L. **Diltiazem y verapamilo**. No las dihidropiridinas.

5.- **Grupo V**: **digoxina** y los antiarrítmicos fisiológicos: **magnesio, adenosina, ATP**.

Tema 28: Fármacos Antihipertensores**1.- Diuréticos**

- 1.1.- Diuréticos del asa de Henle: **furosemida, bumetanida, piretanida**. RA: hipo-electrolitemias, hiperglucemia, hiperuricemia y ototoxicidad (especialmente ácido etacrínico, retirado).
- 1.2.- Tiazidas: **clorotiazida, hidroclotiazida, indapamida, xipamida, clortalidona**. RA: como los diuréticos del asa, pero producen hipercalcemia y pancreatitis.
- 1.3.- Ahorradores de potasio: **espironolactona, canreonato, triamtereno, amilorida**. RA: hiperpotasemia.

2.- β -bloqueantes

- cardioselectividad = β_1 → menos reacciones adversas; se pierde a dosis altas.
- los β -bloqueantes liposolubles tienen menor duración de acción, ya que son rápidamente metabolizados oxidativamente en el hígado.
- CI: en asma, en angina de reposo.
- β -bloqueantes con propiedades complementarias:
 - **celiprolol, dilevalol**: bloqueantes β_1 y agonistas β_2 (acción vasodilatadora; útiles en enfermos asmáticos).
 - **labetalol, carvedilol**: bloqueantes β y antagonistas α_1 (reducen la congestión vascular periférica y la presión arterial).
 - **nebivolol**: bloqueante β_1 y modula la liberación de óxido nítrico (vasodilatación).

3.- α_1 -bloqueantes:

- 3.1.- **Quinazolinas: prazosina, doxazosina, terazosina, alfuzosina**. Reducen el tono arteriolar y venoso → reducen la tensión arterial, la precarga y la postcarga cardíacas. AT: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, hipertrofia prostática benigna. RA: hipotensión, disfunción sexual, rinitis y congestión nasal, síndrome de iris flácido. Tamsulosina es selectiva de receptores α_1 prostáticos, por lo que está indicada en hipertrofia prostática benigna, pero no en hipertensión arterial ni en insuficiencia cardíaca.
- 3.2.- Imidazolinas: fentolamina. AT: emergencias hipertensivas del feocromocitoma.
- 3.3.- **Urapidil**.

4.- Hipotensores de acción central:

- 4.1.- **Metildopa** → α -metilnoradrenalina, que es agonista α_2 (receptores presinápticos). RA: anemia hemolítica autoinmune.
- 4.2.- **Clonidina**. MA: agonista α_2 . AT: hipertensión (parches transdérmicos); síndrome de abstinencia a opiáceos.
- 4.3.- **Moxonidina**. MA: agonista α_2 + agonista receptores imidazolina I₁.

5.- Reserpina. MA: deplecionador de NA, DA y 5-HT.

6.- Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

- 6.1.- **Aliskirén**. MA: inhibidor de la renina.
- 6.2.- **IECA**. MA: inhibición del enzima convertidor de la angiotensina I.
- 6.3.- **ARA-II**. MA: antagonismo sobre el receptor AT₁ de la angiotensina II.

7.- **Antagonistas del calcio**. MA: inhiben el flujo de entrada de Ca²⁺ al interior celular → vasodilatación.

8.- Vasodilatadores directos:

- 8.1.- **Fármacos que abren canales de K⁺**:
- **Minoxidilo**. AT: hipertensión grave, insuficiencia cardíaca; en aplicación tópica en la alopecia androgénica.
 - **Diazóxido**. AT: hipertensión grave; tratamiento de insulinomas no operables, ya que inhibe la secreción de insulina en el páncreas.
- 8.2.- **Fármacos que promueven la producción de NO**:
- **Nitroprusiato**. RA: acumulación de iones cianuro → administración de tiosulfato sódico o hidroxocobalamina → tiocianato / cianocobalamina, no tóxicos.
 - **Hidralazina**. FC: metabolismo por acetilación (acetiladores rápidos ↔ lentos). AT: emergencias hipertensivas de la eclampsia, por vía IV. RA: lupus, más frecuente en acetiladores lentos.

9.- **Antagonistas del receptor de la endotelina I: bosentán, ambrisentán**. AT: hipertensión pulmonar. FC: bosentán es autoinductor enzimático. RA: sitaxentán retirado por hepatotoxicidad; teratogenia.

Estados hipertensivos del embarazo (pre-eclampsia y eclampsia)

- Indicados: **hidralazina**, metildopa, antagonistas de calcio, **labetalol**.
- No deben ser utilizados: diuréticos (reducción del volumen plasmático), IECA (teratogenia), reserpina (depresión) y β -bloqueantes (aumento de la mortalidad fetal).

Tratamiento de la Disfunción Eréctil

- **Alprostadilo**. FC: administración intracavernosa. RA: priapismo, fibrosis peneana.
- **Sildenafil, vardenafilo, tadalafilo**. MA: inhibición de la GMPc fosfodiesterasa tipo V (PDE5). Tadalafilo presenta la máxima especificidad PDE5. FC: vía oral. Tadalafilo presenta la mayor semivida biológica y, por tanto, mayor duración del efecto. También están indicados en hipertensión pulmonar. RA: cefalea, hipotensión, alteraciones de la visión (discromatopsia verde/azul por sildenafil, debido a inhibición de PDE 6 retiniana). CI: en cardiopatas y en pacientes tratados con nitratos orgánicos \rightarrow riesgo de potenciación del efecto vasodilatador e hipotensor.
- **Apomorfina**. FC: por vía sublingual.

Tema 29: Fármacos Antianginosos

- Carecen de capacidad analgésica propiamente dicha, pero previenen las crisis anginosas y suprimen el dolor anginoso ya establecido, porque restablecen el equilibrio entre la demanda y la oferta de oxígeno en el miocardio.

1.- Nitratos y nitritos

- MA: liberación intracelular de NO \rightarrow combinación con compuestos ricos en grupos sulfhidrilo (-SH) \rightarrow formación de S-nitrosotioles \rightarrow estimulación de la guanililciclase \rightarrow aumento del GMPc intracelular \rightarrow activación de una proteincinasa \rightarrow fosforilación de proteínas \rightarrow disminución del calcio citosólico \rightarrow vasodilatación.
- Acción antianginosa: reducen la demanda de oxígeno del miocardio (precarga y postcarga), y aumentan la oferta por redistribución del flujo sanguíneo (aumento de la oxigenación del territorio isquémico) y vasodilatación coronaria (normaliza el aporte de oxígeno).

1.1.- Trinitrato de glicerilo = **nitroglicerina**. FC: alto EPP; metabolitos activos: 1,2-dinitrato y 1,3-dinitrato de glicerilo. AT: profilaxis (parches transdérmicos) y tratamiento (vía sublingual) de la angina de pecho.

1.2.- Dinitrato de isosorbida. FC: metabolitos activos: 2- y 5-mononitrato de isosorbida.

1.3.- 5-mononitrato de isosorbida.

- RA: cefalea (por vasodilatación de arterias cerebrales), hipotensión ortostática, metahemoglobinemia.
- Tolerancia, debido a la depleción de grupos sulfhidrilo (-SH) \rightarrow en preparados orales de liberación controlada y formas transdérmicas debe procurarse un intervalo libre de tratamiento a lo largo del día (6-10 horas). También pueden administrarse compuestos con grupos -SH, como N-acetilcisteína o captopril.
- Dependencia física \rightarrow suspender el fármaco reduciendo progresivamente la dosis.
- AT: angina de esfuerzo, angina de reposo, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio.

2.- β -bloqueantes. AT: profilaxis de la angina de esfuerzo, angina inestable; postinfarto de miocardio. CI: en angina de reposo.

3.- Antagonistas de calcio. AT: de elección en la profilaxis de la angina de reposo; angina de esfuerzo; angina inestable.

4.- Molsidomina. Profármaco \rightarrow metabolitos activos que activan la guanililciclase.

5.- Ranolazina. MA: inhibición de la corriente tardía de sodio en las células cardíacas.

6.- Trimetazidina.

7.- **Ivabradina**. MA: inhibición de la señal I_f del marcapasos cardíaco, que controla la despolarización espontánea diastólica en el nodo sinusal \rightarrow reducción de la frecuencia cardíaca. AT: angina de pecho, insuficiencia cardíaca (añadida a terapia estándar). RA: fosfenos.

8.- Nicorandilo.

Tema 30: Insuficiencia Vascular

1.- Antagonistas de calcio: **nifedipino**. AT: enfermedad de Raynaud.

- 2.- **Ácido nicotínico** y sus profármacos: xantinol nicotinato, inositol nicotinato → ácido nicotínico.
- 3.- **Prostaglandinas**: **alprostadilo** (= **PGE₁**), **iloprost**. Por vía IV en el fenómeno de Raynaud.
- 4.- **Cilostazol**. MA: inhibición de fosfodiesterasa III. AT: claudicación intermitente. RA cardiovasculares graves.
- 5.- **Fármaco hemorreológico**: **pentoxifilina**. Reduce la viscosidad de la sangre y aumenta su fluidez. AT: vasculopatías obstructivas.

Hipotensión ortostática

- 1.- **Fludrocortisona**: mineralcorticoide.
- 2.- **Dihidroergotamina**: agonista α -adrenérgico.
- 3.- **Midodrina**: profármaco → desglímidrina, que estimula receptores α -adrenérgicos.
- 4.- **Etilefrina**: agonista α -adrenérgico.

Tema 31: Fármacos Broncodilatadores y Antiasmáticos

Asma bronquial. Patogenia: INFLAMACIÓN + broncoconstricción.

1.- **Teofilina, cafeína y teobromina**. Son metilxantinas. Teofilina es poco hidrosoluble → mejorar hidrosolubilidad: **aminofilina** = complejo teofilina- etilendiamina; y derivados de teofilina: etamifilina.

- MA: bloqueo competitivo de los receptores adenosínicos (A_1 y A_2).
- AF: broncodilatación, aumento de la contractilidad cardíaca, activación generalizada del SNC (reducen la sensación de cansancio, aumentan la capacidad de mantener un esfuerzo intelectual, y producen insomnio); estimulan el centro del vómito y el centro respiratorio; estimulan la secreción gástrica de ácido y pepsina; aumentan la diuresis.
- FC: por vía IV sólo aminofilina. No usar la vía IM, ya que es dolorosa y absorción irregular. Metabolismo. Eliminación aumentada en niños y en uso concomitante de inductores enzimáticos. Eliminación disminuida en ancianos, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática y en uso concomitante de inhibidores enzimáticos. Monitorización (RT: 10-20 mg/L).
- RA: intolerancia gástrica, vómitos, irritabilidad, insomnio, convulsiones, taquicardia, arritmias.
- AT: asma, EPOC, apnea del prematuro.

2.- **Roflumilast**.

- MA: inhibición de fosfodiesterasa 4 → aumento de AMPc pulmonar → reducción de la inflamación pulmonar.
- AT: EPOC.

3.- **Fármacos β_2 -adrenérgicos**: uso por vía inhalatoria para aumentar la selectividad y menos RA sistémicas.

- AF: broncodilatación.
- AT: de elección en las crisis asmáticas.
- **Salbutamol, fenoterol, terbutalina**, hexoprenalina.
- **Bambuterol**: profármaco por vía oral → terbutalina; administración cada 24 h.
- **Salmeterol y formeterol**. Su acción comienza lentamente, pero es muy prolongada (se mantiene durante 12 horas) → tratamiento profiláctico en dos aplicaciones diarias; no en las crisis asmáticas!
- **Indacaterol** es de acción ultralarga.

Nota: **adrenalina**, por vía SC en el tratamiento de reacciones anafilácticas graves.

4.- **Fármacos anticolinérgicos**. Reducen la broncoconstricción y la secreción traqueobronquial.

- **Bromuro de ipratropio, de tiotropio** (ventaja de tiotropio: una sola administración diaria). FC: son derivados cuaternarios, que atraviesan mal el epitelio digestivo y bronquial → administración inhalatoria → no efectos anticolinérgicos sistémicos. AT: asma y EPOC.

5.- **Glucocorticoides**. Se utilizan derivados modificados para incrementar la acción tópica por vía inhalatoria y reducir las reacciones adversas sistémicas: **17 α ,21-dipropionato de beclometasona, budesonido, propionato de fluticasona**.

- RA: por vía inhalatoria, candidiasis orofaríngea y afonía. En niños y ancianos, es útil el uso de un espaciador, que facilita la coordinación pulsación-inhalación y garantiza que sólo penetran en las vías respiratorias las partículas de pequeño tamaño → reducción de las RA locales en boca y faringe.
- AT: tratamiento de elección del asma.

6.- **Inhibidores de la liberación de mediadores**: **cromoglicato, nedocromilo** (vía inhalatoria) y **ketotifeno** (vía oral, además es anti- H_1). No tienen acción broncodilatadora. AT: profilaxis de las crisis asmáticas.

7.- Terapia anti-LT:

- Inhibición de la 5-lipooxigenasa: zileutón.
- Antagonistas de receptores cisteinil-leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄): **montelukast, zafirlukast**. FC: vía oral. AT: terapia adicional del asma; no en el ataque agudo. RA: cefalea, síndrome de Churg-Strauss (?), trastornos neuropsiquiátricos.

8.- **Omalizumab**. Mab frente a IgE. AT: asma grave con test positivo a alergen.

Tema 32: Antitusígenos, Expectorantes, Mucolíticos y Estimulantes de la Respiración

1.- **Antitusígenos**. Deprimen el centro bulbar de la tos.

- Opiáceos. **Codeína, dihidrocodeína**: mayor eficacia; también actividad analgésica y antidiarreica. RA: estreñimiento. **Dextrometorfano**: sin efectos sedantes ni depresión respiratoria. **Folcodina**.
- Otros: noscapina, clobutinol, cloperastina, difenhidramina, oxolamina.

2.- **Secreción traqueobronquial**. Para viscoelasticidad adecuada: 95% agua → hidratación (vía inhalatoria, oral).
Mucolíticos:

- Productos azufrados: **N-acetilcisteína, S-carboximetilcisteína, mesna**. Reducen los puentes disulfuro → fragmentan las cadenas de mucinas → fluidificación de la secreción mucosa.
- **Bromhexina, ambroxol**.

3.- **Expectorantes**: yoduro potásico, yoduro sódico. Aumentan la secreción acuosa de las glándulas mucosas.

4.- **Tratamiento de la fibrosis quística**: enfermedad genética por mutación a nivel del brazo largo del cromosoma 7 (codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana asociada al Cl⁻) → secreción pulmonar deshidratada y viscosa → infecciones respiratorias.

- **Dornasa alfa** = desoxirribonucleasa I humana recombinante, enzima mucolítico similar a la DNAsa natural., que reduce la viscosidad del esputo. FC: administración por vía inhalatoria.

5.- **Síndrome del distrés respiratorio del recién nacido**: déficit de surfactante pulmonar secretado por las células alveolares tipo II. Prevención y tratamiento: administración de surfactante pulmonar exógeno, por vía endotraqueal: **beractant, colfoscerilo palmitato**.

6.- Óxido nítrico. FC: vía inhalatoria. AT: hipertensión pulmonar en neonatos.

Tema 33: Farmacología de la Motilidad del Aparato Digestivo**1.- Fármacos procinéticos**

- **Benzamidas = ortopramidas: metoclopramida, cleboprida, alizaprida, cinitaprida, cisaprida**.
- MA: **acción antiemética**: acción anti-D₂ y anti-5-HT₃; **acción procinética**: acción agonista 5-HT₄.
- AF: aumentan la presión del esfínter esofágico inferior y la motilidad esofágica, aumentan las contracciones gástricas, aumentan el peristaltismo intestinal y la velocidad de tránsito.
- AT: esofagitis por reflujo; hernia de hiato; gastroparesia; trastornos del tránsito gastrointestinal; y vómitos.
- RA: hiperprolactinemia, reacciones extrapiramidales (acatisia, distonías, tortícolis, espasmo facial), parkinsonismo (temblor, rigidez, acinesia). Cisaprida retirada por riesgo de arritmias ventriculares graves.
- **No benzamídicos: domperidona**. No atraviesa la BHE → menor incidencia de reacciones extrapiramidales y puede utilizarse en pacientes con enfermedad de Parkinson. AT: vómitos por levodopaterapia.
- **Eritromicina**.

2.- **Inhibidores de la discinesia esofágica**. Acalasia = fallo en la relajación del esfínter gastroesofágico, que impide su apertura plena al paso del bolo alimenticio. Tratamiento: nitratos por vía sublingual; antagonistas del calcio por vía sublingual; toxina botulínica inyectada en el esfínter gastroesofágico.

3.- **Fármacos espasmolíticos: papaverina, mebeverina**.

- MA: inhibición de fosfodiesterasa → aumento del AMPc → relajación del músculo liso.
- AT: tratamiento de dolores de tipo espástico y cólico; se asocian a analgésicos y anticolinérgicos.

4.- **Antiflatulentos**: simeticona.

5.- **Farmacología de los síndromes diarréicos**. Tratamiento: rehidratación oral → formulación de la OMS/UNICEF (hipotónica): glucosa + cloruro de sodio + cloruro de potasio + citrato de potasio o bicarbonato de sodio.

5.1.- Inhibidores de la motilidad gastrointestinal.

- Opiáceos: **loperamida y difenoxilato**, que atraviesan mal la BHE, por lo que presentan gran actividad a nivel gastrointestinal y prácticamente nula a nivel central. **Codeína**.

- Anticolinérgicos: **butilescopolamina, otilonio**. Son compuestos amonio cuaternario, con mayor selectividad por el tubo digestivo.

- Inhibidores de la liberación de hormonas prosecretoras: octreótido, lanreótido, que son análogos de somatostatina. AT: acromegalia, tumores neuroendocrinos, tumores carcinoides.

5.2.- **Racecadotril**. Profármaco → tiorfano. MA: inhibición de la encefalina plasmática → elevación de las encefalinas (estimulan receptores opiáceos delta a nivel periférico) → reducción de la hipersecreción intestinal de agua y electrolitos. AT: diarrea aguda.

5.3.- Agentes antiinfecciosos. Exclusivamente en las situaciones clínicas graves. De elección las **fluorquinolonas**; otros: doxiciclina, cotrimoxazol. En las diarreas por *Clostridium difficile* (colitis pseudomembranosa): suspensión del antibiótico y administrar por vía oral vancomicina, metronidazol, o rifaximina.

Rifaximina: antibiótico de amplio espectro y escasa absorción gastrointestinal. AT: profilaxis en cirugía del tracto gastrointestinal; terapia coadyuvante en hiperamoniemia; colitis pseudomembranosa.

5.4.- Fermentos lácticos: reemplazan la flora patógena del intestino por flora bacteriana normal (*Lactobacillus*, *Saccharomyces*, *Enterococcus*). AT: alteraciones de la flora intestinal causadas por tratamiento antibiótico.

6.- Farmacología del estreñimiento

6.1.- Formadores de masa: salvado, metilcelulosa, mucílago de plantago ovata. Son compuestos hidrófilos que absorben agua, aumentan el volumen del contenido intestinal y estimulan los reflejos fecales. Efecto no inmediato.

- AT: normalización del hábito intestinal, síndrome de colon irritable, estreñimiento del embarazo.

- RA: flatulencia, obstrucción intestinal.

6.2.- Suavizantes, lubricantes o emolientes: **glicerol** en supositorios; **diocilsulfosuccinato = docusato sódico**, que es un tensioactivo aniónico; **parafina**.

- AT: en pacientes que no deben realizar esfuerzos defecatorios y en aquellos en los que el miedo al dolor de la defecación les induce estreñimiento (hemorroides, fisura anal).

6.3.- Laxantes osmóticos.

- **Sales de magnesio, sodio y potasio**, por vía oral o rectal en forma de enema.

- **Lactulosa**. Disacárido de galactosa y fructosa. Descomposición fermentativa en el colon → aniones orgánicos que actúan como laxantes osmóticos e irritantes sobre la mucosa del colon. Este ambiente ácido favorece la ionización del amoníaco → ión amonio, menos absorbible → reducción de la hiperamoniemia → AT: tratamiento de elección de la encefalopatía hepática. Idem **lactitol**, que es un disacárido de galactosa y sorbitol.

6.4.- Estimulantes “por contacto”. MA: realmente inhiben la absorción de electrolitos y agua → aumentan el contenido líquido intestinal y estimulan el peristaltismo. Son los más drásticos (= “catárticos”). AT: situaciones puntuales que exigen una evacuación intestinal rápida (ej: cirugía).

- Derivados antraquinónicos: **ruibarbo, sen, cáscara sagrada**.

- Derivados del fenilmetano: **bisacodilo, picosulfato**.

- Aceite de ricino.

RA generales de los laxantes: molestias digestivas, formación de hábito que conduce al abuso, hipopotasemia.

6.5.- **N-metilnaltrexona** bromuro. MA: antagonista de receptores opiáceos μ periféricos, ya que no atraviesa la BHE. AT: estreñimiento causado por opiáceos.

Tratamiento de la Encefalopatía Hepática (consecuencia de la acumulación en el SNC de sustancias neurotóxicas (GABAérgicas?), que en condiciones normales son eliminadas por el hígado). Alternativas terapéuticas:

- Disacáridos no absorbibles: lactulosa, lactitol → eliminación fecal de NH_4^+ .

- Aminoácidos de cadena ramificada → corrección del exceso de aminoácidos aromáticos.

- Antagonistas de benzodiazepinas: flumazenilo → antagonismo de receptores GABA.

- Antibacterianos: neomicina, metronidazol, rifaximina (orales) → erradicación de las bacterias productoras de amoníaco del colon. Además, neomicina inhibe la glutaminasa.

7.- Farmacología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

7.1.- Aminosalicilatos

- **Ácido 5-aminosalicílico = 5-ASA = mesalazina**. Comprimidos dotados de cubierta entérica.
- **Sulfasalazina** = sulfapiridina unida por enlace azoico al 5-ASA. En el colon, las bacterias rompen el enlace azoico → 5-ASA. AT: enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide. Otros profármacos de 5-ASA: **olsalazina, balsalazida**.

7.2.- **Glucocorticoides**: prednisona, metilprednisolona. AT: en las exacerbaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal.

7.3.- **Infliximab** (quimérico), **adalimumab** (humano). Mabs frente al TNF α . AT: enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide.

8.- Farmacología del vómito

8.1.- **Bloqueantes D₂**. Benzamidas: **metoclopramida, cleboprida** (RA: reacciones extrapiramidales); y no benzamidas: **domperidona** (que no atraviesa BHE → AT: vómitos por levodopa y agonistas dopaminérgicos usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson). Neurolépticos: **fenotiazinas, butirofenonas**.

8.2.- **Bloqueantes 5-HT₃**. Benzamidas: **metoclopramida, cleboprida** (RA: reacciones extrapiramidales); y no benzamidas: **ondansetrón, granisetron** (RA: cefalea; no provocan reacciones extrapiramidales). AT: prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, radioterapia y cirugía.

8.3.- **Glucocorticoides**: dexametasona, metilprednisolona. Se utilizan a dosis altas como coadyuvantes de los antagonistas 5-HT₃ en los vómitos por quimioterapia y radioterapia.

8.4.- Cannabinoides: Δ^9 -tetrahidrocannabinol = dronabinol. AT: vómitos por quimioterapia.

8.5.- Benzodiazepinas (lorazepam). AF: ansiolisis y amnesia anterógrada. AT: reducción de los vómitos anticipatorios que suelen aparecer con la repetición de los ciclos de quimioterapia.

8.6.- **Aprepitant**. MA: antagonista de los receptores NK₁ de la neurocinina → bloqueo de los efectos de la sustancia P en el SNC. AT: náuseas y vómitos por quimioterapia; vómitos postoperatorios. Fosaprepitant es un profármaco para administración IV.

9.- Fármacos anticinetósicos y antivertiginosos

9.1.- Antihistamínicos-H₁: **dimenhidrinato, meclizina**. AT: cinetosis.

9.2.- Anticolinérgicos: escopolamina, en parches transdérmicos. AT: cinetosis.

9.3.- Fenotiazinas: **tietilperazina**.

9.4.- **Betahistina**. AT: vértigos.

10.- Fármacos emetizantes: apomorfina (vía SC), jarabe de ipecacuana (vía oral). AT: intoxicaciones orales.

Tema 34: Farmacología de la Secreción del Aparato Digestivo. Farmacología de la Úlcera Gastroduodenal

1.- **Fármacos antihistamínicos –H₂**. Todos tienen un heterociclo disustituido.

- anillo imidazol: **cimetidina**.
- anillo furano: **ranitidina**.
- anillo tiazol: **famotidina, nizatidina, ebrotidina**

- I: cimetidina inhibe el citocromo P₄₅₀.

- AT: úlcera duodenal, gástrica, esofagitis por reflujo y síndrome de Zollinger-Ellison.

- RA de cimetidina: galactorrea, ginecomastia, cefalea, confusión mental, pérdida de libido en varones.

2.- **Fármacos anticolinérgicos**: pirenzepina, sobre receptores M₁ gástricos.

3.- **Inhibidores de la bomba de protones**: **omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol**.

- Estructura de benzimidazol.

- Profármacos: protonación del anillo de benzimidazol en el medio ácido → transposición de Smiles → formación de enlace disulfuro irreversible con residuo cisteína de la ATPasa H⁺/K⁺ → inhibición irreversible de la ATPasa H⁺/K⁺.

- FC: lábil en medio ácido → cubierta entérica.

- I: inhibidor del metabolismo de otros fármacos.

- AT: úlcera duodenal, gástrica, esofagitis por reflujo, y síndrome de Zollinger-Ellison.

4.- **Fármacos antiácidos.** I: pueden interferir la absorción de otros fármacos.

- 4.1.- No sistémicos: + HCl → formación de sales insolubles no absorbibles. Son los recomendables.
 - Sales de magnesio: hidróxido de magnesio. RA: diarrea.
 - Sales de aluminio: hidróxido de aluminio. RA: estreñimiento. En el intestino forma sales insolubles con los fosfatos → eliminación con las heces → AT: tratamiento de la hiperfosfatemia.
 - Compuestos de aluminio y magnesio: **almagato, magaldrato**.
 - Carbonato de calcio: el calcio estimula la secreción de gastrina → efecto rebote con producción de ácido.
- 4.2.- Sistémicos: + HCl → formación de sales solubles → absorción y alcalinización sistémica.
 - Bicarbonato sódico.

5.- **Protectores de la mucosa.** No son antiácidos, sino que forman una película protectora sobre la mucosa.

- 5.1.- Sales de bismuto: subnitrito y subgalato de bismuto, bismuto coloidal. RA: encefalopatía por bismuto.
- 5.2.- **Sucralfato, dosmalfato.** I: pueden interferir la absorción de algunos fármacos.
- 5.3.- **Carbenoxolona.** Derivado del ácido glicirrícico (de la raíz de regaliz). Analogía con la estructura esteroide → RA: de carácter mineralcorticoide. AT: en aplicación tópica en úlceras y heridas de la mucosa bucal.
- 5.4.- **Prostaglandinas: misoprostol.** AT: profilaxis de la úlcera gastroduodenal en pacientes que toman AINE. RA: diarrea, aborto (→ contraindicado en mujeres embarazadas).
- 5.5.- Acexamato de zinc.

Helicobacter pylori → gastritis, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico. Pauta de erradicación, asociar:

- Inhibidor del ácido: inhibidor de la bomba de protones.
- De 1 a 3 antibióticos: amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina.

Farmacología de la secreción biliar. La mayoría de los cálculos (litiasis) biliares están constituidos por colesterol.

- Ácidos biliares: ácido quenodeoxicólico/ácido ursodeoxicólico → aumento de su concentración en la bilis → modificación de la relación entre ácidos biliares y colesterol.
- Disolventes de contacto: metiléter-butiléter, mono-octanoína.

Agentes coleréticos: sustancias que aumentan la cantidad de secreción biliar.

Agentes colagogos: sustancias que facilitan la expulsión de la bilis.

Tema 35: Farmacología de la Hemostasia, Coagulación y Fibrinólisis

1.- **Fármacos antiagregantes plaquetarios**

1.1.- **Inhibición de la producción de tromboxanos:**

- **Ácido acetilsalicílico**, carbasalato. MA: inhibe irreversiblemente la COX-1 por acetilación.
- **Trifusal.** Derivado trifluorado del ácido acetilsalicílico.

1.2.- **Inhibición de fosfodiesterasa** → aumento de AMPc y GMPc intraplaquetarios. **Dipiridamol.**

1.3.- **Inhibición de la unión de ADP a su receptor plaquetario (P2Y₁₂):**

- **Ticlopidina.** RA: mielotoxicidad.
- **Clopidogrel**, derivado de ticlopidina, más potente y no mielotóxico. Es profármaco, que se activa vía citocromo P450, por lo que los inhibidores de este enzima (omeprazol) pueden comprometer su efectividad.
- **Prasugrel.**
- Ticagrelor.

1.4.- **Fármacos bloqueantes del receptor GP IIb/IIIa:**

- **Abciximab.** Mab. AT: angioplastia coronaria transluminal percutánea o aterectomía.
- Péptidos sintéticos: **eptifibatida.** AT: prevención del infarto de miocardio (tras angina), se utiliza junto con ácido acetilsalicílico y heparina; angioplastia transluminal percutánea.
- Compuestos no peptídicos: **tirofiban:** AT: prevención del infarto de miocardio (tras angina), se utiliza junto con ácido acetilsalicílico y heparina; angioplastia transluminal percutánea.

1.5.- Análogos de inhibidores naturales de la agregación: **epoprostenol = prostaciclina = PGI₂, iloprost** → aumento de los niveles intraplaquetarios de AMPc. AT: técnicas de circulación extracorpórea (diálisis renal); hipertensión pulmonar.

2.- Farmacología de la coagulación

2.1.- **Heparina.** Glucosaminglucano: alternancia de ácido urónico + α -D-glucosamina, acetilada y/o sulfatada. La heparina no fraccionada es una mezcla de polímeros de alto peso molecular → técnicas fraccionamiento: **heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular: dalteparina, bemiparina, enoxaparina, nadroparina, tinzaparina**, que contienen la unidad básica de pentasacárido necesaria para unirse a la AT III.

- MA: se fija a la AT III → cambio conformacional → acelera la formación del complejo AT III-proteasa → inactivación de los factores IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa.
- AF: inhibe la coagulación tanto in vivo como in vitro.
- FC: administración parenteral (SC, IV), no atraviesa la barrera placentaria. Frente a la heparina no fraccionada, las heparinas fraccionadas presentan una mayor biodisponibilidad y una semivida más prolongada.
- RA: hemorragia, trombocitopenia, reacciones alérgicas, osteoporosis y pérdida de pelo.
- Control de la dosificación: test del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Las heparinas fraccionadas no modifican el TTPA, se pautan a dosis fijas y no precisan controles de laboratorio; si en algún caso se requiere control de la dosificación, se determina la actividad anti-Xa plasmática.
- Antídoto: sulfato de protamina.
- AT: profilaxis y tratamiento de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombosis cerebral, prevención de trombos en transfusiones sanguíneas, circulación extracorpórea en cirugía cardíaca y diálisis.

2.2.- **Anticoagulantes orales: acenocumarol, warfarina.** Son 4-hidroxicumarinas.

- MA: inhiben reductasas, interfiriendo la acción de la vitamina K, esencial para la biosíntesis hepática de los factores de la coagulación: II, VII, IX y X.
- AF: acción anticoagulante sólo in vivo; requiere un periodo de latencia de varias horas.
- FC: se absorben por vía oral, elevada UPP (>95%), atraviesan la barrera placentaria. Variabilidad debido a polimorfismo genético de citocromo P450 y vitamina K epóxido reductasa.
- I: desplazamiento de la UPP (por AINE!!); ácido acetilsalicílico y otros antiplaquetarios potencian la acción anticoagulante.
- RA: hemorragia, teratogenia.
- Antídoto: vitamina K (fitonadiona).
- Control de la dosificación: test del tiempo de protrombina (índice de Quick). INR terapéutico: 2 – 4,5.
- AT: profilaxis y tratamiento de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, profilaxis de reinfarcto de miocardio, tromboembolismo asociado a prótesis valvulares cardíacas, fibrilación auricular, cardioversión de fibrilación auricular, recurrencia de tromboembolismo cerebral.

2.3.- **Fondaparinux.** MA: activación de la AT III → inhibición del factor Xa. AT: reducción del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa tras cirugía ortopédica mayor.

2.4.- **Desirudina**, lepirudina, bivaluridina. Derivados recombinantes de hirudina. MA: forma un complejo con la trombina; es un mecanismo independiente de la AT III. FC: vía IV. AT: prevención de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía.

2.6.- **Dabigatrán.** MA: inhibidor de la trombina. FC: vía oral. AT: prevención del tromboembolismo venoso. RA hemorragias

2.7.- **Rivaroxabán, apixabán.** MA: inhibidor del factor Xa. FC: vía oral. AT: prevención del tromboembolismo venoso. RA hemorragias.

3.- Farmacología de la fibrinólisis

3.1.- **Fármacos trombolíticos: activadores de la fibrinólisis.** MA: activación del plasminógeno → plasmina.

- **Estreptoquinasa:** proteína obtenida de cultivos de estreptococos β -hemolíticos del grupo C. Desventajas: activador indirecto; es una proteína heteróloga → capaz de inducir la producción de Ac (por exposición previa al medicamento o tras una infección estreptocócica); activa tanto el plasminógeno unido a fibrina como el soluble del plasma → estado de hiperplasminemia → mayor riesgo de hemorragia.
- **Anistreplasa = APSAC:** complejo formado por estreptoquinasa y Lys-plasminógeno. Ventajas: activador directo; se activa lentamente → no genera grandes cantidades de plasmina de forma instantánea; larga semivida → administración en bolus IV. Desventajas: contiene estreptoquinasa (proteína heteróloga).
- **Uroquinasa:** proteína aislada de la orina humana. Actualmente se obtiene por tecnología recombinante. Ventajas: activador directo; presenta mayor afinidad por el plasminógeno unido a la fibrina.

- **Activador tisular del plasminógeno (t-PA) = alteplasa, tenecteplasa, reteplasa.** Se obtienen por tecnología recombinante. Ventajas: presentan la mayor selectividad por el plasminógeno unido a fibrina.

RA: complicaciones hemorrágicas. Estreptoquinasa y anistreplasa pueden producir reacción anafiláctica, y no deben utilizarse en el reinfarto.

- AT: infarto agudo de miocardio; tromboembolismo venoso, pulmonar; trombosis cerebral.

3.2.- Inhibidores de la fibrinólisis = antifibrinolíticos

- Ácido tranexámico, ácido épsilon-aminocapróico. MA: se unen de forma reversible al plasminógeno, bloqueando la unión de este a la fibrina, lo que impide su transformación en plasmina. AT: menorragia, tratamiento y profilaxis de la hemorragia posquirúrgica, tratamiento de la hemorragia por hiperfibrinólisis.

- Aprotinina. Inhibe diversas serín-proteasas (plasmina), y la formación del activador tisular del plasminógeno. AT: reducción de las pérdidas perioperatorias de sangre. RA: reacciones anafilácticas, aumento de la mortalidad (suspensión de su comercialización).

Tema 36: Fármacos Diuréticos

1.- **Diuréticos de máxima eficacia: bumetanida, piretanida, furosemida, torasemida, ácido etacrínico.**

- MA: interfieren el sistema de co-transporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ a nivel de la porción gruesa del asa de Henle, y aumentan la eliminación de Ca^{2+} y Mg^{2+} por inhibición de su reabsorción en el segmento grueso de la rama ascendente.

- RA: hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, alcalosis hipoclorémica, hipovolemia, hiperglucemia, hiperuricemia, ototoxicidad (ácido etacrínico!, retirado).

2.- **Diuréticos de eficacia media: tiazidas.**

- MA: inhiben en la porción inicial del túbulo contorneado distal la reabsorción de Cl^- y Na^+ ; a diferencia de los diuréticos del asa, reducen la eliminación urinaria de Ca^{2+} . Gran acción hipotensora.

- De acción corta: **clorotiazida, hidroclorotiazida.**

- De acción intermedia: **xipamida, indipamida.**

- De acción prolongada: **clortalidona.**

- RA: hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hiperuricemia, hiperglucemia y pancreatitis.

3.- **Diuréticos de eficacia baja:**

3.1.- **Ahorradores de K^+ :** actúan en el último segmento del túbulo distal-colector.

- **Inhibidores de aldosterona: espironolactona, canreonato de potasio.** Estructura esteroide.

RA: hiperpotasemia, ginecomastia e impotencia en varones.

- **Inhibidores directos del transporte de sodio: triamtereno, amilorida.** RA: hiperpotasemia.

3.2.- Diuréticos osmóticos: **manitol.** Actúa en el túbulo proximal.

3.3.- **Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetazolamida, diclorfenamida, dorzolamida.** AF: aumentan la eliminación renal de Na^+ , K^+ y $\text{HCO}_3^- \rightarrow$ acidosis \rightarrow estimulan el centro respiratorio. Inhiben la producción de humor acuoso en la cámara anterior del ojo.

Aplicaciones terapéuticas de los diuréticos:

- Hipertensión arterial: tiazidas.

- Insuficiencia cardíaca congestiva.

- Insuficiencia renal aguda: furosemida.

- Edemas (\leftarrow cirrosis hepática, síndrome nefrótico): diurético ahorrador de potasio / diurético del asa.

- Edema agudo de pulmón: furosemida.

- Edema cerebral: manitol.

- Intoxicaciones; junto con la diuresis forzada, se alcaliniza o acidifica la orina según la naturaleza ácido-base del tóxico.

- Hipercalcemia: furosemida.

- Diabetes insípida: tiazidas.

- Los inhibidores de la anhidrasa carbónica están indicados en: alcalinización urinaria, tratamiento del glaucoma, mal agudo de montaña, y en ciertas formas de epilepsia.

Tema 37: Expansores Plasmáticos

- Moléculas de elevado peso molecular → efecto coloidosmótico → restituyen temporalmente la volemia.

1.- **Dextranos**: polisacáridos ramificados de α -D-glucosa. Dextrano 40 y dextrano 70.

- AT: mantener la circulación en estados hipovolémicos. Dextrano 40 tiene actividad antitrombótica → prevención del tromboembolismo venoso y pulmonar tras cirugía.

2.- Gelatinas.

Tema 38: Hormonas Sexuales

1.- **Estrógenos**: 17β -estradiol, dietilestilbestrol, clorotriaseno.

- AT: - Insuficiencia ovárica.

- Terapia de reposición estrogénica del déficit hormonal tras la menopausia. **Tibolona** mejora la sintomatología vasomotora y atrófica de la postmenopausia.

- Dismenorrea (estrógeno + gestágeno).

Raloxifeno: modulador selectivo del receptor estrogénico. En el hueso actúa como agonista → reduciendo la resorción; en útero y mama actúa como antiestrógeno → no parece aumentar el riesgo de cáncer. AT: osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

2.- **Antiestrógenos**

- **Clomifeno**. AT: infertilidad femenina.

- **Tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno**. AT: cáncer de mama dependiente de estrógenos.

- **Fulvestrant**. Antagonista puro del receptor estrogénico. AT: cáncer de mama dependiente de estrógenos.

3.- **Inhibidores de la aromataasa**. AT: cáncer de mama dependiente de estrógenos. RA: aumento de osteoporosis y fracturas óseas, por privación estrogénica.

- Clase I: esteroideos. Son inhibidores irreversibles: **formestano y exemestano**.

- Clase II: no esteroideos. Son inhibidores reversibles: **anastrozol, letrozol**.

Aminoglutetimida: es un inhibidor inespecífico de la síntesis de estrógenos.

4.- **Gestágenos**: **progesterona, megestrol, medroxiprogesterona, noretisterona, alilestrenol**. AT: endometriosis, cáncer de endometrio, cáncer de mama, amenaza de aborto, síndrome de anorexia/caquexia.

5.- **Antagonistas de progesterona**: **mifepristona = RU-486** = "píldora abortiva". Es un 19-noresteroide.

AT: terminación médica del embarazo, en uso secuencial con un análogo de prostaglandina (misoprostol).

6.- **Andrógenos**: testosterona, que por reducción tisular en posición 5α → dihidrotestosterona.

- Nandrolona y estanozolol destacan por su acción anabolizante.

- **Danazol**: posee acción androgénica, antiestrogénica y antiprogestágena. AT: endometriosis.

- **Gestrinona**: antiprogestágeno, con débil acción androgénica y antiestrogénica. AT: endometriosis.

7.- **Antiandrógenos**. AT: cáncer de próstata.

- de estructura esteroide: **ciproterona**, espironolactona.

- de estructura no esteroide: **flutamida, bicalutamida, nilutamida**.

8.- **GnRH = Hormona liberadora de gonadotropinas**:

8.1.- **Agonistas de la GnRH**: **buserelina, goserelina, leuprorelina, nafarelina, triptorelina**. A dosis terapéuticas y de forma continuada provocan hiposensibilización de los receptores GnRH → inhibición de la liberación de gonadotropinas a nivel hipofisario → hiposensibilización de los receptores LH y FSH a nivel gonadal → inhibición de la esteroidogénesis ovárica y testicular → reducción de la secreción de estrógenos y andrógenos.

- FC: administración por vía parenteral o intranasal.

- AT: cáncer de próstata (la estimulación inicial de la secreción de LH, FSH y testosterona puede producir exacerbación de la enfermedad → asociar un fármaco inhibidor de la síntesis de testosterona (ketoconazol) o un antiandrógeno (ciproterona o flutamida); cáncer de mama; endometriosis.

8.2.- **Antagonistas de la GnRH**: **abarelix, degarelix, ganirelix, cetrorelix**. AT: cáncer de próstata; y en técnicas de reproducción asistida. Ventajas frente a los agonistas: su acción inhibitoria es inmediata, no inducen estimulación inicial de la liberación de gonadotropinas, el antagonismo puede revertirse mediante la administración exógena de GnRH.

9.- **Finasterida, dutasterida**. Son 4-azaesteroides.

- MA: inhibición de la 5α -reductasa.

- AT: hipertrofia prostática benigna; alopecia androgénica.

- RA: disfunción sexual en el varón.

10.- Eflornitina.

- MA: inhibición de ornitina descarboxilasa.
- AT: hirsutismo facial.

Tema 39: Hormonas Neurohipofisarias. Fármacos Antidiuréticos. Farmacología Uterina.1.- Vasopresina (=ADH) y derivados con mayor actividad y duración de acción.

- **Desmopresina**: alta actividad antidiurética. AT: diagnóstico y tratamiento de la diabetes insípida neurógena (origen central), hemofilia tipo A, enfermedad de von Willebrand tipo I, y enuresis nocturna.
- Lipresina: alta actividad vasoconstrictora. AT: varices esofágicas sangrantes. Terlipresina es profármaco de lipresina.

2.- Fármacos antidiuréticos: **tiazidas**. AT: diabetes insípida.3.- Tolvaptán, conivaptán. MA: antagonista de los receptores de vasopresina. AT: hiponatremia.4.- Farmacología de la motilidad uterina.

- 4.1.- Oxitocina. AT: inducción del parto, en perfusión IV; facilitación de la eyección de la leche materna, por vía intranasal.
- 4.2.- Carbetocina. MA: agonista de receptores de oxitocina. AT: atonía uterina y hemorragias del postparto.
- 4.3.- Prostaglandinas: dinoprostona = PGE₂. AT: preparación cervical previa a la inducción del parto (por vía vaginal).
- 4.4.- Alcaloides ergóticos: ergobasina, metilergobasina. Son estimulantes de la musculatura lisa uterina → aumentan las contracciones uterinas. AT: atonía uterina y hemorragias del postparto.

5.- Relajantes uterinos.

- 5.1.- **Estimulantes β₂-adrenérgicos**: **ritodrina**, **salbutamol**. Reducen las contracciones uterinas. AT: amenaza de parto prematuro.
- 5.2.- Antagonistas de calcio. AF: inhiben la contracción de la fibra lisa muscular. AT: amenaza de parto prematuro.
- 5.3.- **Atosibán**. MA: antagonista competitivo de los receptores de la oxitocina. AT: parto prematuro inminente.

Tema 40: Corticosteroides1.- Glucocorticoides: hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, deflazacort.

- AT: enfermedades alérgicas, miastenia gravis, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), hipercalcemia aguda, asma, afecciones dermatológicas (dermatitis), shock anafiláctico, artritis reumatoide, reacciones de rechazo de trasplantes, vómitos por antineoplásicos.

2.- Mineralcorticoides: fludrocortisona. AT: insuficiencia suprarrenal, hipotensión ortostática.3.- Inhibidores de la síntesis:

- Mitotano. AF: acción citotóxica sobre la corteza suprarrenal. AT: carcinoma suprarrenal inoperable.
- Aminoglutetimida. MA: inhibe la hidroxilación del colesterol y su conversión en pregnenolona. AT: cáncer de mama, cáncer de próstata, síndrome de Cushing.
- Metirapona. MA: inhibe la 11β-hidroxilasa → reduce la síntesis de cortisol y corticosterona.
- Ketoconazol. Evita la estimulación inicial de la síntesis de andrógenos provocada por los agonistas de la GnRH utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata.

Tema 41: Hormonas Tiroideas y Fármacos Antitiroideos1.- Hormonas tiroideas: Tetrayodotironina = T₄ = tiroxina = levotiroxina, y Triyodotironina = T₃ = liotiroxina.

- AT: hipotiroidismo.

2.- Fármacos antitiroideos:

- 2.1.- Tionamidas: tiamazol = metimazol, carbimazol (→ tiamazol).
 - MA: inhiben la síntesis de hormonas tiroideas. AT: hipertiroidismo. RA: agranulocitosis.

2.2. Yodo.

- Yoduro (solución de Lugol) reduce la vascularización y endurece la glándula tiroides.

AT: preparación de la intervención quirúrgica (hipertiroides).

- Yodo radiactivo: ^{131}I , se concentra en el tiroides, emite radiación X y partículas $\beta \rightarrow$ efecto citotóxico.

AT: hipertiroidismo.

3.- β - bloqueantes: propranolol, antagoniza las manifestaciones del hipertiroidismo debidas a hiperactividad simpática.

Tema 42: Diabetes

1.- **Insulina** (2 cadenas: A y B; 51 aa; aa 30 es alanina en cerdo y treonina en humano).

- MA: unión a receptores de membrana con actividad tirosina-cinasa.

- AT: diabetes mellitus 1, y 2 (especialmente si cirugía o embarazo), cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar.

2.- **Análogos de insulina:**

- de acción rápida: Lispro, Aspart, Glulisina.

- de acción lenta: Detemir, Glargina.

3.- **Antidiabéticos orales.** AT: diabetes mellitus tipo 2.

3.1.- **Sulfonilureas:** 1^aG: clorpropamida, tolbutamida. 2^aG: **Gli-** (más potentes, menor UPP).

- MA: bloqueo canal de K^+ \rightarrow secreción de insulina desde el páncreas.

- FC: elevada UPP.

- I: desplazamiento de UPP.

- AT: diabetes mellitus tipo 2.

- RA: hipoglucemia.

3.2.- **Meglitinidas: repaglinida, nateglinida.** Todo como sulfonilureas.

= reguladores de la glucemia postprandial.

3.3.- **Biguanidas: metformina.** También son útiles en diabetes mellitus tipo 1.

- RA: pérdida de peso, sabor metálico y acidosis láctica.

- AT: diabetes mellitus 1, y 2 (particularmente si sobrepeso u obesidad).

3.4.- **Glitazonas** = tiazolidindionas: **pioglitazona**, rosiglitazona, ciglitazona.

- MA: agonistas del receptor PPAR γ (= receptor activado por el proliferador de peroxisomas).

- AF: "sensibilizadores a la acción de la insulina", sin aumentar su secreción desde el páncreas.

- AT: diabetes mellitus tipo 2.

- RA: reducen la densidad ósea \rightarrow aumento de fracturas óseas. Aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y mortalidad global \rightarrow retirada de rosiglitazona.

- CI: pacientes con enfermedad coronaria.

3.5.- **Miméticos de incretinas** (GLP-1, GIP). AT: diabetes mellitus tipo 2.

3.5.1.- **Exenatida.** Vía SC.

3.5.2.- **Liraglutida.** Vía SC.

3.5.3.- **Gliptinas: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina.** Vía oral.

- MA: inhibición de dipeptidil-peptidasa 4 \rightarrow aumento de incretinas.

4.- **Inhibidores de α -glucosidasas intestinales: acarbosa, miglitol.** MA: reducen la absorción intestinal de glucosa.

5.- **Inhibidores de aldosa reductasa:** sorbinil, tolrestat, alrestatin.

- MA: inhiben la aldosa reductasa \rightarrow reducen la formación de sorbitol, y las complicaciones a largo plazo de DM.

Glucagón

- AT: tratamiento por vía parenteral de la hipoglucemia causada por el tratamiento de la diabetes con insulina o antidiabéticos orales. Aunque de elección es glucosa, oral o parenteral.

Tema 43: Hipolipemiantes

1.- **Resinas de intercambio iónico: colestiramina, colestipol, colesevelam.** MA: son resinas catiónicas de intercambio aniónico. Fijan sales biliares en el intestino e impiden su reabsorción, aumentando así su eliminación fecal. FC: vía oral, no se absorben. I: reducen la absorción de fármacos y vitaminas liposolubles. RA: esteatorrea, deficiencias vitamínicas.

2.- **Ezetimiba.** MA: inhibe el transportador intestinal de colesterol (proteína NPC1L1).

- 3.- **Fibratos: clofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo.** MA: activación de receptores PPAR α → activan la lipoproteína-lipasa y la oxidación de ácidos grasos. RA: miopatía, litiasis biliar.
- 4.- **Estatinas: simvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, cerivastatina.**
 - MA: inhiben competitivamente la HMGCoA-reductasa, y con ello la síntesis hepática de colesterol.
 - simvastatina y lovastatina son profármacos (lactonas inactivas → hidroxiácidos activos).
 - cerivastatina retirada por riesgo de miopatía.
 - RA: - miotoxicidad (↑CPK y rbdomiolisis, especialmente la asociación cerivastatina + gemfibrozilo).
 - hepatotoxicidad (↑ transaminasas).
 - aumento del riesgo de diabetes.
 - Además, las estatinas ejercen un conjunto de acciones pleiotrópicas, que explican su efecto protector sobre el corazón, los vasos y el sistema nervioso. Se deben principalmente al aumento de la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), con aumento de la producción de óxido nítrico.
- 5.- **Otros hipolipemiantes:**
 5.1.- Probucol.
 5.2.- **Ácido nicotínico** y sus profármacos (xantinol nicotinato e inositol nicotinato). RA: vasodilatación cutánea (rubor), mediada por prostaglandinas, que puede prevenirse con un inhibidor de su síntesis, como AAS o indometacina. Laropiprant es un antagonista del receptor de PGD₂, que se asocia a ác. nicotínico para evitar esta RA.
 5.3.- Aceite de pescado (contiene ácidos grasos poliinsaturados: eicosapentenoico, docosahexenoico).

Obesidad

- 1.- Anfetaminas: anfetramona = dietilpropión, clobenzorex, fenproporex, fenfluramina.
 - RA: hipertensión pulmonar y valvulopatías cardíacas → retirada.
- 2.- Sibutramina. MA: inhibe la recaptación de D, NA y 5-HT. RA: riesgos cardiovasculares → retirada.
- 3.- Rimonabant.
 - MA: antagonista del receptor cannabinoide CB1.
 - RA: trastornos psiquiátricos, suicidio → retirada.
 Nota: anandamida es un cannabionide endógeno que se une al receptor CB1, estimulando el apetito.
- 3.- **Orlistat.** MA: inhibe lipasas digestivas. RA: flatulencia, esteatorrea, déficit de vitaminas liposolubles.

Tratamiento síndrome anorexia/caquexia: megestrol, dronabinol, ciproheptadina.

Tema 44: Gota

- 1.- **Fármacos antiinflamatorios: colchicina.**
 - MA: inhibe la polimerización de tubulina → interfiere la quimiotaxis leucocitaria y la migración de neutrófilos.
 - AT: ataque agudo de gota.
 - RA: diarrea, miopatía.
 - Alternativa: AINE con gran actividad antiinflamatoria, como fenilbutazona o indometacina.
- 2.- **Inhibidores de la producción de ácido úrico: alopurinol** (purínico), **febuxostat** (no purínico).
 - MA: inhiben la xatino oxidasa.
- 3.- **Uricosúricos: benzbromarona** (hepatotoxicidad), benziodarona, sulfinpirazona.
- 4.- **Rasburicasa.**
 - es una urato-oxidasa recombinante.
 - MA: uricolítico: ác.urico → alantoína.
 - AT: hiperuricemia aguda del síndrome de lisis tumoral tras quimioterapia.
- 5.- **Pegloticasa.**
 - es una urato-oxidasa recombinante pegilada.
 - AT: gota refractaria al tratamiento convencional.

Tema: 45: Farmacología de Calcio y Fósforo

- 1.- Sales de calcio. AT: hipocalcemia, osteoporosis.

- 2.- **Parathormona (PTH)**. FC: vía SC. AT: osteoporosis postmenopáusica.
- 3.- **Teriparatida**: forma recombinante de un fragmento de la PTH.
 - MA: incrementos intermitentes de PTH → aumento de la actividad de formación ósea.
 - AT: osteoporosis (grave).
- 4.- **Cinacalcet**: calciomimético → modulador alostérico del receptor sensible al calcio.
 - AT: hiperparatiroidismo secundario a pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis; hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides.
- 5.- **Colecalciferol** = vitamina D₃: forma animal de la vitamina D. AT: raquitismo (niños) / osteomalacia (adultos); osteoporosis.
- 6.- **Calcipotriol**: análogo sintético del calcitriol. AT: psoriasis (por vía tópica).
- 7.- **Calcitonina**: péptido sintetizado por las células C del tiroides.
 - FC: se degrada al pH gástrico → administración por vía parenteral o intranasal.
 - AT: hipercalcemia (+ furosemida ± calcitonina); osteoporosis (+ calcio + vitamina D); dolor asociado a metástasis óseas.
 - RA: trastornos vasculares (enrojecimiento de cara y manos), mediados por prostaglandinas, que se previenen con un AINE; náuseas y vómitos, que se previenen con metoclopramida.
- 8.- **Difosfonatos = bisfosfonatos: etidronato, clodronato, pamidronato, zoledronato**. Son análogos del pirofosfato.
 - AF: estimulan la apoptosis de los osteoclastos → inhiben la resorción ósea (máxima para zoledronato).
 - FC: baja absorción intestinal.
 - AT: prevención y tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia maligna, metástasis óseas.
 - RA: úlcera esofágica (por alendronato), osteonecrosis del maxilar, fracturas atípicas de fémur.
- 9.- **Ranelato de estroncio**.
 - MA: inhibe la resorción ósea y activa la formación del hueso.
 - AT: osteoporosis postmenopáusica.
 - RA: aumento de trombosis venosa y embolia pulmonar; reacciones de hipersensibilidad.
10. **Denosumab**. MA: Mab frente al ligando RANK. FC: vía SC. AT: osteoporosis postmenopáusica.
- 11.- **Dibotermín alfa**: factor de crecimiento óseo humano recombinante.
 - AT: tratamiento de fracturas agudas de tibia.

Tema 46: Fármacos Antianémicos

- 1.- **Hierro**. AT: anemias ferropénicas.
 - 1.1.- Preparados orales: dotados de cubierta entérica y de liberación controlada.
 - RA: intolerancia gástrica, hemocromatosis.
 - 1.2.- Preparados parenterales. Deben de utilizarse solo si fracasa la vía oral.
 - RA: reacciones anafilácticas, hemosiderosis.
- 2.- **Ácido fólico**. **Ácido folínico = factor citrovorum = leucovorina = ácido N⁵-formil-tetrahidrofólico**.
 - AT: anemia megaloblástica; reducción de la incidencia de los defectos del tubo neural; ácido folínico para revertir la toxicidad del metotrexato (“terapia de rescate”).
- 3.- **Vitamina B₁₂**. Se une al factor intrínseco y se absorbe en el íleon. AT: anemia “perniciosa”. Se usan ciano-, hidrox- y metil-cobalamina, por vía IM (ya que hay déficit de factor intrínseco!, y la vía oral no es útil).
- 4.- **Factores de crecimiento hematopoyético**:
 - 4.1.- **rhG-CSF: filgrastim, lenograstim**. Estimulan la proliferación de la línea neutrófilo-granulocítica.
 - AT: profilaxis y tratamiento de la neutropenia febril secundaria a quimioterapia; recuperación mieloide de la neutropenia posterior a trasplante de médula ósea.
 - RA: síndrome pseudogripal, trombocitopenia, toxicidad fetal.**Pegfilgrastim**: forma pegilada de mayor duración de acción.
 - 4.2.- **rhGM-CSF: molgramostim, sargramostim**. Estimulan la proliferación de la línea de granulocitos y macrófagos. AT y RA como los rhG-CSF.
 - 4.3.- **rh-eritropoyetina = epoetina**. **Epoetina- α** , **epoetina- β** , **epoetina- δ** , **epoetina zeta** y **darbepoetina- α** . Estimulan la diferenciación terminal de los progenitores de la línea eritroide hasta formar eritrocitos maduros.

- AT: anemia asociada a insuficiencia renal crónica; anemia de pacientes oncológicos. Para evitar la ferropenia, evaluar la reserva de hierro y administrar suplementos de hierro.
 - RA: hipertensión arterial, síndrome pseudogripal, aplasia pura de células rojas (principalmente con la epoetina α SC), riesgo de progresión tumoral y acortamiento de la supervivencia en pacientes con cáncer.
- Metoxi-polietilenglicol epoetina beta:** es un activador continuo del receptor de eritropoyetina (=CERA); efecto prolongado. FC: vía SC, solo 1-2 dosis/mes.

5.- Tratamiento de la trombocitopenia: romiplostim (peptídico, SC) y eltrombopag (no peptídico, oral). MA: activación del receptor de la trombopoyetina.

6.- Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna: eculizumab. MA: Mab frente a C5.

Tema 47: Vitaminas

1.- Vitamina A.

- Derivados ácidos: isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico), tretinoína (ácido 13-trans-retinoico). AT: tratamiento del acné grave (nódulo-quístico); tretinoína está indicada en la leucemia promielocítica aguda. RA: teratogenia → ECM.
- Tazaroteno. AT: psoriasis.

2.- Vitamina K. Síntesis de factores de coagulación vitamina K-dependientes (II, VII, IX y X). AT: antídoto de los anticoagulantes orales.

3.- Vitamina E = α -tocoferol. Propiedades antioxidantes.

4.- Ácido L-Ascórbico = vitamina C. Propiedades antioxidantes.

5.- Tiamina = Vitamina B₁. Deficiencia: beri-beri, neuritis alcohólica → encefalopatía de Wernicke.

6.- Vitamina B₆. AT: pacientes tratados con fármacos (ISONIAZIDA) que interfieren la actividad de la vitamina B₆.

Tema 48: Antagonistas de Metales Pesados

1.- Edetato cálcico disódico = EDTA = ácido etilendiaminotetraacético. Quelante de cationes di- y trivalentes.
- AT: intoxicación por Pb.

2.- Dimercaprol = 2,3-dimercaptopropanol = BAL. Quelante de As, Pb, Cd y Hg.
- AT: intoxicación por estos metales.

3.- D-penicilamina = β,β -dimetilcisteína. Quelante de Cu.
- AT: intoxicación por Cu, artritis reumatoide, enfermedad de Wilson y cistinuria.

4.- Deferoxamina, deferasirox, deferiprona. Quelantes de Fe.
- AT: intoxicación por hierro, hemocromatosis secundaria a transfusiones sanguíneas múltiples.

5.- Poliestirensulfonato sódico. Resina que intercambia sus cationes Na^+ por cationes K^+ de la luz intestinal.
- AT: hiperpotasemia.

6.- Sevelamero. Captador intestinal de fosfato.
- AT: hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica.

7.- Carbonato de lantano. Precipitador intestinal de fosfato.
- AT: hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Temas 49 y 50: Quimioterapia Antineoplásica

Antimetabolitos → fase S específicos

1.- Análogos del ácido fólico:

1.1.- Metotrexato

- MA: 1) inhibición competitiva de la dihidrofólico reductasa → agotamiento reservas de tetrahidrofolato → inhibición de la síntesis de d-TMP, indispensable para la síntesis de ADN; 2) inhibe la síntesis de purinas.
- FC: absorción activa. Metabolitos nefrotóxicos: 7- hidroximetotrexato y ácido 2,4-diamino-N¹⁰-metilptericoico (DAMPA). Eliminación renal; parte se elimina por la bilis → ciclo enterohepático.
- RA: nefrotoxicidad, fibrosis. Si toxicidad: hidratación, alcalinización de la orina para aumentar su excreción renal, y terapia de rescate con ácido fólnico.

- AT: 1) a dosis bajas, por vía oral: psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn; 2) a dosis altas, por vía IV: sarcoma osteogénico.

1.2.- **Raltitrexed**. MA: inhibición de timidilato sintetasa. AT: cáncer colorectal avanzado.

1.3.- Pemetrexed. MA: inhibición de timidilato sintetasa y otros enzimas dependientes de folato.

2.- Análogos de bases pirimidínicas:

2.1.- **Fluorouracilo**

- MA: 5-FU → ácido 5- fluorodesoxiuridílico, que inhibe irreversiblemente la timidilato sintetasa.

- RA: estomatitis, ataxia cerebelosa.

- AT: adenocarcinomas del tubo digestivo, y mama.

- **Fluoropirimidinas orales: tegafur, capecitabina**. Son transformados a 5-FU a nivel tisular (profármacos).

2.2.- **Citarabina**: análogo de desoxicitidina. MA: trifosforilación → ara-CTP → inhibe ADN polimerasa α .

2.3.- Gemcitabina.

2.4.- Azacitidina, decitabina. MA: inhibición irreversible de la DNA-metiltransferasa → “hipometiladores”.

3.- Análogos de bases púricas:

3.1.- **6-mercaptopurina, 6-tioguanina**. Son análogos azufrados de hipoxantina y guanina. I: 6-MP es metabolizada por la xantina oxidasa → el tratamiento concomitante con alopurinol exige reducir la dosis de 6-MP.

3.2.- Fludarabina.

3.3.- **Pentostatina** (= 2'-desoxicoformicina), **cladribina**.

- MA: inhibición de adenosina desaminasa.

- AT: tricoleucemia = leucemia de células peludas.

3.4.- Nelarabina.

3.5.- Clofarabina.

Agentes alquilantes

- Son fase-inespecíficos.

- RA: mielotoxicidad, leucemia, teratogenia.

1.- **Mostazas nitrogenadas: melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida**. Su actividad reside en el grupo bis-cloroetilamina → catión aziridinio muy reactivo → puente cruzado entre dos N⁷ de guanina del ADN.

- RA: cistitis hemorrágica, debida a la formación de acroleína, que puede prevenirse mediante hiperhidratación y administración de mesna; cáncer de vejiga.

2.- Alquilsulfonatos: busulfán.

3.- N-nitrosoureas: carmustina, lomustina, semustina, fotemustina, estreptozocina.

4.- Tiotepa.

5.- Alquilantes atípicos: procarbazona, dacarbazona, temozolamida. Su actividad se debe a la formación de un catión metildiazonio.

6.- Complejos de platino:

6.1.- **Cisplatino** = cis-diaminodicloroplatino (II); es un complejo plano.

- MA: formación de un quelato (enlace coordinado) con dos N⁷ de guanina, interfiriendo la replicación del ADN.

- FC: administración IV en cloruro de sodio isotónico.

- AT: tumores de testículo, de ovario, cáncer avanzado de vejiga.

- RA: nefrotoxicidad, ototoxicidad, mielotoxicidad, neurotoxicidad, náuseas y vómitos intensos, hipomagnesemia.

6.2.- Carboplatino. RA: mielotoxicidad.

6.3.- Oxaliplatino. RA: neurotoxicidad.

6.4.- Satraplatino. FC: uso por vía oral.

Antibióticos Antineoplásicos

1.- **Bleomicina**. Glicopéptido. MA: se intercala entre las dos hebras de ADN → formación de radicales libres → rotura de la hebra de ADN; fase G₂ específico. RA: fibrosis pulmonar.

2.- Actinomicina-D.

3.- **Antraciclinas: doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina.**

- MA: inhibición de topoisomerasa II; fase S específicos.

- AT: sarcoma de hueso, carcinoma de mama, doxorubicina en liposomas en el sarcoma de Kaposi asociado al SIDA.

- RA: cardiotoxicidad, que puede prevenirse con desrazoxano.

4.- Mitoxantrona.

5.- Mitomicina.

Derivados de Camptotecina

Irinotecán, topotecán. MA: inhibición de la topoisomerasa I; fase S específicos. RA: irinotecan puede causar un síndrome colinérgico, que requiere la administración de atropina.

Epipodofilotoxinas

Etopósido, tenipósido. Derivados semisintéticos de podofilotoxina. MA: inhibición de la topoisomerasa II. RA: hipotensión.

Hidroxiurea

- MA: inhibición de la ribonucleótido reductasa → interfiere la síntesis de ADN; fase S específico.

- AT: policitemia vera, trombocitemia esencial, síndrome hipereosinofílico.

Fármacos que se fijan a la tubulina → actúan sobre la mitosis; fase M específicos.

1.- **Alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina**. MA: inhiben la polimerización de tubulina. RA: neurotoxicidad y mielotoxicidad.

2.- **Taxanos: paclitaxel, docetaxel**. MA: estabilizan los microtúbulos. RA: reacciones anafilácticas relacionadas con su vehículo Cremophor® (= aceite de ricino polioxi-etileno).

Cabazitaxel, larotaxel. Ventaja: no son sustratos de la glicoproteína P (mecanismo resistencia de células neoplásicas).

3.- Eribulina.

4.- Ixabepilona.

Inhibidores de quinasas

1.- **Imatinib, nilotinib, dasatinib**. MA: inhibición de la enzima tirosina quinasa bcr-abl (← cromosoma filadelfia).

2.- **Gefitinib, erlotinib**. MA: inhibición de la tirosina cinasa específica del receptor EGFR tipo 1 o HER-1. RA: erlotinib riesgo de perforación intestinal.

3.- **Lapatinib**. MA: inhibición de la tirosina cinasa de los receptores HER. AT: cáncer de mama HER2+. Ventajas frente a trastuzumab: vía oral, y no cardiotoxicidad.

4.- **Sorafenib, sunitinib**. MA: inhibición de multikinvasas → inhibición de la proliferación de células tumorales y de la angiogénesis. RA: insuficiencia cardíaca.

5.- Vandetanib. MA: inhibición de la tirosina cinasa de EGFR y VEGFR.

6.- Pazopanib. MA: inhibición de la tirosina cinasa de VEGFR.

Hormonas

1.- Cáncer de mama (objetivo: suprimir la actividad estrogénica)

1.1.- **Antagonistas de estrógenos: tamoxifeno, toremifeno, fulvestrant.**

1.2.- **Inhibidores de la aromataasa.** AT: cáncer de mama dependiente de estrógenos. RA: aumento de osteoporosis y fracturas óseas, por deprivación estrogénica.

- Selectivos: 1) esteroides, irreversibles (**formestano, exemestano**).

2) no esteroides, reversibles (**anastrozol, letrozol**).

- Inespecífico: aminoglutetimida.

2.- **Cáncer de próstata** (objetivo: suprimir la actividad androgénica)

2.1.- **Antagonistas de testosterona:**

- esteroide: **ciproterona**.

- no esteroides: **flutamida, nilutamida, bicalutamida**.

2.2.- Abiraterona. MA: inhibición de 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa.

2.3.- **Agonistas análogos de la GnRH o LHRH: buserelina, goserelina, leuprorelina.** AF: provocan hiposensibilización del receptor de GnRH.

2.4.- Antagonistas de GnRH: abarelix, degarelix.

Modificadores de la Respuesta Biológica

1.- **Inmunoestimulantes: levamisol.** AT: asociación 5-FU + levamisol en cáncer de colon.

2.- **Citoquinas**

2.1.- Interferón α . AT: leucemia tricócítica, micosis fungoide, sarcoma de Kaposi, carcinoma renal.

2.2.- Interleukina-2 = aldesleukina. AT: carcinoma de células renales, melanoma, cáncer colo-rectal, con baja respuesta a los respectivos tratamientos convencionales.

3.- **Anticuerpos monoclonales**

3.1.- **Trastuzumab.** Mab frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico HER-2. AT: cáncer de mama HER2+. RA: cardiotoxicidad.

3.2.- **Alentuzumab.** Mab frente al receptor CD52. AT: leucemia linfocítica crónica de células B.

3.3.- **Rituximab.** Mab frente al antígeno CD20. AT: linfoma no Hodgkin de células B CD20+.

3.4.- **Cetuximab, panitumumab.** Mabs frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

3.5.- **Bevacizumab.** Mab frente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) \rightarrow reducción de la vascularización del tumor. AT: carcinoma colo-rectal.

Otros Fármacos

1.- **Anagrelida.** MA: bloquea el receptor de trombopoyetina \rightarrow inhibición de la megacariocitopoyesis \rightarrow reducción de la formación de plaquetas. AT: trombocitemia esencial.

2.- **L-asparaginasa.** MA: hidroliza la L-asparagina \rightarrow depleción del aminoácido \rightarrow incapacidad de sintetizar proteínas. AT: leucemia linfoblástica aguda (estas células no tienen actividad asparaginasa sintetasa). RA: pancreatitis; reacciones de hipersensibilidad.

PEG-L-asparaginasa = pegaspargasa: presenta menor capacidad inmunógena, y mayor semivida de eliminación.

3.- **BCG:** preparado liofilizado de microorganismos vivos atenuados de la cepa Calmette-Guerin de *Mycobacterium bovis*. FC: administración intravesical. AT: carcinoma de vejiga (superficial, e "in-situ").

4.- Bortezomib. MA: inhibidor de proteosomas. AT: mieloma múltiple.

5.- **Tretinoína.** Derivado ácido de vitamina A. AT: leucemia promielocítica aguda.

6.- Bexaroteno. AT: linfoma cutáneo de células T avanzado.

7.- **Trabectedina** = ecteinascidina. Se obtiene a partir de un organismo marino. MA: se une al surco menor del ADN. AT: linfoma cutáneo de células T avanzado.

8.- Mitotano. AF: actividad citotóxica sobre la corteza suprarrenal. AT: carcinoma corticosuprarrenal avanzado. RA: aumento del tiempo de hemorragia.

9.- **Tasonermina** = TNF α humano recombinante. AT: sarcoma.

10.- **Lenalidomida**. Estructuralmente relacionada con talidomida.

- AT: mieloma múltiple; también está indicada talidomida.

- RA: neutropenia, trombocitopenia, tromboembolismo venoso y pulmonar, teratogenia.

11.- **Vemurafenib**. MA: inhibición de BRAF mutada. AT: melanoma metastásico.

Desintoxicantes de Antineoplásicos

1.- **Amifostina**. Profármaco: por desfosforilación (fosfatasa alcalina de la membrana celular) → un diaminotiol, el cual neutraliza fármacos, metabolitos y radicales libres. AT: protección de las células sanas del organismo frente a la citotoxicidad de la quimioterapia y la radioterapia.

2.- **Rasburicasa**. Es una urato-oxidasa que cataliza la oxidación del ácido úrico en alantoína. AT: hiperuricemia aguda por lisis tumoral tras quimioterapia.

3.- **Palifermina**. Factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) humano recombinante. AT: mucositis oral tras quimio o radioterapia.

4.- **Ácido folínico**. Restablece el déficit de folatos que ocasiona la inhibición de la dihidrofolato reductasa. AT: revertir la toxicidad de metotrexato (“terapia de rescate con ácido folínico”).

5.- **Mesna**. Aporta poder reductor (-SH) para neutralizar radicales libres y compuestos tóxicos (acroleína). AT: prevención de cistitis hemorrágica por mostazas nitrogenadas.

6.- **Desrazoxano**. Derivado de EDTA, quelante, que interfiere la generación de radicales libres mediada por hierro. AT: prevención de la cardiotoxicidad por antraciclinas.

Tema 51: Inmunosupresores

1.- **Inhibidores de calcineurina** (previa unión a una inmunofilina)

1.1.- **Ciclosporina**. RA: nefrotoxicidad, hiperplasia gingival, hipertensión, hiperpotasemia, hipertricosis.

1.2.- **Tacrólimus**.

2.- **Inhibidores de m-TOR** (previa unión a una inmunofilina)

2.1.- **Sirólimus = rapamicina**.

2.2.- **Everólimus**.

2.3.- **Temsirólimus**.

3.- **Antimetabolitos**

3.1.- **Micofenolato de mofetilo**. Profármaco. MA: inhibición de inosinamonofosfato deshidrogenasa.

3.2.- **Micofenolato sódico** (menos diarrea).

3.3.- **Azatioprina**. RA: mielotoxicidad.

Nota: varios inmunosupresores se han asociado a patologías por virus latentes (ej: nefropatía por poliomavirus).

4.- **Glucocorticoides**

5.- **Anticuerpos**. AT: rechazo agudo de trasplante.

5.1.- **Globulinas antilinfocitarias**.

5.2.- **Basiliximab**. Mab frente al receptor de IL-2 (= CD25).

5.3.- **Muromonab**. Mab frente a linfocitos T CD3+.

6.- **Belatacept**.

7.- **Fármacos citotóxicos**: ciclofosfamida, metotrexato, clorambucilo.

Tema 52: Dermatológicos

1.- **Antiacnéicos**:

- ác. azelaico.

- peróxido de benzoilo.

- **tretinoína, isotretinoína** (RA: teratogenia, son ECM).

- adapaleno.

- antibióticos: eritromicina, clindamicina, tetraciclina.

2.- **Queratolíticos**: **ác. acetilsalicílico**, ác. láctico.

- 3.- **Analgésicos: capsaicina**, vía tópica. AT: neuralgia postherpética.
- 4.- **Antipsoriásicos tópicos**: brea de hulla, calcipotriol, tazaroteno.
- 5.- **Antiseborreicos**: azufre, sulfuro de cadmio, ketoconazol.
- 6.- **Tacrolimus y pimecrolimus**: AT: dermatitis atópica. RA: elevación del riesgo de tumores (principalmente cutáneos y linfomas).
- 7.- **Ustekinumab**: Mab frente a IL-12 e IL-23. AT: psoriasis.
- 8.- Tesamoreliona: análogo del factor de liberación de la hormona del crecimiento (GRF). AT: lipodistrofia de los pacientes VIH tratados con antiretrovirales.

Tratamiento de la degeneración macular (húmeda o exudativa)

- 1.- Inhibidores del VEGF (= factor de crecimiento del endotelio vascular). FC: administración intravítrea.
 - **Ranibizumab**. Mab frente a VEGF.
 - **Pegatinib**, que no es un Mab.
- 2.- Verteporfina. MA: fotosensibilizador (activado por luz) → oxígeno libre local → destrucción celular. FC: administración IV.

Tema:1 Farmacología del sistema nervioso autónomo

Respuesta a la estimulación del sistema nervioso simpático y parasimpático:

	SN Simpático	SN Parasimpático
Corazón	β_1 : ↑ automaticidad, velocidad de conducción, frecuencia cardíaca y contractilidad	M_2 : ↓ actividad
TGI	↓ actividad y secreciones	↑ actividad y secreciones
Respiratorio	β_2 : broncodilatación	M_2 - M_3 : broncoconstricción
Ojo	Midriasis	Miosis
Vejiga	Relaja el detrusor y contrae el esfínter (dificulta la micción)	Contrae el detrusor y relaja el esfínter (favorece la micción)
Páncreas	α_2 : ↓ secreción de insulina β_2 : ↑ secreciones, ↑ GNG y ↑ glucogenolisis	} ↑ glucemia

Tema 2: Fármacos Colinérgicos

1.- Fármacos colinérgicos de acción directa: activan receptores de acetilcolina.

1.1.- Ésteres de colina: acetilcolina, metacolina, carbacol, **betanecol** (=carbamil- β -metilcolina).

1.2.- Alcaloides naturales:

- efectos preferentemente muscarínicos: muscarina, **pilocarpina** (AT: glaucoma), arecolina.
- efectos preferentemente nicotínicos: nicotina, lobelina.

1.3.- Cevimelina. AT: xerostomía de síndrome de Sjögren.

2.- Fármacos colinérgicos de acción indirecta: inhibidores de la acetilcolinesterasa.

2.1.- Edrofonio.

2.2.- Carbamatos: **fisostigmina**, **neostigmina**.

2.3.- **Organofosforados**: inactivan de forma irreversible la acetilcolinesterasa por fosforilación. Muy liposolubles.

Toxicidad. Uso como insecticidas (paration, malation).

- en las primeras horas, la hidrólisis del enlace y la reactivación de la acetilcolinesterasa puede conseguirse con oximas: **pralidoxima**, **obidoxima**.

2.4.- **Donepezilo**, **rivastigmina** y **galantamina**. AT: enfermedad de Alzheimer.

AT: parálisis muscular postanestésica inducida por fármacos bloqueantes de la placa motriz (neostigmina + atropina); íleo paralítico y retención urinaria (betanecol); miastenia gravis (neostigmina, que no atraviesa la BHE); enfermedad de Alzheimer (donepezilo, rivastigmina y galantamina); y glaucoma (pilocarpina).

Tratamiento del Glaucoma

Grupo	Fármacos	MA
Colinérgicos	Pilocarpina, fisostigmina	Facilitan el drenaje del humor acuoso a través del sistema trabecular.
Adrenérgicos α_2	Apraclonidina, clonidina, dipivefrina, brimonidina	Aumentan el drenaje del humor acuoso a través del sistema trabecular.
Análogos de prostaglandinas	Latanaprost, travoprost, bimatoprost RA: pigmentación oscura del iris, aumento de las pestañas.	Aumentan el drenaje del humor acuoso a través del sistema uveoescleral.
Betabloqueantes	Betaxolol, timolol, levobunolol	Reducen la producción del humor acuoso.
Inhibidores de la anhidrasa carbónica (isoenzima II)	Acetazolamida, diclorfenamida, dorzolamida, brinzolamida	Reducen la producción del humor acuoso.

Tema 3: Fármacos Antagonistas Muscarínicos

1.- De estructura terciaria: **atropina, oxibutinina, biperideno, prociclidina, trihexifenidilo**.

2.- De estructura cuaternaria: **butilscopolamina, otilonio, ipratropio, tiotropio**.

- AT:
- Hiperactividad gastrointestinal, cólicos y diarrea.
 - Hiperactividad urinaria - vejiga inestable (**oxibutinina, tolterodina, solifenacina, fesoterodina, trospio**).
 - Medicación preanestésica, para reducir la secreción salival y traqueobronquial (atropina).
 - Asma y EPOC (ipratropio, tiotropio).
 - Aplicaciones oftálmicas: midriasis exploratoria (tropicamida, ciclopentolato). Pueden aumentar la presión intraocular y causar un ataque agudo de glaucoma.
 - Enfermedad de Parkinson y reacciones extrapiramidales por fármacos (biperideno).
 - Cinetosis (escopolamina, en parches transdérmicos).
- RAM: diplopia, visión borrosa (por cicloplejía = parálisis del musculo cicliar y, por lo tanto, de la acomodación), sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento.

Tema 4: Fármacos Agonistas Catecolaminérgicos

Fármacos adrenérgicos

De acción preferente α

1.- Agonistas α_1

1.1.- Simpaticomiméticos de uso sistémico:

- **etilefrina, metoxamina, midodrina**. AT: hipotensión.
- **fenilefrina, fenilpropanolamina**. AT: descongestionantes en preparados anticatarrales/antigripales.

1.2.- Simpaticomiméticos de aplicación tópica: **nafazolina, oximetazolina, tramazolina** → descongestión de mucosas respiratoria y conjuntiva. Pasado su efecto, puede aparecer congestión de rebote por vasodilatación, que induce a repetir su administración en forma de círculo vicioso.

2.- Agonistas α_2 : **clonidina**. AT: hipertensión arterial; síndrome de abstinencia a opiáceos.

De acción preferente β

2.1.- Agonistas β_1 : **dobutamina, dopamina**: estimulan la actividad cardíaca. AT: insuficiencia cardíaca aguda.

2.2.- Agonistas β_2 : - **hexoprenalina, salbutamol, salmeterol, formoterol**: AT: crisis asmática (por vía inhalatoria).
- **ritodrina**: inhibe las contracciones uterinas. AT: amenaza de parto prematuro.

De acción mixta

- **efedrina, pseudoefedrina**. AT: descongestionantes en preparados anticatarrales/antigripales.
- **anfetaminas**. Activación generalizada del SNC (por mecanismos directos e indirectos). FC: son bases, por tanto su eliminación urinaria se ve aumentada al acidificar la orina.

Aplicaciones terapéuticas de los fármacos adrenérgicos:

- Bloqueo AV (adrenalina).
- Shock anafiláctico (adrenalina por vía SC).
- Vasoconstricción local, para retrasar la absorción de anestésicos locales y prolongar su efecto (adrenalina).
- Vasoconstricción local, acción descongestionante de mucosas.
- Midriasis exploratoria de la retina (fenilefrina); no aumentan la presión intraocular ni causan cicloplejia.
- Las anfetaminas en cuadros de narcolepsia; como anorexígenos; y en síndrome del niño hiperactivo (metilfenidato).
- Crisis asmáticas (salbutamol).
- Amenaza de parto prematuro (ritodrina).

Tema 5: Fármacos que Reducen la Actividad Simpática

1.- Antagonistas α_1

1.1.- Bloqueo irreversible: fenoxibenzamina

1.2.- Bloqueo reversible:

- **Quinazolinás: prazosina, terazosina, doxazosina.** AF: vasodilatación arterial y venosa → reducción de la precarga y postcarga cardíacas. AT: hipertensión arterial; insuficiencia cardíaca congestiva; hipertrofia prostática benigna. RA: hipotensión ortostática, disfunción sexual, rinitis y congestión nasal, síndrome de iris flácido en cirugía de cataratas.

Tratamiento de la hipertrofia prostática benigna: α_1 -bloqueantes. Alternativas: inhibidores de 5α -reductasa (finasterida, dutasterida), extracto de *Serenoa repens*, extracto de *Prunus africana*.

Tamsulosina, silodosina: α_1 -bloqueantes selectivos de los receptores A_1 (predominan en la próstata). AT: hipertrofia prostática benigna, pero no son útiles en hipertensión arterial ni en insuficiencia cardíaca. RA: menor incidencia de hipotensión; síndrome de iris flácido.

- Imidazolinás: fentolamina. AT: emergencia hipertensiva del feocromocitoma.

- **Derivados ergóticos:** alcaloides naturales presentes en el hongo del cornezuelo del centeno (*Claviceps purpurea*) y sus derivados:

- **Ergotamina, dihidroergotamina:** a dosis terapéuticas → agonista α_1 ; a dosis altas → antagonista α_1 .

AT: crisis de migraña. RA: activa la ZGQAP → náuseas y vómitos; ergotismo crónico: aparición de cefaleas y extremidades frías → gangrena. CI: en los enfermos que padecen claudicación intermitente, angina de pecho y mujeres embarazadas.

- **Dihidroergotoxina, nicergolina:** discutible valor en el tratamiento de síndromes de envejecimiento y degeneración neuronal.

- **Bromocriptina, pergolida, lisurida:** estimulan receptores dopaminérgicos → tratamiento de enfermedad del Parkinson, acromegalia, y supresión de la lactancia.

- **Metilergobasina.** AF: aumenta las contracciones uterinas en el parto. AT: útero atónico y hemorragias uterinas del postparto.

- **Metisergida:** profilaxis de la migraña. RA: fibrosis pulmonar.

- **Urapidil.** AT: hipertensión arterial.

2.- Antagonistas α_2 : **yohimbina**, idazoxán, efroxán, midaglizol.

3.- **Antagonistas β -adrenérgicos = β -bloqueantes.** Son ariloxipropanolaminas.

(“cardioselectivos”)

β_1 -bloqueantes	β_2 -bloqueantes	β -bloqueantes
Atenolol	butoxamina	propranolol
Metoprolol		sotalol
Esmolol		timolol
Bisoprolol		nadolol
Acebutolol		pindolol
celiprolol	} y β_2 -agonista	alprenolol
dilevalol		labetalol
nebivolol		carvedilol
	} y modulador de NO	} y α_1 -bloqueante

- Selectividad de la acción β_1 -bloqueante: la cardioselectividad (β_1) desaparece a dosis altas.

- FC: alto EPP → alta tasa de extracción flujo dependiente. Propranolol → metabolito activo: 4-hidroxiopropranolol, que tiene una vida media muy corta.

- Síndrome de retirada o abstinencia: la supresión brusca de β -bloqueantes → dolor precordial, arritmias, infarto de miocardio, e incluso muerte. La suspensión del tratamiento debe hacerse de forma progresiva.

- AT: - Ángina de esfuerzo (pero están contraindicados en la de reposo!), y tratamiento postinfarto de miocardio.

- Hipertensión arterial (uno de los 5 grupos de entrada).

- Arritmias cardíacas (grupo II de la clasificación de Vaughan-Williams).

- Glaucoma de ángulo abierto.

- Hipertiroidismo, para controlar las manifestaciones cardiovasculares de las crisis hipertiroideas.

- Profilaxis de la migraña (de elección).

- Temblor esencial (de elección).

- Ansiedad (reducen las manifestaciones somáticas del “pánico de escena”).

- Insuficiencia cardíaca crónica y grave: carvedilol (asociados a IECA+diurético+digoxina).

- CI: en pacientes asmáticos, y en angina de reposo.

Tema 6.- Farmacología de la Transmisión Ganglionar

- 1.- Estimulantes ganglionares: nicotina, lobelina.
- 2.- Bloqueantes ganglionares: trimetafán. AT: aneurisma disecante de la aorta.

Fármacos que pueden producir arritmias cardíacas (torsade de pointes = una forma electrocardiográfica, con intervalo QT prolongado, de taquicardia ventricular) → muerte súbita.

- ← Antiarrítmicos grupo I: quinidina, procainamida, disopiramida.
grupo III: amiodarona, bretilio, sotalol, ibutilida, dofetilida.
- ← Antihistamínicos-H₁: terfenadina, astemizol.
- ← Fluorquinolonas: ciprofloxacina, moxifloxacina.
- ← Neurólépticos: fenotiazinas (tioridazina), pimozida, sertindol, ziprasidona.
- ← Antidepresivos: amitriptilina, maprotilina, citalopram.
- ← Cisaprida.
- ← Levacetilmfetadol.
- ← β -adrenérgicos: salbutamol, terbutalina, fenoterol.
- ← Inhibidores proteasa VIH: indinavir, ritonavir.
- ← Antibióticos macrólidos: eritromicina, claritromicina.
- ← Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol.
- ← Ondansetrón.

Fármacos que pueden dar lugar a reacciones de fotosensibilidad

- Antihistamínicos.
- Fenotiazinas.
- Antidepresivos (tricíclicos, ISRS).
- Amiodarona.
- Antibióticos (tetraciclina, fluorquinolonas).

Acúfenos = tinnitus

= percepción de un ruido en ausencia de un estímulo acústico externo.

- ← fármacos:
 - AINE: aspirina, indometacina, fenilbutazona, -enos.
 - antibióticos aminoglucósidos, vancomicina.
 - diuréticos del asa: ácido etacrínico, furosemida.

Neumonitis intersticial

- cursa con disnea progresiva y tos seca. ← amiodarona.
- es dosis dependiente. ← sulfasalazina.
- evoluciona hacia fibrosis pulmonar. ← azatioprina.
- ← metisergida.
- ← antiartríticos (sales de oro, D-penicilamina)
- ← citostáticos (metotrexato, bleomicina, alcaloides vinca, ciclofosfamida).

Fármacos que pueden producir RAM pancreatitis

L-asparaginasa, didanosina, zalcitabina, diuréticos tiazídicos, furosemida, sitagliptina, sulfamidas, tetraciclina, metronidazol, pentamidina, azatioprina, mercaptopurina, ác. valproico, aminosalicilatos, IECA, metildopa, cimetidina.

Fármacos que pueden producir hiperplasia gingival

- Ciclosporina, antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, ác.valproico), antagonistas del calcio (nifedipina, amlodipina, felodipina, nifedipina, nifedipina, diltiazem, verapamilo).

Fármacos que no deben administrarse por vía IM (por dolorosa y/o absorción irregular):

Aminofilina, eritromicina, vancomicina, ceftriaxona, digoxina, fenitoína, benzodiazepinas.