

Velázquez

Farmacología Básica y Clínica

©Editorial Médica Panamericana
Queda expresamente prohibido el ejercicio
del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,
mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial
sin el permiso expreso de los titulares de derechos.

del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,
©Editorial Médica Panamericana
Queda expresamente prohibido el ejercicio
mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial
en todo o en parte,
sin el permiso expreso de los titulares de derechos.



Velázquez

Farmacología Básica y Clínica

20.^a edición

Directores

Pedro Lorenzo Fernández

Catedrático Emérito. Departamento de Farmacología y Toxicología,
Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Alfonso Moreno González

Catedrático Emérito. Departamento de Farmacología y Toxicología,
Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Juan Carlos Leza Cerro

Catedrático. Departamento de Farmacología y Toxicología,
Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Ignacio Lizasoain Hernández

Catedrático. Departamento de Farmacología y Toxicología,
Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

María Ángeles Moro Sánchez

Catedrática. Centro Nacional de Investigaciones
Cardiovasculares (CNIC), Madrid

Antonio Portolés Pérez

Profesor Titular, Departamento de Farmacología y Toxicología,
Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.
Jefe de Sección, Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Clínico San Carlos, Madrid



Desde 1953 formando Profesionales de la Salud

Buenos Aires - Bogotá - Madrid - México
www.medicapanamericana.com

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales que, con su dedicación en el arte y la ciencia de curar o enseñar, han encontrado tiempo para escribir esta obra.

Respetar la propiedad intelectual es evitar reproducir, descargar, distribuir o compartir estos contenidos a través de cualquier medio sin el permiso del autor y del editor.

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que esta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

17.^a edición, 2004.

18.^a edición, 2008.

19.^a edición, 2017.

20.^a edición, enero 2025.



Visite nuestra página web:

<http://www.medicapanamericana.com>

ARGENTINA

Maipú 1300 (C 1300 ACT)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel.: (54-11) 5031-6919

e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA

Carrera 7a A. N.º 69-19 - Bogotá, DC - Colombia

Tel.: (57-1) 235-4068

e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA

Sauceda, 10 - 5ª planta - 28050 Madrid, España

Tel.: (34-91) 131-78-00

e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO

Av. Miguel de Cervantes Saavedra, n.º 233, piso 8, oficina 801

Col. Granada, Alcaldía Miguel Hidalgo

CP 11520 Ciudad de México, México

Tel.: (52-55) 5250-0664

e-mail: infomp@medicapanamericana.com.mx

ISBN: 978-84-1106-448-4 [Versión impresa + Versión digital].

ISBN: 978-84-1106-449-1 [Versión digital].



TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS. Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiantes, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana, S. A. Quedan expresamente prohibidas la extracción, el almacenamiento y la puesta a disposición de los usuarios de todo o parte del contenido de la presente obra a los efectos de minería de textos y datos de conformidad con el Real Decreto Ley 24/2021 de 2 de noviembre y legislación complementaria. Quedan expresamente prohibidos el ejercicio del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra, en todo o en parte, mediante el uso de programas de inteligencia artificial sin el permiso expreso de los titulares de derechos. Prohibido el uso total o parcial de esta obra con el propósito de entrenar tecnologías o sistemas de inteligencia artificial.

© 2025, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S.A.

Sauceda, 10 - 5ª planta - 28050 Madrid - España

Depósito legal: M-907-2025

Impreso en España

Colaboradores

Abad Santos, Francisco

Profesor titular, Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. Jefe de Sección, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

Aguado García, José M.

Catedrático, Dpto. de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Agustí Escasany, Antonia

Jefa del Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. Profesora titular, Dpto. de Farmacología, Terapéutica y Toxicología, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona.

Alcaraz Tormo, María José

Catedrática, Dpto. de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universitat de València, Valencia.

Alegret Jordà, Marta

Catedrática, Dpto. de Farmacología, Toxicología i Química Terapèutica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, Barcelona.

Aleixandre de Artiñano, María Amaya

Catedrática emérita, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Alguacil Merino, Luis Fernando

Catedrático, Instituto de Estudios de las Adicciones IEA-CEU, Universidad CEU San Pablo, Madrid.

Aliño Pellicer, Salvador Francisco

Catedrático emérito, Dpto. de Farmacología, Universitat de València, Valencia.

Alonso Gordo, María Jesús

Catedrática, Dpto. de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid.

Álvarez Álvarez, Ismael

Investigador, Dpto. de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga. Investigador, Unidad de Gestión Clínica del Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

Anadón Navarro, Arturo

Catedrático Emérito, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Aparicio Hernández, Ruth

Profesora asociada, Dpto. de Ciencias Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares. Médica especialista en Farmacología Clínica. Tutora de médicos residentes, MIR. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Central de la Defensa, CSVE, Madrid.

Aranegui Arteaga, Beatriz

Jefa de la Unidad de Dermatología, Hospital Universitario Infanta Cristina, Madrid.

Ascaso del Río, Ana

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Estudios de Farmacología Clínica, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Profesora asociada, Dpto. de Farmacología y Toxicidad, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Azanza Perea, José Ramón

Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra.

Barahona Gomariz, María Victoria

Profesora titular, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Barrachina Sancho, María Dolores

Catedrática, Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia.

Berrocoso Domínguez, Esther María

Catedrática, Dpto. de Neurociencias, Área de Farmacología, Universidad de Cádiz, Cádiz.

Blanco Reina, Encarnación

Profesora titular, Dpto. de Farmacología y Pediatría, Universidad de Málaga, Málaga.

Borges Jurado, Ricardo

Catedrático, Dpto. de Medicina Física y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de la Laguna, Tenerife.

Borobia Pérez, Alberto M.

Médico Especialista, Servicio de Farmacología clínica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Boscá Gomar, Lisardo

Profesor de Investigación CSIC, Grupo 20 Inmunidad Innata, Área de Fisiopatología Cardiovascular, Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, CSIC-UAM, Madrid.

Bravo García, Lidia

Profesora Ayudante Doctora, Dpto. de Neurociencias. Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, Cádiz.

Briones Alonso, Ana María

Profesora titular, Dpto. de Farmacología y Terapéutica, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

Caballero Collado, Ricardo

Catedrático, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Cabello Porras, María Rosario

Profesora titular, Dpto. de Farmacología y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga.

Cabrera García, Lourdes

Profesora asociada, Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Facultativa Especialista de Área, Comité de Ética de la Investigación con medicamentos, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Cabrera Martín, María Nieves

Profesora asociada. Dpto. de Radiología, Rehabilitación y Fisioterapia, Universidad Complutense de Madrid. Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Cachafeiro Ramos, Victoria

Catedrática, Dpto. de Fisiología, Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

Calatayud Romero, Sara

Catedrática, Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia.

Callado Hernando, Luis Felipe

Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco, EHU, Vizcaya. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental CIBERSAM, Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Vizcaya.

Calvo Ferrándiz, Aitana

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Cantabrana Plaza, Begoña

Profesora titular, Dpto. de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la salud, Universidad de Oviedo, Asturias.

Carcas Sansuán, Antonio Javier

Profesor titular, Dpto. de Farmacología y Terapéutica, Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Farmacología clínica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Carreras Delgado, José Luis

Catedrático Emérito, Dpto. de Radiología, Universidad Complutense de Madrid. Emérito Asistencial de la Consejería de Sanidad, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Caso Fernández, Javier Rubén

Profesor Contratado Doctor, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

Cogolludo Torralba, Ángel Luis

Catedrático, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Colado Megía, María Isabel

Catedrática, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Colón Rodríguez, Arturo

Profesor asociado, Dpto. de Cirugía, Universidad Complutense de Madrid. Médico especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Conde Taboada, Alberto

Profesor asociado, Dpto. de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Facultativa Especialista de Área, Servicio de Dermatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Cortijo Gimeno, Julio

Catedrático, Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia.

Cuartero Desviat, María Isabel

Profesora Contratada Hospital Universitario Ramón y Cajal, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Cuevas Meléndez, Nazli Mayerly

Directora Médica, Centro Premier Research, Área de Enfermedades Raras y Pediátricas, Madrid.

De Andrés Segura, Fernando

Profesor Ayudante Doctor, Dpto. de Química Analítica y Tecnología de los alimentos, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete.

De Hoz Montañana, Rosa

Profesora titular, Dpto. de Inmunología, Oftalmología y Otorrinolaringología, Facultad de Óptica y Optometría, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

De Lago Femia, Eva

Profesora titular, Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Del Pozo León, José Luis

Facultativo Especialista de Área, Director del Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Clínica Universitaria de Navarra, Navarra.

Delgado Canencia, Carmen

Científica titular, Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, CSIC, Dpto. de Metabolismo y Señalización Celular, Madrid.

Delpón Mosquera, Eva

Catedrática, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Díaz García, Lucía

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Díaz Pedroche, María del Carmen

Profesora asociada, Dpto. de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Facultativa Especialista de Área, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Díaz Serrano, Asunción

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Oncología Médica, Complejo Asistencial de Zamora, Hospital Provincial, Zamora.

Díez Granado, Roberto Alejandro

Profesor consultor titular, Dpto. de Toxicología y Farmacología, Facultad de ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Esteban Calvo, Carmen

Técnico del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad, Subdirección General de Inspección y Ordenación Farmacéutica, Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios, Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad. Dirección General de Inspección, Ordenación y Estrategia Sanitaria, Madrid.

Farré Albaladejo, Magí

Catedrático, Dpto. de Farmacología, Terapéutica y Toxicología. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Barcelona.

Fernández Ruiz, Javier

Catedrático, Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Fernández Velasco, María

Investigadora titular del Sistema Nacional de Salud, Grupo 20 Inmunidad Innata, Área de Fisiopatología cardiovascular, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IDIPAZ), Madrid.

Fernández-Tresguerres Hernández, Jesús Ángel

Catedrático emérito, Dpto. de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Ferrándiz Manglano, María Luisa

Catedrática, Dpto. de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universitat de València, Valencia.

Gago Badenas, Federico

Catedrático, Área de Farmacología, Dpto. de Ciencias Biomédicas, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid.

Galán Caballero, Laura

Médica Interna Residente, Unidad de Estudios de Farmacología Clínica, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Gandía Juan, Luis

Catedrático, Dpto. de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

García Bueno, Borja

Profesor titular, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

García García-Esquinas, Marta

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Radiología, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.

García López, Manuela

Catedrática, Dpto. de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

García Luque, Amelia

Profesora asociada, Dpto. de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares. Jefa del Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Central de la Defensa, CSVE, Madrid.

García Morales, Irene

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos / Hospital Ruber Internacional, Madrid.

García Reyne, Ana

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Interconsultas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

García-Arenillas, María del Mar

Profesora asociada, Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Facultativa Especialista de Área, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Gasco García, María del Carmen

Profesora titular honorífica, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Gil López-Oliva, Amparo

Técnico del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad, Subdirección General de Inspección y Ordenación Farmacéutica, Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios, Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Inspección, Ordenación y Estrategia Sanitaria, Madrid.

Gil-Nagel Rein, Antonio

Facultad de Medicina, Área de Epilepsia y Trastornos del Movimiento, Universidad Francisco de Vitoria. Jefe del Servicio de Neurología, Unidad de Epilepsia, Hospital Ruber Internacional, Madrid.

Goicoechea García, Carlos

Catedrático, Dpto. de Ciencias Básicas de la Salud, Área de Farmacología, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid.

Gomes Marques, Patrice

Investigador, Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia, Valencia.

Gómez Martín, Carlos

Jefe de Sección, Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

González Rodríguez, Sara

Profesora Ayudante Doctora, Dpto. de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, Asturias.

González-Correa, José Antonio

Catedrático, Dpto. de Farmacología y Pediatría, Universidad de Málaga, Málaga.

Gracia Guillén, Diego

Catedrático emérito, Área de Historia de la Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Gutiérrez-López, María Dolores

Profesora titular, Dpto. de Farmacología y toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Haj-Ali Saflo, Okba

Director Médico. Senior Director Clinical Development, Unidad R&D Vaccines, Laboratorios GlaxoSmithKline, Madrid.

Hawkins Carranza, Federico G.

Catedrático Emérito, Dpto. de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Consultor de la Unidad de Investigación en Diabetes y Metabolismo Óseo, Instituto de Investigación Biomédica, Hospital Universitario 12 de Octubre.

Hernández-Jiménez, Macarena

Profesora Ayudante Doctora, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Hernanz Martín, Raquel

Profesora titular, Dpto. de Ciencias básicas de la salud, Área de Fisiología, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid.

Herrero Cervera, María José

Profesora Ayudante Doctora, Dpto. de Farmacología, Universitat de València, Valencia.

Ibáñez Ruiz, Carmen

Jefe de Sección, Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, Subdirección General de Inspección y Ordenación Farmacéutica, Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios, Madrid.

Iglesias Hernangómez, Teresa

Médico Especialista, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Laguna Egea, Juan Carlos

Catedrático, Dpto. de Farmacología, Toxicología y química Terapéutica, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona, Barcelona.

Lahera Juliá, Vicente

Catedrático, Dpto. de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Lalueza Blanco, Antonio

Profesor asociado, Dpto. de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Lanciego Pérez, José Luis

Profesor titular, CNS Gene Therapy Program, Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra.

Laredo Velasco, Leonor María

Profesora asociada, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Área de Farmacología Clínica, Universidad Complutense de Madrid. Facultativa Especialista de Área, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Leza Cerro, Juan Carlos

Catedrático, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Lizasoain Hernández, Ignacio

Catedrático, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Lizasoain Hernández, Manuel

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Lizasoain Moro, Ana

Médica Interna Residente, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.

Llerena Ruiz, Adrián

Catedrático, Dpto. de Terapéutica Médico-Quirúrgica, Universidad de Extremadura, Badajoz. Servicio de Farmacología clínica, Unidad de Farmacogenética, Hospital Universitario de Badajoz.

López Álvarez, María Begoña

Facultativa Especialista de Área, Médico de Atención Primaria, Centro de Salud Goya, Madrid.

López Jaramillo, Patricio

Fundación Oftalmológica de Santander, Universidad de Santander, UDES, Bucaramanga, Colombia.

López-Medrano Pérez, Francisco

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

López-Jiménez, Javier

Profesor asociado, Dpto. de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares. Jefe del Servicio de Hematología-Hemoterapia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

López-Sendón Hentschel, José Luis

Profesor Emérito, Dpto. de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Servicio de Cardiología, Director Científico del Instituto de Investigación Sanitaria IdiPaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Lorenzo Fernández, Pedro

Catedrático Emérito, Dpto. Farmacología y Toxicología, Facultad de medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Lucena González, María Isabel

Catedrática, Dpto. de Farmacología y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga. Directora del Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

Lumbreras Bermejo, Carlos

Profesor titular, Dpto. de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Machado Ponce, José David

Profesor titular, Dpto. de Medicina Física y Farmacología, Universidad de La Laguna, Tenerife.

Marques Vidas, María de San Miguel

Jefa de Sección de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Martín Fontelles, María Isabel

Catedrática, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid.

Martínez Larrañaga, María Rosa

Catedrática emérita, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Martínez Naves, Eduardo

Catedrático, Dpto. de Inmunología, Oftalmología y Otorrinolaringología, ORL, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Meana Martínez, José Javier

Catedrático, Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental CIBERSAM, Instituto de investigación Sanitaria Biocruces, Vizcaya.

Medina Martín, Carlos

Associate Professor, Dpt. Pharmacology, Trinity College Dublin, University of Dublin, Irlanda.

Menchén Fernández-Pacheco, Pedro

Servicio de Aparato digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Menchén Viso, Luis

Profesor titular, Dpto. de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Facultativo Especialista de Área, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Milara Payá, Javier

Profesor asociado, Dpto. de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia. Facultativo Especialista de Área, Servicio de Farmacología, Unidad de Farmacia, Área de Ensayos Clínicos y Farmacocinética, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.

Monteiro Ventura, Rita

Médica Interna Residente, Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal.

Morcillo Sánchez, Esteban Jesús

Catedrático Emérito, Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia. Investigador Emérito, Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia

Moreno González, Alfonso

Catedrático Emérito, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Moreno Jiménez, Gemma

Jefa de Sección, Servicio de Hematología-Hemoterapia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Moro Sánchez, María de los Ángeles

Catedrática. Dpto. de Farmacología y Toxicología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, CNIC, Madrid.

Mosquera Ferrer, Sergio

Médico Interno Residente. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Muñoz Madrigal, José Luis

Profesor Titular, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Novalbos Reina, Jesús

Unidad de apoyo a la investigación clínica, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

O'Shea Gaya, Esther

Profesora titular, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Ochoa Mazarro, María Dolores

Profesora asociada, Dpto. de Farmacología y terapéutica, Universidad Autónoma de Madrid. Facultativa Especialista de Área, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

Olivos-Oré, Luis Alcides

Profesor contratado doctor, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Otero Blas, Irene

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Toledo, Toledo.

Padín Nogueira, Juan Fernando

Profesor contratado doctor, Dpto. de Ciencias Médicas, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real.

Peiré García, María Asunción

Médica especialista, Unidad de Atención Primaria, Servicio de Medicina General, Centro de Atención Primaria Marco Aurelio, Barcelona.

Pérez Vizcaíno, Francisco

Catedrático, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Pérez-Villacastín Domínguez, Julián

Médico Especialista. Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Dpto. de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Piqueras Ruiz, Laura

Profesora titular, Dpto. de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Valencia.

Pontes García, Caridad

Gerente, Unidad de Gerencia del Medicamento, Servicio Catalán de la Salud, Barcelona. Profesora asociada, Dpto. de Farmacología, Terapéutica y Toxicología, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona.

Portolés Díez, María del Carmen

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Portolés Pérez, Antonio

Profesor titular, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Jefe de Sección, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Portolés Pérez, José María

Profesor titular, Dpto. de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Pradillo Justo, Jesús Miguel

Profesor Contratado Doctor, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Prieto Chinchilla, Patricia

Profesora Ayudante Doctora. Dpto. de Farmacología, Farmacognosia y Botánica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Prieto Martín de los Santos, Esther

Médica Especialista en Farmacología clínica, Madrid.

Quintana Villamandos, Begoña

Profesora titular, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Universidad Complutense de Madrid. Facultativa Especialista de Área, Unidad de Anestesia y Cuidados Postoperatorios de Cirugía Cardíaca, Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Radomski, Marek

Catedrático. Vicedecano de Investigación, University of Saskatchewan, Saskatoon, Canadá.

Ramírez Sebastián, José Manuel

Catedrático, Dpto. de Inmunología, Oftalmología y otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Regueiro González-Barros, José Ramón

Catedrático, Dpto. de Inmunología, Oftalmología y ORL, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Remesal Doblado, Ángela

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga. Investigadora, Dpto. de Farmacología y Pediatría, Área de Farmacología, Universidad de Málaga, Málaga.

Rial Crestelo, David

Facultativo Especialista de Área. Unidad de VIH, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Rivas Paterna, Ana Belén

Profesora asociada, Dpto. de Enfermería, Área de Farmacología, Universidad Complutense de Madrid. Gestora de Proyectos, Fundación para la Investigación Biomédica, Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos, UICEC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Rodríguez Artalejo, Antonio

Catedrático, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Roglans Ribas, Núria

Profesora Ayudante Doctora, Dpto. de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, Barcelona.

Romeral Jiménez, María

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Rubio García, Rafael

Profesor titular, Dpto. de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Jefe de Sección, Unidad de VIH, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Ruiz Ruigómez, María

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Sadaba Díaz de Rada, Belén

Profesora Ayudante Doctora, Dpto. de Farmacología, Universidad de Navarra. Médica especialista, Unidad Central de Ensayos Clínicos, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra.

Sagredo Ezkioga, Onintza

Profesora titular, Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Salaices Sánchez, Mercedes

Catedrática, Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

Salas Butrón, María Rosario

Profesora asociada, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Facultativa Especialista de Área, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

San Juan Garrido, Rafael

Profesor asociado, Dpto. de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Facultativo Especialista de Área, Servicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Sanabria Cabrera, Judith

Profesora asociada, Dpto. de Farmacología y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga. Facultativa Especialista de Área, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

Sánchez Fernández, Manuel

Catedrático, Dpto. de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Oviedo, Asturias.

Santé Serna, Luis

Profesor asociado, Dpto. de Farmacología, Universidad Complutense de Madrid. Jefe del Servicio de Anestesia, Servicio de Anestesiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Santos Martínez, María José

Associate Professor in Nanopharmaceutical Drug Discovery, Trinity College, University of Dublin, Dublín, Irlanda.

Sanz Ferrando, María Jesús

Catedrática, Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia, Valencia.

Sendra Gisbert, Luis

Profesor asociado, Dpto. de Farmacología, Universitat de València, Valencia.

Sequeira Lopes da Silva, José Tiago

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Sierra San Nicolás, Salvador

Médico Interno Residente de Neurología, Universidad de Michigan, Ann Arbor, Michigan, EE.UU.

Soto Álvarez, Javier

Laboratorios Pfizer. Farmacoeconomía-Acceso al mercado, Madrid.

Tamargo Menéndez, Juan

Catedrático Emérito, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Terán Torres, Enrique

Profesor titular, Escuela de Medicina, Colegio de ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito, Quito, Ecuador.

Terleira Fernández, Ana Isabel

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Monitorización de niveles, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos. Profesora asociada, Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Terragno, Norberto Antonio

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Torres Sánchez, Sonia

Investigadora, Dpto. de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, Cádiz.

Tortosa Binacua, Elena

Investigadora, Dpto. de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

Triviño Casado, Alberto

Catedrático, Dpto. de Inmunología, Oftalmología y otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Valenzuela Fernández, Agustín

Profesor titular, Dpto. de Medicina Física y Farmacología, Universidad de la Laguna, Tenerife.

Vallano Ferraz, Antonio

Profesor asociado, Dpto. de Farmacología, Terapéutica y Toxicología, Universidad Autónoma de Barcelona. Médico especialista, División Uso Racional del Medicamento, Servicio de Gerencia del Medicamento, Servicio Catalán de la Salud, Barcelona.

Vargas Castrillón, Emilio

Catedrático, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Especialista en Farmacología Clínica, Universidad Complutense de Madrid. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Vidal Marcos, Alfonso

Profesor asociado, Dpto. de Farmacología y Toxicología, Universidad Complutense de Madrid. Jefe del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Hospital Quironsalud Sur, Madrid.

Villaescusa Castillo, Lucinda

Profesora titular, Dpto. de ciencias Biomédicas, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

Vivancos Mora, José

Profesor titular, Dpto. De Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Princesa / SERMAS, Madrid.

Zaragozá Arnáez, Cristina

Profesora Ayudante Doctora, Dpto. de ciencias Biomédicas, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

Zaragozá García, Francisco

Catedrático emérito, Dpto. de Ciencias Biomédicas, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,
©Editorial Médica Panamericana
Queda expresamente prohibido el ejercicio
mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial
en todo o en parte,
sin el permiso expreso de los titulares de derechos.

Prefacio

A pocos años de cumplirse su centenario, la «Farmacología» de Lorenzo Velázquez se mantiene como uno de los textos de Farmacología más antiguos del mundo, siguiendo de cerca al pionero «Applied Pharmacology» de A. J. Clark (1923) y como el único vivo después de casi un siglo. Esta obra ha sido un pilar fundamental en la educación farmacológica, adaptándose y actualizándose constantemente a lo largo de los años.

Durante sus primeras trece ediciones, Velázquez fue el único autor, trabajando incansablemente para suplir la deficiencia de bibliografía farmacológica en español (hasta entonces incorporada a la Materia médica), incorporando los avances más significativos del momento. Así, su «Terapéutica con sus Fundamentos de Farmacología Experimental» fue creciendo con las novedades de sulfamidas, antibióticos, corticoides, hormonas, psicofármacos, antiinflamatorios, antihistamínicos, diuréticos, antidiabéticos orales y antineoplásicos, entre otros.

En la 12.^a edición (1975), el libro pasó a titularse «Farmacología y su Proyección a la Clínica», y se mantuvo así hasta la 15.^a edición (1987). Durante este periodo, Velázquez incorporó colaboradores, principalmente sus discípulos, quienes continuaron actualizando el contenido. Tras el fallecimiento de Velázquez en 1985, la 16.^a edición (1993) fue elaborada por un equipo de farmacólogos españoles y latinoamericanos, reflejando un esfuerzo conjunto que mantuvo vivos la esencia y el rigor de la obra original.

La 17.^a edición, ya coordinada por los actuales directores, adoptó el título «Farmacología Básica y Clínica», con una nueva orientación y capítulos que integraban las últimas aportaciones de las ciencias biomédicas, como la síntesis de nuevos fármacos, terapia génica y farmacología molecular. La obra se modernizó con un formato renovado que incluía ilustraciones, esquemas, resúmenes y textos destacados. Además, se añadió un sitio web con preguntas de autoevaluación, casos clínicos, y acceso a bases de datos especializadas.

La 20.^a edición sigue esta tradición de actualización y mejora. Se trata de una puesta al día de los contenidos de la edición anterior por los mismos autores, en la gran mayoría de los casos. Los directores, profesores de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, han coordinado un equipo de más de 100 especialistas de España y Latinoamérica, quienes han contribuido a enriquecer el contenido con capítulos sobre farmacología dermatológica y oftalmológica, así como una sección ampliada de Farmacología Clínica. Esta nueva edición contiene numerosas ilustraciones y esquemas, textos destacados (■), textos de ampliación de información (▶◀) y resúmenes (☒). También se incluye una versión digital que facilita el acceso a recursos pedagógicos modernos, incluyendo preguntas de autoevaluación, casos clínicos e información sobre medicamentos.

Este tratado no sólo ha mantenido su relevancia académica, sino que se ha convertido en un clásico indispensable para estudiantes y profesionales de la farmacología. La combinación de rigor científico y enfoque pedagógico ha asegurado su aceptación por generaciones de estudiosos. Agradecemos a Editorial Médica Panamericana por su labor editorial, que ha garantizado una obra de gran calidad técnica, y a todos aquellos, maestros, compañeros y alumnos, que han contribuido e inspirado la realización de esta obra. Sin duda, «El Velázquez» seguirá siendo una referencia ineludible en el campo de la farmacología, adaptándose a los futuros avances y necesidades de la ciencia y la medicina.

PEDRO LORENZO FERNÁNDEZ
Catedrático Emérito
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid

del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,
©Editorial Médica Panamericana
Queda expresamente prohibido el ejercicio
mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial
en todo o en parte,
sin el permiso expreso de los titulares de derechos.

Prólogo a la 1.^a edición



Los farmacólogos y los clínicos de todos los países no dejan de lamentarse de la deficiente preparación de los alumnos y de los médicos en el campo de la Terapéutica. El hecho es cierto y son varios los motivos que lo explican, siendo los dos más importantes las dificultades de su aprendizaje y los defectos de la enseñanza.

Las dificultades que supone el estudio de la Terapéutica dependen de la complejidad de la misma y de la preparación que requiere. Basta sólo recordar que en Terapéutica se estudian los agentes físicos, los climas, los medios psíquicos, los regímenes alimenticios, etc., y, sobre todo, la Terapéutica farmacológica, la más extensa y todavía la más importante de todas, para darse cuenta de la cantidad de conocimientos de física, química, historia natural y sobre todo de fisiología y de clínica médica que se necesitan, que no siempre concurren en el estudiante ni en el médico.

Por otra parte, la enseñanza de la Terapéutica tiene deficiencias, unas comunes a otras asignaturas (excesivo número de alumnos, escaso personal, falta de medios, etc.) y otras que le son específicas y que tratan de corregirse en nuestro país. En efecto, hasta ahora se viene estudiando la Terapéutica en un momento en el que los alumnos no tienen ninguna preparación clínica y, por tanto, no es posible que se den cuenta de las indicaciones de los remedios para enfermedades de las que no conocen ni su nombre. Asimismo, la Terapéutica se estudiaba en un solo curso. En el nuevo plan, por ello hemos trabajado y por fin se ha conseguido, habrá dos cursos de Terapéutica. Uno dedicado a los remedios, sus propiedades y su acción en el organismo: estudio que debe ir inmediatamente después de la Fisiología para que ésta le sirva de base, y, a su vez, la Farmacología experimental constituya un complemento y una ampliación de la misma Fisiología. Finalmente, en el último curso, cuando ya los estudiantes tengan conocimientos de Farmacología y de Clínica médica, se estudiará la Clínica terapéutica, que, naturalmente, será una Clínica médica más, puesto que sin un buen diagnóstico no se puede hacer un tratamiento acertado, pero en esta Clínica se debe discutir, razonar y detallar todo cuanto se relacione con el plan que se aconseje a cada enfermo. Se dirá que en las Clínicas médicas se estudian también las indicaciones de los remedios, pero, sin que esto constituya una crítica para los profesores de clínica, la verdad es que tratan con gran minucia todo cuanto se relaciona con la etiología, la patogenia e incluso la anatomía patológica de las enfermedades; llegan en el arte del diagnóstico a los detalles más pequeños, sin descuidar los métodos de exploración más recientemente descubiertos; hacen también consideraciones respecto al pronóstico, pero, salvando algunas excepciones, cuando se enfrentan al tratamiento suelen limitarse a decir «a este enfermo alimentación lactovegetariana o rica en albuminoides, digital, yoduros, codeína, un hipnótico», dejando al interno recién llegado que prescriba una fórmula, que ya suele ser tradicional en cada Clínica y que pronto aprende todo el personal adscrito a la misma.

Creemos que el momento de aconsejar un tratamiento es, por lo menos, tan importante como aquel en el que se busca un diagnóstico y, si en éste se plantean todas las posibilidades de confusión y se recurre a todos los medios para llegar al conocimiento exacto de la enfermedad, de igual forma deben discutirse y resolverse cuantos problemas plantee el empleo de los remedios.

Ha contribuido también a este abandono de la Terapéutica el que, durante muchos años, ha sido bien visto entre los médicos negar la utilidad de la mayoría de los remedios, lo que era siempre más cómodo que estudiarlos. No es que sintamos un optimismo exagerado, pero creemos que se puede hacer, por el alivio de nuestros pacientes, más de lo que muchos creen y, sobre todo, que nuestro esfuerzo debe orientarse en esta dirección.

El Dr. Velázquez, joven Catedrático de Terapéutica de la Universidad de Zaragoza, ha vivido a nuestro lado todas las dificultades con que nos hemos tropezado en la enseñanza, siendo una de ellas la de no encontrar un libro en el que junto al del estudio farmacológico de los remedios se expusieran las indicaciones de los mismos. Existen libros excelentes de Farmacología experimental y algunos muy válidos de Terapéutica clínica, pero si creemos que deben estudiarse por separado estas dos disciplinas, también estamos convencidos de la necesidad que tienen el médico y el estudiante, cuando llegan a los últimos años, de tener un libro en el que se estudie el medicamento completo, para que, en el momento de plantearse el problema de su indicación, tengan presente todo cuanto se refiere a sus propiedades físicas o químicas, su acción en el organismo, sus peligros, sus indicaciones, sus contraindicaciones y la manera de emplearlo.

El Profesor Velázquez, con quien nos une una entrañable amistad, estuvo a nuestro lado casi desde su entrada en la Facultad de Medicina. Terminada la carrera, por propia iniciativa y siguiendo nuestro consejo, trabajó en el extranjero, perfeccionando y ampliando sus conocimientos, pero en este caso, como en otros, él ha sido su propio maestro. Hasta en los tiempos en los que la suerte le llevó a ejercer la profesión en un pueblo, no abandonó su labor investigadora, viéndose coronado su esfuerzo con la designación para la Cátedra que hoy con tanta competencia regenta.

Con un gran dominio de las técnicas farmacológicas, sin haber abandonado los estudios clínicos, y poseyendo una documentación bibliográfica envidiable, ha emprendido la publicación de este libro, que no será su obra definitiva, pero que puede asegurarse es el más completo y el más modernizado de todos cuantos hoy tenemos.

No se trata de una mera recopilación, lo que ya sería importante y útil en estos tiempos, en los que la bibliografía es enorme y se encuentra dispersa en diversos idiomas, sino, que constantemente el libro se ve salpicado por numerosas observaciones y experimentos originales, de los que son buena prueba las gráficas y cuadros que ilustran sus diversos capítulos.

La difusión que ha de alcanzar esta obra en nuestro país espero que no sirva para inmovilizar a su autor, sino que sea un estímulo para seguir trabajando, perfeccionándose constantemente a sí mismo.

Madrid, mayo de 1930

TEÓFILO HERNANDO

Índice de capítulos

INTRODUCCIÓN	1
Historia de la farmacología <i>D. Gracia Guillén</i>	1
Conceptos, clasificación <i>P. Lorenzo Fernández</i>	6
PARTE 1. FARMACOLOGÍA BÁSICA	11
SECCIÓN I. PRINCIPIOS GENERALES	13
1 Absorción y distribución de los fármacos <i>M. A. Aleixandre de Artiñano</i>	13
2 Metabolismo y excreción de los fármacos <i>M. A. Aleixandre de Artiñano</i>	35
3 Fundamentos de la interacción fármaco-receptor <i>F. Gago Badenas</i>	55
4 Aspectos moleculares de la interacción de los fármacos con sus dianas farmacológicas <i>M. Á. Moro Sánchez, J. M. Pradillo Justo, M. I. Cuartero Desviat y M. Hernández-Jiménez</i>	67
SECCIÓN II. SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO	99
5 Introducción a la farmacología del sistema nervioso autónomo <i>M. Salaices Sánchez, M. J. Alonso Gordo y R. Hernanz Martín</i>	99
6 Sistema nervioso parasimpático: fármacos colinomiméticos <i>J. D. Machado Ponce, A. Valenzuela Fernández y R. Borges Jurado</i>	119
7 Sistema nervioso autónomo: fármacos antagonistas muscarínicos <i>M. V. Barahona Gomáriz, L. A. Olivos-Oré y A. Rodríguez Artalejo</i>	131
8 Sistema nervioso simpático: fármacos simpaticomiméticos <i>M. García López, E. Tortosa Binacua y L. Gandía Juan</i>	143
9 Sistema nervioso simpático: fármacos simpaticolíticos <i>F. Abad-Santos, J. F. Padín Nogueira y M. García López</i>	159
10 Fármacos anestésicos locales <i>M. C. Gasco García, A. Vidal Marcos y M. C. Portolés Díez</i>	175
SECCIÓN III. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	187
11 Introducción a la farmacología del sistema nervioso central: neurotransmisores, receptores y otros elementos sinápticos <i>J. Fernández Ruiz, E. de Lago Femia y O. Sagredo Ezkioga</i>	187
12 Fármacos analgésicos opioides <i>M. I. Martín Fontelles y C. Goicoechea García</i>	217
13 Fármacos anestésicos generales <i>M. C. Gasco García, B. Quintana Villamandos y L. Santé Serna</i>	231

14	Fármacos anticonvulsivantes y antiepilepticos	247
	<i>A. Gil-Nagel Rein, M. Romeral Jiménez, R. Monteiro Ventura e I. García Morales</i>	
15	Terapia farmacológica en la enfermedad de Parkinson	271
	<i>S. Sierra San Nicolás y J. L. Lanciego Pérez</i>	
16	Fármacos ansiolíticos e hipnóticos	285
	<i>J. L. Muñoz Madrigal, B. García Bueno, J. R. Caso Fernández y J. C. Leza Cerro</i>	
17	Fármacos antipsicóticos	301
	<i>E. Berrocoso Domínguez, S. Torres Sánchez y L. Bravo García</i>	
18	Fármacos antidepresivos y antimaníacos	315
	<i>J. J. Meana Martínez y L. F. Callado Hernando</i>	
19	Farmacología de la enfermedad de Alzheimer y de la enfermedad cerebrovascular. Fármacos psicoestimulantes y nootropos	329
	<i>M. Á. Moro Sánchez, I. Lizasoain Hernández y J. Vivancos Mora</i>	
20	Drogas de abuso	347
	<i>M. I. Colado Megía, L. F. Alguacil Merino y M. Farré Albaladejo</i>	

SECCIÓN IV. APARATO CARDIOVASCULAR 369

21	Fármacos con efecto inotrópico positivo	369
	<i>R. Caballero Collado, J. L. López-Sendón y J. Tamargo Menéndez</i>	
22	Fármacos antiarrítmicos	381
	<i>E. Delpón Mosquera, J. Pérez-Villacastín Domínguez y R. Caballero Collado</i>	
23	Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	399
	<i>V. Lahera Juliá, P. López Jaramillo y V. Cachafeiro Ramos</i>	
24	Fármacos diuréticos	419
	<i>J. M. Portolés Pérez, M. Márques Vidas y C. Delgado Canencia</i>	
25	Fármacos vasodilatadores. Bloqueantes de los canales del calcio	437
	<i>F. Pérez Vizcaíno, Á. Cogolludo Torralba y A. M. Briones Alonso</i>	
26	Fármacos antianginosos	457
	<i>J. Tamargo Menéndez, R. Caballero Collado, E. Delpón Mosquera y J. L. López-Sendon Hentschel</i>	
27	Fármacos hipolipemiantes	473
	<i>J. Tamargo Menéndez, R. Caballero Collado y E. Delpón Mosquera</i>	

SECCIÓN V. AUTÓCIDOS, INFLAMACIÓN Y RESPUESTA INMUNOLÓGICA 497

28	Serotonina y fármacos que actúan sobre el sistema serotoninérgico. Purinas	497
	<i>E. O'Shea Gaya, M. D. Gutiérrez-López y M. I. Colado Megía</i>	
29	Histamina y fármacos antihistamínicos. Farmacología de otros mediadores inflamatorios	507
	<i>M. J. Sanz Ferrando, L. Piqueras Ruiz y P. Gomes Marques</i>	
30	Farmacología de los eicosanoides	525
	<i>R. A. Díez Granado y N. A. Terragno</i>	
31	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos y otros analgésicos-antipiréticos ..	537
	<i>I. Lizasoain Hernández, A. Lizasoain Moro y J. C. Leza Cerro</i>	
32	Fármacos antirreumáticos	559
	<i>M. J. Alcaraz Tormo y M. L. Ferrándiz Manglano</i>	
33	Fármacos inmunomoduladores	577
	<i>E. Martínez Naves y J. R. Regueiro González-Barros</i>	

SECCIÓN VI. APARATO DIGESTIVO 595

- 34** Farmacología de las secreciones gastrointestinales 595
M. D. Barrachina Sancho y S. Calatayud Romero
- 35** Farmacología de la motilidad gastrointestinal, del vómito y de la enfermedad inflamatoria intestinal 609
L. Menchén Viso, P. Menchén Fernández-Pacheco y A. Colón Rodríguez

SECCIÓN VII. SISTEMA ENDOCRINO 629

- 36** Fármacos que actúan en el eje hipotálamo-hipofisario. Farmacología del tiroides 629
J. Á. Fernández-Tresguerres
- 37** Fármacos antidiabéticos. Insulinas, antidiabéticos orales y otros fármacos para el control de la glucemia 645
M. Alegret Jordà, N. Roglans Ribas y J. C. Laguna Egea
- 38** Farmacología de los esteroides sexuales y sus antagonistas. Anticonceptivos hormonales. Farmacología uterina 659
S. González Rodríguez, M. Sánchez Fernández y B. Cantabrana Plaza
- 39** Farmacología de la corteza suprarrenal 679
M. Fernández Velasco, L. Bosca Gomar y P. Prieto Chinchilla
- 40** Farmacología del calcio y del hueso 695
F. G. Hawkins Carranza y M. B. López Álvarez

SECCIÓN VIII. APARATO RESPIRATORIO 703

- 41** Fármacos antitusígenos, expectorantes y mucolíticos 703
E. J. Morcillo Sánchez, J. Cortijo Gimeno y J. Milara Payá
- 42** Fármacos broncodilatadores y antiinflamatorios en el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica 713
J. Cortijo Gimeno, E. J. Morcillo Sánchez y J. Milara Payá

SECCIÓN IX. SANGRE 729

- 43** Fármacos antianémicos. Factores de crecimiento hemopoyético 729
G. Moreno Jiménez, J. López-Jiménez y P. Lorenzo Fernández
- 44** Farmacología de la trombosis y la hemostasia 745
M. J. Santos Martínez, M. Radomski y C. Medina Martín

SECCIÓN X. QUIMIOTERAPIA ANTIINFECCIOSA Y ANTITUMORAL 765

- 45** Antibióticos. Generalidades 765
J. L. del Pozo León, B. Sadaba Díaz de Rada y J. R. Azanza Perea
- 46** Antibióticos β -lactámicos 779
A. García Reyne, M. Ruiz Ruigómez y J. R. Azanza Perea
- 47** Antibióticos aminoglucósidos, tetraciclinas, tigeciclina y cloranfenicol 801
F. López-Medrano Pérez, J. L. del Pozo León y J. R. Azanza Perea
- 48** Antibióticos macrólidos y otros antibióticos 821
A. Lalueza Blanco, M. Lizasoain Hernández y J. R. Azanza Perea
- 49** Sulfamidas y trimetoprima. Quinolonas 841
P. Lorenzo Fernández y M. A. Aleixandre de Artiñano
- 50** Fármacos antituberculosos y antileprosofos 861
R. San Juan Garrido, J. T. Sequeira Lopes da Silva y A. Lizasoain Moro

51	Antisépticos	877
	<i>E. Delpón Mosquera y J. Tamargo Menéndez</i>	
52	Fármacos antiparasitarios	889
	<i>A. Anadón Navarro y M. R. Martínez Larrañaga</i>	
53	Fármacos antivíricos	921
	<i>D. Rial Crestelo, C. Lumbreras Bermejo y R. Rubio García</i>	
54	Fármacos antifúngicos	957
	<i>M. C. Díaz Pedroche, M. Lizasoain Hernández y J. M. Aguado García</i>	
55	Fármacos antineoplásicos	975
	<i>C. Gómez Martín, A. Díaz Serrano e I. Otero Blas</i>	

SECCIÓN XI. TEMAS ESPECIALES 1003

56	Fármacos de uso diagnóstico	1003
	<i>M. N. Cabrera Martín, M. García García-Esquinas y J. L. Carreras Delgado</i>	
57	Vitaminas. Fitoterapia	1015
	<i>F. Zaragoza García, L. Villaescusa Castillo y C. Zaragoza Arnáez</i>	
58	Terapias avanzadas	1029
	<i>S. F. Aliño Pellicer, L. Sendra Gisbert y M. J. Herrero Cervera</i>	
59	Farmacología ocular	1043
	<i>J. M. Ramírez Sebastián, A. Triviño Casado y R. De Hoz Montañana</i>	
60	Farmacología de la piel	1059
	<i>A. Conde Taboada y B. Aranegui Arteaga</i>	

PARTE 2. FARMACOLOGÍA CLÍNICA 1069

SECCIÓN XII. VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA 1071

61	Monitorización terapéutica de los fármacos	1071
	<i>L. Díaz García, A. M. Borobia Pérez y A. J. Carcas Sansuán</i>	
62	Interacciones de los fármacos con otros fármacos, con alimentos y con pruebas de laboratorio	1091
	<i>A. Calvo Ferrándiz, A. J. Terlêira Fernández y S. Mosquera Ferrer</i>	
63	Farmacogenética y farmacogenómica	1101
	<i>A. Llerena Ruiz, E. Terán Torres y F. de Andrés Segura</i>	
64	Situaciones fisiológicas que modifican la respuesta I: embarazo y lactancia ...	1121
	<i>O. Haj-Ali Safllo, M. R. Salas Butrón y N. M. Cuevas Meléndez</i>	
65	Situaciones fisiológicas que modifican la respuesta II: edad infantil	1135
	<i>M. A. Peiré García</i>	
66	Utilización de fármacos en geriatría	1147
	<i>A. Ascaso del Río, T. Iglesias Hernangómez y L. Galán Caballero</i>	
67	Situaciones patológicas que modifican la respuesta I: insuficiencia hepática o renal	1157
	<i>L. Cabrera García, A. Ascaso del Río y M. M. García-Arenillas</i>	
68	Situaciones patológicas que modifican la respuesta II: alteraciones endocrinológicas o cardíacas	1171
	<i>A. García Luque, R. M. Aparicio Hernández y L. Cabrera García</i>	
69	Situaciones patológicas que modifican la respuesta III: alteraciones respiratorias, digestivas o inmunitarias	1187
	<i>J. A. González-Correa, E. Blanco Reina y M. R. Cabello Porras</i>	

SECCIÓN XIII. EFECTOS NO DESEADOS DE LOS MEDICAMENTOS 1207

70	Reacciones adversas a los medicamentos	1207
	<i>E. Vargas Castrillón, M. R. Salas Butrón y A. B. Rivas Paterna</i>	
71	Hepatotoxicidad y nefrototoxicidad por medicamentos	1221
	<i>I. Álvarez Álvarez, Á. Remesal Doblado, J. Sanabria Cabrera y M. I. Lucena González</i>	

SECCIÓN XIV. EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LOS MEDICAMENTOS		1235
72	Metodología del ensayo clínico. Desarrollo de nuevos fármacos	1235
	<i>E. Prieto Martín de los Santos y A. Portolés Pérez</i>	
73	Farmacovigilancia y farmacoepidemiología	1249
	<i>C. Ibáñez Ruiz, A. Gil López-Oliva y C. Esteban Calvo</i>	
74	Farmacoeconomía y evaluación de resultados en salud de los medicamentos	1263
	<i>J. Soto Álvarez</i>	
75	Normativa de la investigación clínica con medicamentos	1275
	<i>L. Cabrera García, E. Prieto Martín de los Santos y M. M. García-Arenillas</i>	
SECCIÓN XV. EVALUACIÓN Y MEJORA DEL USO DE MEDICAMENTOS		1283
76	Evaluación de la utilización de los medicamentos	1283
	<i>A. Vallano Ferraz, C. Pontes García y A. Agustí Escasany</i>	
77	Mejor uso de los medicamentos	1293
	<i>A. Gil López-Oliva, O. Haj-Ali Saflo y L. M. Laredo Velasco</i>	
78	Medicamentos genéricos y precios de referencia	1309
	<i>J. Novalbos Reina, F. Abad Santos, y M. D. Ochoa Mazarro</i>	
	Índice analítico	1317

©Editorial Médica Panamericana
 Queda expresamente prohibido el ejercicio sobre la presente obra,
 de transformación y la realización de obras derivadas, en todo o en parte,
 mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial,
 sin el permiso expreso de los titulares de derechos.

del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,
©Editorial Médica Panamericana
Queda expresamente prohibido el ejercicio
mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial
en todo o en parte,
sin el permiso expreso de los titulares de derechos.

Metabolismo y excreción de los fármacos

2

M. A. Aleixandre de Artiñano



CONTENIDOS

- Eliminación: concepto
- Metabolismo: concepto
 - Biotransformación microsomal
 - Biotransformación no microsomal
 - Reacciones metabólicas
 - Factores que modifican el metabolismo de los fármacos
- Excreción
 - Excreción renal
 - Excreción por otras vías
 - Eliminación por diálisis
- Cinética de eliminación
 - Constante de eliminación y semivida
 - Aclaramiento: concepto y utilidad
- Cinética lineal y no lineal

ELIMINACIÓN: CONCEPTO

Se denomina eliminación el proceso por el que una sustancia pasa desde el medio interno al exterior. La eliminación de los fármacos se lleva a cabo, a su vez, por procesos de metabolismo o biotransformación y excreción.

METABOLISMO: CONCEPTO

La palabra metabolismo proviene del griego *metabollein*, que significa transformar; se denomina metabolismo o biotransformación a los cambios bioquímicos que las sustancias extrañas sufren en el organismo para eliminarse mejor. En realidad, los fármacos y sustancias hidrosolubles pueden eliminarse sin sufrir transformaciones, pero las sustancias más liposolubles necesitan transformarse en compuestos más polares, que son los metabolitos, para poder eliminarse. De otro modo, estas sustancias, aunque se filtren por el riñón, podrían reabsorberse por difusión a través de las células tubulorreales.

La biotransformación produce usualmente inactivación del compuesto original, pero hay fármacos que se convierten en metabolitos igual de activos, o más activos, que los productos de los que derivan (tabla 2-1). Estos metabolitos, que ejercen efectos similares o diferentes de los de la molécula madre, prolongan los efectos del compuesto original y pueden ser responsables de efectos tóxicos. Un profármaco es un compuesto inactivo que resulta útil en clínica porque genera un metabolito activo cuando se administra. Los metabolitos activos se metabolizan a productos inactivos o se excretan como tales. Algunos, por su mayor actividad o por su menor toxicidad, han sustituido al compuesto original en la práctica clínica.

Los procesos de biotransformación se llevan a cabo fundamentalmente en el hígado, en concreto en el sistema microsomal hepático (v. «Biotransformación microsomal», más adelante). Pueden producirse también en otros tejidos, como intestino delgado, riñón, sangre, pulmón, glándulas suprarrenales, placenta, etc. Los fármacos pueden metabolizarse también en la luz intestinal por acción

Tabla 2-1. Ejemplos de fármacos con metabolitos activos

FÁRMACO	METABOLITO
Ácido acetilsalicílico	Ácido salicílico
Amiodarona	Desetilamiodarona
Amitriptilina	Nortriptilina
Carbamazepina	10,11-Epoxicarbamazepina
Cefotaxima	Desacetilcefotaxima
Clordiazepóxido	Desmetilclordiazepóxido
Clorpromazina	7-Hidroxiclorpromazina
Codeína	Morfina
Diazepam	Desmetildiazepam
Diltiazem	Desacetildiltiazem
Dinitrato de isosorbida	5-Mononitrato de isosorbida
Enalapril	Enalaprilat
Encainida	O-Desmetilencainida
Fluoxetina	Norfluoxetina
Imipramina	Desimipramina
Lidocaína	Desetillidocaína
Morfina	Morfina-6-glucurónido
Pentoxifilina	5-Hidroxipentoxifilina
Petidina	Norpetidina
Prazepam	Desmetildiazepam
Prednisona	Prednisolona
Primidona	Fenobarbital
Procainamida	N-Acetilprocainamida
Propranolol	4-Hidroxiopropranolol
Quinidina	3-Hidroxiquinidina
Verapamilo	Norverapamilo
Zidovudina	Zidovudina-trifosfato

bacteriana. Los que se absorben en el intestino pueden estar así sometidos al denominado primer paso, que representa la acción combinada de las enzimas gastrointestinales y hepáticas. ◀

En general, el proceso de biotransformación se lleva a cabo de forma secuencial en dos fases o etapas. En la fase I se añaden sustituyentes a la molécula, o se liberan en ella grupos funcionales, lo que aumenta su ionización e hidrosolubilidad. Las reacciones de esta fase son reacciones no sintéticas que pueden producir activación, cambio de actividad o inactivación del compuesto. Al producto resultante se acoplan en la fase II compuestos endógenos poco liposolubles, como ácido glucurónico, ácido acético o ácido sulfúrico, que aumentan el tamaño de la molécula. Con ello, en general, se inactiva el fármaco y también se incrementa su hidrosolubilidad, lo que facilita su excreción por la orina o la bilis. Así pues, en la fase II sólo acontecen reacciones de síntesis o conjugación (tabla 2-2).

Aunque lo más usual es que los fármacos pasen por las fases I y II secuencialmente, también es posible que atraviesen sólo la fase I o que sufran sólo modificaciones propias de la fase II. También pueden transformarse primero por enzimas que actúan usualmente en la fase II, y luego por las que habitualmente actúan en la fase I. Por otra parte, algunos compuestos se eliminan sin metabolizar. ◀

Biotransformación microsomal

El sistema enzimático más utilizado en el metabolismo de los fármacos está constituido por enzimas oxidativas del retículo endoplásmico liso hepático. La liposolubilidad es un requerimiento importante, aunque no el único, para que un fármaco sea metabolizado por los microsomas hepáticos,

Tabla 2-2. Principales reacciones metabólicas de fase I y de fase II

Reacciones de fase I

Oxidación

Hidroxilación alifática y aromática (M)
Desalquilación (M)
Desaminación oxidativa (M)
N-Oxidación y N-hidroxilación (M)
Sulfoxidación (M)
Desulfuración (M)
Epoxidación (M)
Deshalogenación (M)
Oxidación no microsomal de alcoholes y aldehídos
Desaminación oxidativa extramicrosomal
Oxidación no microsomal de purinas

Reducción

Nitrorreducción y azorreducción (M)
Deshalogenación reductora (M)

Hidrólisis

Hidrólisis de ésteres y amidas
Hidrólisis de glucósidos
Hidrólisis de péptidos

Reacciones de fase II

Glucuroconjugación (M)
Sulfoconjugación
Metilación
Acilación
Conjugación con aminoácidos (glicina, glutatión^a, ornitina)
Incorporación de ribósidos
Glucosidación

M: Reacción microsomal.

^a Las enzimas que catalizan las conjugaciones con glutatión se han descrito en las fracciones citosólica y microsomal de células de diferentes tejidos.

pues la molécula debe acceder a las membranas que lo conforman. Las enzimas oxidativas allí presentes utilizan una molécula de O₂ para cada molécula de fármaco. Sólo emplean un átomo de O₂ para la oxidación del sustrato. El otro se reduce para formar H₂O, merced a la presencia de un donante externo de electrones. Estas enzimas se denominan por ello oxidasas de función mixta, o monooxigenasas.

La oxidasa terminal es una hemoproteína (o grupo de hemoproteínas) especial, denominada citocromo P-450, que fija la capacidad de biotransformación del sistema. La lipofilia favorece también la unión de los fármacos al citocromo P-450. El proceso oxidativo se lleva a cabo mediante un complejo ciclo catalítico que se representa en la figura 2-1.

El citocromo P-450 se localiza en el retículo endoplásmico de todas las células del organismo, pero sus concentraciones mayores se encuentran en el hígado y la pared intestinal. Es también importante su presencia en el riñón y en las mitocondrias de la corteza suprarrenal. Este sistema participa en el metabolismo de numerosas sustancias endógenas, como esteroides, eicosanoides, ácidos grasos, hidroperóxidos lipídicos, retinoides, acetona, etc. Muchas sustancias naturales, como los alcaloides, y muchos productos químicos, entre los que se encuentran los fármacos, son también sustratos poten-

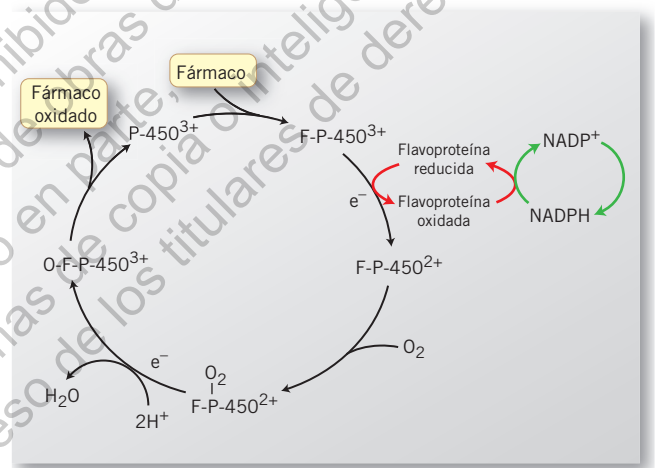


Figura 2-1. Ciclo catalítico de oxidación por el citocromo P-450. Este ciclo comienza cuando el fármaco (sustrato) en forma reducida se une al citocromo P-450 oxidado que contiene (Fe³⁺). Se forma entonces un complejo citocromo P-450 (Fe³⁺)-sustrato reducido. Además del oxígeno molecular, el proceso requiere un flujo de electrones que deben ser transportados hasta el citocromo P-450. El principal dador de electrones es el nicotinamida-adenin dinucleótido-fosfato reducido (NADPH), y el flujo de electrones es canalizado por otra flavoproteína, la NADPH-citocromo P-450-reductasa, que transfiere un electrón al complejo citocromo P-450 (Fe³⁺)-sustrato reducido. El citocromo P-450 es así reducido a citocromo P-450 (Fe²⁺), y el complejo citocromo P-450 (Fe²⁺)-sustrato reducido se combina con O₂ para formar un complejo terciario oxicitocromo P-450 (Fe²⁺)-sustrato reducido. Este complejo acepta un segundo electrón de la NADPH-citocromo P-450-reductasa (o del citocromo b₅) y un protón para producir un complejo peróxido. La adición de un segundo protón divide el complejo produciendo H₂O y dando lugar a la formación sucesiva de otros complejos. Es decir, después de la reducción inicial por la reductasa, se adquieren del sistema dador un segundo electrón y dos iones hidrógeno. En realidad, en todo este proceso lo que sucede es que una vez que el citocromo P-450 se oxida, es capaz de transferir un átomo de O₂ al sustrato para oxidarlo, y el otro reacciona con dos protones para la formación de H₂O. Finalmente, se libera el sustrato oxidado, y el citocromo P-450 se regenera en forma férrica. Los productos resultantes son, por consiguiente, el metabolito oxidado y agua, con regeneración del citocromo P-450 oxidado. En ausencia de sustrato, el NADPH reduce constantemente el citocromo P-450, que es a su vez reoxidado.

ciales de las enzimas del citocromo P-450. Estas enzimas desempeñan, por ello, un importante papel detoxificador.

Actualmente se sabe que el sistema del citocromo P-450 comprende una gran familia (superfamilia) de enzimas relacionadas. Los citocromos P-450 que presentan una analogía en el 40 % de sus secuencias forman una familia; los que presentan una analogía superior al 55 % forman una subfamilia. En el ser humano existen 16 familias y 29 subfamilias, con un total de unos 50 genes identificados, que se nombran con el prefijo CYP, seguido del número que designa la familia, una letra que indica la isoforma o subfamilia, y un número que marca la forma individual del gen productor. Alrededor de 10 genes CYP, que codifican sendas enzimas P-450, son relevantes en el metabolismo de los fármacos, y las tres familias principales implicadas en el metabolismo hepático son: CYP1, CYP2 y CYP3. Concretamente, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 son responsables del metabolismo de la mayoría de los fármacos en uso clínico y, entre ellas, las formas CYP2D6 y CYP3A4 son las más usadas (fig. 2-2 y tabla 2-3). El 50 % del metabolismo oxidativo de los fármacos se lleva a cabo con la participación de la subfamilia CYP3A. Este grupo enzimático representa el 60 % del total de citocromo P-450, el 30 % de todos los citocromos del hígado y el 70 % de los citocromos presentes en los enterocitos. La forma hepática predominante de esta subfamilia es el CYP3A4, pero el CYP3A5 también es representativo en el hígado. El CYP3A7 es la forma fetal más importante, pero este citocromo se expresa raramente en adultos.

La velocidad de biotransformación de los fármacos por el sistema de oxidasas de función mixta está determinada por la concentración total de citocromo P-450, por las proporciones de las diversas formas de citocromo P-450 y por sus afinidades por el sustrato. También influyen la concentración de citocromo P-450-reductasa y la velocidad de reducción del complejo fármaco-citocromo P-450. La velocidad de biotransformación puede estar, además, sometida a la influencia de sustratos endógenos y exógenos competidores, y la actividad de las enzimas puede ser inducida por muchos fármacos y sustancias químicas del ambiente (v. «Factores farmacológicos», en «Factores que modifican el metabolismo de los fármacos», más adelante). Todos estos factores son responsables de las variaciones, a veces acusadas, entre especies, cepas e individuos, en el metabolismo de los fármacos por el sistema microsomal. La diferencia en la velocidad de biotransformación de un fármaco entre individuos puede aumentar más de 6 veces. Una parte muy importante de las diferencias interindividuales en la capacidad metabólica de los fármacos es debida a la variabilidad fenotípica, es decir, a diferencias en los niveles de expresión de genes normales. Las isoformas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A3, CYP3A4 y CYP3A5 son las que muestran un grado mayor de variabilidad fenotípica en los seres hu-

manos. A esta variabilidad fenotípica pueden contribuir factores fisiopatológicos, medioambientales, hábitos alimentarios y sociales y los propios fármacos. Esto puede tener gran importancia en terapéutica. Las diferencias individuales, así como la susceptibilidad de inducción, están, además, genéticamente determinadas. Se sabe que existe un número de genes CYP polimórficos, con una frecuencia y una distribución entre razas y subtipos humanos características. Se trata de genes que existen bajo distintas variantes genéticas en la población humana, que pueden tener una muy diferente actividad enzimática y que se heredan de forma mendeliana. Por lo general, las variantes polimórficas son menos eficaces en cuanto al metabolismo de fármacos que la forma original (v. «Factores genéticos y étnicos», en «Factores que modifican el metabolismo de los fármacos», más adelante). Se ha descrito polimorfismo para varios genes de la subfamilia CYP3A, y se conocen además numerosos fármacos inductores e inhibidores de los citocromos de esta subfamilia. Sin embargo, genes como el CYP3A4, del que no se conocen polimorfismos en la región codificante, presentan una considerable variabilidad en la actividad enzimática, resultado de diferencias en la expresión de un gen normal. Existe también polimorfismo en la regulación de los citocromos CYP1A2 y CYP2E1. El citocromo CYP1A2 se induce además rápidamente en fumadores y es responsable de la activación metabólica de numerosas sustancias mutágenas y carcinógenas. El CYP2E1 se expresa de modo constitutivo en el hígado humano, pero es inducido por varias sustancias, entre ellas el alcohol, y puede activar también metabólicamente toxinas y sustancias carcinógenas. También se sabe que el déficit del citocromo CYP2D6 puede tener consecuencias importantes en los consumidores de éxtasis. Se han producido casos de muertes con dosis bajas en los consumidores que carecen de este citocromo.

La biotransformación de un compuesto va ligada, en general, a una disminución de su potencial tóxico, pero en ocasiones origina especies más reactivas, capaces de interaccionar en la célula con biomoléculas o iniciar en ella reacciones sucesivas que generan radicales, todo ello con el resultado de un daño celular (bioactivación). Especialmente en las reacciones de fase I, y también en las de fase II, pueden generarse nuevos grupos funcionales que confieren, además, al metabolito, capacidad para reaccionar con macromoléculas y formar aductos estables. Las proteínas en primera instancia y, en menor medida, los ácidos nucleicos son las dianas celulares más habituales de la unión covalente de los fármacos. La localización subcelular de los aductos formados depende tanto del lugar de formación (enzimas implicadas en la bioactivación y su localización) como del mecanismo de generación y de la naturaleza y reactividad intrínseca del intermediario reactivo formado. En el retículo endoplásmico, lugar donde se ubica el complejo enzimático del citocromo P-450, es donde en primera instancia se localizan muchos de los aductos fármaco-proteína. Las propias isoformas de este citocromo,

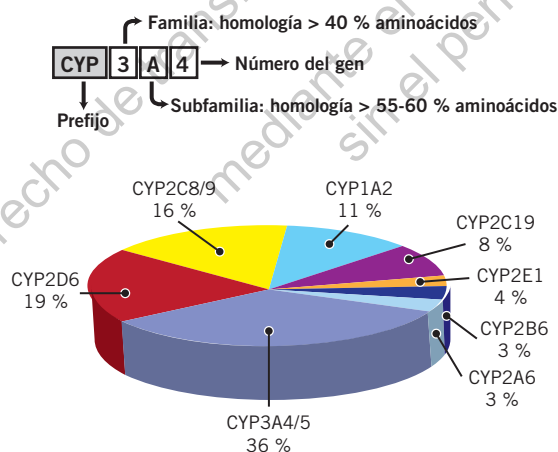


Figura 2-2. Nomenclatura de los citocromos y participación de diversos citocromos en el metabolismo de los fármacos en la especie humana.

ELIMINACIÓN: BIOTRANSFORMACIÓN I

- La eliminación es el proceso por el que una sustancia pasa desde el medio interno al exterior. Se lleva a cabo por procesos de metabolismo o biotransformación, que convierten a los fármacos en sustancias más polares, y por procesos de excreción.
- En general, el proceso de biotransformación se lleva a cabo de forma secuencial en dos fases o etapas. En la fase I se producen reacciones no sintéticas que causan activación, cambio de actividad o inactivación del compuesto original. En la fase II se acoplan compuestos endógenos y se inactiva en general el fármaco.
- El sistema enzimático más utilizado en el metabolismo de los fármacos está constituido por enzimas oxidativas del retículo endoplásmico liso hepático. La oxidasa terminal es una hemoproteína denominada citocromo P-450, que comprende una gran familia de enzimas relacionadas. En la especie humana se han caracterizado 25-30 citocromos P-450. Las tres familias principales implicadas en el metabolismo hepático son: CYP1, CYP2 y CYP3. Las formas CYP2D6 y CYP3A4 son las más usadas.

Tabla 2-3. Isoenzimas del citocromo P-450, sustancias que metabolizan, inhibidores e inductores

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	
Sustancias que metabolizan	Amitriptilina Cafeína Claritromicina Clomipramina Clozapina Dantrolona Desipramina Diazepam Dietilestilbestrol Estradiol Flutamida Fluvoxamina Haloperidol Imipramina Lidocaína Metadona Olanzapina Ondansetrón Paracetamol Propafenona Propranolol Prostaglandinas R-Warfarina Ritonavir Tacrina Tamoxifeno Teofilina Verapamilo Zileutón Zolmitriptán	Amiodarona AINE Celecoxib Fenitoína Ibuprofeno S-Warfarina Tolbutamida Zafirlukast	Citalopram Desmetildiazepam Diazepam Hexobarbital Imipramina Lansoprazol Mefenitoína Omeprazol Proguanil Propranolol	Ácido retinoico Amitriptilina Antiarrítmicos β-Bloqueantes Captopril Cilostazol Clorfeniramina Clorpromazina Clozapina Codeína Desipramina Dexfenfluramina Dextrometorfano Donepezilo Etilmorfina Fenformina Haloperidol Halrocodona ISRS Loratadina Maprotilina Metanfetamina Narcóticos Nebivolol Nelfinavir Neurólépticos Nicotina Norriptilina Ondansetrón Omeprazol Paclitaxel Quinidina Risperidona Ritonavir Tamoxifeno Testosterona Tramadol Trazodona Tricíclicos Trifluoperidol Vinblastina	Alcohol Cafeína Clorzoxazona Dapsona Enflurano Halotano Metoxiflurano Paracetamol Sevoflurano Teofilina	Alfentanilo Alprazolam Amiodarona Astemizol Atorvastatina Carbamazepina Ciclofosfamida Ciclosporina Cisaprida Claritromicina Clonazepam Clorpromazina Clozapina Cocaína Cortisol Dapsona Delavirdina Dextrometorfán Diazepam Digitoxina Diltiazem Disopiramida Enalapril Eritromicina Estradiol Etosuximida Etilmorfina Etopóxido Felodipino Fluconazol Fluoxetina IP-VIH Itraconazol Ketoconazol Lidocaína	Loratadina Lovastatina Mefenitoína Melfinavir Metadona Metilprednisolona Miconazol Midazolam Nefazodona Nevirapina Nifedipino Nifedipino Omeprazol Paclitaxel Paracetamol Prednisona Propafenona Quetiapina Quinidina R-Warfarina Ritonavir Saquinavir Sertralina Simvastatina Tacrina Tacrólimus Tamoxifeno Terfenadina Testosterona Triazolam Venlafaxina Verapamilo Vinblastina Zolpidem
Inductores	Carne asada con carbón vegetal Fenitoína Fenobarbital Omeprazol Rifampicina Tabaco Vegetales crucíferos	Alcoholismo crónico Carbamazepina Dexametasona Fenobarbital Rifampicina	Barbitúricos Rifampicina	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Rifampicina Ritonavir	Alcoholismo crónico Isoniazida	Carbamazepina Dexametasona Etosuximida Fenitoína Hipérico Isoniazida Nevirapina Prednisona Rifabutina/ rifampicina Troleandomicina	
Inhibidores	Cimetidina Claritromicina Eritromicina Fluoxetina Fluvoxamina Isoniazida Ketoconazol Omeprazol Paroxetina Quinolonas Rofecoxib Zumo de pomelo	Amiodarona Fluconazol Fluoxetina Fluvastatina Fluvoxamina Ketoconazol Omeprazol Sertralina Sulfafenazol Sulfinpirazona Ritonavir Zafirlukast	Amiodarona Fluoxetina Fluvastatina Fluvoxamina Ketoconazol Ritonavir Sertralina Triancipromina	Amiodarona Celecoxib Cimetidina Haloperidol ISRS Metadona Mibefradil Moclobemida Perfenazina Propafenona Quinidina Ritonavir Tiordazina	Dimetilsufóxido Disulfiram	Antifúngicos imidazólicos Ciclosporina Cimetidina Claritromicina Clotrimazol Delavirdina Diltiazem IP-VIH ISRS Macrólidos ^a	Metronidazol Nifedipino Norfloxacino Omeprazol Propoxifeno Quina Verapamilo Zafirlukast Zumo de pomelo

^a Eritromicina, claritromicina, josamicina, troleandomicina, pero no azitromicina.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IP-VIH: inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (ritonavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir); ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina).

ancladas en la membrana del retículo endoplásmico, son con frecuencia las proteínas diana. Ello parece ser la consecuencia lógica de la proximidad al lugar de formación de las especies reactivas, pues hay que tener en cuenta que en el proceso de oxidación por el citocromo P-450, además de liberarse H_2O , se liberan radicales libres e intermediarios epóxidos que resultan tóxicos para las células y los tejidos. La toxicidad de varios fármacos, como paracetamol, isoniazida, furosemida y metildopa, parece deberse, al menos en parte, a la formación de estos nucleófilos reactivos. Las células poseen en general mecanismos de defensa para contrarrestar los metabolitos reactivos que se generan al biotransformarse los fármacos. Las reacciones de conjugación con glutatión, descritas más adelante, se consideran en realidad reacciones metabólicas detoxificantes de fase III, que permiten eliminar estos metabolitos. Además, hay que tener en cuenta que la formación de aductos es una etapa necesaria, pero no suficiente, para el desencadenamiento de una respuesta alérgica. En esta respuesta hay siempre un componente idiosincrásico que determina el umbral de tolerancia de un determinado individuo frente a los aductos formados, es decir, el umbral a partir del cual habría respuesta inmunológica. El balance que existe en un individuo concreto entre los procesos de bioactivación y los mecanismos de defensa es lo que determina si la biotransformación de un compuesto proporciona como resultado una detoxificación o un daño celular (fig. 2-3). La mayor parte de los medicamentos implicados en las reacciones de hipersensibilidad son químicamente inertes frente a proteínas, y son sus metabolitos bioactivos los que poseen la reactividad suficiente para unirse de forma covalente a los grupos nucleófilos de las proteínas, poniendo así en marcha la respuesta inmunitaria. Por esta razón, hoy en día la industria farmacéutica muestra cada vez más interés en investigar la posible formación de metabolitos reactivos –y con ello la formación de aductos y posibles reacciones adversas– en los candidatos a medicamentos. Difícilmente los compuestos que dan lugar a metabolitos electrófilos muy reactivos llegan a la fase clínica. Una excepción la constituyen los fármacos antitumorales alquilantes, cuyo mecanismo de acción se basa precisamente en la modificación del ADN. El interés de la investigación se dirige, sobre todo, hacia aquellos compuestos de reactividad más moderada, pero capaces de unirse a proteínas, y por consiguiente con mayor trascendencia en cuanto a desarrollar reacciones de sensibilización. Las técnicas actuales permiten determinar con relativa facilidad si un fármaco se ha unido, o no, a proteínas celulares y si ello es consecuencia de una reacción de metabolismo/bioactivación. Sin embargo, la interpretación y valoración de los resultados obtenidos, con el objetivo de determinar el riesgo de una posible reacción

adversa de naturaleza alérgica, es difícil a la hora de tomar decisiones en el desarrollo farmacéutico de un medicamento. ◀◀

La síntesis de glucurónidos también ocurre principalmente a nivel microsomal. Se produce en el hígado y, en menor grado, en el riñón y otros tejidos. Los glucurónidos son generalmente inactivos o tienen una actividad muy escasa. Se secretan rápidamente en la orina y la bilis por mecanismos de transporte de aniones. Sin embargo, los glucurónidos eliminados en la bilis pueden ser hidrolizados luego por la β -glucuronidasa intestinal o bacteriana, y el compuesto liberado puede reabsorberse, de forma que este ciclo enterohepático puede prolongar la acción del fármaco. Los glucurónidos pueden, asimismo, resultar en ocasiones más activos que el fármaco original. Por ejemplo, la morfina-6-glucurónido es más analgésica que la propia morfina.

Biotransformación no microsomal

La biotransformación no microsomal de los fármacos se produce principalmente en el hígado, pero también en el plasma y en otros tejidos.

Todas las conjugaciones de los fármacos, salvo la formación de glucurónidos, están en principio catalizadas por enzimas no microsomales. Las enzimas que catalizan las conjugaciones con glutatión se han descrito, sin embargo, en las fracciones citosólica y microsomal de células de diferentes tejidos (v. «Reacciones metabólicas», más adelante). También algunas oxidaciones, reducciones y reacciones de hidrólisis están catalizadas por enzimas no microsomales.

Los procesos oxidativos que no se desarrollan en los microsomas hepáticos son mucho menos numerosos que los promovidos por enzimas microsomales. Se producen intracelularmente, por lo general en las mitocondrias. Entre ellos, se incluye la oxidación de alcoholes, como etanol, metanol y vitamina A, aldehídos y cetonas. Es asimismo importante la desaminación oxidativa extramicrosomal de gran número de aminas naturales y fármacos (dopamina, adrenalina, noradrenalina, triptófano, serotonina, etc.), con el concurso de flavoproteínas monoaminoxidasas (MAO) mitocondriales, de las que se conocen dos isoenzimas: la MAO-A, que predomina en la mucosa intestinal y los hepatocitos, y la MAO-B, que predomina en algunas regiones del encéfalo. Son también procesos de oxidación no microsomal la oxidación de aldehídos alifáticos, como acetoaldehído e hidrato de cloral, y la oxidación por una xantina-oxidasa de purinas, como 6-mercaptopurina, xantina, hipoxantina, cafeína, teofilina, entre otros.

Las reacciones no microsomales de reducción pueden ocurrir en otros tejidos distintos del hígado. Acontecen en el intestino por acción de las bacterias intestinales. El metabolismo de los fármacos por las enzimas del aparato gastrointestinal y por la flora gastrointestinal no es cuantitativamente importante, pero los metabolitos menores del metabolismo intestinal de un fármaco pueden aumentar su toxicidad. La reducción de nitrocompuestos y azocompuestos *in vivo* probablemente está catalizada sobre todo por la flora intestinal, en el medio anaerobio del intestino. Son también reacciones no microsomales de reducción las deshidroxilaciones de los catecoles por la flora intestinal y la reducción de los aldehídos a alcoholes por alcohol-deshidrogenasas. Éste es un proceso opuesto a la oxidación de los alcoholes.

Muchos procesos de hidrólisis son reacciones no microsomales. El plasma humano contiene gran número de esterasas capaces de hidrolizar fármacos como la procaína y la succinilcolina. La velocidad de estas reacciones puede variar en distintas especies y también en distintas razas o individuos de la especie humana (v. «Factores genéticos y étnicos», en «Factores que modifican el metabolismo de los fármacos», más adelante). Algunas amidas también se hidrolizan en el plasma, pero esta hidrólisis es mucho más lenta que la de los

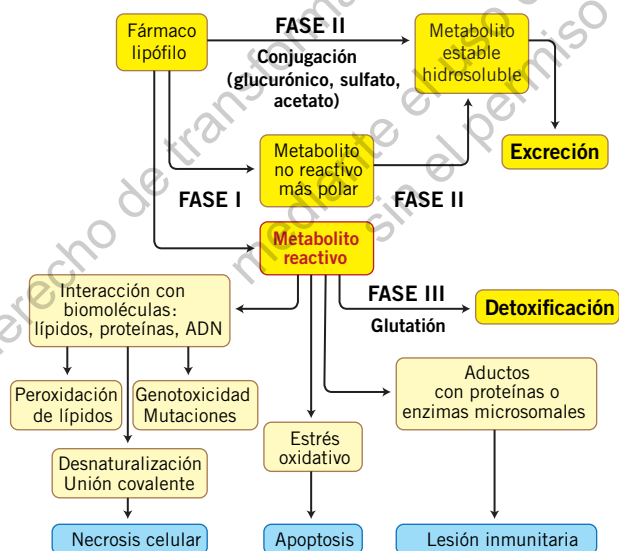


Figura 2-3. Fases del metabolismo hepático y procesos de bioactivación y daño celular o detoxificación de los fármacos.

ésteres. Por esta razón, la procainamida tiene una semivida plasmática varias veces superior a la procaína. La nicotinamida y la benzamida son otras amidas que se hidrolizan en el plasma. La hidrólisis intestinal de los glucurónidos secretados en la bilis, que es parte integrante del ciclo enterohepático de los fármacos, es también una reacción no microsomal.

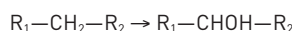
Las enzimas no microsomales que intervienen en la biotransformación de fármacos no son susceptibles de inducción, pero la variación en la velocidad de biotransformación de los fármacos es más o menos la misma para las enzimas no microsomales y para las microsomales, es decir, de 6 veces o más. Varias enzimas no microsomales, como la pseudocolinesterasa y las enzimas acetilantes, muestran además polimorfismo genético (v. «Factores genéticos y étnicos», en «Factores que modifican el metabolismo de los fármacos», más adelante). ◀

Reacciones metabólicas

Reacciones de oxidación

Q La oxidación es la vía de transformación metabólica más frecuente en la especie humana. Acontece fundamentalmente en el sistema microsomal hepático. A continuación se describen las reacciones microsomales oxidativas.

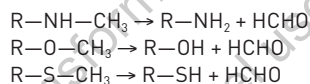
▶ **Hidroxilación alifática y aromática.** El producto formado por la *hidroxilación de cadenas alifáticas* es un alcohol, que posteriormente puede convertirse en aldehído. Esta reacción la sufren fármacos como barbitúricos, tolbutamida, etc. Se produce de la siguiente forma:



La *hidroxilación en un anillo aromático* es una vía frecuente de metabolización de numerosos fármacos, entre ellos anilina, difenilhidantoína, barbitúricos, etc. La reacción se produce de la siguiente forma:



Desalquilación. Con la desalquilación oxidativa se suprimen radicales alquilo asociados a grupos N (*N-desalquilación*), O (*O-desalquilación*) y S (*S-desalquilación*) y se forman aldehídos. Estas reacciones se producen de la siguiente forma:

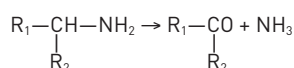


La *N-desalquilación* se produce sobre grupos nitrógeno que forman aminas, amidas o sulfamidas. Sufren *N-desalquilación* fármacos como morfina, codeína, clorpromazina, imipramina, efedrina, entre otros.

Con la *O-desalquilación* se escinden los radicales alquílicos unidos al oxígeno. Sufren esta transformación la codeína y la acetofenetidina.

La reacción de *S-desalquilación* tiene como sustratos tioésteres. Se produce en el sistema microsomal hepático y también en el riñón y el bazo. Por ejemplo, la 6-metilmercaptapurina se convierte en 6-mercaptapurina por *S-desalquilación*.

Desaminación oxidativa. El O sustituye a un grupo NH_2 . Como se muestra a continuación, da lugar a la formación de NH_3 . Puede producirse en los microsomas (p. ej., con la anfetamina), pero también en otros tejidos distintos del hígado.



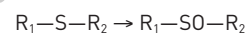
ELIMINACIÓN: BIOTRANSFORMACIÓN II

- Las reacciones de reducción e hidrólisis están catalizadas por enzimas microsomales y no microsomales. La biotransformación no microsomal acontece en distintos tejidos, y las reacciones de hidrólisis ocurren sobre todo en el plasma.
- Las reacciones metabólicas más importantes de fase II son las conjugaciones con ácido glucurónico que, al igual que casi todas las oxidaciones de los fármacos, están catalizadas por el sistema microsomal hepático.
- El metabolismo de los fármacos puede modificarse por factores fisiológicos (especie, raza, edad, sexo, hormonas, factores genéticos, dieta) y patológicos. La respuesta a un fármaco puede encontrarse alterada como consecuencia de una anomalía hereditaria que condiciona una modificación de su biotransformación. Se considera que existe polimorfismo genético cuando el fenotipo más raro se observa en más del 1% de la población. Las anomalías en los citocromos P-450 dan lugar a muchos casos de polimorfismo.

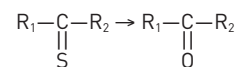
N-oxidación y N-hidroxilación. La *N-oxidación* es la oxigenación del N de aminas terciarias. Ocurre, por ejemplo, en la clorpromazina y la imipramina. La *N-hidroxilación* se produce sobre aminas primarias o secundarias de anillos aromáticos, que se transforman en hidroxilaminas. Son sustratos comunes los análogos de la anilina. Estas reacciones se llevan a cabo según se muestra a continuación, donde R puede ser un anillo aromático.



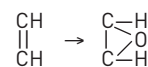
Sulfoxidación. Se introduce un O en un radical tioéter, formándose el correspondiente sulfóxido, según se señala a continuación. Así se metaboliza también la clorpromazina.



Desulfuración. Se sustituye un S por un O, según se señala a continuación. Esta transformación la sufren los tiobarbitúricos cuando se convierten en oxibarbitúricos.

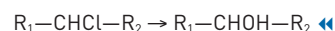


Epoxidación. Supone la adición enzimática de O mediante la escisión de un doble enlace. El proceso oxidativo de un sistema aromático probablemente comienza de esta forma. La reacción se produce de la siguiente forma:



Por lo general, el epóxido formado se convierte rápidamente en fenol o dihidrodol, o se conjuga con glutatión, pero la acumulación de epóxidos puede causar toxicidad.

Deshalogenación. Se produce el desplazamiento del halógeno por un grupo hidroxilo. Son sustratos de esta reacción los anestésicos generales volátiles halogenados, la tiroxina y la triyodotironina. La reacción se lleva a cabo como se muestra a continuación:

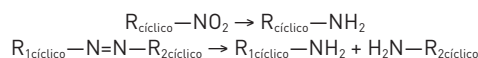


Reacciones de reducción

Son las más frecuentes después de las oxidativas. Al igual que éstas, pueden producirse en el sistema microsomal hepático o fuera de él, en otros tejidos. También las producen las bac-

terias intestinales. Las más importantes a nivel microsomal son las que se describen a continuación.

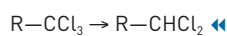
► **Nitrorreducción y azorreducción.** Estas reacciones están mediadas por enzimas nitrorreductasas y azorreductasas, que son flavoproteínas que reducen el flavina-adeninucleótido (FAD) a FADH₂. El FADH₂ es el que finalmente transforma el fármaco por vía no enzimática. Los procesos de nitrorreducción y azorreducción se llevan a cabo, respectivamente, de la siguiente forma:



La **nitrorreducción** se produce en el hígado a través de, al menos, cuatro vías enzimáticas: citocromo P-450, nicotinamida-adeninucleótido-fosfato reducido (NADPH)-citocromo c-reductasa, xantinooxidasa y una reductasa no identificada. Puede ocurrir en otros tejidos y en bacterias intestinales. Sufren, por ejemplo, esta transformación el cloranfenicol, el niridazol y el nitrobenzeno.

La **azorreducción** está catalizada en el microsoma hepático por la NADPH-citocromo c-reductasa y por el citocromo P-450. Ocurre sobre diversos colorantes azoicos, entre los que destaca el prontosil, que se transforma así en la primera sulfamida identificada, la sulfanilamida.

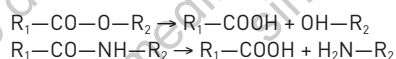
Deshalogenación reductora. Los grupos halógenos son desplazados por grupos H. Esta reacción se produce, por ejemplo, con los anestésicos volátiles y con el insecticida DDT, que se transforma así en DDD, compuesto menos tóxico que se conjuga posteriormente con acetilcisteína para ser eliminado. Se lleva a cabo de la siguiente forma:



Reacciones de hidrólisis

Se producen por hidrolasas que se encuentran en los microsomas hepáticos, hematíes, plasma sanguíneo y diversos tejidos. Según el tipo de enlace hidrolizado, pueden ser estereras (enlace éster), amidasas (enlace amido), glucosidasas (enlace glucosídico) o peptidasas (enlace peptídico). Estas últimas, a su vez, pueden ser aminopeptidasas o carboxipeptidasas. La extensa distribución de estas enzimas condiciona muchas veces la rápida inactivación de los compuestos que poseen los enlaces mencionados. Por ejemplo, acetilcolina, cininas y encefalinas.

► Las hidrólisis de ésteres y amidas son quizá las más representativas. Se producen, respectivamente, según se señala a continuación.

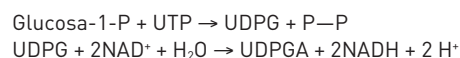


En los microsomas hepáticos existen enzimas con actividad esterase. Se han identificado, al menos, tres familias de estereras en el hígado en relación con el metabolismo de los xenobióticos (estereras tipos A, B y C), pero la hidrólisis de los ésteres a menudo ocurre en el plasma (v. «Biotransformación no microsomal», antes).

Reacciones de conjugación

Las enzimas necesarias para la conjugación son transferasas. Se describirán las principales reacciones de conjugación, entre las cuales la más frecuente es la glucurononconjugación.

► **Glucurononconjugación o glucuronidación.** En la fracción soluble del hígado existen enzimas citosólicas que catalizan la síntesis de uridindifosfato-ácido glucurónico (UDPGA), a partir de glucosa y uridintrifosfato (UTP). En la síntesis del UDPGA se forma como producto intermedio uridindifosfato-glucosa (UDPG), como se señala a continuación.

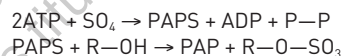


El UDPGA es un compuesto fosfato de alta energía que sirve como donante de ácido glucurónico en las reacciones de glucurononconjugación. La glucurononconjugación se produce cuando este compuesto se combina con un fármaco o con su metabolito y se cede el ácido glucurónico a un átomo rico en electrones (N, O o S). La reacción está catalizada por la enzima uridindifosfato-glucuroniltransferasa (UDPGT), que se localiza en la fracción microsomal hepática. También se encuentra en riñón, tubo digestivo y piel. En este proceso se libera uridindifosfato (UDP), como se muestra a continuación:



Así se eliminan, en general, fármacos y otros compuestos que poseen grupos alcohol, fenol, ácidos carboxílicos, aminas aromáticas y grupos sulfhidrílicos, entre ellos, compuestos endógenos, como tiroxina, catecolaminas, bilirrubina y hormonas esteroideas.

Sulfoconjugación. La sulfoconjugación de los fármacos es bastante frecuente. Es una conjugación no microsomal que acontece en el hígado, en la que intervienen enzimas sulfotransferasas. Requiere la activación previa del SO₄⁻ por el adenosintrifosfato (ATP), formándose 3'-fosfoadenosil-5'-fosfosulfato (PAPS). El proceso se lleva a cabo como se señala a continuación:



La sulfoconjugación es el mecanismo principal de desintoxicación de fenoles y hormonas sexuales. También sufren esta reacción algunos alcoholes y aminas.

Metilación. Estas reacciones se llevan a cabo en el hígado y en muchos otros tejidos, pero no son propias del sistema microsomal. Intervienen metiltransferasas. El grupo metilo tiene que ser previamente activado en forma de S-adenosilmetionina (S-AM), como se muestra a continuación.



La S-AM sirve como donante del radical al sustrato. Al ceder el grupo metilo, la S-AM se convierte en sulfoadenosilhomocisteína, que se hidroliza a adenosilcisteína y homocisteína.

Existen distintos grupos de metiltransferasas. Las principales se señalan a continuación.

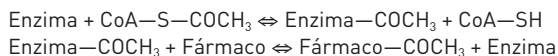
O-Metiltransferasas. Intervienen en reacciones en las que el grupo metilo se incorpora en un oxígeno. Sirven para metilar las catecolaminas. La catecol-O-metiltransferasa cataliza, por ejemplo, el paso de noradrenalina a normetaadrenalina. Sirven también para metilar los fenoles, como, por ejemplo, la molécula esteroide del estradiol. Intervienen asimismo en la síntesis de melatonina a partir de la N-acetilserotonina.

N-Metiltransferasas. Intervienen en reacciones en las que el grupo metilo se incorpora en un nitrógeno. La feniletanolamina-N-metiltransferasa convierte, por ejemplo, la noradrenalina en adrenalina. Otras enzimas de este grupo sirven para metilar la histamina y diversas aminas naturales (triptamina, tiramina, dopamina, etc.) y exógenas (anfetamina, efedrina, etc.).

S-Metiltransferasas. Intervienen en reacciones en las que el grupo metilo se incorpora en un azufre. Por ejemplo, la metilación del tiouracilo.

C-Metiltransferasas. Intervienen en reacciones en las que el grupo metilo se incorpora en un carbono para la síntesis de productos endógenos.

Acilación. Supone la incorporación de radicales acilo a los radicales amino o carboxilo de los fármacos. Estas reacciones se producen en el hígado, aunque no necesariamente en el parénquima hepático, y en otros tejidos. Las enzimas que intervienen son aciltransferasas. Se requiere la activación previa del grupo mediante la coenzima A (CoA-SH). Las más frecuentes son las de acetilación. En ese caso, se incorpora un radical acetilo y el donante de acetilos es la acetilcoenzima A (CoA-S-COCH₃). La mayoría de las acetilaciones se llevan a cabo en las células de Kupffer (sistema reticuloendotelial hepático), pero también se producen en el sistema reticuloendotelial del bazo, pulmón e intestino. El proceso se muestra a continuación:



La acetilación es la forma más frecuente de conjugación en el caso de las aminas primarias aromáticas e hidrazinas, que de esta forma son inactivadas. Estas reacciones dependen mucho de factores genéticos. En el hombre, la velocidad de acetilación de algunos fármacos, como isoniazida, hidralazina, sulfametazina y muchas sulfamidas, tiene una distribución bimodal, existiendo acetiladores rápidos y acetiladores lentos (v. «Factores genéticos y étnicos», en «Factores que modifican el metabolismo de los fármacos», más adelante). El metabolismo de otras sustancias, como sulfanilamida, ácido paraaminosalicílico y ácido paraaminobenzoico, que también son acetilados, no presenta esta variabilidad genética.

Conjugación con glicina. Las mitocondrias renales y hepáticas poseen enzimas capaces de conjugar la glicina con ácidos carboxílicos aromáticos, como el ácido salicílico. Así se forman amidas y se inactiva el compuesto. El ácido benzoico se conjuga también con glicina y se transforma finalmente en ácido hipúrico. La conjugación con glicina puede mostrar cinética de orden cero cuando las concentraciones de fármaco son altas, y cinética de primer orden cuando son menores. La cinética de eliminación de los fármacos que se metabolizan por conjugación con glicina resulta por ello muy variable, y el ajuste de las dosis puede ser muy difícil.

Conjugación con glutatión. El glutatión es un tripéptido (glutamil-cisteinil-glicina) con un grupo -SH en su forma monómera (S-S como dímero). Este tripéptido se encuentra casi exclusivamente en su forma reducida (GSH), ya que la enzima que revierte su forma oxidada (GSSG), la glutatión-reductasa, es constitutivamente activa e inducible bajo estrés oxidativo. El GSH presenta alta capacidad de cesión de electrones, lo que le confiere importantes propiedades antioxidantes. Protege a las células de toxinas como los radicales libres. La proporción GSH/GSSG dentro de las células se utiliza a menudo como una medida de toxicidad celular. El GSH es sustrato en reacciones de conjugación y reducción, catalizadas por las glutatión-S-transferasas (GST), en el citosol, los microsomas y las mitocondrias. Actúa por ello como un fuerte nucleófilo capaz de inactivar fármacos electrófilos. Existen muchas formas de GST y cada una activa un espectro diferente de sustancias. La superfamilia del gen de la GST representa en realidad el mayor grupo de enzimas de detoxificación, que catalizan la conjugación del glutatión con distintos sustratos electrófilos, incluyendo sustancias carcinógenas. Las GST citosólicas se dividen en clases sobre la base de su estructura, y una isoenzima perteneciente a la clase pi o π, la GST pi 1 (GSTP1), metaboliza en particular una gran variedad de carcinógenos potenciales, incluidos químicos derivados del humo del cigarrillo, como el benzo(a)pireno-diol-epóxido y la acroleína. La variabilidad genética de esta isoenzima entre individuos y poblaciones se ha vinculado a efectos biológicos diversos y potenciales problemas de salud, que incluyen la

susceptibilidad para desarrollar cáncer de mama, pulmón, cerebro, esófago, vejiga y testículo.

La conjugación con glutatión no es realmente una vía de transformación cuantitativamente importante en el hombre, pero contribuye a la inactivación de distintas sustancias e intermediarios epóxidos tóxicos, producidos por reacciones de hidroxilación. Representa además una vía de desintoxicación importante en algunas especies, como rata, cobaya y perro. Los conjugados de glutatión se degradan y posteriormente se excretan por la orina como ácidos mercaptúricos.

Por otra parte, aunque la actividad funcional de las GST es la detoxificación de xenobióticos, incluidos los fármacos y productos cancerígenos, en ocasiones estas transferasas provocan también la producción de metabolitos activos, capaces de reaccionar con el ADN e iniciar la carcinogénesis. Estas enzimas son también inducibles por diferentes sustancias xenobióticas.

Otras conjugaciones. La incorporación de ribósidos y ribósidos-fosfatos es también una reacción de conjugación indispensable para que algunos compuestos adquieran actividad biológica. Otras son la glucosidación (conjugación con glucosa) y las conjugaciones con el radical glutamit y con la ornitina. ◀

Factores que modifican el metabolismo de los fármacos

Existen en principio tres tipos de factores que modifican el metabolismo de los fármacos: fisiológicos, farmacológicos y patológicos.

Factores fisiológicos

Especie y raza

Muchos detalles conocidos sobre la biotransformación de los fármacos corresponden a observaciones en animales. Los procesos metabólicos en el hombre suelen ser similares, pero existen algunas diferencias entre especies que a veces son importantes y pueden repercutir en los estudios preclínicos y clínicos de lanzamiento de un fármaco, sobre todo cuando uno de los metabolitos posee actividad farmacológica intensa. Lo cierto es que no siempre es posible extrapolar al hombre los resultados obtenidos en animales, pero tampoco se pueden efectuar los estudios directamente en él. Habrá que realizarlos en el mayor número posible de especies animales y utilizar las más cercanas filogenéticamente a él; siempre que sea posible, el mono.

Se detectan también variaciones metabólicas entre distintas razas de una misma especie. Estas variaciones tienen una causa genética y pueden ser origen de alteraciones cualitativas y/o cuantitativas de los efectos esperados (v. «Factores genéticos y étnicos», más adelante en este apartado).

Edad

A las 8 semanas de la concepción se aprecian ya procesos de oxidación en el microsoma hepático humano. La capacidad biotransformante del feto va aumentando a lo largo de la vida intrauterina. El aumento sigue un curso irregular, no sólo en relación con el tipo de reacción metabólica, sino también, dentro de una misma reacción, con el tipo de sustrato y el órgano estudiado. La capacidad biotransformante en el momento del parto es todavía claramente inferior a la del adulto, y en el prematuro la inmadurez es todavía mayor. Puede citarse como ejemplo el *síndrome gris* por cloranfeni-

ELIMINACIÓN: BIOTRANSFORMACIÓN III

- La exposición a un fármaco o a una sustancia química puede modificar también la actividad metabolizante de las enzimas microsomales. Este fenómeno se conoce como inducción enzimática. Las sustancias pueden comportarse como inductoras de su propio metabolismo, en cuyo caso el fenómeno se denomina autoinducción. Los inductores del citocromo P-450 se agrupan en cinco clases, pero la mayoría de los inductores se incluyen en el grupo del fenobarbital.
- Las consecuencias clínicas de la inducción enzimática difieren en función de que el metabolito producido sea inactivo (disminución del efecto) o activo (aumento del efecto). En el primer caso se produce tolerancia farmacológica cuando se administra de forma crónica un fármaco autoinductor.
- Algunos procesos patológicos motivados por inmadurez del sistema microsomal hepático se pueden tratar con fármacos inductores. Los inhibidores del sistema microsomal hepático no tienen, sin embargo, aplicación clínica, pero la inhibición de enzimas que metabolizan sustancias endógenas activas puede resultar terapéuticamente útil.

col, consecuente al déficit de glucuroniltransferasa en el recién nacido. La capacidad de biotransformación aumenta durante los primeros meses de vida posnatal, siendo variable para las diferentes enzimas.

Los mecanismos de biotransformación en los ancianos son también imperfectos, y los fármacos ocasionan fácilmente toxicidad en ellos. La masa hepática disminuye con la edad. La dotación enzimática y la capacidad de respuesta a los inductores enzimáticos son también menores en los ancianos. La biotransformación es además menor en los ancianos porque en ellos existe una reducción del flujo hepático. A partir de los 25 años el flujo hepático disminuye cada año entre un 0,5 y un 1,5 %. Esto implica que un individuo de 65 años presenta un descenso del flujo del 40-45 %. La clara reducción de la función renal que presenta la mayoría de los ancianos también contribuye a la toxicidad de los fármacos.

Sexo y hormonas

Se aprecian frecuentemente diferencias en los niveles plasmáticos y las semividas de los fármacos entre hombres y mujeres. Los fármacos ocasionan en general un efecto más intenso en la mujer que en el hombre, tal vez como consecuencia de que la mujer tiene mayor proporción de tejido adiposo, metabólicamente mucho menos activo. Las hormonas sexuales influyen además sobre el metabolismo de los fármacos. El máximo efecto estimulante del metabolismo de fármacos lo presentan los esteroides anabolizantes (v. «Inducción enzimática», más adelante en este apartado). En algunas especies (p. ej., en los roedores) las diferencias metabólicas entre machos y hembras son muy acusadas.

Durante la gestación aumenta la vulnerabilidad a los fármacos. Esto se ha relacionado con la elevación de las cifras de progesterona, que *in vitro* inhibe distintas enzimas y procesos metabólicos. Sin embargo, también es cierto que la progesterona se comporta como inductor enzimático, y su incremento en la mujer embarazada va a aumentar la tasa y la velocidad de metabolización de distintos fármacos (sobre todo, los que tienen un elevado índice de metabolismo hepático), conduciendo a una disminución de su semivida y, por consiguiente, de su acción.

Existen además interacciones hormonales, aún no bien comprendidas, que afectan el metabolismo microsomal. Las hormonas que tienen mayor influencia sobre el metabolismo farmacológico, aparte de las sexuales, son las suprarrenales y la tiroxina. La tiroidectomía alarga el sueño inducido por barbitúricos, al reducir la biotransformación microsomal de estos fármacos. Se ha demostrado que es responsable de una reducción del 40-60 % de la actividad NADPH-citocromo c-reductasa.

Factores genéticos y étnicos

La respuesta a un fármaco específico puede encontrarse alterada como consecuencia de una anomalía hereditaria que condiciona una modificación en su biotransformación. Estas respuestas se incluyen dentro del término general de reacciones idiosincrásicas. El porcentaje de la población que presenta la anomalía puede variar de unas razas a otras, y se considera que existe polimorfismo genético cuando el fenotipo más raro se observa en más del 1 % de la población. Los casos más señalados de polimorfismo genético son la acetilación de la isoniazida, la oxidación de la debrisoquina y la oxidación de la mefenitoína. En estos tres casos existe un control monogénico. Otra anomalía metabólica genéticamente condicionada es la hidrólisis de la succinilcolina por una colinesterasa atípica. A continuación se describen estas anomalías.

▶ **Acetilación de la isoniazida.** Existen en la población metabolizadores rápidos, que acetilan rápidamente la isoniazida (en 45-58 minutos), y metabolizadores lentos, que lo hacen lentamente (en 140-200 minutos). La enzima responsable de esta inactivación es la *N*-acetiltransferasa NAT2 dependiente de la coenzima A. Los acetiladores lentos poseen una reducida dotación de la enzima. La transmisión del patrón lento es autosómica recesiva, no existiendo relación con la edad y el sexo. La proporción de inactivadores rápidos varía en distintos grupos étnicos. Hay, por ejemplo, un 91 % en la población de esquimales, 82 % en Escandinavia, 87 % en Israel y 84 % en Japón. Las razas americanas, blancas y negras, tienen aproximadamente el 50 % de metabolizadores de cada tipo, y los pueblos mediterráneos son los que tienen mayor porcentaje de metabolizadores lentos. La proporción de metabolizadores rápidos en España es sólo del 15 %. La metabolización lenta puede pasar inadvertida, pero la administración de isoniazida a los metabolizadores lentos puede provocar acumulación del fármaco, alcanzándose en ellos concentraciones tóxicas que pueden ocasionar polineuritis. Los niveles altos de isoniazida pueden inhibir, asimismo, la biotransformación de otros fármacos, como la difenilhidantoína. El déficit de *N*-acetiltransferasa ocasiona también variaciones en la velocidad de metabolización de algunos otros fármacos, entre ellos hidralazina, sulfasalazina, sulfametazina y diversas sulfamidas, procainamida, clonazepam, nitrazepam, dapsona, aminoglutetimida y cafeína. El marcador del fenotipo es la isoniazida, aunque también se utilizan la sulfapiridina y la cafeína.

▶ **Hidroxilación de la debrisoquina.** La debrisoquina se elimina principalmente por 4-hidroxilación hepática mediante el citocromo CYP2D6. La actividad enzimática de este sistema muestra una distribución bimodal, y los individuos pueden clasificarse en metabolizadores normales (rápidos) y lentos. Se ha descrito además la existencia de metabolizadores ultrarrápidos. En Europa son metabolizadores lentos el 5-10 % de la población (en España el 6 %), y en Asia, el 1 %. Este polimorfismo afecta a numerosos fármacos psicoactivos (antidepresivos y neurolepticos), a numerosos fármacos con actividad cardiovascular (antiarrítmicos y vasodilatadores) y a algunos derivados de morfina. Los metabolizadores lentos tendrán niveles estables anormalmente altos con las dosis habituales y existirá en ellos el consiguiente riesgo de toxicidad. En los casos de metabolismo

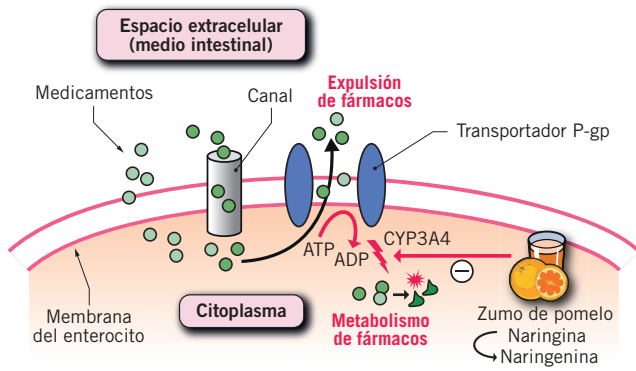


Figura 2-4. La isoforma intestinal del citocromo CYP3A4 está acoplada a la Glicoproteína P (P-gp), un transportador de la membrana del enterocito que expulsa los fármacos que consiguen acceder a su interior atravesando esa membrana o por canales de la misma. P-gp pertenece a una subfamilia de proteínas involucradas en la resistencia a los fármacos. El citocromo CYP3A4 intestinal se encarga de metabolizar los fármacos que no ha conseguido expulsar la P-gp. El zumo de pomelo contiene bioflavonoides, como la naringina, que en el intestino se hidrolizan por las bacterias intestinales. La naringenina producida por la hidrólisis de la naringina es un inhibidor del citocromo CYP3A4 intestinal.

anormalmente rápido puede, por el contrario, existir ineficacia, pero también pueden formarse metabolitos activos y tóxicos. El marcador del fenotipo es la debrisoquina, pero también puede utilizarse dextrometorfano, esparteína y desimipramina.

Hidroxilación de la mefenitoína. La mefenitoína se elimina principalmente por 4-hidroxilación hepática mediante el citocromo CYP2C19. Los individuos pueden clasificarse en metabolizadores normales y lentos, y la transmisión del patrón lento es autosómica recesiva. Son metabolizadores lentos el 1-5 % de los individuos de raza blanca (en España el 1 %) y el 15-25 % de los asiáticos. Este polimorfismo afecta a diazepam, nordiazepam, omeprazol y algunos antidepresivos como imipramina y clorimipramina. No se han descrito claras repercusiones clínicas de este patrón, pero puede contribuir a la variabilidad en la respuesta. El marcador del fenotipo es la mefenitoína, pero también se utiliza el omeprazol.

Hidrólisis de la succinilcolina por una colinesterasa atípica. La succinilcolina es un bloqueante neuromuscular que se utiliza para obtener relajación muscular de efecto rápido y corta duración. Este fármaco es rápidamente metabolizado porque es hidrolizado por una colinesterasa plasmática. Existe una pequeña proporción de individuos que en lugar de colinesterasa normal tienen una colinesterasa atípica, o pseudocolinesterasa, que posee una afinidad mucho menor por la succinilcolina. Si se les administra succinilcolina, incluso en dosis moderadas, puede provocarse parálisis duradera y muerte por apnea. Esta anomalía se transmite de forma autosómica recesiva. El gen portador de la pseudocolinesterasa se distribuye por toda la población humana de forma irregular, pero siempre en proporción baja. Está ausente en japoneses, esquimales e indios americanos del sur, pero en algunos grupos étnicos la proporción puede llegar al 2 % (británicos, portugueses y asiáticos).

Hay otras anomalías genéticas que condicionan alteraciones metabólicas. Existen metabolizadores anormalmente lentos del acetaldehído que deriva del alcohol, en particular entre los asiáticos. Estos individuos presentan intolerancia al alcohol. Existen metabolizadores lentos de fenitoína, que se intoxican fácilmente con este antiepiléptico. Se han sugerido también anomalías genéticas en la metilación de la mercaptopurina y la azatioprina, la oxidación de teofilina, tolbutamida y nifedipino, la sulfoxidación de carbocisteína y la *N*-oxidación de trimetilamina. Se sabe también que los mongólicos presentan sensibili-

dad especial a la atropina, y ello se ha relacionado con una alteración en la metabolización de este compuesto. La causa podría ser también la mayor elasticidad de la musculatura del iris en esta raza. ◀

Dieta

Las proteínas y los hidratos de carbono ejercen acciones contrapuestas sobre la oxidación de los fármacos. La dieta hiperproteica aumenta el contenido de citocromo P-450 en los microsomas hepáticos y el peso del hígado, incrementando el metabolismo oxidativo de algunos fármacos (p. ej., teofilina). Las dietas deficientes en proteínas y con exceso de hidratos de carbono, por el contrario, tienden a reducir la actividad enzimática microsomal. También se reduce con el ayuno. La dieta hipoproteica puede además reducir el flujo renal y, consecuentemente, la eliminación de los fármacos. La presencia de calcio, potasio y ácido ascórbico favorece el metabolismo de los fármacos. Hay que considerar además la posibilidad de que la dieta contenga sustancias con capacidad para inducir o inhibir enzimas biotransformantes específicas (v. «Inducción enzimática» e «Inhibición enzimática», más adelante en este apartado). Estas sustancias son en ocasiones contaminantes, pero existen también algunos alimentos que son inductores o inhibidores enzimáticos. Así, las verduras crucíferas (p. ej., berza, repollo, coles de Bruselas, nabos y rábanos) inducen las enzimas P-450 y aumentan algunas reacciones de oxidación y de glucuronidación. Las metilxantinas (cafeína, teofilina y teobromina), presentes en bebidas que se consumen en abundancia (café, colas, té o chocolate), son también capaces de modificar algunos procesos metabólicos. El consumo de carnes asadas a la brasa con carbón vegetal acelera el metabolismo de algunos fármacos. Cuando se asan las carnes de esta manera, se forman hidrocarburos aromáticos policíclicos, similares a los que se aspiran al fumar tabaco o marihuana. Como se verá más adelante, los hidrocarburos tienen capacidad inductora sobre la oxidación y la glucuronidación. Estos productos de combustión incompleta se forman debido al goteo del asado sobre el carbón, y son volatilizados y redepósitosados en la carne. El zumo de pomelo es, por el contrario, un inhibidor del citocromo CYP3A4 intestinal, responsable del metabolismo de primer paso de múltiples fármacos. La inhibición del zumo de pomelo se produce, sobre todo, en el intestino, no en el hígado. La concentración de citocromo CYP3A4 intestinal se reduce un 47 % 4 horas después de la ingestión de zumo de pomelo (200 ml), y el efecto se mantiene durante 24 horas (fig. 2-4). Por este motivo, algunos fármacos como las estatinas o la buspirona pueden presentar reducciones muy acentuadas en su biodisponibilidad cuando se ingieren con zumo de pomelo.

Factores farmacológicos

Inducción enzimática

La exposición a un fármaco puede provocar aumento de la actividad metabolizante de la fracción microsómica en diversos tejidos. Este fenómeno se conoce como inducción enzimática. El efecto es consecuencia de la estimulación específica de la síntesis de determinados sistemas enzimáticos microsomales.

Las enzimas cuya síntesis es inducible pertenecen a las familias del citocromo P-450, las glucuroniltransferasas y las glutatión-transferasas. La mayoría de las sustancias inductoras del citocromo P-450 inducen también los sistemas enzimáticos propios de la fase II de metabolización. Frecuentemente, el grado de inducción de los citocromos P-450 es superior al de las enzimas de los procesos de conjugación y puede ocurrir un desequilibrio entre la generación de metabolitos producidos en reacciones de fase I (algunos de ellos tóxicos) y la velocidad a la cual dichos metabolitos reactivos se inactivan.

La inducción enzimática ocurre fundamentalmente en el hígado. También se produce en grado limitado en riñón, aparato gastrointestinal, glándula suprarrenal, pulmón, placenta, piel y páncreas. Un determinado inductor puede afectar a una o a varias formas de citocromo P-450 y, a su vez, una reacción metabólica puede ser inducida por más de una sustancia inductora. La mayoría de las veces, las sustancias se comportan como inductores de su propio metabolismo y, en ese caso, se produce una autoinducción metabólica.

Los inductores del sistema de monooxigenasas del citocromo P-450 se agrupan, como mínimo, en cinco clases: a) tipo fenobarbital o barbitúrico, b) tipo hidrocarburos aromáticos policíclicos, c) tipo esteroides anabolizantes, d) etanol y e) clofibrato. Se diferencian por la forma enzimática que resulta afectada de manera preferente. Se describirán los tres primeros, que son los más conocidos. En la **tabla 2-3** se muestran algunos ejemplos.

Inductores de tipo fenobarbital. Estos compuestos inducen la síntesis de citocromo P-450, citocromo P-450-reductasa y otras enzimas que participan en el metabolismo. Esto se asocia con la proliferación del retículo endoplásmico liso. Aumenta también la actividad enzimática de los microsomas, el peso del hígado, la circulación sanguínea hepática, el flujo biliar y ciertas proteínas hepáticas. Sus efectos aparecen en 2-3 días. El mayor número de fármacos inductores puede incluirse en este grupo e impulsan el metabolismo de muchos fármacos.

Inductores de tipo hidrocarburos aromáticos policíclicos. El más conocido es el 3-metilcolantreno, que aumenta la cantidad de citocromo P-450, pero no la de citocromo P-450-reductasa, y su efecto se asocia con la aparición de una oxidasa terminal cualitativamente diferente. A diferencia del fenobarbital, incrementa sólo el tamaño del hepatocito, produciendo un ligero aumento de la masa hepática, sin cambios morfológicos importantes. El período de latencia hasta que aparecen sus efectos es sólo de varias horas. Este compuesto produce una estimulación enzimática selectiva limitada, acelerando únicamente el metabolismo de unos pocos sustratos. El efecto carcinógeno de algunos hidrocarburos policíclicos se asocia a un aumento de la formación hepática de productos oxidantes altamente reactivos (p. ej., epóxidos) que pueden dañar el ADN.

Inductores de tipo esteroides anabolizantes. La administración de testosterona o metiltestosterona incrementa el metabolismo hepático. El espectro de sustancias que aumentan su velocidad metabólica con estos compuestos es parecido al del fenobarbital. La administración simultánea de esteroides y fenobarbital da lugar, además, a una suma de efectos, por lo que probablemente la inducción ocurre a través de mecanismos distintos. Los efectos de los esteroides anabolizantes tardan mucho en aparecer, entre 2 y 3 semanas. Cuando se administran, no aumenta el peso del hígado, ni el contenido de proteína, ni la cantidad de citocromo P-450. ◀

Las consecuencias clínicas de la inducción enzimática son variadas. En principio, diferirán si el metabolito que se pro-

duce es inactivo o activo. Cuando se forman metabolitos inactivos, la inducción ocasiona disminución en la intensidad o la duración del efecto del fármaco. La supresión brusca del inductor puede entonces conducir a un cuadro de toxicidad. En ocasiones se produce autoinducción y puede aparecer tolerancia farmacocinética si se administra de forma crónica el inductor. Cuando el metabolito es la forma terapéuticamente activa del fármaco, la inducción puede provocar un aumento de actividad, y si el metabolito es tóxico, la inducción aumenta la toxicidad. Existe la posibilidad de tratar con fármacos inductores algunas enfermedades causadas, en parte, por una inmadurez del sistema microsomal hepático. Se puede, por ejemplo, administrar un inductor enzimático, como el fenobarbital, a niños recién nacidos que presentan un déficit de glucuroniltransferasa.

Un fármaco inductor puede también inducir la producción de una enzima sintetizante. Por ejemplo, determinados fármacos (barbitúricos, pirazolonas, sulfamidas, cloroquina y algunos antiepilépticos) pueden desencadenar en algunos pacientes crisis de porfiria aguda, porque inducen la enzima δ -aminolevulínico-sintetasa (δ -ALA-sintetasa) y originan la síntesis de porfirinas anormales.

La inducción enzimática no es sólo un problema farmacológico. Diversos contaminantes ambientales, sustancias presentes en la dieta y tóxicos de la civilización son inductores enzimáticos importantes. El alcohol, por ejemplo, es un inductor enzimático. Los cirróticos alcohólicos que aún no padecen una disminución evidente del funcionalismo hepático son capaces de metabolizar algunos fármacos más rápida y significativamente que los no alcohólicos. El hábito de fumar probablemente induce el sistema de oxidasas mixtas microsomales, sobre todo las reacciones de hidroxilación y desmetilación. En la placenta de mujeres fumadoras crónicas existe mayor actividad hidroxilasa que en la de las no fumadoras. No todos los fármacos sometidos a estas reacciones sufren, sin embargo, aumento del metabolismo por causa del tabaco. Sólo lo sufren los que requieren el citocromo CYP1A2. La hierba de San Juan (hipérico), que se expende libremente en muchos herbolarios, tiene principios activos, como la hipericina, que se comportan también como inductores del CYP3A4 y varios isoenzimas del citocromo P450. Los extractos de esta planta son, por ello, capaces de incrementar el metabolismo de muchos fármacos (anticonvulsivantes, ciclosporina, anticonceptivos orales, digoxina, antiviricos inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa, teofilina, anticoagulantes, etc.), y disminuyen su eficacia (**tabla 2-4**). ◀

Inhibición enzimática

Las enzimas biotransformantes pueden también ser inhibidas por diversos productos, incluidos los fármacos. Un fármaco puede reducir o inhibir el metabolismo de otro cuando ambos son metabolizados por sistemas enzimáticos comunes. La escasa especificidad de las enzimas oxidativas microsomales en relación con sus sustratos determina que resulte fácil la ocupación del centro activo de la enzima, produciéndose, en general, una inhibición competitiva, en la que es difícil definir qué fármaco actúa como sustrato y cuál es el inhibidor. La consecuencia clínica sería un incremento en la semivida del fármaco cuyo metabolismo es inhibido, aumentando usualmente su actividad farmacológica. La inhibición del metabolismo podría, sin embargo, reducir el efecto de los fármacos que tienen metabolitos activos. Estas

Tabla 2-4. Fármacos cuyo metabolismo se induce por los extractos de Hipérico (*Hypericum perforatum* L) y consecuencias de la administración conjunta

FÁRMACO	CONSECUENCIAS
Anticonvulsivantes (Carbamacepina, Fenobarbital, Fenitoína)	Riesgo de convulsiones
Anticonceptivos orales	Posible embarazo y hemorragias intermenstruales
Ciclosporina	Riesgo de rechazo de trasplantes
Digoxina	Pérdida del control del ritmo cardíaco e insuficiencia cardíaca
Inhibidores de proteasa (Indinavir, Ritonavir, etc...)	Posible pérdida de supresión del VIH
Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (Efavirenz, Nevirapina, etc...)	Posible pérdida de supresión del VIH
Teofilina	Pérdida de control del asma
Warfarina y Acenocmarol	Disminución del efecto anticoagulante

interacciones no tienen generalmente significación práctica *in vivo*, porque la inactivación de casi todos los fármacos presenta una cinética exponencial de primer orden, y no una cinética lineal de orden cero. Es decir, la actividad de las enzimas metabolizantes casi nunca es limitante de la velocidad de metabolización, puesto que las concentraciones de los fármacos están, en general, muy por debajo de las necesarias para saturar estas enzimas. De esta forma, la competencia entre sustratos se reduce. No obstante, debe esperarse una inhibición significativa del metabolismo de los fármacos que presentan una cinética de inactivación de orden cero. Los ejemplos mejor establecidos son la fenitoína y el dicumarol.

» Se ha señalado anteriormente que la dieta puede contener sustancias con capacidad para inhibir enzimas biotransformantes. Sin embargo, pocas sustancias conocidas poseen un prolongado y acusado efecto inhibitor del sistema microsomal enzimático, y ninguna tiene, por el momento, aplicaciones clínicas. Estos compuestos constituyen, sin embargo, un instrumento para investigación y caracterización de sistemas enzimáticos microsomales. Se han asociado, además, a insecticidas. El más utilizado es el SKF-525A (β -dietilamino-etil-2,2-difenilpentanoato; proadifeno).

El metabolismo microsomal se inhibe también con monóxido de carbono y agentes hepatotóxicos que destruyen el citocromo P-450. Existen asimismo sustancias que lo inhiben transformando el citocromo P-450 en citocromo P-420 inactivo.

Los fármacos pueden inhibir también enzimas que metabolizan sustancias endógenas activas. En ocasiones, esta característica resulta terapéuticamente útil. Un ejemplo lo constituyen los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) utilizados como antidepresivos, que ocasionan persistencia de neurotransmisores adrenérgicos en la sinapsis. Otro ejemplo es el de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, que resultan útiles en distintas afecciones porque provocan acumulación de acetilcolina en la sinapsis colinérgica. La inhibición de la dopa-decarboxilasa con carbidopa o benserazida puede, también, resultar útil en la enfermedad de Parkinson. Asimismo, la inhibición de la enzima aldehído-deshidrogenasa por el disulfiram se utiliza para la deshabitación del paciente alcohólico. El metronidazol y las

sulfamidas hipoglucemiantes bloquean también la enzima aldehído-deshidrogenasa, y el paciente no debe ingerir alcohol cuando se administran.

La administración de un fármaco inhibidor puede también provocar la respuesta correspondiente a la falta de formación de un producto final. Por ejemplo, la inhibición de la xantinoxidasa por el alopurinol bloquea la oxidación de las hipoxantinas a xantinas y, finalmente, la formación de ácido úrico. ◀◀

Factores patológicos

Se han mencionado algunas enfermedades hereditarias en las que se alteran determinadas vías metabólicas. En los capítulos 67 a 69 se aborda más ampliamente la alteración del metabolismo de los fármacos en diversas situaciones patológicas.

EXCRECIÓN

Se denomina excreción de fármacos a la salida de éstos y de sus metabolitos desde el sistema circulatorio al exterior del organismo. Las vías de excreción son los órganos, o sistemas, a través de los cuales se lleva a cabo dicha salida. Las principales vías de excreción son el riñón, el pulmón y el sistema hepatobiliar. El riñón es el órgano más importante para la excreción de la mayoría de los fármacos, y el pulmón lo es para gases y fármacos volátiles. Las sustancias excretadas en las heces son principalmente fármacos ingeridos no absorbidos, o metabolitos excretados en la bilis y no reabsorbidos en el intestino. Vías de menor cuantía son las glándulas salivales, el estómago, el intestino, el colon, las glándulas sudoríparas, la mama, las glándulas lagrimales, el pelo y la piel.

Excreción renal

El principal órgano de excreción es el riñón, glándula especialmente destinada a ello, con abundante irrigación, que recibe el 25 % del gasto cardíaco. Esta vía de excreción es particularmente relevante para fármacos que se eliminan en forma inalterada o como metabolitos activos. De hecho, los fármacos, al ser excretados por el riñón, alcanzan en la orina concentraciones mucho más elevadas que en el plasma sanguíneo.

Diversos procesos están involucrados en el acceso de los fármacos a la orina. El plasma sanguíneo se filtra completamente en los capilares del glomérulo renal. Los fármacos que están disueltos en el plasma pueden así pasar a la luz de la nefrona. La arteriola eferente que sale del glomérulo continúa hacia el túbulo renal, con cuya pared entra en contacto, y el contenido de la sangre que no pudo filtrarse tiene después la opción de pasar a la luz tubular por secreción pasiva o activa. Los fármacos que se encuentran en los túbulos renales, porque han sido filtrados por el glomérulo o secretados, pueden reabsorberse parcialmente, lo que ocurre en la mayoría de los casos, o completamente. Así, la cantidad final de fármaco que se excreta por la orina es la resultante de la filtración glomerular y de la secreción tubular, menos la reabsorción tubular (fig. 2-5).

Filtración glomerular

Los capilares del glomérulo renal poseen abundantes poros intercelulares, a través de los cuales pasan todas las moléculas

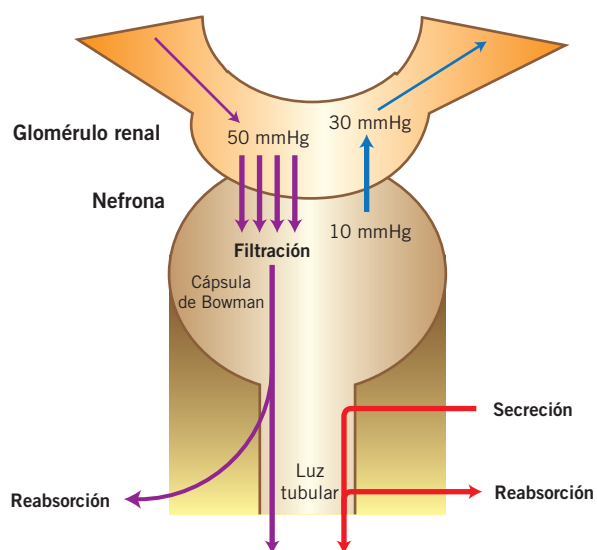


Figura 2-5. Procesos que condicionan la excreción renal de los fármacos. La filtración se realiza a expensas de un gradiente de presión hidrostática, consecuencia de la presión arterial en el glomérulo (50 mmHg en condiciones normales), a la que se oponen la presión oncótica de las proteínas plasmáticas (30 mmHg) y la presión hidrostática de la cápsula de Bowman (10 mmHg). De esta forma, resulta que en condiciones normales la presión hidrostática efectiva de filtración será 10 mmHg.

las, con excepción de las que tienen un tamaño muy grande y de las proteínas. Todos los fármacos disueltos en el agua plasmática, no unidos a las proteínas y con un peso molecular inferior a 70 kDa, se filtran, por lo tanto, en el glomérulo y pasan desde los capilares a la cápsula de Bowman en una cuantía que depende, en principio, exclusivamente de su concentración libre en el plasma sanguíneo. Sin embargo, la edad y las situaciones patológicas pueden condicionar también la filtración de los fármacos en el glomérulo renal.

Secreción tubular

Las células de los túbulos renales pueden secretar los fármacos desde el espacio peritubular a la luz de los túbulos renales. La secreción pasiva ocurre en la parte más proximal del túbulo renal. Para el transporte activo, los fármacos utilizan, en general, sistemas a través de los cuales se secretan las sustancias naturales del organismo. Estos sistemas corresponden a dos mecanismos tubulares distintos. Uno secreta un grupo heterogéneo de compuestos, la mayoría de ellos aniones orgánicos (ácidos). Este mecanismo secreta sustancias de producción natural, como el ácido úrico, y su función normal es la eliminación de metabolitos como los conjugados de glicina, los sulfatos y los glucurónidos. El otro mecanismo secreta bases endógenas, como colina e histamina, y diversos cationes orgánicos (bases como el tetraetilamonio). Ambos sistemas son relativamente no selectivos, y los iones orgánicos de carga similar pueden competir por el transporte. Pueden ser, además, bidireccionales, de forma que algunos compuestos se secretan y se reabsorben activamente (p. ej., el ácido úrico). El transporte es, sin embargo, fundamentalmente secretor. Los procesos implicados en la excreción del ácido úrico son, en realidad, muy particulares (fig. 2-6).

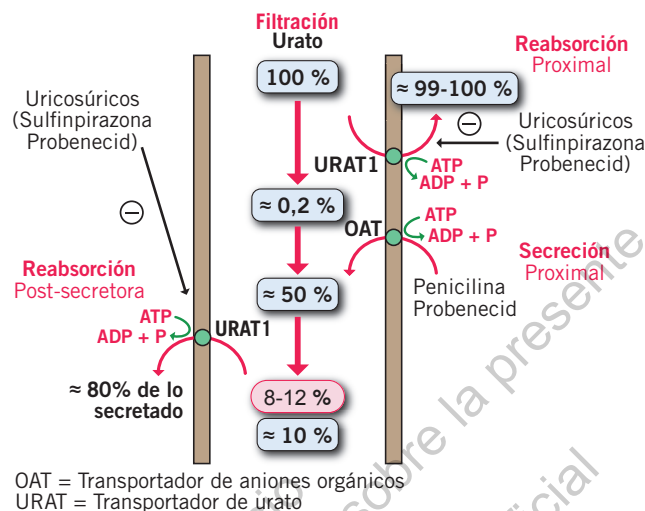


Figura 2-6. Esquema de los posibles procesos implicados en la eliminación renal del ácido úrico. El urato filtrado se reabsorbe activamente en el túbulo proximal en un 99-100 %, quedando en la luz tubular un 0-2 % de lo filtrado. Posteriormente, se produce una fase de secreción tubular activa y, como consecuencia de ello, se localiza en la luz tubular un 50 % de la cantidad del urato inicialmente filtrado. Por último, se vuelve a producir una reabsorción tubular post-secretora que se cuantifica en una cifra del 80 % de lo secretado. De este modo, se explica que la cantidad de ácido úrico excretada en la orina se corresponda aproximadamente con el 10 % de la cantidad filtrada.

Cuando los fármacos se excretan por secreción tubular, no importa que el fármaco esté parcialmente ligado a las proteínas plasmáticas, siempre que la unión sea reversible, dado que, una vez que la fracción libre es extraída del plasma por las células tubulares, la fracción ligada se disocia rápidamente y el fármaco acaba por pasar totalmente a la orina. No obstante, es importante tener en cuenta que la capacidad de transporte puede saturarse por concentraciones altas de sustrato.

Reabsorción tubular

Los fármacos filtrados por el glomérulo, o secretados, que se encuentran en los túbulos renales, pueden ser reabsorbidos por las células del epitelio tubular y volver, así, a la circulación general. Algunos compuestos se reabsorben activamente, pero por lo general los fármacos se reabsorben pasivamente en los túbulos proximal y distal por un proceso de difusión simple. La reabsorción del fármaco depende de su coeficiente de partición lípido/agua y de su gradiente de ionización, ya que las células del epitelio tubular se comportan como membranas lipóideas. La reabsorción pasiva de las sustancias ácidas y básicas depende, lógicamente, del pH del medio. El grado de ionización para los ácidos y bases débiles depende, asimismo, de su constante de disociación (pK_a), y puede decirse que los ácidos y bases débiles presentan este fenómeno de reabsorción pH-dependiente si su pK_a se halla, respectivamente, entre 3 y 7,5 y entre 7,5 y 10. Dado que normalmente la orina es ácida, los ácidos débiles requieren, de todos modos, bastante tiempo para ser excretados por el riñón. El metabolismo tiende a transformarlos en ácidos más fuertes que se ionizan y excretan mejor. La excreción renal de los ácidos débiles, como barbitúricos, salicatos o sulfamidas, aumentará en la orina alcalina, y la de las bases

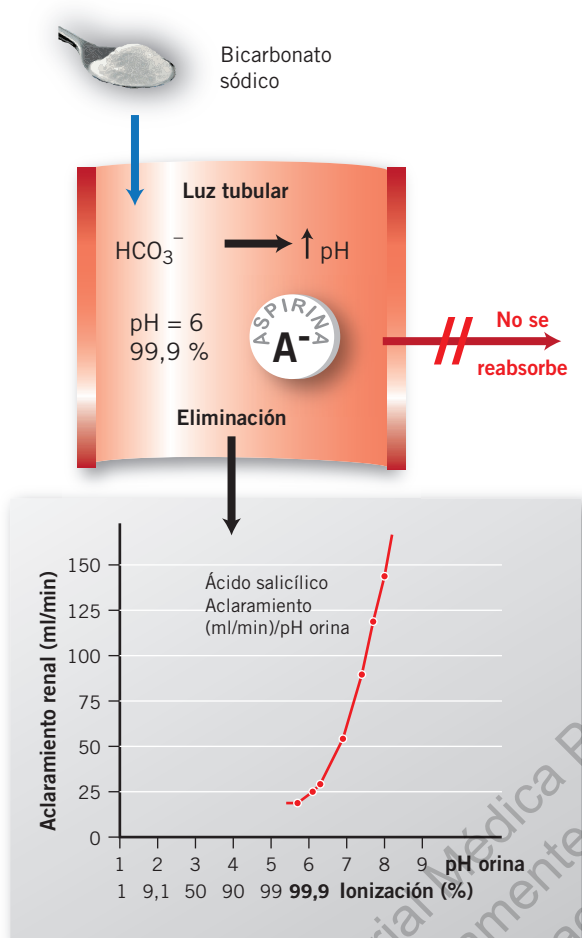


Figura 2-7. Influencia del pH de la orina sobre el grado de ionización y la excreción renal del ácido acetilsalicílico. Pequeñas modificaciones del pH conllevan grandes variaciones en la fracción ionizada y excretada.

débiles, como anfetaminas o quinidina, lo hará en la orina ácida. En las intoxicaciones por fármacos es posible, de hecho, acelerar la excreción mediante la apropiada alcalinización de la orina con bicarbonato sódico o mediante su acidificación con cloruro amónico. La alcalinización de la orina, por ejemplo, es muy efectiva para acelerar la eliminación del ácido acetilsalicílico (fig. 2-7).

» El hecho de que la alteración del pH urinario provoque, o no, cambios significativos en la eliminación de un fármaco depende del grado y la persistencia del cambio de pH y de la participación de la reabsorción pasiva dependiente del pH en la eliminación total del fármaco.

Factores y agentes que modifican la excreción renal

La edad condiciona la excreción renal. En los niños prematuros y en los recién nacidos durante el primer mes de vida existe una inmadurez de los mecanismos de filtración y secreción tubular renal. En el anciano también está reducida la función renal. La masa renal (tamaño y número de nefronas) y el flujo renal disminuyen. Se produce un descenso en el filtrado glomerular por disminución de la perfusión cortical y atrofia de la corteza renal, de forma que a los 65 años la filtración está reducida aproximadamente un 30 %. También disminuyen la secreción y la reabsorción tubulares. En el embarazo, por

ELIMINACIÓN: EXCRECIÓN I

- Se denomina excreción a la salida de los fármacos y de sus metabolitos desde el sistema circulatorio al exterior del organismo. Las principales vías de excreción son el riñón, el pulmón y el sistema hepatobiliar. El riñón es el órgano más importante para la excreción de la mayoría de los fármacos. El sistema hepatobiliar le sigue en importancia como vía de excreción. Sin embargo, el órgano más importante para la excreción de los gases y fármacos volátiles es el pulmón.
- La cantidad final de fármaco que se excreta por la orina es la resultante de la filtración glomerular y la secreción tubular, menos la reabsorción tubular.
- La edad condiciona la excreción renal. Los niños prematuros y los recién nacidos durante el primer mes de vida presentan una inmadurez de los mecanismos de filtración y secreción tubular renal. En el anciano también está reducida la función renal.

el contrario, aumenta hasta un 50 % el aclaramiento renal de algunos fármacos, en parte debido al aumento del flujo sanguíneo.

Se sabe que la excreción de un compuesto puede modificarse alterando el pH de la orina. Los agentes que deterioran o favorecen la filtración glomerular, y los que compiten con la molécula en cuestión por los sitios de unión en las proteínas plasmáticas, pueden también variar su índice de excreción. Los diuréticos que aumentan el flujo urinario por inhibición de la reabsorción tubular de iones y agua pueden aumentar el índice de excreción de los compuestos que se reabsorben durante su tránsito por el túbulo renal. Los diferentes compuestos aniónicos compiten, además, entre sí para secretarse por las células tubulares, y este hecho puede aprovecharse para mejorar algunos tratamientos. Por ejemplo, el probenecid es una sustancia inerte que compete e inhibe la secreción activa tubular de la penicilina. Los cationes orgánicos compiten también entre sí por el mismo sistema de transporte en el túbulo renal. Los cationes no compiten, sin embargo, con el sistema o bomba aniónica, ya que los mecanismos de transporte en uno y otro caso son distintos.

Existen también sustancias capaces de disminuir la reabsorción de un compuesto y aumentar, así, su eliminación. Como ejemplo cabe citar los agentes uricosúricos. Estos agentes presentan, en realidad, un efecto paradójico, puesto que, según la dosis, pueden modificar la reabsorción de ácido úrico o actuar sobre su mecanismo de secreción, aumentando o disminuyendo por consiguiente su excreción. La disminución de la excreción se produce generalmente con dosis bajas, y el aumento con mayores concentraciones. Esto sucede, por ejemplo, con el ácido acetilsalicílico.

Excreción por otras vías

La excreción pulmonar es importante para los anestésicos generales (éter, halotano, óxido nítrico, etc.). Estos compuestos se eliminan siguiendo las leyes de los gases. Cuando están disueltos en el plasma, tienden a alcanzar un equilibrio con la tensión parcial de gas en el aire alveolar, de acuerdo con la ley de Henry y de su coeficiente de partición sangre/aire, o coeficiente de Ostwald. Si este coeficiente es elevado, la sustancia se eliminará lentamente (éter), pero si es bajo lo hará con mayor rapidez (óxido nítrico). En todo caso, debido a la extensa superficie (100 m²), la gran vascularización y el delgado grosor de la membrana alveolar (alrededor de 0,5 μm), la eliminación de gases y líquidos volátiles por esta vía es muy rápida.

Los fármacos son excretados en el tubo digestivo por las glándulas salivales, el estómago, el sistema hepatobiliar y el colon. El sistema hepatobiliar es el segundo en importancia como vía de excreción después del riñón (fig. 2-8).

Los compuestos que se eliminan por la bilis tienen, en general, un peso molecular alto. Muchos son derivados conjugados que se forman por la biotransformación hepática. Los grupos polares también favorecen la eliminación biliar. Algunos fármacos sin capaci-

dad para ionizarse, como, por ejemplo, los glucósidos cardiotónicos, se eliminan también por la bilis. En este caso, la eliminación puede estar relacionada con el elevado peso molecular y la presencia de residuos hidrosolubles (hexosas). También se eliminan por la bilis ciertos compuestos organometálicos. Los fármacos pasan desde la circulación a la bilis por difusión pasiva (si son pequeñas moléculas liposolubles) o por transporte activo. En el sistema hepatobiliar hay tres mecanismos de transporte activo que funcionan contra gradiente, y son frecuentes las relaciones bilis/plasma de 50/1 o mayores. Tanto los aniones orgánicos como los cationes orgánicos son transportados activamente a la bilis por sistemas similares a los que transportan estas sustancias en el túbulo renal. Hay, además, un tercer sistema transportador de esteroides, glucósidos cardiotónicos y sustancias afines. Es un mecanismo de transporte activo para moléculas sin ionizar que contienen grupos lipófilos. Estos tres procesos de transporte activo son distintos e independientes entre sí.

Muchos fármacos se concentran en la bilis en forma activa, circunstancia que puede aprovecharse con fines terapéuticos. La excreción biliar de ampicilina o rifampicina puede, por ejemplo, ser útil en infecciones de las vías biliares. La excreción biliar de algunos fármacos, como digoxina y oxazepam, compensa, además, en parte la disminución de la excreción renal en enfermos renales.

La excreción por el estómago, el intestino y el colon sigue los principios generales de transporte por membranas. La excreción por las mucosas correspondientes puede llevarse a cabo por difusión pasiva o por transporte activo, pero, en todo caso, los fármacos excretados pueden reabsorberse de nuevo, y la excreción es bastante lenta. Algunas bases débiles, como la morfina, pasan del plasma al jugo gástrico, donde se ionizan y se acumulan. El tratamiento de la intoxicación morfínica por lavado de estómago se basa en este proceso de eliminación gástrica.

La excreción por la saliva, el sudor y las lágrimas es cuantitativamente poco importante. La eliminación de los fármacos por estas vías depende principalmente de la difusión de la forma liposoluble no ionizada a través de las células epiteliales de las glándulas. Puede haber también secreción activa a través de los conductos de la

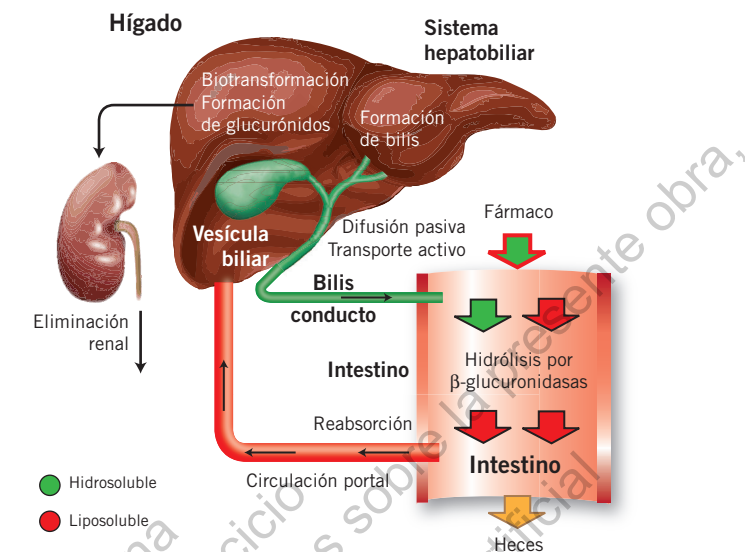


Figura 2-8. Sistema hepatobiliar y circuito enterohepático.

glándula, y se produce, además, reabsorción del fármaco no ionizado de la secreción primaria, probablemente a través de estos conductos. La figura 2-9 muestra los procesos que conducen a la eliminación de un compuesto por una glándula sudorípara. Dado que los fármacos pasan a la saliva principalmente por difusión pasiva, su concentración en ella suele guardar una relación con la concentración libre del fármaco en el plasma, especialmente si la administración es oral. Por esta razón, la saliva puede ser útil para monitorizar indirectamente las concentraciones libres de algunos fármacos, como fenitoína, carbamazepina, antipirina, cafeína o teofina (tabla 2-5). Este procedimiento puede ser una ventaja por la facilidad en la toma de muestras, el bajo riesgo y el bajo coste, pero tiene algunas limitaciones como la posible contaminación y su variabilidad con la velocidad de producción de saliva. En cualquier caso, las concentraciones salivales tienen más significación clínica cuando el porcentaje de fármaco unido a proteínas plasmáticas es menor. Para

ELIMINACIÓN: EXCRECIÓN II

- Todos los fármacos disueltos en el agua plasmática, no unidos a proteínas y con un peso molecular inferior a 70 kDa, se filtran por los poros intercelulares de los capilares del glomérulo renal.
- Los fármacos pueden secretarse de forma pasiva en la parte más proximal del túbulo renal, pero por lo general se secretan activamente en el túbulo renal, utilizando para ello sistemas poco selectivos que secretan aniones y cationes orgánicos naturales. Cuando los fármacos se excretan por secreción tubular, no importa que el fármaco esté parcialmente ligado a las proteínas plasmáticas, siempre que la unión sea reversible.
- Los fármacos filtrados por el glomérulo, o secretados en los túbulos renales, pueden ser reabsorbidos por las células del epitelio tubular renal, volviendo así a la circulación general. Por lo común, se reabsorben en los túbulos proximal y distal por un proceso de difusión simple, que es más intenso en orina ácida para los ácidos débiles, y en orina alcalina para las bases débiles. Sin embargo, algunos compuestos se reabsorben activamente en los túbulos renales, y algunos, como el ácido úrico, se secretan y reabsorben allí activamente.
- La excreción por el estómago, el intestino y el colon es bastante lenta, y los fármacos excretados por las mucosas correspondientes pueden reabsorberse de nuevo. La excreción por la saliva, el sudor y las lágrimas es cuantitativamente poco importante, pero la saliva puede ser útil para monitorizar indirectamente las concentraciones libres de algunos fármacos. La excreción por la leche sólo es relevante cuando se trata de un fármaco tóxico que la madre ingiere en grandes cantidades. La excreción por la piel, el pelo y las uñas, sólo tiene utilidad forense.

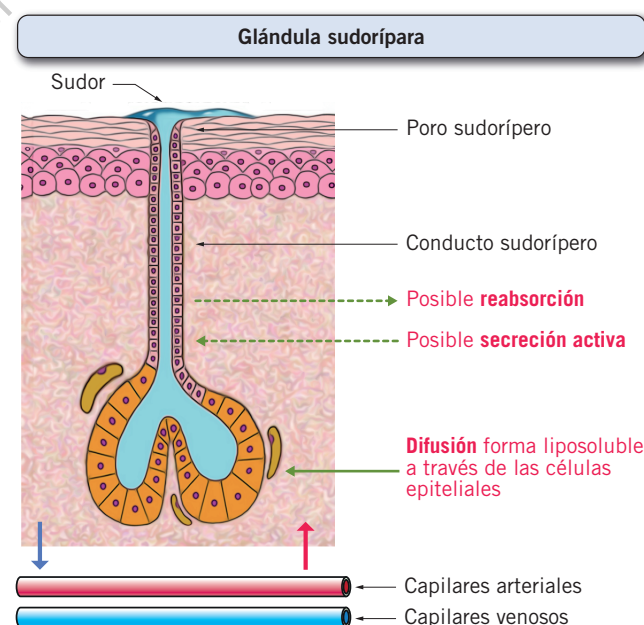


Figura 2-9. Procesos que conducen a la eliminación de un compuesto por una glándula sudorípara.

Tabla 2-5. Algunos principios activos para los que el coeficiente saliva/plasma (S/P) permite una buena estimación de la fracción libre en plasma

FÁRMACO	PLASMA LIBRE/TOTAL	COEFICIENTE S/P
Aminopirina	0,85	0,80
Carbamacepina	0,24-0,33	0,37
Digoxina	0,77	0,78
Fenacetina	0,60-0,70	0,60
Fenitoína	0,10-0,14	0,09-0,11
Primidona	0,78-0,97	0,97-1,08
Teofilina	0,41	0,52

inferir correctamente la concentración plasmática de un fármaco a partir de los niveles salivales, éstos deben obtenerse en la fase farmacocinética de eliminación, descartando absolutamente una posible absorción de sustancia. En consecuencia, deben evitarse los estudios de bioequivalencia, utilizando sólo datos salivales. Por otra parte, cuando el compuesto pasa a la saliva por transporte activo (p. ej., el litio), la concentración salival es mayor que la plasmática. La eliminación por todas estas glándulas es, desde luego, poco relevante, pero en la intoxicación por metales pesados y yoduros pueden producirse lesiones de la mucosa bucal. Por las lágrimas también pueden eliminarse los yoduros.

Las células epiteliales de las glándulas mamarias se comportan como membranas lipóideas. A través de ellas se excretan, por lo tanto, las sustancias liposolubles y la fracción no ionizada de los ácidos y bases débiles.

! El pH de la leche materna es algo inferior al pH del plasma. En consecuencia, se excretan más fácilmente por la leche las bases débiles, pero sin grandes diferencias. Tienden a acumularse en ella los fármacos de carácter básico con pK_a elevado, como cafeína, efedrina, eritromicina, tiouracilo y algunos antihistamínicos. Los no electrolitos, como el etanol y la urea, llegan fácilmente a la leche, y alcanzan en ella la misma concentración que en el plasma, con independencia del pH de la leche. La concentración en la leche depende también de la unión del fármaco a las proteínas del plasma y a las proteínas de la leche (caseína, lactalbúmina). Algunos fármacos pasan también a la leche mediante transporte activo. No obstante, la cantidad de fármaco eliminado por la leche es generalmente pequeña, por lo que, en principio, sólo son importantes los medicamentos tóxicos para el niño que la madre consuma en grandes cantidades. Esto sucede, por ejemplo, con la morfina en toxicómanas, la nicotina en fumadoras, y también con antibióticos, como la penicilina, administrados en dosis muy elevadas durante períodos prolongados. Se consideran especialmente peligrosos, asimismo, el alcohol, los fármacos antitiroideos, el yodo radiactivo, el litio, el cloranfenicol y los fármacos antineoplásicos. En estos casos habrá que prescindir de la lactancia. También debe vigilarse la administración de isoniazida, sulfamidas, meprobamato, difenilhidantoína, cafeína, teofilina, barbitúricos, antipalúdicos y salicilatos en forma crónica. Asimismo, hay que tener en cuenta que, a veces, aunque difundan cantidades pequeñas a la leche, éstas pueden ser suficientes para ocasionar sensibilización en el lactante. Éste es el caso de las penicilinas (tabla 2-6).

Otras vías de excreción, de muy escasa importancia, son el pelo y la piel. Estas vías ofrecen la posibilidad de detectar con métodos sensibles metales tóxicos (arsénico, mercurio, etc.), lo cual tiene utilidad forense.

Otras vías de excreción, de muy escasa importancia, son el pelo y la piel. Estas vías ofrecen la posibilidad de detectar con métodos sensibles metales tóxicos (arsénico, mercurio, etc.), lo cual tiene utilidad forense.

Eliminación por diálisis

! Cuando existe insuficiencia renal, los fármacos se acumulan progresivamente en el organismo. Los episodios de diálisis liberan al organismo de productos endógenos y de solutos dializables, entre ellos los fármacos. Para que un fármaco sea hemodializable debe tener

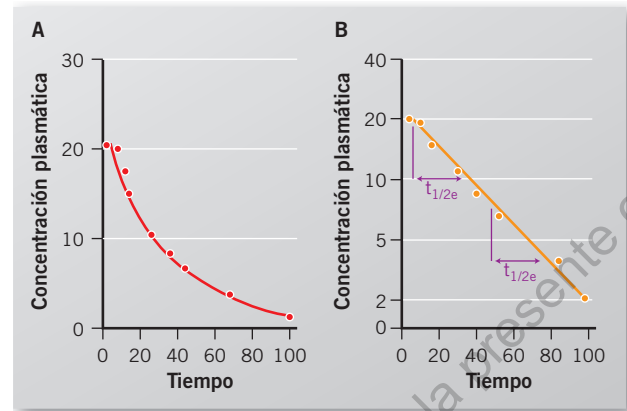


Figura 2-10. Descenso de las concentraciones plasmáticas de un fármaco cuando se elimina por un proceso de primer orden, en representación numérica (A) y semilogarítmica (B). $t_{1/2e}$: semivida de eliminación.

un peso molecular bajo, difundir con facilidad a través de la membrana de diálisis y ser transferido con rapidez desde los tejidos a la sangre. Debe tener, además, un volumen de distribución pequeño, y no presentar excesiva afinidad por las proteínas tisulares ni por las proteínas plasmáticas. ◀

CINÉTICA DE ELIMINACIÓN

La cinética de eliminación es muy parecida a la cinética de absorción (v. cap. 1).

Constante de eliminación y semivida

! La velocidad con la que los fármacos se eliminan del organismo es función de una constante, denominada constante de eliminación (K_e). Esta constante indica la probabilidad que tiene una molécula de eliminarse en la unidad de tiempo. Por ejemplo, cuando un fármaco tiene una K_e de $0,02 \text{ h}^{-1}$, puede decirse que esta probabilidad es de un 2 %, pero si tiene una K_e de $0,2 \text{ h}^{-1}$, esta probabilidad es de un 20 %. La constante de eliminación expresa habitualmente la eliminación total del fármaco del organismo, englobando todos los procesos de eliminación. Sin embargo, puede hablarse de una constante de eliminación propia de cada uno de estos mecanismos (biotransformación, excreción renal, etc.). La constante de eliminación es, por lo tanto, la suma de las constantes individuales del metabolismo farmacológico y de la excreción.

Tabla 2-6. Fármacos peligrosos en la lactancia

Alcohol ^a	Meprobamato
Antineoplásicos ^a	Morfina
Antipalúdicos	Nicotina
Antitiroideos ^a	Penicilina (sensibilización)
Barbitúricos	Salicilatos
Cafeína	Sulfamidas
Cloranfenicol ^a	Teofilina
Difenilhidantoína	Yodo radiactivo ^a
Isoniazida	
Litio ^a	

^a Especialmente peligrosos.

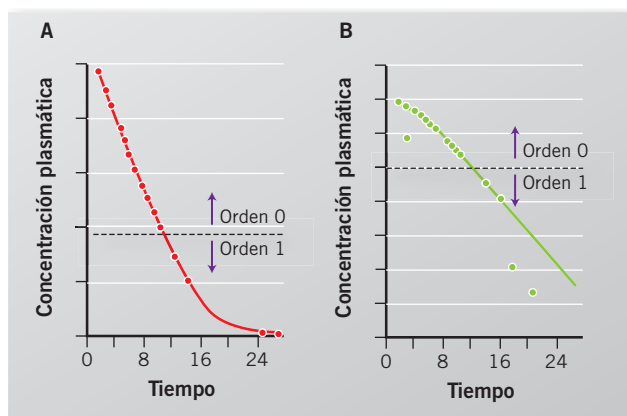


Figura 2-11. Descenso de las concentraciones plasmáticas de un fármaco cuando se elimina por un proceso de orden mixto, en representación numérica (A) y semilogarítmica (B). La eliminación es inicialmente de orden cero y pasa a ser de primer orden cuando la concentración plasmática baja por debajo de la saturación del mecanismo de eliminación.

CINÉTICA DE ELIMINACIÓN I

- La velocidad con que los fármacos se eliminan del organismo es función de una constante, denominada constante de eliminación, que indica la probabilidad que tiene una molécula de eliminarse en la unidad de tiempo.
- La mayoría de los mecanismos de eliminación (biotransformación, filtración y secreción activa cuando no está saturada) son de orden uno, y la velocidad de eliminación es entonces mayor cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco son más altas.
- Si el mecanismo de eliminación se satura, el proceso se ajusta a una cinética de orden cero. No obstante, habitualmente los procesos de eliminación saturables se ajustan a una cinética de orden mixto, de Michaelis-Menten, en la que la eliminación es de orden cero mientras las concentraciones plasmáticas están por encima de los valores de saturación, y el proceso pasa a ser de orden uno cuando las concentraciones bajan por debajo del valor de saturación.
- La semivida de eliminación es el tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en reducirse a la mitad. Este valor está relacionado con la constante de eliminación y es importante para decidir la pauta de administración.

La mayoría de los mecanismos de eliminación (biotransformación, filtración, secreción activa cuando no está saturada) son de orden uno. La velocidad de eliminación (disminución de la concentración plasmática por unidad de tiempo) es entonces mayor cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco son altas. El descenso de las concentraciones plasmáticas es, además, exponencial en una representación numérica, y rectilíneo en una representación semilogarítmica, siendo entonces K_e la pendiente de dicha recta (v. fig. 2-10). Sin embargo, si se satura el mecanismo de eliminación, el número de moléculas que se elimina por unidad de tiempo permanece constante, y el proceso se ajusta a una cinética de orden cero. En ella, el descenso de los niveles plasmáticos es lineal en una representación numérica. Esto se ha descrito, por ejemplo, con la difenilhidantoína y los salicilatos. No obstante, lo más común es que los procesos saturables se ajusten a una cinética de orden mixto de Michaelis-Menten, de forma que mientras las concentraciones plasmáticas están por encima de los valores de saturación, la cinética de eliminación es de orden cero, pero cuando las concentraciones bajan por debajo del valor de saturación, la cinética de eliminación pasa a ser de orden uno (fig. 2-11).

La semivida de eliminación ($t_{1/2e}$ en la cinética de eliminación por analogía con la semivida de absorción, $t_{1/2a}$, en la cinética de absorción) se conoce normalmente como vida media ($v_{1/2}$) o simplemente semivida. La semivida es el tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en reducirse a la mitad. Será menor cuanto más rápida sea la eliminación del fármaco. Este valor tiene gran importancia para el diseño de la pauta de administración, y está relacionado con la constante de eliminación mediante la siguiente fórmula:

$$v_{1/2} = 0,693/K_e$$

En el modelo monocompartimental, en el que existe un único compartimento central, el descenso de las concentraciones plasmáticas depende exclusivamente de la constante de eliminación K_e , y la velocidad de eliminación se cuantifica sin problemas en función de esta constante. En el modelo bicompartimental, la velocidad con la que el fármaco desaparece del plasma depende también de los procesos de distribución. Por eso, la velocidad con la que el fármaco desaparece del plasma se cuantifica mediante las constantes de disposición α y β , que dependen de la constante de eliminación ($K_e = K_{13}$), y también de las constantes de distribución de paso del fármaco desde el compartimento central al periférico (K_{12}), y de retorno del fármaco desde el compartimento periférico al central (K_{21}) (fig. 2-12).

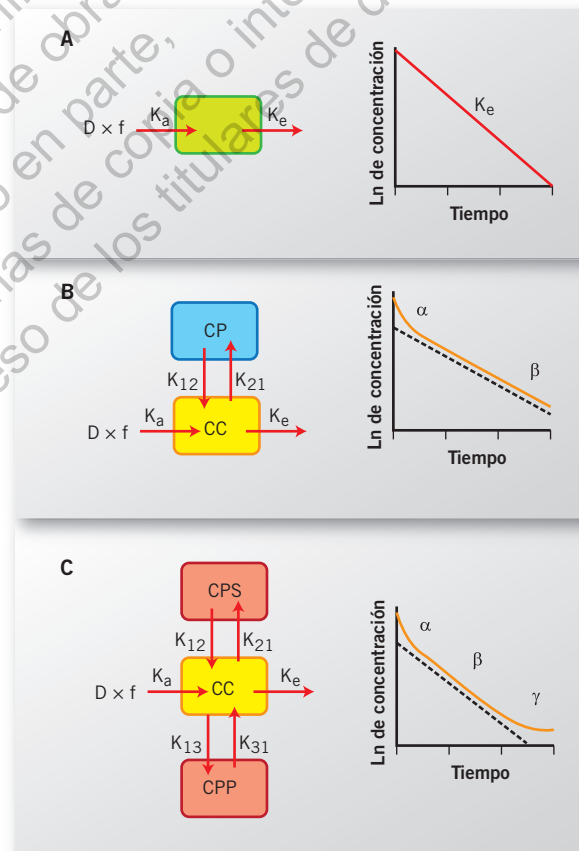


Figura 2-12. Esquema de los modelos monocompartimental (A), bicompartimental (B) y tricompartmental (C), con las constantes que permiten en cada caso cuantificar la eliminación de los fármacos. El curso temporal de las concentraciones plasmáticas, tras una administración intravenosa, resulta respectivamente una curva monoexponencial, biexponencial y triexponencial. CC: compartimento central; CP: compartimento periférico; CPP: compartimento periférico profundo; CPS: compartimento periférico superficial; D: dosis; f: fracción de absorción.

★ CINÉTICA DE ELIMINACIÓN II

- La depuración o aclaramiento renal de una sustancia es el volumen de plasma que a su paso por el riñón es liberado de esa sustancia en la unidad de tiempo. Este concepto se utiliza para expresar la cuantía de la excreción renal.
- El aclaramiento efectuado mediante diversos órganos de eliminación es aditivo. El aclaramiento extrarrenal de mayor importancia es el hepático, que es fundamental para fármacos que presentan una eliminación no restrictiva.
- La cinética de un fármaco es lineal cuando sus constantes de absorción, distribución y eliminación no varían con el tiempo y tampoco varían cuando se modifica la dosis. Los mecanismos para la no linealidad generalmente afectan a la eliminación.

La constante de disposición α rige la primera fase, que es la fase rápida distributiva. Esta constante depende principalmente del paso del fármaco del compartimento central al periférico, pero también depende del retorno del fármaco desde el compartimento periférico al central y de la eliminación. La constante de disposición β rige la segunda fase, que es la fase lenta posdistributiva, en la que se ha alcanzado el equilibrio entre el compartimento central y el periférico, y en la que las concentraciones plasmáticas disminuyen principalmente por la eliminación. No obstante, también intervienen en esta constante el paso de los fármacos a los tejidos y su retorno. La relación entre las constantes de disposición, y las constantes de distribución y eliminación, se puede establecer a partir de las siguientes fórmulas:

$$\alpha \beta = K_{13} K_{21}$$

$$\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_{13}$$

La constante β es importante para predecir el curso temporal de los niveles plasmáticos. Se utiliza en el modelo bicompartimental en lugar de K_e para el cálculo de la pauta de administración. En este modelo, la semivida β ($t_{1/2\beta}$) es el tiempo que tarda en reducirse a la mitad la concentración plasmática durante la fase β .

$$t_{1/2\beta} = 0,693/\beta$$

Para calcular la dosis de mantenimiento en el modelo bicompartimental se utiliza, además, el volumen de distribución en el equilibrio estacionario (V_{0EE}). Como puede verse en la siguiente ecuación, en su cálculo aparecen las constantes K_{12} y K_{21} , así como el volumen de distribución en el compartimento central (V_D), que se calcula a partir de las concentraciones plasmáticas.

$$V_{0EE} = V_D \frac{K_{12} + K_{21}}{K_{21}}$$

En el modelo tricompartmental hay que tener en cuenta, además, el acceso y el retorno al compartimento periférico profundo. Aparecen por ello las constantes K_{13} (de paso a este compartimento) y K_{31} (de retorno desde él). En este caso, la caída de las concentraciones plasmáticas es de tipo triexponencial; es decir, además de las fases de disposición con las constantes α y β , hay una tercera fase de disposición ultralenta con una constante denominada π o γ . ◀

Aclaramiento: concepto y utilidad

El término aclaramiento (*clearance*) indica la capacidad de un órgano, o de la totalidad del organismo, para eliminar un fármaco. Expresa los mililitros de plasma (o líquido biológico) que ese órgano, o el organismo completo, aclara (es decir, de los que elimina totalmente el fármaco) en la unidad de tiempo.

La depuración o aclaramiento renal de una sustancia es, concretamente, el volumen de plasma que a su paso por el

riñón es liberado de dicha sustancia en la unidad de tiempo. Este concepto se utiliza para expresar la cuantía de la excreción renal, y puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$Cl = \frac{C_U V_U}{C_P}$$

donde Cl es el aclaramiento (depuración o *clearance*) (expresado en ml/min); C_U es la concentración de la sustancia en la orina (en mg/ml); V_U es el flujo urinario (en ml/min), y C_P es la concentración de la sustancia en el plasma (en mg/ml).

► Una sustancia puede filtrarse en el glomérulo y no ser ni reabsorbida ni secretada en los túbulos renales, en cuyo caso su depuración mide el volumen del filtrado glomerular. Esto sucede con la creatinina, cuyo aclaramiento permite evaluar de forma aproximada el posible grado de insuficiencia renal en un paciente.

Puede considerarse que el aclaramiento representa el volumen de distribución aclarado en la unidad de tiempo. De hecho, este parámetro se relaciona con el volumen de distribución (V_D) mediante la constante de eliminación (K_e), según se expresa a continuación:

$$Cl = K_e V_D$$

Sabiendo la relación que existe entre la semivida de un fármaco ($t_{1/2}$) y su constante de eliminación, es posible también establecer las siguientes ecuaciones:

$$Cl = \frac{0,693 V_D}{t_{1/2}}, \quad t_{1/2} = \frac{0,693 V_D}{Cl}$$

Es importante, sin embargo, tener presente que el aclaramiento no depende de la constante de eliminación y del volumen de distribución. Es realmente la constante de eliminación, y por lo tanto la semivida, la que depende del aclaramiento y del volumen de distribución. Así pues, la semivida es un parámetro derivado que cambia en función del *clearance* y del volumen de distribución. Por consiguiente, puede ser un mal índice de la eliminación de un fármaco. La semivida permite, sin embargo, establecer la pauta de administración adecuada cuando se llevan a cabo administraciones repetidas de una misma dosis, ya que un margen de tiempo igual a una semivida entre dos dosis iguales garantiza que las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas no sean excesivas. Se sabe, además, que el estado de equilibrio, en el que se alcanza una meseta con repetición de los ciclos de concentraciones plasmáticas, acontece cuando han transcurrido 4-5 semividas desde que comenzó la administración (fig. 2-13). En ocasiones, con fármacos que presentan una semivida alta, el tiempo para alcanzar el estado de equilibrio puede ser excesivo respecto a las exigencias temporales de la afección tratada y, por consiguiente, es necesario comenzar la administración con una/s dosis de carga mayor/es que las habituales para conseguir los niveles plasmáticos deseados en poco tiempo. Eso sucede, por ejemplo, cuando se administra lidocaína en una urgencia hospitalaria para evitar arritmias después de un infarto de miocardio. Las dosis de carga pueden, sin embargo, resultar peligrosas, especialmente cuando se administran de forma rápida por vía parenteral. Hay, además, que tener en cuenta que los pacientes sensibles que reciben una dosis de carga de un fármaco que tiene una semivida alta quedarán expuestos inevitablemente a ese fármaco durante mucho tiempo.

El aclaramiento efectuado mediante diversos órganos de eliminación es aditivo. La eliminación de un fármaco puede deberse, de hecho, a procesos ocurridos en el riñón, el hígado y otros órganos. Si se suman todas las depuraciones de los distintos órganos, la suma será el aclaramiento sistémico total.

En cuanto al aclaramiento extrarrenal, el de mayor importancia es el hepático, que resulta fundamental para algunos fármacos. El aclaramiento sanguíneo de estos fármacos está limitado por la

circulación sanguínea hepática; es decir, cuando la capacidad para metabolizar es grande, el aclaramiento se aproxima al flujo sanguíneo del órgano. Los fármacos depurados eficientemente por el hígado, como clorpromazina, diltiazem, imipramina, lidocaína, morfina, propranolol, etc., no tienen, por lo tanto, restringida su velocidad de eliminación por los procesos intrahepáticos, sino por la velocidad a la que pueden ser transportados por la sangre hasta los sitios hepáticos de eliminación. En este caso, los cambios del aclaramiento intrínseco, debidos a inducción de enzimas o enfermedad hepática, no tienen relevancia. Los cambios en la unión a proteínas, por enfermedad o por interacciones competitivas de fijación, carecen asimismo de efecto en el aclaramiento cuando los fármacos tienen una proporción de extracción hepática elevada. Estos fármacos presentan una *eliminación no restrictiva*. La depuración de los fármacos con baja proporción de extracción hepática se ve, en cambio, afectada por las modificaciones de aclaramiento intrínseco. En este caso, los cambios de circulación sanguínea tienen, sin embargo, poco efecto. Algunos de los fármacos con baja proporción de extracción hepática se unen, además, en un alto porcentaje a las proteínas del plasma (más del 80 %). El aclaramiento hepático dependerá entonces de los cambios en la capacidad metabólica, así como de la mayor o menor unión a las proteínas plasmáticas. Se dice que estos fármacos tienen una *eliminación restrictiva*. Cabe, por último, la posibilidad de que los fármacos presenten una baja fracción de extracción hepática y una pobre unión a las proteínas del plasma. El aclaramiento hepático depende entonces sobre todo de la capacidad metabólica del hepatocito, pero es relativamente independiente de los cambios en el flujo sanguíneo y en la unión a las proteínas del plasma. ◀

CINÉTICA LINEAL Y NO LINEAL

La cinética de un fármaco es lineal cuando sus constantes de absorción, distribución y eliminación no varían con el tiempo, ni cuando se modifica la dosis. En este caso hay una relación lineal entre dosis administradas y niveles estables alcanzados, permaneciendo constante el tiempo que se tarda en alcanzar el nivel estable. Se dice, por el contrario, que un fármaco tiene una cinética no lineal cuando sus constantes de absorción, distribución o eliminación varían con el tiempo o con la dosis. Los mecanismos para la no linealidad pueden afectar a cualquiera de los procesos de absorción, distribución o eliminación, pero en general la cinética no lineal se debe a saturación de la unión con proteínas, metabolismo

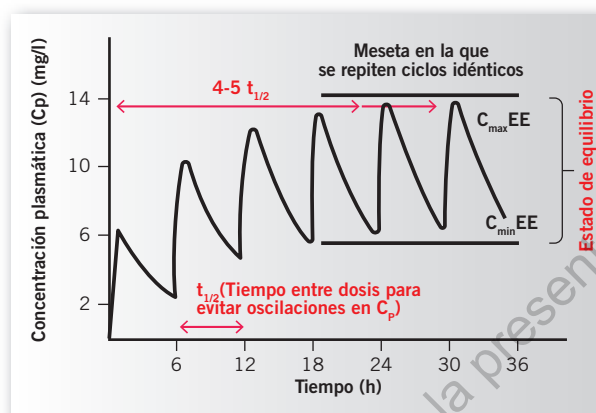


Figura 2-13. Ciclos de concentraciones plasmáticas a lo largo del tiempo con administraciones repetidas de una misma dosis. $C_{\max EE}$: concentración máxima en el equilibrio estacionario; $C_{\min EE}$: concentración mínima en el equilibrio estacionario.

hepático o transporte renal activo del fármaco y afecta a su eliminación.

La cinética de eliminación dosis-dependiente puede ser de tipo creciente o decreciente. En el primer caso, el nivel aumenta más de lo que corresponde a la dosis; es lo que ocurre cuando se satura el sistema metabolizador de la difenilhidantoína o del salicilato. En la cinética de eliminación dosis-dependiente de tipo decreciente, el nivel aumenta menos de lo que corresponde a la dosis; es lo que ocurre por la saturación de la unión del valproato a las proteínas plasmáticas. Las principales consecuencias de la saturación de la unión con proteínas son las opuestas a las de la saturación del metabolismo. Cuando ambas coexisten, pueden anularse prácticamente sus efectos respectivos y, de forma sorprendente, puede aparecer una cinética lineal. Esto sucede, por ejemplo, dentro de ciertos límites de concentraciones, para el ácido salicílico. Puede existir también una cinética tiempo-dependiente. Es el caso de la carbamazepina, cuyo metabolismo está sometido a fenómenos de autoinducción. En este caso, la semivida después de la primera dosis es el doble de la que se observa en la fase estable. Cuando existe una cinética tiempo-dependiente por un fenómeno de autoinducción en el metabolismo, el resultado, en cierto modo, es también opuesto al que se observa con la saturación de los mecanismos de metabolización. ◀

BIBLIOGRAFÍA

Buratti S, Lavine JE. Drugs and the liver. *Advances in metabolism, toxicity, and therapeutics*. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 601-7.
 Conney AH. Pharmacological implications of microsome enzyme induction. *Pharmacol Rev* 1967; 19: 317-66.
 Dorne JL, Walton K, Slob W, Renwick AG. Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism. Is the kinetic default uncertainty factor adequate? *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1633-56.
 Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 1-17.
 Hlavica P. N-oxidative transformation of free and N-substituted amino functions by cytochrome P450 as means of bioactivation and detoxication. *Drug Metab Rev* 2002; 34: 451-77.
 Kane G, Lipsky J. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 933-42.
 Levine RR, Pelikan E W. Mechanisms of drug absorption and excretion. *Ann Rev Pharmacol* 1964; 4: 69-84.
 Nebert DW, González FJ. Cytochrome P-450 gene expression and regulation. *Trends Pharmacol Sci* 1985; 16: 160-4.

Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ y cols. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 1-42.
 Park BK, Kitteringham NR, Pirmohamed M, Tucker GT. Relevance of induction of human drug-metabolizing enzymes: pharmacological and toxicological implications. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 477-91.
 Relling MV, Evans WE. Genetic polymorphisms of drug metabolism. En: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring*, 3ª ed. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992.
 Rowland M, Benet LZ, Graham GG. Clearance concepts in pharmacokinetics. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1973; 1: 123-36.
 Rushmore TH, Kong ANT. Pharmacogenomics, regulation and signaling phase I and II drug metabolizing enzymes. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 481-90.
 Scheuplein R, Charnley G, Dourson M. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. I. Biological basis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 35: 429-47.

- Sosa Del Cerro P, Fraile Marcos C. Prescripción de medicamentos en una unidad de hemodiálisis. *Aten Farm* 2000; 2: 404-10.
- Thumel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 389-430.
- Tucker GT. Clinical implications of genetic polymorphism in drug metabolism. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46 (suppl 1): 417-24.
- Walter-Sacki P, Klotz U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 47-64.
- Weiner I M. Mechanisms of drug absorption and excretion. *Annu Rev Pharmacol* 1967; 7: 39-56.
- Wilkinson GR, Shand DG. A physiologic approach to hepatic drug clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 377-90.
- Williams JA, Ring BJ, Cantrell VE, Jones DR, Eckstein J, Ruterbories K y cols. Comparative metabolic capabilities of CYP3A4, CYP3A5 and CYP3A7. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 883-91.
- Wood AJ, Zhou HH. Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 350-73.

©Editorial Médica Panamericana
Queda expresamente prohibido el ejercicio
de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,
mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial,
sin el permiso expreso de los titulares de derechos.