

UDS

**TERAPÉUTICA
FARMACOLÓGICA**

TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA

LICENCIATURA: MEDICINA HUMANA

SEMESTRE: CUARTO SEMESTRE

Marco Estratégico de Referencia

ANTECEDENTES HISTORICOS

Nuestra Universidad tiene sus antecedentes de formación en el año de 1979 con el inicio de actividades de la normal de educadoras “Edgar Robledo Santiago”, que en su momento marcó un nuevo rumbo para la educación de Comitán y del estado de Chiapas. Nuestra escuela fue fundada por el Profesor de Primaria Manuel Albores Salazar con la idea de traer Educación a Comitán, ya que esto representaba una forma de apoyar a muchas familias de la región para que siguieran estudiando.

En el año 1984 inicia actividades el CBTiS Moctezuma Ilhuicamina, que fue el primer bachillerato tecnológico particular del estado de Chiapas, manteniendo con esto la visión en grande de traer Educación a nuestro municipio, esta institución fue creada para que la gente que trabajaba por la mañana tuviera la opción de estudiar por las tardes.

La Maestra Martha Ruth Alcázar Mellanes es la madre de los tres integrantes de la familia Albores Alcázar que se fueron integrando poco a poco a la escuela formada por su padre, el Profesor Manuel Albores Salazar; Víctor Manuel Albores Alcázar en septiembre de 1996 como chofer de transporte escolar, Karla Fabiola Albores Alcázar se integró como Profesora en 1998, Martha Patricia Albores Alcázar en el departamento de finanzas en 1999.

En el año 2002, Víctor Manuel Albores Alcázar formó el Grupo Educativo Albores Alcázar S.C. para darle un nuevo rumbo y sentido empresarial al negocio familiar y en el año 2004 funda la Universidad Del Sureste.

La formación de nuestra Universidad se da principalmente porque en Comitán y en toda la región no existía una verdadera oferta Educativa, por lo que se veía urgente la creación de una institución de Educación superior, pero que estuviera a la altura de las exigencias de los jóvenes que tenían intención de seguir estudiando o de los profesionistas para seguir preparándose a través de estudios de posgrado.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta

alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el Corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y Educativos de los diferentes Campus, Sedes y Centros de Enlace Educativo, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca a nivel nacional e internacional.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y educativos de los diferentes campus, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca.

MISIÓN

Satisfacer la necesidad de Educación que promueva el espíritu emprendedor, aplicando altos estándares de calidad Académica, que propicien el desarrollo de nuestros alumnos, Profesores, colaboradores y la sociedad, a través de la incorporación de tecnologías en el proceso de enseñanza-aprendizaje.

VISIÓN

Ser la mejor oferta académica en cada región de influencia, y a través de nuestra Plataforma Virtual tener una cobertura Global, con un crecimiento sostenible y las ofertas académicas innovadoras con pertinencia para la sociedad.

VALORES

- Disciplina
- Honestidad
- Equidad
- Libertad

ESCUDO



El escudo de la UDS, está constituido por tres líneas curvas que nacen de izquierda a derecha formando los escalones al éxito. En la parte superior está situado un cuadro motivo de la abstracción de la forma de un libro abierto.

ESLOGAN

“Mi Universidad”

ALBORES



Es nuestra mascota, un Jaguar. Su piel es negra y se distingue por ser líder, trabaja en equipo y obtiene lo que desea. El ímpetu, extremo valor y fortaleza son los rasgos que distinguen.

TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA

Objetivo de la materia:

Objetivo general: Que los estudiantes adquieran las competencias necesarias para aplicar adecuadamente los principios científicos que fundamentan el uso racional de los medicamentos.

Objetivos específicos:

1. Comprender el proceso sistematizado que favorece las buenas prácticas de la prescripción.
2. Aplicar el conocimiento farmacodinámico y farmacocinético esencial para modificar los procesos fisiopatológicos de algunas enfermedades.
3. Comprender el razonamiento clínico-farmacológico que fundamenta la selección personalizada de medicamentos.
4. Aplicar los principios farmacológicos, médicos y éticos en la terapéutica personalizada.
5. Adquisición de habilidades y destrezas que faciliten la prescripción razonada de los medicamentos.

ÍNDICE DE CONTENIDO

UNIDAD I

1. PRINCIPIOS Y GENERALIDADES DE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA.....	9
1.1 REGLAMENTO DE INSUMOS EN SALUD	9
1.1.1 DEFINICIONES.....	9
1.1.2 PREESCRIPCIÓN.....	10
1.1.3 ELEMENTOS DE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA.....	10
1.2 USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS.....	11
1.3 PRESCRIPCIÓN INAPROPIADA.....	12
1.4 LA BUENA PRESCRIPCIÓN.....	12
2. SÍNDROME METABÓLICO Y OBESIDAD	13
2.1 DEFINICIÓN.....	13
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	14
2.3 ETIOLOGÍA	14
2.4 FISIOPATOLOGÍA	16
2.5 DIAGNÓSTICO.....	18
2.6 TRATAMIENTO	19
3. DISLIPIDEMIAS	22
3.1 DEFINICIÓN.....	22
3.2 EPIDEMIOLOGÍA	23
3.3 CLASIFICACIÓN.....	24
3.3.1 PRIMARIAS.....	24
3.3.2 SECUNDARIAS.....	25
3.3.3 CLASIFICACIÓN CLÍNICA.....	25
3.4 FISIOPATOLOGÍA	26
3.5 TRATAMIENTO	27
3.5.1 HIPERTRIGLICERIDEMIA.....	27
3.5.2 HIPERCOLESTEROLEMIA	29

UNIDAD II

4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	34
4.1 DEFINICIÓN.....	34
4.2 EPIDEMIOLOGÍA	34
4.3 FISIOPATOLOGÍA	35
4.3.1 SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.....	37
4.3.2 SISTEMA DE RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA	38
4.3.3 MECANISMOS VASCULARES	40
4.4 TRATAMIENTO	40
4.4.1 NO FARMACOLÓGICO	40
4.4.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	42
5. DIABETES MELLITUS.....	47
5.1 DEFINICIÓN.....	47
5.2 CLASIFICACIÓN.....	47
5.3 DIAGNÓSTICO.....	48
5.4 FISIOPATOLOGÍA	49
5.4.1 TRASTORNO DE LA SECRECIÓN DE INSULINA.....	50
5.4.2 AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN HEPÁTICA DE GLUCOSA Y LÍPIDOS	51
5.4.3 SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA.....	51
5.5 TRATAMIENTO	52
5.5.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	52
5.5.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	53

UNIDAD III

6. ASMA	64
6.1 DEFINICIÓN.....	64
6.2 FISIOPATOLOGÍA	64
6.2.1 MECANISMOS QUE CONDUCEN A LA OBSTRUCCIÓN AGUDA Y CRÓNICA DE LAS VÍAS	
6.2.2 RESPIRATORIAS.....	64
6.2.3 HIPERREACTIVIDAD DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS.....	64
6.2.4 CÉLULAS INFLAMATORIAS.....	65
6.2.5 MÚSCULO LISO DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS.....	65
6.2.6 DEPÓSITO SUBEPITELIAL DE COLÁGENO Y DEPÓSITO DE MATRIZ.....	65
6.2.7 EPITELIO DE LA VÍA RESPIRATORIA.....	66
6.2.8 PROLIFERACIÓN VASCULAR.....	66
6.3 DIAGNÓSTICO.....	66
6.3.1 EXPLORACIÓN FÍSICA	66
6.3.2 PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR.....	66
6.3.3 VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE RESPUESTA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS	67
6.4 TRATAMIENTO	67
6.4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	67
7. ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA	71
7.1 DEFINICIÓN.....	71
7.2 FISIOPATOLOGÍA	71
7.2.1 ÚLCERAS DUODENALES	72
7.2.2. ÚLCERAS GÁSTRICAS.....	72
7.2.3 H. PYLORI Y TRASTORNOS PÉPTICOS	73
7.3 DIAGNÓSTICO.....	73
7.3.1 CLÍNICA	73
7.3.2 ENDOSCOPIA.....	74
7.4 TRATAMIENTO	74
7.4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	74

UNIDAD IV

8. ANTIBIOTICOS	80
8.1 DEFINICIONES	80
8.2 CLASIFICACIÓN.....	80
8.2.1 CLASIFICACIÓN SEGÚN EL ESPECTRO DE ACCIÓN	80
8.2.2 CLASIFICACIÓN SEGÚN EL MECANISMO DE ACCIÓN	80
8.2.3 CLASIFICACIÓN SEGÚN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.....	81
9. BETALACTÁMICOS	81
9.1 DEFINICIÓN.....	81
9.2 MECANISMO DE ACCIÓN	82
9.3 FARMACOLOGÍA.....	82
9.4 CLASIFICACIÓN.....	83
10. PENICILINAS	83
10.1 FARMACOLOGÍA.....	84
11. CEFALOSPORINAS	84
11.1 FARMACOLOGÍA.....	85
12. MONOBACTÁMICOS.....	85
13. CARBAPENEMICOS	86
14. GLICOPÉPTIDOS	86
15. AMINOGLUCÓSIDOS.....	88
16. MACRÓLIDOS.....	90
BIBLIOGRAFÍA.....	94

PRINCIPIOS Y GENERALIDADES DE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA

REGLAMENTO DE INSUMOS EN SALUD

El reglamento de insumos en salud es un ordenamiento legal que emana la Ley General de Salud, y tiene como objetivo reglamentar el control sanitario de los insumos en salud, de los establecimientos, actividades y servicios relacionados con los mismos en México, incluyendo su prescripción.

DEFINICIONES

En la sección primera, el Artículo 2o. del Reglamento en Insumos de Salud establece distintas definiciones importantes, necesarias para la prescripción médica.

II. Biodisponibilidad, a la proporción de fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo;

IV. Denominación Distintiva, al nombre que como marca comercial le asigna el laboratorio o fabricante a sus especialidades farmacéuticas con el fin de distinguirla de otras similares, previa aprobación de la autoridad sanitaria y registro ante las autoridades competentes;

V. Denominación Genérica, al nombre del medicamento, determinado a través de un método preestablecido, que identifica al fármaco o sustancia activa reconocido internacionalmente y aceptado por la autoridad sanitaria;

VI. Envase Primario, a los elementos del sistema de envase que están en contacto directo con el Insumo;

VII. Envase Secundario, a los componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el Insumo y no están en contacto directo con él;

VIII. Etiqueta, al marbete, rótulo, marca o imagen gráfica que se haya escrito, impreso, estarcido, marcado, marcado en relieve o en hueco, grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible de contener el Insumo incluyendo el envase mismo.

PREESCRIPCIÓN

En la Sección Tercera del Reglamento en Insumos en Salud, se establecen distintas consideraciones específicas sobre la prescripción médica, desde sus elementos, hasta quien es capaz de realizarla.

Artículo 28. La receta médica es el documento que contiene, entre otros elementos, la prescripción de uno o varios medicamentos y podrá ser emitida por:

- I. Médicos.
- II. Homeópatas.
- III. Cirujanos dentistas.
- IV. Médicos veterinarios, en el área de su competencia
- V. Pasantes en servicio social, de cualquiera de las carreras anteriores.
- VI. VI. Enfermeras y parteras.

Los profesionales a que se refiere el presente artículo deberán contar con cédula profesional expedida por las autoridades educativas competentes. Los pasantes, enfermeras y parteras podrán prescribir ajustándose a las especificaciones que determine la Secretaría.

ELEMENTOS DE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

Artículo 29. La receta médica deberá contener impreso el nombre y el domicilio completos y el número de cédula profesional de quien prescribe, así como llevar la fecha y la firma autógrafa del emisor.

Artículo 30. El emisor de la receta al prescribir, indicará la dosis, presentación, vía de administración, frecuencia y tiempo de duración del tratamiento.

Artículo 31. El emisor de la receta prescribirá los medicamentos de conformidad con lo siguiente:

- I. Cuando se trate de los incluidos en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables a que hace referencia el artículo 75 de este ordenamiento, deberá anotar la Denominación Genérica y, si lo desea, podrá indicar la Denominación Distintiva de su preferencia.
- II. En el caso de los que no estén incluidos en el Catálogo referido en la fracción anterior, podrá indistintamente expresar la Denominación Distintiva o conjuntamente las Denominaciones Genérica y Distintiva.

Cuando en la receta se exprese la Denominación Distintiva del medicamento, su venta o suministro deberá ajustarse precisamente a esta denominación y sólo podrá sustituirse cuando lo autorice expresamente quien lo prescribe.

Artículo 32. La prescripción en las instituciones públicas se ajustará a lo que en cada una de ellas se señale, debiéndose utilizar en todos los casos únicamente las denominaciones genéricas de los medicamentos incluidos en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel o en el Catálogo de Insumos para el segundo y tercer nivel. Por excepción, y con la autorización que corresponda, podrán prescribirse otros medicamentos.

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

La prescripción médica corresponde a un acto complejo, que requiere de conocimientos, experiencia profesional, habilidades específicas, un gran sentido de responsabilidad y una actitud ética. Es por ello que la prescripción de un medicamento es un acto de responsabilidad que compromete no sólo al médico, sino a la administración hospitalaria, la industria farmacéutica, el personal de farmacia y los pacientes, por lo que en este boletín revisaremos los aspectos que se encuentran implícitos y modifican a las buenas prácticas de prescripción.

PRESCRIPCIÓN INAPROPIADA.

Se considera inapropiada, cuando el riesgo de sufrir efectos adversos es superior al beneficio clínico, especialmente cuando hay evidencia de la existencia de alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces.

Esto incluye el uso de medicamentos con una mayor frecuencia o mayor duración de la indicada, o con un elevado riesgo de interacciones medicamento-medicamento o medicamento-enfermedad, fármacos duplicados o de la misma clase o bien la omisión de tratamiento y casos en los que no se utilicen insumos para la salud que sí están clínicamente indicados.

LA BUENA PRESCRIPCIÓN.

Se define como buena prescripción a aquella que cumple con los siguientes principios:

- a) Maximizar la efectividad: La responsabilidad del médico estará basada en recetar medicamentos de eficacia probada y conocer las contraindicaciones e interacciones de los fármacos, así como ejercer su papel como vigilante e informador de las reacciones adversas que puedan estar relacionadas con su utilización.
- b) Minimizar los riesgos a los que se expone al paciente al usar un medicamento: Para cumplir con este principio las autoridades sanitarias autorizan sólo aquellos medicamentos que satisfagan criterios de seguridad y eficacia, garantizando así que los individuos no sean sometidos a riesgos excedidos al beneficio que se pretende.
 - a. Un fármaco se considera adecuado o apropiado cuando presenta una evidencia clara que apoya su uso en una indicación determinada, son bien tolerados en la mayoría de los pacientes y son costo-efectivos.
- c) Minimizar los costos en la atención de salud por medio del uso racional del medicamento y aspectos socioeconómicos: La responsabilidad en el gasto farmacéutico nos atañe a todos. De las decisiones racionales, científicas y

humanas de éstos depende, en gran parte, el aprovechamiento de los recursos existentes.

- d) Respetar las opiniones de los pacientes en toda decisión terapéutica del medicamento: El principio de autonomía nos obliga a considerar que todas las personas son, por principio y mientras no se demuestre lo contrario, capaces de tomar decisiones en todo aquello que afecte su proyecto vital, y por tanto, que pueden aceptar o rechazar el tratamiento que les propongamos. En la sociedad actual, los juicios terapéuticos corresponden al médico pero las decisiones prescriptivas corresponden al enfermo.

SÍNDROME METABÓLICO Y OBESIDAD

DEFINICIÓN.

El síndrome metabólico es una serie de desórdenes o anormalidades metabólicas que en conjunto son considerados factores de riesgos en un mismo individuo, para desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular; es por ello, que se caracteriza por la aparición en forma simultánea o secuencial de obesidad central, dislipidemias, anormalidades en el metabolismo de la glucosa e hipertensión arterial, estrechamente asociado a resistencia a la insulina, la cual ha sido considerada como base del desarrollo del conjunto de anormalidades que lo conforman, sugiriendo a la obesidad abdominal o central como responsable del desarrollo de la insulinoresistencia; De tal manera, que las adipocinas producidas por el tejido adiposo abdominal actuarían directa o indirectamente en el desarrollo de los componentes del síndrome, aunque su etiología exacta no está clara, se conoce que existe una compleja interacción entre factores genéticos, metabólicos ambientales Por lo tanto, los pacientes que presentan al menos 3 de estas 5 características se dice que tiene el síndrome metabólico.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde que apareció el síndrome metabólico como problema de salud, la situación a nivel mundial ha sido alarmante, por esta razón se iniciaron múltiples estudios para tratar de determinar su prevalencia en la población, por consiguiente se evidenció que la edad de los individuos propensos a padecer de síndrome metabólico ha ido bajando de forma dramática. Si antes se hablaba de pacientes que bordeaban los 50 años, ahora el grupo de riesgo está situado en torno a los 35 años y con cifras menores, entre los niños y adolescentes pero que seguidamente también se ha venido observando un aumento en su prevalencia; este incremento se supone que sea consecuencia de los malos hábitos de alimentación y escasa actividad física desde etapas muy tempranas de la vida. Lo que es indudablemente cierto es que la prevalencia aumenta con la edad, siendo de un 24% a los 20 años, de un 30% o más en los mayores de 50 años y mayor del 40% por encima de los 60 años, por lo tanto esa prevalencia varía según factores como género, edad, etnia, pero se ubica entre 15% a 40%, siendo mayor en la población de origen hispano, en los países latinoamericanos poco a poco se están alcanzando los alarmantes niveles de países desarrollados, como Estados Unidos, donde alrededor del 25% de la población mayor de 20 años padece de Síndrome Metabólico. En Europa, uno de los estudios clásicos es el Bostnia, que arroja valores de 10% para las mujeres y 15% para los hombres; estas cifras se elevan a 42% en hombres y 64% en mujeres cuando existe algún trastorno del metabolismo hidrocarbonato y llega del al 84% en los paciente con diabetes mellitus tipo 2.º

ETIOLOGÍA

Las causas del síndrome metabólico, no se conocen con exactitud, pero es determinante saber los factores que la desencadenan y la define como síndrome metabólico:

I. **OBESIDAD ABDOMINAL:** La obesidad abdominal, que implica el aumento y acumulo de grasa a nivel visceral rico en macrófagos y adipocitos disfuncionales, que aumentan la cantidad de ácidos grasos libres circulantes, tanto en el sistema portal como en la circulación general; la cual bloquean la señalización intracelular del receptor de insulina, favoreciendo la insulino-resistencia y la falta de regulación pancreática a la glicemia elevada; Además, los ácidos grasos libres serían capaces de aumentar el estrés oxidativo, el ambiente

proinflamatorio sistémico y disminuir la reactividad vascular que evidentemente se explica por la presencia de células inflamatorias entre las células adipocitarias y por la actividad inflamatoria propia de los adipocitos. Este factor se define por la circunferencia de la cintura (> 102 cm en hombre, > 88 en mujeres) y que, en realidad, tiene mayor correlación con los factores de riesgo metabólicos que el aumento del índice de masa corporal.

2. **DISLIPIDEMIA:** El patrón clásico de dislipidemias asociada al síndrome metabólico se ha atribuido a la incapacidad de la insulina para inhibir la lipólisis a nivel del tejido adiposo, lo cual produce un aumento en la liberación de ácidos grasos libres y un mayor aporte de estos al hígado, induciendo el aumento de la secreción de apolipoproteína B, el principal componente proteico de las VLDL y LDL, caracterizándose fundamentalmente por hipertrigliceridemia, lipoproteínas de alta densidad bajo y niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad. defectos que contribuyen de manera significativa al incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos con resistencia a la insulina. El coeficiente/HDL se ha convertido en una herramienta útil para identificar pacientes con SM, especialmente en forma temprana, algunos estudios recientes reconocen como puntos de corte valores de 2,75 para hombres y 1,65 para mujeres.

3. **HIPERTENSION ARTERIAL:** La hipertensión también incrementa el riesgo de morbimortalidad y afecta principalmente la retina, los riñones y el corazón. La HTA en adultos se define como cifras de presión arterial sistólica y diastólica $> 140/90$ mmHg. La asociación entre la hipertensión y la resistencia a la insulina puede deberse principalmente a los efectos de la hiperinsulinemia compensatoria que aumenta tanto la reabsorción de sodio, como de agua en el túbulo proximal renal. La HIC a su vez aumenta la resistencia vascular periférica ya que incrementa activación del sistema simpático con el consiguiente aumento de las catecolaminas circulantes y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los cuales favorecen el incremento de la presión arterial sistémica. Además, también existe un estímulo del crecimiento endotelial y una disfunción de este tejido con alteración en los derivados de óxido nítrico que perturba la vasodilatación, por lo que todo esto condiciona un aumento en la presión arterial.

4. **DIABETES MELLITUS TIPO 2:** La diabetes mellitus es una enfermedad endocrino-metabólica que se caracteriza por elevados niveles de glucosa en sangre o

hiperglucemia que se produce como consecuencia de una deficiente secreción o acción de la insulina, que evidentemente la consecuencia más grave, se debe a la lipotoxicidad la cual se manifiesta en las células beta, ya que la excesiva acumulación de triglicéridos en los islotes pancreáticos aumenta la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible, incrementando los niveles de óxido nítrico y produciendo alteración en la función y finalmente apoptosis beta celular, perdiendo progresivamente su capacidad de compensar la insulinoresistencia con mayor secreción de insulina, lo que a su vez aumenta progresivamente los niveles de glucosa en sangre primero en etapas de prediabetes y llegando finalmente a la diabetes mellitus tipo 2.

FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista fisiopatológico, es conceptualmente complejo, tanto por los procesos fisiopatológicos subyacentes como por los mecanismos mediante los cuales favorece el desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas. Se ha sugerido que la fisiopatología este basada principalmente en la resistencia a la insulina, como origen del conjunto de anormalidades que conforman el síndrome, no obstante se ha planteado también que la obesidad abdominal seria el mas importante de los factores de riesgo y el que conllevaría al desencadenamiento de las demás anormalidades del síndrome, especialmente contribuyendo a la resistencia a la insulina, mediante el exceso de ácidos grasos libres circulantes, que se derivan de las reservas de triglicéridos del tejido adiposo sometidos a la lipasa dependiente de mono fosfato de adenosina cíclico o bien de la lipolisis de lipoproteínas ricas en TG en los tejidos por la lipoproteinalipasa. La insulina como la obesidad se asocian a niveles altos de triglicéridos y bajos niveles de colesterol HDL, esta grasa visceral implica la formación en el tejido graso, formando sustancias químicas llamadas adoquinas, que favorecen estados proinflamatorio y protrombóticos, que a su vez van a conducir o contribuir al desarrollo de la insulinoresistencia, hiperinsulinemia, alteración en la fibrinólisis y distribución endotelial, siendo así de suma importancia conocer las funciones de la insulina para poder identificar sus alteraciones.

La grasa intraabdominal, mediada por la circunferencia abdominal se asocia de manera independiente con cada uno de los criterios del SM y sugieren que puede tener un papel central en la patogenia del SM, al igual que los GLUT y SGLT, estos son caracterizados por ser el transportador principal de glucosa en células musculares y adipocitos. Los GLUT-4 son un transportador de glucosa expresado principalmente en tejidos periféricos con mayores concentraciones en la grasa parda, corazón, musculo rojo, musculo blanco y grasa blanca, aunque también ha sido encontrado en la pituitaria y el hipotálamo. La expresión de GLUT-4 en la superficie de la membrana es altamente sensible a la insulina, de manera que la mayoría de GLUT-4 esta localizado principalmente en un subcomponente del retículo trans-Golgi y en vesículas recubiertas declaran al interior de la célula. Sin embargo, cuando la insulina u otro estimulo interactúan con las células que contiene este transportador se llevan a cabo procesos de endocitosis y exocitosis en la membrana plasmática que generan una rápida distribución de GLUT-4 en la superficie celular. Bajo condiciones normales, este proceso facilita el movimiento de la glucosa desde el fluido intersticial hacia la célula, cuando las concentraciones de glucosa retornan a lo normal y la insulina es removida, las moléculas de GLUT son removidas lentamente desde la membrana plasmática por endocitosis y retornadas a la vesícula intracelular. Los malos hábitos alimenticios y la inactividad física conllevan a obesidad, inicialmente con hiperinsulinemia, la cual origina resistencia a la insulina por bloqueo de los receptores insulínicos y los GLUT, con llevando a altos niveles de ácidos grasos y aumento de glucosa en el espacio extracelular e hipertensión arterial por disminución de la síntesis y aumento del catabolismo de triglicéridos y vasoconstricción periférica por efecto de la hiperinsulinemia compensatoria; dislipidemias por incapacidad de inhibir la lipólisis en los tejidos grasos, aumento de LDL y disminución del HDL y obesidad por el continuo aumento y acumulo de grasa a nivel visceral con altos niveles de ácidos grasos libres circulantes; además, el adipocito presenta un gran número de receptores hormonales en sus membranas, lo que sitúa al tejido adiposo como un órgano endocrino con participación activa en la regulación metabólica.

Las alteraciones funcionales del tejido adiposo, tanto la obesidad, como la lipo atrofia y la lipodistrofia, se relacionan con resistencia a la insulina. Es de suma importancia conocer la prevalencia del SM el cual varía según la población y las características propias de las etnias, y las diferencias derivadas del empleo de criterios distintos para definirlo

especialmente porque no es una enfermedad nueva, Ya que la patogénesis del síndrome metabólico es compleja y deja muchos interrogantes que aún están en discusión. Se ha sugerido que la fisiopatología está basada principalmente en la resistencia a la insulina, como origen del conjunto de anomalías que conforman el síndrome. Por lo tanto, han surgido algunas controversias; dada la estrecha relación entre obesidad abdominal e insulinoresistencia, se ha planteado también que la obesidad abdominal sería el más importante de los factores de riesgo y el que conllevaría al desencadenamiento de las demás anomalías en el síndrome, sabiendo que cuya prevención constituye el pilar fundamental para disminuir tanto la incidencia como la prevalencia de casos, basada fundamentalmente en medidas de cambios de los estilos de vida, que incluye la aplicación de dietas y programas de ejercicios para aumentar la actividad física con el fin de mantener el peso en los límites normales para la talla.

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar el síndrome metabólico varios autores utilizan diferentes parámetros clínicos, en el presente nombraremos aquellos más utilizados según las normas estándares por lo tanto, la gran trascendencia del síndrome metabólico ha permitido agregar nuevos componentes a los criterios de clasificación definitorios que evidentemente, aumenta su sensibilidad para identificar, comprender y predecir futuras patologías asociadas al mismo y determinar las mejores herramientas para contrarrestar los efectos de este síndrome. Al perfilar el diagnóstico de SM han surgido diversos criterios.

Los más conocidos son los propuestos por: la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por el European Group of Insulin Resistance (EGIR), y por el ATP III del National

CUADRO 401-1 Criterios del NCEP:ATPIII ^a y de la definición de armonización para el síndrome metabólico			
NCEP:ATPIII 2001		DEFINICIÓN DE ARMONIZACIÓN ^b	
Tres o más de los siguientes:		Tres de los siguientes:	
<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad central: perímetro abdominal >102 cm (M) o > 88 cm (F). • Hipertrigliceridemia: triglicéridos 150 mg/100 mL o uso de fármaco específico. • Colesterol HDL^c bajo: <40 mg/100 mL en varones y <50 mg/10 mL en mujeres, o uso de fármaco específico. • Hipertensión: presión sanguínea sistólica 130 mm Hg o diastólica 85 mm Hg, o uso de fármaco específico. • Glucosa plasmática en ayuno 100 mg/100 mL, uso de fármaco específico o diabetes tipo 2 diagnosticada. 		Perímetro abdominal (cm)	
		Varones	Mujeres
		≥94	≥80
		≥90	≥80
		≥85	≥90
		Grupo étnico	
		Europeo, África subsahariana, Oriente y Medio Oriente	
		Sur de Asia, chino y nativos de Sudamérica y Centroamérica	
		Japoneses	
		<ul style="list-style-type: none"> • Nivel de triglicéridos en ayuno 150 mg/100 mL o uso de fármaco específico. • Colesterol HDL bajo: <40 mg/100 mL en varones y <50 mg/10 mL en mujeres, o uso de fármaco específico. • Presión sanguínea sistólica 130 mm Hg o diastólica 85 mm Hg, o uso de fármaco específico. • Glucosa plasmática en ayuno 100 mg/100 mL (Indicación alternativa: tratamiento farmacológico de cifras elevadas de glucemia). 	

Cholesterol Education Program (NCEP ATP III), Con posterioridad, surgió las recomendaciones de la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), con el fin de tratar de identificar los factores o circunstancias propicias para detectar la RI, que en consecuencia la International Diabetes Federation (IDF) en 2005, ha establecido unos criterios considerando indispensable la presencia de obesidad abdominal para el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El SM es un estado inflamatorio crónico de bajo nivel con profundos efectos sistémicos. La identificación clínica y el manejo de los pacientes con SM es muy importante y el propósito del tratamiento es reducir las enfermedades subsecuentes asociadas a este síndrome. El manejo efectivo incluye cambios en el estilo de vida, primariamente la pérdida de peso con dieta y ejercicio. El tratamiento farmacológico debe ser considerado para aquellas personas cuyos factores de riesgo no son reducidos adecuadamente con las medidas indicadas. El manejo clínico del SM es difícil porque no hay un método reconocido para prevenir o mejorar el síndrome como un todo. Entonces el tratamiento busca tratar cada componente del SM por separado, dando especial énfasis a aquellos componentes que son fácilmente manejable sal tratamiento con drogas o fármacos.

1. Determinar el riesgo cardiovascular en los pacientes utilizando el algoritmo de Framingham para estimar el riesgo de ECV. La fórmula de Framingham incluye el fumado de cigarrillos, la presión arterial, el colesterol total, el HDL colesterol y la edad. Esta ecuación separa a los pacientes en tres categorías de riesgo basado en el riesgo a 10 años de enfermedad coronaria cardíaca: alto riesgo (el riesgo a 10 años es $\geq 20\%$), riesgo alto moderado (riesgo a 10 años entre 10% y 20%), riesgo moderado a bajo (riesgo a 10 años $\leq 10\%$).
2. Reducción de peso. La obesidad es un importante factor de riesgo vascular y la pérdida de peso con medidas sobre el estilo de vida (dieta y ejercicio) continúa siendo la primera prioridad en pacientes con IR para controlarla dislipidemias y prevenir la DT2, pero es difícil lograrlo y mantenerlo. Por consiguiente las drogas que facilitan la pérdida de peso resultan útiles. Se ha recomendado una meta de

reducción del peso del 10% en los primeros seis meses a un año y continuar perdiendo peso hasta llegar a un IMC menor de 25.

3. Dislipidemias. Para la dislipidemias la meta prioritaria es la disminución del LDL colesterol a menos de 130 mg/dl con la opción de disminuirlo a menos de 100 mg/dl en los individuos con alto riesgo y menos de 70 mg/dl en aquellos con muy alto riesgo. En pacientes con TAG \geq 200 mg/dl el colesterol no HDL se convierte en una segunda meta. Después de alcanzar estas dos primeras metas la elevación del HDL colesterol se convierte en la tercera meta. En el caso del HDL colesterol no existen valores especificados por alcanzar, sino que este parámetro debe ser elevado todo lo que se pueda. Las estatinas son consideradas como la droga más efectiva para disminuir el LDL colesterol, debido a sus mínimas interacciones droga-droga y a sus pocos efectos secundarios 63. La niacina se considera el mejor agente para elevar el HDL colesterol y para incrementar el tamaño de la partícula de HDL 64. La niacina también causa cambios positivos en la composición de las lipoproteínas, reduciendo la proporción de partículas de LDL pequeñas.
4. Hipertensión. La hipertensión debe ser tratada y las drogas antihipertensivas deben ser introducidas aun presiones sanguíneas menores (\geq 130/ \geq 80 mm Hg) en los pacientes con diabetes establecida. Las elevaciones moderadas de presión sanguínea pueden ser controladas con cambios en el estilo de vida. No obstante, si la hipertensión no puede ser controlada con estas terapias de estilos de vida, deben utilizarse drogas antihipertensivas para prevenir los efectos adversos a largo plazo, como el infarto agudo de miocardio, el derrame cerebral y la enfermedad renal crónica.

En el 2015 un grupo de trabajo, The Cardiometabolic Think Tank, revisó el tema del SM y emitió un modelo de atención para las personas con SM. El modelo reconoce la heterogeneidad del SM y la necesidad de estrategias individualizadas de cuidado. El modelo establece cuatro estados (A, B C y D) donde ubicar a cada paciente. El primer estado, A, reconoce a los pacientes sin SM y que no cumplen, o tienen, ningún criterio del mismo; el estado B comprende a los pacientes sin SM, pero con más de un criterio; el estado C ubica pacientes con SM pero sin daño en órganos y el estado D, comprende a los pacientes con SM y con daño terminal en órganos. Para cada estado el grupo estableció una terapia

particular y según se avanza de estado la terapia se vuelve cada vez más exhaustiva. El modelo se mueve hacia estados cada vez más severos sobre la base de criterios diagnósticos y factores de riesgo establecidos y marcadores de riesgo residual. Cada estado propone estrategias terapéuticas más intensivas para tratar el SM y sus factores de riesgo 5. El grupo de trabajo por supuesto enfatiza en la prevención del SM y en el manejo del paciente dentro de un modelo que contemple la salud individual, comunitaria y pública.

DISLIPIDEMIAS

Las lipoproteínas son complejos de lípidos y proteínas esenciales para el transporte de colesterol, triglicéridos (TG) y vitaminas liposolubles en la sangre. Las lipoproteínas tienen papeles esenciales en la absorción de colesterol, ácidos grasos de cadena larga y vitaminas liposolubles de la dieta; transporte de los TG, colesterol y vitaminas liposolubles del hígado a los tejidos periféricos; y transporte de colesterol de los tejidos periféricos de regreso al hígado y el intestino para su excreción. Los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas pueden ser primarios (causados por trastornos genéticos) o secundarios (por otras enfermedades médicas o exposiciones ambientales), e implican un aumento o descenso sustanciales de lípidos o lipoproteínas circulantes específicos. Los trastornos de las lipoproteínas pueden tener diversas consecuencias clínicas, la más notable de las cuales es la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease) prematura, por lo que su diagnóstico y tratamiento son importantes. En este capítulo se revisa la etiología y la fisiopatología de los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas y las estrategias clínicas para su diagnóstico y tratamiento.

DEFINICIÓN

Los trastornos del metabolismo de la lipoproteína que causan valores elevados de lipoproteínas contenedoras de apoB figuran entre las dislipoproteinemias con mayor frecuencia e importancia clínica. Por lo general se caracterizan por aumento de la concentración plasmática de colesterol total, acompañado de incremento de TG, LDL-C o ambos. Muchos pacientes con hiperlipidemia tienen alguna combinación de predisposición genética (a menudo poligénica) y contribución médica o ambiental (trastorno médico, dieta, estilo de vida o fármacos). Aunque no todos, muchos pacientes con hiperlipidemia tienen un mayor riesgo de ASCVD, que es la principal razón para establecer el diagnóstico, ya que la intervención puede reducir el riesgo de manera sustancial. Además, los pacientes con hipertrigliceridemia grave pueden tener riesgo de pancreatitis aguda y requerir intervención para reducirlo.

Aunque cientos de proteínas influyen en el metabolismo de la lipoproteína, y las variantes genéticas en la mayor parte de los genes que las codifican interactúan entre sí y con el

ambiente para generar la dislipidemia, existe un número limitado de “nodos” distintivos o vías que regulan el metabolismo de la lipoproteína y son disfuncionales en dislipidemias específicas. Estos incluyen 1) lipólisis de lipoproteínas ricas en TG mediante la 2) captación hepática de lipoproteínas que contienen apoB mediada por receptor; 3) metabolismo celular del colesterol en el hepatocito y el enterocito; 4) ensamble y secreción de VLDL en el hígado; y 5) transferencia de lípidos neutros e hidrólisis de fosfolípido en el plasma. Los trastornos genéticos primarios del metabolismo de la lipoproteína causados por mutaciones monogénicas han enseñado mucho sobre las predisposición genética (a menudo poligénica) y contribución médica o ambiental (trastorno médico, dieta, estilo de vida o fármacos).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia es variable, en sujetos sanos se reportan cifras de 57.3% para hipertrigliceridemia y 48.7% parahipercolesterolemia. En México la prevalencia global es de 23.6%, menor que en Estados Unidos, que reporta 39% y mayor que en Japón de 7%.

Las dislipidemias es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, siendo una de la causa en 35 a 40% de los casos de cardiopatía isquémica, aunque no siempre de forma aislada.

- Las más asociadas con la hiperlipidemia mixta 22.1% e hipercolesterolemia aislada 8.5%.

Pueden ser causadas por padecimientos genéticos hipercolesterolemia o hiperlipidemia familiar combinada.

La más frecuente en México es la hipoalfalipoproteína (colesterol HDL < 40 mg/dl) cerca de un 60% de los adultos. Es más común en hombres, en el sur del país y que se asocia con la obesidad, diabetes y consumo de tabaco.

La prevalencia aumenta con la edad (menopausia).

De los casos de hipercolesterolemia, solo el 10% conoce su condición, recibe tratamiento y alcanza los objetivos del tratamiento.

- Afecta al 47.4% de los adultos.
- 3% de la población tiene concentraciones mayores a 500 mg/dl, que las expone a tener una pancreatitis.
- Solo el 44.1% de los adultos tienen una concentración normal de colesterol y triglicéridos

CLASIFICACIÓN

PRIMARIAS

Conocidas también como familiares, que obedecen a trastornos en los genes tanto de las enzimas como de los receptores que intervienen en el metabolismo de las lipoproteínas.

- Hipercolesterolemia pura (fenotipo IIa): aumento del colesterol total (CT) y c-LDL.
 - Homocigota: incidencia de 1 caso por cada millón de habitantes. Se caracteriza por concentraciones plasmáticas de colesterol total de 600 a 1000 mg/dl desde el nacimiento.
 - Heterocigota: presente desde el nacimiento en al menos el 50% de la familia puede ser afectada. Los niveles de CT >300 mg/dl y LDL >250 mg/dl.
- Dislipidemia mixta (fenotipo IIb): aumento de los niveles plasmáticos del colesterol total y triglicéridos.
 - Dislipidemia familiar combinada: se cree que es una enfermedad oligogénica con patrón hereditario complejo que incluye varios genes modificadores, secundarios a mutaciones en los cromosomas 11, 16 y 1. Se caracteriza por sobreproducción de ApoB100, LDL y triglicéridos elevados (en la segunda década o al empezar la tercera década de la vida), no hay xantomas.
 - Disbetalipoproteinemia familiar o hiperlipoproteinemia tipo III o beta ancha: se transmite de forma autosómica recesiva incompleta con baja penetración. Es rara su manifestación en niños y mujeres antes de la menopausia. Se presenta con elevación del CT y TG >350 mg/dl. Pueden

presentar xantomas tuberosos y eruptivos en codos, rodillas y glúteos. La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte.

SECUNDARIAS.

Algunas enfermedades pueden incrementar los niveles de lípidos a pesar de una dieta normal, malos hábitos alimenticios y la falta de ejercicio pueden provocar alteraciones en los niveles plasmáticos de los lípidos. Representando una dislipidemia secundaria más el 40% de todas las dislipidemias.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

- Hipertrigliceridemia grave: TG >500 mg/100 ml, acompañado de un aumento moderado del valor de CT y valores bajos de HDL, sin elevación notoria de LDL. Es el resultado de la lipólisis de la TG, alterada en las lipoproteínas por acción de la enzima LPL
- Hipercolesterolemia (LDL-C elevado): factor ambiental importante que reduce la actividad del receptor LDL en una dieta rica en grasas saturadas. LDL-C >190mg/100ml
- Hiperlipidemia mixta (TG-LDL-C elevado): TG en ayuno >150mg/100 ml evidencia de lipoproteínas con colesterol elevadas, LDL-C >130mg/100 ml o HDL-C >160mg/100ml. Se acompaña de un riesgo alto de ASCVD por lo que los pacientes deben tener una valoración cuidadosa y tratamiento para reducir el riesgo.
- HDL-C bajo: factor predictivo independiente a riesgo cardiovascular ya que es un biomarcador para la evaluación del riesgo y al elevar la concentración de HDL para reducir el riesgo cardiovascular

FISIOPATOLOGÍA

Los lípidos de la dieta, principalmente los TG y en menor proporción el colesterol y otros, son digeridos en el tractogastrointestinal por acción de enzimas como las lipasas, con la ayuda de las sales biliares y absorbidos por la mucosa del intestino delgado.

Las lipoproteínas, son proteínas que se encargan del transporte de los ácidos grasos, partículas de colesterol y triglicéridos y se nombran de acuerdo a su densidad en baja densidad (LDL), muy baja densidad (VLDL), alta densidad (HDL) y densidad intermedia (IDL), son responsables de transportar en la sangre los TG de origen exógeno o dietético.

El aumento en sangre de las LDL, los quilomicrones y las VLDL, elevan las concentraciones circulantes de TG después de las comidas grasas (hipertrigliceridemia posprandial) o en ayuno. Los TG de los quilomicrones y de las VLDL son degradados en los tejidos por una enzima que se encuentra adosada a la superficie interna de los vasos sanguíneos o endotelio: la lipasa de lipoproteína (LLP), convierte estas partículas en remanentes o residuales. La apoproteína CII de las VLDL y los quilomicrones activan la LLP. El aumento de las LDL en sangre provoca aumento del colesterol.

Las HDL intervienen en el transporte inverso del colesterol desde los tejidos y paredes arteriales hasta el hígado, donde se excretan por la bilis al intestino. Cuando hay retraso del aclaramiento de las VLDL, la permanencia prolongada de estas partículas en el plasma favorece el intercambio, lo que tiene varias consecuencias adversas: las LDL se enriquecen en TG, lo que las convierte en un buen sustrato para la lipasa hepática (LH), que hidroliza los TG, y forma LDL densas y pequeñas; estas LDL penetran con facilidad en la pared arterial y son muy susceptibles a la oxidación; las HDL pierden colesterol y adquieren TG, y son hidrolizadas por la LH, y las VLDL enriquecidas en colesterol por este aumento del intercambio lipídico también son aterogénicas, ya que no se captan por los receptores hepáticos y sí por los macrófagos de la pared arterial. Estas alteraciones justifican la aterogenicidad de la hipertrigliceridemia (es decir, su influencia sobre la aterosclerosis).

Las VLDL se forman en el hígado y participan en la exportación del exceso de TG derivado de los ácidos grasos (AG) plasmáticos y de los residuos de los quilomicrones. La síntesis de

estas partículas se incrementa cuando aumentan los AG en el hígado, como resultado de una dieta rica en grasas, o en situaciones como la obesidad o la DM2 en que se liberan grandes cantidades de AG a la circulación. La síntesis endógena de colesterol se encuentra mediada por la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa)

TRATAMIENTO

HIPERTRIGLICERIDEMIA

ESTILO DE VIDA Y FACTORES MODIFICABLES

En enfermos con HTG grave, la modificación del estilo de vida puede acompañarse de una reducción significativa de los TG plasmáticos. A los pacientes que consumen alcohol se les debe alentar para que reduzcan o, de preferencia, eliminen el consumo. Aquellos con HTG grave se benefician muchas veces de una consulta formal con el nutriólogo que esté bien familiarizado con la asesoría para el control de TG elevados. La ingestión dietética de grasa debe restringirse para atenuar la formación de quilomicrones en el intestino. Debe desalentarse la ingestión excesiva de carbohidratos simples porque la insulina favorece la producción de TG en el hígado. El ejercicio aeróbico, o incluso el aumento de la actividad física regular, puede tener un efecto positivo para reducir la concentración de TG y debe promoverse con insistencia. En caso de sobrepeso, la pérdida de peso ayuda a disminuir los valores de TG. En casos extremos, la cirugía bariátrica no solo produce una pérdida de peso efectiva, sino también un descenso sustancial de los TG plasmáticos. Muchos pacientes con diabetes tienen HTG, y un mejor control de la diabetes puede derivar en el descenso de los TG.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

A pesar de las intervenciones en el estilo de vida, muchos pacientes con HTG grave requieren tratamiento farmacológico (cuadro 407-4). Los que tienen valores en ayuno persistentes de TG > 500 mg/100 mL a pesar de un estilo de vida activo son aptos para el tratamiento farmacológico. Las dos clases principales de fármacos usados en estos pacientes son los fibratos y los ácidos grasos omega 3 (aceites de pescado). Además, las estatinas

pueden reducir los valores de TG plasmáticos y también reducen el riesgo de ASCVD; deben usarse en pacientes con HTG grave que tienen un riesgo elevado de ASCVD.

Fibratos

Los derivados del ácido fibríco, o fibratos, son agonistas de PPAR α , un receptor nuclear participante en la regulación del metabolismo lipídico. Los fibratos estimulan la actividad de la LPL (lo que intensifica la hidrólisis d TG), reduce la síntesis de apoC-III (lo cual aumenta la eliminación de remanentes de lipoproteína), favorece la β -oxidación de ácidos grasos y puede reducir la producción de TG de VLDL. Los fibratos disminuyen la concentración de TG en casi 30% en individuos con HTG grave y se emplean a menudo como tratamiento de primera línea. En ocasiones producen un aumento discreto del LDL-C. Por lo general son bien tolerados, aunque pueden causar miopatía, en especial cuando se combinan con estatinas, pueden incrementar la creatinina y se relacionan con mayor litiasis biliar. Los fibratos pueden potenciar el efecto de la warfarina y ciertos hipoglucemiantes orales.

Ácidos grasos omega 3 (aceites de pescado)

Los ácidos grasos omega 3, o ácidos grasos omega 3 poliinsaturados (n-3 PUFA, n-3 polyunsaturated fatty acids), muchas veces conocidos como aceites de pescado, están presentes en altas concentraciones en el pescado y la semilla de linaza. Los n-3 PUFA empleados para el tratamiento de HTG son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Los n-3 PUFA se han concentrado en cápsulas y en dosis de 3 a 4 g/día son efectivos para reducir los valores de TG en ayuno en casi 30%. Los aceites de pescado pueden incrementar la concentración plasmática de LDL-C en algunos pacientes. El etilo de icosapento es un producto que solo contiene EPA y está demostrado que reduce los fenómenos cardiovasculares en pacientes con HTG. En general, los aceites de pescado son bien tolerados y su principal efecto colateral es la dispepsia. Parecen seguros, al menos en dosis hasta de 3 a 4 g, aunque pueden relacionarse con prolongación del tiempo de sangría. Los aceites de pescado pueden ser la primera línea terapéutica para la HTG grave o pueden utilizarse en combinación con fibratos.

Silenciamiento de APOC3

La apoC-III inhibe a la LPL y la captación de TRL, y las variantes genéticas en el gen APOC3 reducen los valores de TG y el riesgo de ASCVD. El volanesorsén es un oligonucleótido no codificante para el mRNA de APOC3 en el hígado; produce un descenso significativo de los valores plasmáticos de apoC-III y TG, y está aprobado en Europa para pacientes con FCS. Se ha vinculado con trombocitopenia grave. Existen estrategias terapéuticas adicionales en desarrollo dirigidas a APOC3 y otros blancos a fin de reducir los TG.

HIPERCOLESTEROLEMIA

ESTILO DE VIDA Y FACTORES MODIFICABLES

En pacientes con LDL-C elevado, las modificaciones en el estilo de vida pueden ser efectivas, pero a menudo lo son menos que en la HTG. Estos pacientes deben recibir asesoría dietética para reducir el contenido de grasas saturadas y trans en la dieta. Los sujetos obesos deben esforzarse por perder peso. El ejercicio aeróbico regular tiene un efecto pequeño en el descenso del LDL-C, aunque tiene beneficios cardiovasculares independientes de la reducción de LDL-C. Los pacientes con hipotiroidismo deben mantener un control óptimo. Por último, ciertos fármacos pueden elevar la concentración de LDL-C .

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La decisión de usar farmacoterapia reductora de LDL (cuadro 407–4), en la que las estatinas son la primera línea, depende de la presencia de ASCVD o, en su ausencia, del valor de LDL-C y el grado de riesgo cardiovascular.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa, una enzima clave en la biosíntesis del colesterol. Al inhibir la síntesis del colesterol en el hígado, las estatinas producen un aumento contrarregulador de la expresión del receptor de LDL y así aceleran la eliminación de la LDL circulante, lo que resulta en una reducción del LDL-C plasmático dependiente de la dosis. La magnitud del descenso de LDL-C con la administración de estatina (30% a 55%) varía según sean el fármaco específico y el individuo, pero una vez que un paciente toma

una estatina, la duplicación de esta produce una reducción adicional aproximada de 6% en la concentración plasmática de LDL-C. Un extenso conjunto de estudios clínicos con asignación al azar ya estableció con claridad que el tratamiento con estatina reduce de manera significativa los fenómenos cardiovasculares mayores (y en algunos casos la mortalidad total), tanto en la prevención primaria como en la secundaria. Las siete estatinas disponibles por ahora difieren en su potencia reductora de LDL-C. Las recomendaciones actuales son prescribir una estatina de alta intensidad en pacientes con ASCVD o considerados con alto riesgo de ASCVD. Las estatinas también reducen los TG plasmáticos en forma dependiente de la dosis, lo cual es más o menos proporcional a su efecto reductor de LDL-C.

El efecto colateral más importante de estos fármacos es el dolor muscular, o mialgia, que ocurre en 3% a 5% de los pacientes, algunos de los cuales son incapaces de tolerar cualquier estatina. Existe la posibilidad de miopatía grave (acompañada de un incremento de la creatina cinasa [CK, creatine kinase] plasmática) e incluso de rabdomiólisis por el tratamiento con estatinas. El riesgo de mialgia o miopatía por estatina aumenta con la edad avanzada, fragilidad, insuficiencia renal y coadministración de fármacos que interfieren con el metabolismo de estatinas, como la eritromicina y antibióticos relacionados, antimicóticos, inmunodepresores y derivados del ácido fibríco (en particular el gemfibrozilo). En caso de síntomas musculares puede medirse la concentración plasmática de CK para distinguir entre la miopatía y la mialgia.

Las estatinas pueden producir aumento de las transaminasas hepáticas (alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]), aunque casi siempre es leve y transitorio, y no requiere interrupción del fármaco.

Inhibidor de la absorción de colesterol

El colesterol dentro de la luz del intestino delgado proviene de la dieta (alrededor de 33%) y la bilis (casi 66%) y se absorbe de manera activa en el enterocito mediante un proceso que implica la proteína NPC1L1. La ezetimiba es un inhibidor de la absorción de colesterol que se une de manera directa con NPC1L1 y la inhibe, lo que bloquea la absorción intestinal de colesterol. La ezetimiba (10 mg tomados una vez al día) suprime la absorción del colesterol casi en 60%, lo que produce un decremento del suministro de esteroides

dietéticos al hígado y un aumento compensatorio de la expresión hepática del receptor de LDL. La reducción media del LDL-C plasmático con ezetimiba (10 mg) es del 18% y el efecto es aditivo cuando se usa combinado con una estatina. Los efectos en los valores de TG y HDL-C son insignificantes. La ezetimiba agregada a una estatina produce una disminución notoria de los fenómenos cardiovasculares mayores, en comparación con la estatina sola. En general, se considera la opción de segunda línea como adición a una estatina para lograr un descenso adicional del LDL-C. La ezetimiba es muy segura y bien tolerada. Cuando se usa combinada con una estatina se recomienda vigilar las transaminasas hepáticas. Las únicas funciones de la ezetimiba en monoterapia son los casos con intolerancia a las estatinas y en algunos pacientes con sitosterolemia.

Inhibidores de PCSK9

La PCSK9 circulante marca al receptor de LDL para su degradación lisosómica, lo que aminora su reciclaje y abundancia en la superficie de los hepatocitos. La pérdida genética de la función de PCSK9 deriva en menores concentraciones de LDL-C y protección contra la CAD. Los anticuerpos contra PCSK9 lo captan e inducen un aumento funcional del número de receptores de LDL disponibles para eliminar LDL de la sangre. Son muy efectivos para reducir el LDL-C, con un descenso aproximado de 60% del LDL-C. También reducen un poco los valores plasmáticos Lp(a). Ambos anticuerpos contra PCSK9 producen un decremento significativo de los fenómenos cardiovasculares cuando se agregan a una estatina en pacientes con CAD coexistente. Estos anticuerpos se administran por vía subcutánea cada dos semanas. En general, son bien tolerados y su principal efecto colateral es la reacción en el sitio de inyección. Casi siempre están indicados como tratamiento de segunda (agregados a una estatina) o tercera líneas (añadidos a estatina más ezetimiba) en pacientes con FH o ASCVD en los que el LDL-C no desciende hasta cifras aceptables con una estatina (con o sin ezetimiba). Una estrategia alternativa para silenciar PCSK9, el inclisiran, es una molécula de siRNA terapéutica que actúa en el mRNA de PCSK9 en el hígado. En contraste con los anticuerpos, se administra por vía subcutánea cada seis meses. Es efectivo para reducir el LDL-C en casi 60% y parece bien tolerado y seguro; hay un estudio de resultados cardiovasculares en proceso.

Inhibidor de la ATP citrato liasa

El ácido bempedoico es el primer inhibidor competitivo de la ATP citrato liasa (ACL), que actúa en el citrato proveniente de las mitocondrias para generar acetil-CoA, que luego se usa para la síntesis de colesterol. Por lo tanto, reduce la síntesis de colesterol por un mecanismo diferente al de las estatinas, lo que al final incrementa los receptores de LDL hepáticos. En estudios de fase 3, 180 mg de ácido bempedoico al día redujeron el LDL-C en un 18% cuando se agregaron a una estatina y en un 23% como monoterapia. Se halla en proceso un estudio de resultados cardiovasculares. El ácido bempedoico es un profármaco que requiere activación mediante la acil-CoA de cadena muy larga sintetasa I (ASCVLI, very-long-chain acyl-CoA synthetase-I), que no se expresa en el músculo esquelético, lo que podría explicar por qué tiene menor relación con mialgias que las estatinas; en realidad, se demostró que es bien tolerado en pacientes con intolerancia a la estatina. Está disponible en una combinación en dosis fijas con ezetimiba y redujo el LDL-C en casi 36% en pacientes intolerantes a la estatina. Puede usarse en combinación con estatinas, pero no con simvastatina en dosis > 20 mg. El ácido bempedoico se relaciona con aumento de la concentración de ácido úrico y mayor incidencia de gota; también se acompaña de mayor incidencia de rotura tendinosa en estudios de fase 3. A diferencia de las estatinas, no se relacionó con una mayor incidencia de diabetes.

Captadores de ácidos biliares (resinas)

Los captadores de ácido biliar (BAS, bile acid sequestrants) se unen con los ácidos biliares en el intestino y favorecen su excreción en lugar de su reabsorción en el íleon. Para mantener la magnitud de la reserva de ácido biliar, el hígado desvía el colesterol a la síntesis de ácidos biliares. El menor contenido intracelular hepático de colesterol da lugar a un aumento de los receptores de LDL e intensifica la eliminación de LDL del plasma. Los BAS, incluidos colestiramina, colestipol y colesevelam (cuadro 407-4), reducen sobre todo el LDL-C plasmático, pero pueden aumentar los TG plasmáticos. Por lo tanto, en general los pacientes con HTG no deben recibir resinas de unión con ácidos biliares. La colestiramina y el colestipol son resinas insolubles que deben suspenderse en líquidos. El colesevelam está disponible en tabletas, pero casi siempre se requieren hasta seis o siete tabletas al día para lograr un descenso efectivo del LDL-C. Los BAS son efectivos en combinación con estatinas y ezetimiba. Los efectos colaterales de las resinas se limitan al tubo digestivo e incluyen

distensión y estreñimiento. Puesto que los BAS no tienen absorción sistémica, son muy seguros y son los fármacos reductores de colesterol de elección en niños y mujeres embarazadas, en lactancia o que intentan concebir. Sin embargo, en otras circunstancias son fármacos de cuarta o quinta líneas para la reducción del LDL-C.

Aféresis de LDL

Los pacientes con hipercolesterolemia grave que no pueden reducir su LDL-C a valores aceptables a pesar de la farmacoterapia combinada bien tolerada son elegibles para la aféresis de LDL. En este proceso, el plasma del paciente se pasa por una columna que extrae de manera selectiva la LDL y el plasma reducido en LDL se regresa al paciente. La aféresis de LDL está indicada en personas que reciben la farmacoterapia combinada máxima tolerada (incluido un inhibidor de PCSK9) que tienen CHD y un valor plasmático de LDL-C > 200 mg/100 mL, o que no tienen CHD, pero con LDL-C plasmático > 300 mg/100 mL; la aféresis de LDL puede considerarse en pacientes de alto riesgo que tienen un valor de LDL-C > 160 mg/100 mL con el tratamiento máximo.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

DEFINICIÓN

Clínicamente se puede definir a la hipertensión como el nivel de presión arterial en la cual el tratamiento que se emprenda disminuye las cifras de morbilidad y mortalidad por presión arterial. En términos generales, los criterios clínicos actuales para definir la hipertensión se basan en el promedio de dos o más “lecturas” de presión arterial durante dos o más visitas extrahospitalarias. Una clasificación reciente recomienda definir la hipertensión como la presión arterial sistólica ≥ 130 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 80 mm Hg (cuadro 277–1). En cambio, las guías anteriores definían la hipertensión como una presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o diastólica ≥ 90 mm Hg. En comparación con la definición anterior y con base en la nueva definición, la prevalencia de hipertensión entre los adultos estadounidenses es mucho mayor (46% en comparación con 32%). En niños y adolescentes, la hipertensión casi siempre se define como una presión arterial sistólica o diastólica consistente $> 95^{\circ}$ percentil para su edad, sexo y talla. Las presiones sanguíneas entre los percentiles 90° y 95° se consideran prehipertensas y son indicación para cambios en el estilo de vida.

CATEGORÍA DE LA BP	SISTÓLICA (mm Hg)		DIASTÓLICA (mm Hg)
Normal	< 120	y	< 80
Elevada	120–129	y	< 80
Hipertensión			
Etapas 1	130–139	o	80–89
Etapas 2	≥ 140	o	≥ 90

EPIDEMIOLOGÍA

Factores como la presión arterial, el incremento de esta relacionado con la edad y la prevalencia de hipertensión, varían con el país y la subpoblación del mismo. La hipertensión está presente en todas las poblaciones, salvo en un pequeño número de sujetos que viven en sociedades aisladas. En sociedades industrializadas, la presión arterial aumenta en forma lenta y sostenida en las primeras dos décadas de la vida. En niños y adolescentes acompaña

al crecimiento y la maduración. La presión arterial aumenta en forma gradual con el transcurso del tiempo en niños, adolescentes y adultos jóvenes. En Estados Unidos, la presión arterial sistólica promedio es mayor en varones que en mujeres al inicio de la edad adulta, aunque en sujetos de mayor edad el ritmo de incremento de la presión arterial relacionado con el envejecimiento es mayor en mujeres. La presión diastólica también aumenta en forma progresiva hasta que la persona tiene cerca de 55 años, límite a partir del cual tiende a disminuir. La consecuencia es que se ensancha la presión diferencial o del pulso (diferencia entre la presión arterial sistólica y la diastólica) después de los 60 años.

La prevalencia de hipertensión es de 33.5% en sujetos de raza negra sin ascendencia latinoamericana, de 28.9% en caucásicos sin ascendencia latinoamericana y de 20.7% en estadounidenses de origen latinoamericano. En sujetos ≥ 60 años, la prevalencia es de 65.4%. Datos recientes sugieren que en Estados Unidos la prevalencia de hipertensión se está incrementando, tal vez como consecuencia de la mayor frecuencia de obesidad en ese país. La prevalencia de hipertensión y las tasas de mortalidad por accidente cerebrovascular (apoplejía) son mayores en la zona sureste de Estados Unidos que en otras regiones. En los estadounidenses de raza negra, el incremento de la presión arterial surge en fecha más temprana, suele ser más intenso y causa tasas más altas de mortalidad y morbilidad por apoplejía, hipertrofia del ventrículo izquierdo (LV, left ventricle), CHF y nefropatía terminal (ESRD, end-stage renal disease), que en estadounidenses caucásicos.

FISIOPATOLOGÍA

Los dos factores determinantes de la presión mencionada son el gasto cardiaco y la resistencia periférica. El gasto cardiaco depende del volumen sistólico y la frecuencia cardiaca; el volumen sistólico depende de la contractilidad del miocardio y de la magnitud del compartimiento vascular. La resistencia periférica está determinada por los cambios funcionales y anatómicos en las arterias de fino calibre (diámetro interior, 100 a 400 μm) y arteriolas.

Factores determinantes de la presión arterial.



Los riñones son tanto blanco como causa de la hipertensión. La enfermedad renal primaria es la causa más frecuente de hipertensión secundaria. Los mecanismos de hipertensión de origen renal incluyen disminución de la capacidad para excretar sodio, secreción excesiva de renina en relación con el estado del volumen e hiperactividad del sistema nervioso simpático. El sodio es un ion predominantemente extracelular y un determinante primario del volumen extracelular. Cuando el consumo de NaCl rebasa la capacidad de los riñones para excretar sodio, al comienzo se expande el volumen intravascular y aumenta el gasto cardíaco. Sin embargo, muchos lechos vasculares tienen la capacidad de autorregular su flujo sanguíneo, y si es necesario conservar de manera constante dicho flujo, incluso si aumenta la presión arterial, deberá incrementar la resistencia dentro de ese lecho, con base en la ecuación siguiente:

$$\text{Flujo sanguíneo} = \frac{\text{presión a través del lecho vascular}}{\text{resistencia vascular}}$$

El incremento inicial de la presión arterial en respuesta a la expansión del volumen vascular pudiera provenir del aumento del gasto cardíaco; sin embargo, con el paso del tiempo aumenta la resistencia periférica, y el gasto cardíaco se revierte y orienta a lo normal. No hay certeza de que dicha sucesión teórica de fenómenos suceda en la patogenia de la hipertensión. Un dato claro es que el NaCl activará diversos mecanismos nerviosos, endocrinos/paracrinos y vasculares, y todos ellos tienen la capacidad de incrementar la presión arterial.

El efecto del sodio en la presión arterial proviene del hecho de que dicho ion está combinado con cloruro, en tanto que las sales de sodio sin cloruro ejercen mínimo o nulo efecto en la presión arterial. Conforme aumenta la presión arterial en respuesta al consumo

de grandes cantidades de NaCl, se incrementa la excreción del sodio por orina y se conserva el equilibrio de sodio a expensas de un incremento de la presión arterial. El mecanismo de dicho fenómeno de “presión arterial-natriuresis” pudiera comprender un incremento sutil de la filtración glomerular, disminución de la capacidad de absorción de los túbulos renales y posiblemente elementos hormonales como el factor natriurético auricular. En personas con menor capacidad de excretar sodio, se necesitan incrementos mayores de la presión arterial para lograr la natriuresis y el equilibrio de dicho ion.

La hipertensión que depende del NaCl puede ser consecuencia de la menor capacidad del riñón para excretar sodio, por una nefropatía intrínseca o por la mayor producción de una hormona que retenga sodio (mineralocorticoide) que resulta en una mayor resorción de dicho ion en los túbulos renales. La resorción del sodio por dichas estructuras también puede aumentar cuando se intensifica la actividad nerviosa al riñón. En cada una de las situaciones anteriores puede ser necesaria una presión arterial mayor para alcanzar el equilibrio de sodio. En cambio, los trastornos con pérdida de sodio se acompañan de cifras más bajas en la presión arterial. La ESRD es un ejemplo extremo de hipertensión que depende del volumen. En casi 80% de tales pacientes es posible controlar el volumen vascular y la hipertensión, con diálisis adecuada; en otro 20%, el mecanismo de la hipertensión proviene de una mayor actividad del sistema de renina-angiotensina, y es posible que reaccione y mejore con el antagonismo farmacológico de dicho sistema.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Los reflejos adrenérgicos modulan la presión arterial a breve plazo y la función adrenérgica, concertadamente con factores hormonales y volumétricos, y contribuyen a la regulación a largo plazo de la presión arterial. La noradrenalina, adrenalina y dopamina intervienen en forma importante en la regulación cardiovascular tónica y fásica.

Las actividades de los receptores adrenérgicos son mediadas por proteínas reguladoras de la unión con el nucleótido guanosina (proteínas G) y por concentraciones intracelulares del segundo mensajero en etapas siguientes. Además de la afinidad y el número de receptores, la reactividad fisiológica a las catecolaminas puede ser modificada por la eficiencia del acoplamiento receptor/efector en un sitio “distal” respecto a la unión con el receptor. Los sitios de los receptores son relativamente específicos, para la sustancia transmisora y para

la respuesta que la ocupación del sitio receptor desencadena. Con base en sus características fisiológicas y farmacológicas se ha dividido a los receptores adrenérgicos en dos tipos principales: α y β .

Los receptores α_1 están situados en las células postsinápticas en el músculo liso y desencadenan vasoconstricción. Los receptores α_2 están en las membranas presinápticas de terminaciones de nervios posganglionares que sintetizan noradrenalina. Los receptores α_2 , cuando son activados por las catecolaminas, actúan como controladores de retroalimentación negativa, que inhibe la mayor liberación de noradrenalina. En los riñones, la activación de los receptores adrenérgicos α_1 intensifica la reabsorción de sodio en los túbulos renales. Clases diferentes de antihipertensivos inhiben los receptores α_1 o actúan como agonistas de los receptores α_2 y aminoran las señales simpáticas sistémicas de salida. La activación de los receptores β_1 del miocardio estimula la frecuencia y la potencia de las contracciones del corazón y, como consecuencia, aumenta el gasto cardíaco. La activación del receptor β_1 también estimula la liberación de renina por el riñón. Otra clase de antihipertensivos actúan al inhibir los receptores β_1 . La activación de los receptores β_2 por adrenalina relaja el músculo liso de los vasos y los dilata.

SISTEMA DE RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Este sistema contribuye a regular la presión arterial principalmente por medio de las propiedades vasoconstrictoras de la angiotensina II y las propiedades de retención de sodio de la aldosterona. La renina es una aspartilo proteasa sintetizada en la forma de una proenzima inactiva, la prorenina. Gran parte de la renina en la circulación es sintetizada en las arteriolas renales aferentes. La prorenina puede ser secretada en forma directa a la circulación o ser activada dentro de las células secretoras y liberada en la forma de renina activa. Se han identificado tres estímulos primarios de la secreción de renina: 1) menor transporte de NaCl en la región distal de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, que está en relación directa con la arteriola aferente correspondiente (mácula densa); 2) disminución de la presión o el estiramiento dentro de la arteriola renal aferente (mecanismo barorreceptor), y 3) estimulación de tipo simpático de las células reninógenas a través de receptores β_1 adrenérgicos.

La renina activa, una vez liberada en la circulación, desdobra un sustrato, el angiotensinógeno, para formar un decapeptido inactivo, la angiotensina I. Una enzima convertidora que se encuentra en la circulación pulmonar (aunque no en forma exclusiva) convierte la angiotensina I en el octapéptido activo, angiotensina II, al liberar el péptido histidil-leucina en la terminación carboxilo. La misma enzima convertidora separa (y en consecuencia, inactiva) otros péptidos que incluyen la bradicinina, un vasodilatador. La angiotensina II, al actuar predominantemente en los receptores de angiotensina II de tipo I (AT1R) en las membranas celulares, termina por ser una potente sustancia presora y es el principal factor para la secreción de aldosterona por parte de la zona glomerular de las suprarrenales. Al participar en varias cascadas de transducción de señal, se cree que el AT1R media la mayoría de las funciones de la angiotensina II, lo que resulta en hipertensión, remodelación cardiovascular y daño orgánico. El receptor de tipo 2 de angiotensina II (AT2R) ejerce efectos funcionales contrarios a los del receptor AT1R. El receptor AT2R induce vasodilatación, excreción de sodio e inhibición de la proliferación celular y la de la matriz. El receptor AT2R incrementa la remodelación vascular al estimular la apoptosis de células de músculo liso y contribuye a la regulación de la filtración glomerular. El bloqueo del receptor AT1R induce incremento de la actividad del receptor AT2R.

La angiotensina II es el factor primario que regula la síntesis y la secreción de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal. La síntesis de dicha hormona también depende del potasio y su secreción puede disminuir en sujetos que han perdido potasio. Los incrementos agudos de las concentraciones de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, adrenocorticotropic hormone) también hacen que aumente la secreción de aldosterona, pero ACTH no constituye un factor con tropismo importante para la regulación de dicha hormona a largo plazo.

La aldosterona es un mineralocorticoide potente que incrementa la reabsorción de sodio por parte de los conductos de sodio del epitelio (ENaC, epithelial sodium channels) sensibles a amilorida en la superficie apical de las células principales del conducto colector de la corteza renal (cap. 309). La neutralidad eléctrica se conserva mediante el intercambio de iones de potasio e hidrógeno por sodio. En consecuencia, la mayor secreción de aldosterona puede resultar en hipopotasemia y alcalosis. El cortisol también se une al receptor mineralocorticoide, pero normalmente actúa como un mineralocorticoide menos

potente que la aldosterona, porque es convertido en cortisona por acción de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2. La cortisona no muestra afinidad por el receptor de mineralocorticoides. Un ejemplo importante de hipertensión mediada por mineralocorticoides es el aldosteronismo primario; en él, la síntesis y liberación de aldosterona por las suprarrenales no depende del sistema renina-angiotensina y la expansión volumétrica resultante suprime la liberación de renina.

MECANISMOS VASCULARES

El radio vascular y la distensibilidad por la resistencia de las arterias también constituyen factores determinantes de la presión arterial. La resistencia al flujo varía en sentido inverso a la cuarta potencia del radio y, como consecuencia, disminuciones pequeñas en el diámetro interior incrementan significativamente la resistencia de la arteria. En los pacientes hipertensos, los cambios estructurales, mecánicos o funcionales pueden reducir el diámetro de la luz de las arterias pequeñas y arteriolas. El término remodelación denota las alteraciones geométricas en la pared del vaso, sin cambios en el volumen interior. La remodelación por hipertrofia (aumento del tamaño de las células y del depósito de matriz intercelular) o eutrofia hace que disminuya el calibre interior del vaso y con ello contribuye a una mayor resistencia periférica. También contribuyen al remodelamiento factores como apoptosis, inflamación mínima y fibrosis vascular. El diámetro interior también guarda relación con la elasticidad del vaso. Los vasos con gran elasticidad dan cabida a un volumen mayor, con un cambio relativamente pequeño en su presión, en tanto que el sistema vascular semirrígido puede hacer que cualquier incremento del volumen, por mínimo que sea, induzca un incremento relativamente grande de la presión arterial.

TRATAMIENTO

NO FARMACOLÓGICO

MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA

Los estilos de vida que influyen positivamente en la presión arterial tienen trascendencia en la prevención y el tratamiento de la hipertensión. Se recomienda modificar el estilo de vida

para mejorar la salud en prehipertensos y como complemento de la farmacoterapia en pacientes hipertensos. Tales intervenciones deben orientarse a superar el riesgo global de enfermedad cardiovascular. La trascendencia que tienen las intervenciones o modificaciones del estilo de vida en la presión arterial es más notable en personas hipertensas, pero en investigaciones a corto plazo se ha demostrado que la pérdida de peso y la disminución del consumo de NaCl en los alimentos evitan la aparición de hipertensión. En hipertensos, incluso si con las intervenciones no se disminuye en grado suficiente la presión arterial como para evitar la farmacoterapia, puede ser menor el número de fármacos o dosis necesarias para el control de la presión arterial.

Disminución de peso	Alcanzar y conservar BMI < 25 kg/m ²
Disminución de sal de mesa en los alimentos	< 6 g de NaCl/día
Adaptar el plan dietético de tipo DASH	Dieta con abundantes frutas, verduras y productos lácteos con poca grasa y un menor contenido de grasas saturadas y totales. La dieta también es rica en potasio, calcio y magnesio .
Moderación del consumo de bebidas alcohólicas	Para sujetos que consumen alcohol es importante que ingieran ≤ 2 copas/día en varones y ≤ 1 copa/día en mujeres
Actividad física	Actividad aeróbica regular como la marcha acelerada y constante durante 30 minutos/día

El consumo de tres o más copas de bebidas alcohólicas al día (una copa corriente contiene en promedio 14 g de etanol) se acompaña de mayores presiones arteriales, y la disminución del consumo de dichas bebidas se vincula con reducción de la presión arterial. Los datos de la investigación Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) demostraron convincentemente que el consumo de una dieta con abundantes frutas, verduras y productos lácteos con poca grasa durante un lapso de ocho semanas disminuyó la presión arterial de sujetos con tensiones en la franja alta de lo normal o con hipertensión leve.

La disminución del consumo diario de NaCl a < 6 g (100 meq) intensificó el efecto de la dieta en la presión arterial. Las frutas y las verduras son fuentes de abundante potasio, magnesio y fibra vegetal, y los productos lácteos constituyen una fuente importante de calcio.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

DIURÉTICOS

Las dosis pequeñas de diuréticos tiazídicos suelen utilizarse solos o en combinación con otros antihipertensivos. Las tiazidas inhiben la bomba de sodio/cloruro en la porción distal del túbulo contorneado y con ello intensifican la excreción de sodio. A largo plazo también actúan como vasodilatadores. Son fármacos inocuos, eficaces, de bajo costo y disminuyen la frecuencia de problemas clínicos agudos. Generan efectos hipotensores adicionales cuando se combinan con β -bloqueadores, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors) o antagonistas del receptor de angiotensina (ARB, angiotensin receptor blockers). A diferencia de ello, es menos eficaz la adición de un diurético a un bloqueador de conductos de calcio. Las dosis usuales de hidroclorotiazida varían de 6.25 a 50 mg/día. Ante la mayor incidencia de efectos metabólicos adversos (hipopotasemia, resistencia a la insulina y mayor nivel de colesterol), por lo regular no se recomiendan dosis mayores. La clortalidona es un diurético con estructura similar a la de la hidroclorotiazida, y a semejanza de esta última, bloquea el cotransporte de sodio y cloruro en la porción inicial del túbulo distal. Sin embargo, la clortalidona tiene una semivida más larga (40 a 60 h, en comparación con 9 a 15 h) y una potencia antihipertensora cerca de 1.5 a 2.0 veces de la hidroclorotiazida. Con la clortalidona también es mayor la pérdida de potasio. La amilorida y el triamtereno, dos diuréticos ahorradores de potasio actúan al inhibir los conductos de sodio epiteliales en la zona distal de la nefrona. Ambos fármacos son antihipertensivos débiles, pero pueden utilizarse en combinación con una tiazida

para proteger de la hipopotasemia. El sitio principal en que actúan los diuréticos con acción en asa de Henle es el cotransportador de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la porción ascendente gruesa del asa mencionada. Los diuréticos con acción en dicha asa por lo común se reservan para sujetos hipertensos con disminución de la filtración glomerular [que se refleja en cifras de creatinina sérica $> 220 \mu\text{mol/L}$ ($> 2.5 \text{ mg}/100 \text{ mL}$)], insuficiencia congestiva cardiaca o retención de sodio y edema de otras causas, como la administración de un vasodilatador potente como el minoxidilo.

ANTAGONISTAS DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

ALDOSTERONA

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina disminuyen la producción de angiotensina II, incrementan las concentraciones de bradicinina y aminoran la actividad del sistema nervioso simpático. Los bloqueadores de receptores de angiotensina generan el bloqueo selectivo de los receptores AT₁, y el efecto de la angiotensina II en los receptores AT₂ no bloqueados puede intensificar su acción hipotensora. Los dos tipos de fármacos son eficaces como antihipertensivos y pueden utilizarse solos o en combinación con diuréticos, antagonistas de calcio y antagonistas α .

Los ACEI y ARB mejoran la acción de la insulina y aplacan los efectos adversos de los diuréticos en el metabolismo de glucosa. La trascendencia global en la incidencia de diabetes es pequeña, en comparación con el amlodipino (un antagonista de calcio), pero se ha demostrado que el valsartán (un ARB) aminora el riesgo de que surja diabetes en sujetos hipertensos de alto riesgo. Las combinaciones de los dos tipos de fármacos son menos eficaces para disminuir la presión arterial, que lo que se observa cuando uno u otro tipo de fármacos se combinan con otros medicamentos. En sujetos con vasculopatía o con riesgo grande de diabetes, la combinación de los dos tipos de fármacos ha causado un número mayor de trastornos adversos (como muerte de origen cardiovascular, infarto del miocardio, apoplejía y hospitalización por insuficiencia cardíaca), sin aumento en los beneficios.

Las reacciones adversas de ACEI y ARB incluyen insuficiencia funcional renal a causa de dilatación de la arteriola eferente, en un órgano con una lesión estenótica de la arteria renal. Otros cuadros predisponentes que se añaden a la insuficiencia renal inducida por tales fármacos comprenden deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos.

En alrededor de 15% de los pacientes aparece tos seca y se detecta angioedema en < 1% de personas que reciben ACEI. Este último trastorno aparece más a menudo en individuos de origen asiático y más frecuentemente en estadounidenses de raza negra que en personas caucásicas. Otro efecto adverso ocasional de los ACEI y ARB es la hiperpotasemia por hipoaldosteronismo.

ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

La espironolactona es un antagonista no selectivo de aldosterona que puede utilizarse solo o en combinación con un diurético tiazídico. Puede ser particularmente eficaz en sujetos con hipertensión primaria hiporreninémica, hipertensión resistente al tratamiento y aldosteronismo primario. En personas con CHF, la espironolactona en dosis pequeñas aminora la tasa de mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca cuando se agrega al tratamiento corriente a base de ACEI, digoxina y diuréticos con acción en asa de Henle. La espironolactona se une a los receptores de progesterona y de andrógenos, razón por la cual sus efectos adversos pueden ser ginecomastia, impotencia y anormalidades menstruales. La eplerenona es un nuevo fármaco que no ocasiona dichos efectos, pues es un antagonista selectivo de aldosterona.

ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DE CALCIO

Los antagonistas de calcio disminuyen la resistencia vascular al bloquear el conducto L, lo cual aminora la concentración intracelular de calcio y también la vasoconstricción; se trata de un grupo heterogéneo de fármacos que incluye algunas de las tres clases siguientes: fenilquilaminas (verapamilo), benzotiazepinas (diltiazem) y 1,4-dihidropiridinas (productos similares al nifedipino). Solos o en combinación con otros fármacos (como ACEI, β -bloqueadores y bloqueadores α 1 adrenérgicos), los antagonistas de calcio disminuyen eficazmente la presión arterial; sin embargo, no se sabe si la adición de un diurético a un antagonista del calcio permite una disminución todavía mayor de la presión arterial. Los efectos adversos como hiperemia, cefalea y edema con la dihidropirina, dependen de su potencia como dilatadores arteriolares; el edema surge por un incremento en los gradientes de presión transcapilares y no por la retención neta de sodio y agua.

B-BLOQUEADORES

Los antagonistas del receptor β -adrenérgico disminuyen la presión arterial al aminorar el gasto cardiaco, por lentificación de la frecuencia cardiaca y disminución de la contractilidad. Otros mecanismos propuestos por los cuales los β -bloqueadores disminuyen la presión arterial incluyen un efecto en el SNC e inhibición de la liberación de renina. Los fármacos de esta categoría son particularmente eficaces en hipertensos con taquicardia y su potencia

hipotensora es intensificada si se administran junto con un diurético. En dosis pequeñas, algunos β -bloqueadores inhiben de manera selectiva los receptores β_1 cardiacos y ejercen menor influencia en los receptores β_2 en las células de músculo liso de bronquios y vasos; sin embargo, al parecer no existe diferencia en la potencia antihipertensiva de β -bloqueadores cardioselectivos y no selectivos. Los β -bloqueadores poseen actividad simpaticomimética intrínseca, de la cual no se sabe si constituye una ventaja o desventaja global en el tratamiento cardiológico. Los β -bloqueadores sin actividad simpaticomimética disminuyen la cifra de muerte súbita, mortalidad global e infarto recurrente del miocardio. En personas con CHF se ha demostrado que los β -bloqueadores disminuyen los riesgos de hospitalización y mortalidad. El carvedilol y el labetalol bloquean los receptores β y los receptores α adrenérgicos periféricos. Aún no se confirman las posibles ventajas del bloqueo β y α adrenérgico combinado para tratar la hipertensión. El nebivolol constituye otra clase de β -bloqueadores cardioselectivos que poseen además acciones vasodilatadoras, causadas por la intensificación de la actividad del óxido nítrico. No se sabe si tal facultad confiere mayor eficacia clínica.

BLOQUEADORES ALFA-ADRENÉRGICOS

Los antagonistas selectivos de receptores α -adrenérgicos a nivel posináptico disminuyen la presión arterial al aminorar la resistencia vascular periférica. Son antihipertensivos eficaces que se pueden utilizar solos o en combinación con otros fármacos. Sin embargo, en estudios hechos en hipertensos, el bloqueo α no disminuyó la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares ni brindó toda la protección necesaria contra CHF como lo hicieron otras clases de antihipertensivos. Los fármacos de esta categoría también son eficaces para tratar síntomas de la zona inferior de vías urinarias en varones con hipertrofia prostática. Los antagonistas de receptores α -adrenérgicos no selectivos se unen a los receptores postsinápticos y presinápticos, y se utilizan predominantemente para el tratamiento de sujetos con feocromocitoma.

SIMPATICOLÍTICOS

Los α_2 agonistas simpáticos con acción central disminuyen la resistencia periférica al inhibir la estimulación simpática centrífuga. Pueden ser particularmente útiles en sujetos con

neuropatía del sistema autónomo, que muestran amplias variaciones en la presión arterial por denervación de barorreceptores. Entre sus efectos molestos están somnolencia, xerostomía y, cuando se abandona su uso, hipertensión de rebote. Los simpaticolíticos periféricos disminuyen la resistencia periférica y la constricción venosa al agotar la noradrenalina en la terminación nerviosa. Pueden ser antihipertensivos eficaces, pero su utilidad es frenada por manifestaciones como la hipotensión ortostática, la disfunción sexual e innumerables interacciones medicamentosas. La hipertensión de rebote es otro problema que surge al interrumpir repentinamente el uso de fármacos con una semivida breve.

VASODILADORES DIRECTOS

Los compuestos de esta categoría disminuyen la resistencia periférica y de manera concomitante activan mecanismos que “defienden” la presión arterial, en particular el sistema nervioso simpático, el sistema de renina-angiotensina-aldosterona y la retención de sodio. Por lo común no se les considera fármacos de primera línea, pero son más eficaces si se añaden a una combinación que incluya un diurético y un antagonista β . La hidralazina es un potente vasodilatador directo con acciones antioxidantes y de intensificación del óxido nítrico, y el minoxidilo es un fármaco particularmente potente que se usa muy a menudo en sujetos con insuficiencia renal, resistentes a todos los demás fármacos. La hidralazina puede inducir un síndrome similar al lupus, y entre los efectos adversos del minoxidilo están hipertriosis y derrame pericárdico. Se puede utilizar el nitroprusiato por vía endovenosa para tratar la hipertensión maligna y la insuficiencia aguda amenazante del LV, que acompaña al incremento de la presión arterial.

Indicaciones para uso de fármacos que reducen la presión arterial
Prevención secundaria de eventos recurrentes de CVD en pacientes con CVD clínica (definida como CHD, CHF, accidente cerebrovascular) y SBP \geq 130 mm Hg o DBP \geq 80 mm Hg
Prevención primaria en pacientes con riesgo de ASCVD calculado \geq 10% y SBP \geq 130 mm Hg o DBP \geq 80 mm Hg
Prevención primaria de CVD y riesgo de CVD bajo en pacientes con SBP \geq 140 mm Hg o DBP \geq 90 mm Hg
Objetivo de presión arterial para pacientes con hipertensión
Para adultos con hipertensión confirmada y CVD conocida o riesgo de eventos ASCVD a 10 años \geq 10%, un objetivo de BP < 130/80 mm Hg
Posibles excepciones al objetivo terapéutico < 130/80 mm Hg
Pacientes > 80 años de edad
Pacientes no tratados antes por hipertensión que tuvieron un accidente cerebrovascular isquémico o TIA y tienen presión arterial < 140/90 mm Hg
Tratamiento agudo de la mayoría de las urgencias hipertensivas y crisis hipertensivas

DIABETES MELLITUS

DEFINICIÓN

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existen varios tipos diferentes de DM resultado de una interacción compleja entre genética y factores ambientales. De acuerdo con la causa de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser deficiencia de la secreción de insulina, disminución de la utilización de glucosa o aumento de la producción de esta. El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la DM provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos, y supone una pesada carga para el individuo que padece la enfermedad y para el sistema sanitario. En Estados Unidos, la DM es la primera causa de nefropatía en etapa terminal (ESRD, end-stage renal disease), de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores y de ceguera en adultos. Las personas con diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, que son la primera causa de morbilidad y mortalidad en esta población.

CLASIFICACIÓN

La DM se clasifica con base en el proceso patógeno que culmina en hiperglucemia. Las dos categorías amplias de la DM se designan tipo 1 y tipo 2. Sin embargo, cada vez hay un mayor reconocimiento de otras formas de diabetes, en las cuales se comprende mejor la patogenia molecular y puede asociarse con un único defecto genético. Estas formas alternativas, así como otras variantes “atípicas”, pueden compartir características de DM tipo 1, tipo 2 o de ambos.

La DM tipo 1 se desarrolla como consecuencia de una respuesta autoinmunitaria contra las células β productoras de insulina, lo que ocasiona una deficiencia de insulina.

La DM tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y una mayor producción de glucosa hepática.

Diversos defectos en la acción, secreción o ambas funciones de la insulina causan el fenotipo común de hiperglucemia en la DM tipo 2 y tienen grandes posibilidades terapéuticas en la época actual, en que se dispone de fármacos para corregir o modificar trastornos metabólicos específicos.

Las diabetes tipos 1 y 2 son precedidas por un periodo de deterioro progresivo de homeostasis de la glucosa, seguido del desarrollo de hiperglucemia que excede el umbral para el diagnóstico clínico. En términos de diabetes tipo 2, esta fase se conoce como prediabetes y se clasifica de manera más específica como una alteración de las concentraciones de glucosa en ayuno (IFG, impaired fasting glucose) o como intolerancia a la glucosa (IGT, impaired glucose tolerance). En fecha reciente se definieron tres etapas diferentes de la diabetes mellitus tipo 1 con base en el desarrollo de autoanticuerpos contra antígenos de células β pancreáticas o bien, el desarrollo de trastornos de la glucemia.

DIAGNÓSTICO

La tolerancia a la glucosa se clasifica en tres categorías amplias: homeostasis normal de la glucosa, diabetes mellitus y homeostasis alterada de la glucosa (fig. 403–1). La tolerancia a la glucosa se puede valorar utilizando la glucosa plasmática en ayuno (FPG, fasting plasma glucose), la respuesta a una carga oral de glucosa o la hemoglobina A1c (HbA1c). Una FPG < 5.6 mM/L (100 mg/100 mL), una glucosa en plasma < 140 mg/100 mL (7.9 mM/L) después de una reacción a una carga oral de glucosa y una HbA1c $< 5.7\%$ se considera que definen la tolerancia normal a la glucosa.

El International Expert Committee con miembros designados por la American Diabetes Association, la European Association for the Study of Diabetes y la International Diabetes Federation han formulado criterios diagnósticos para DM, con base en las siguientes premisas: 1) la FPG, la reacción a una carga oral de glucosa (prueba de tolerancia a la glucosa oral [OGTT, oral glucosa tolerante test]), y HbA1c varían entre los individuos, y 2) la DM se define como el nivel de glucemia al que ocurren las complicaciones específicas de la diabetes más que como desviaciones a partir de una media basada en la población. Por ejemplo, la prevalencia de la retinopatía en los indígenas estadounidenses (específicamente los indígenas Pima) empieza a incrementarse a una FPG > 6.4 mM/L (116 mg/100 mL).

FISIOPATOLOGÍA

La DM tipo 2 se caracteriza por alteración en la secreción de insulina, resistencia a la misma, producción excesiva de glucosa hepática, metabolismo anormal de grasa e inflamación sistémica leve. La obesidad, en particular la visceral o central (demostrada por el índice cintura-cadera), es muy frecuente en la DM tipo 2 ($\geq 80\%$ de los pacientes tiene obesidad). En las etapas iniciales del trastorno, la tolerancia a la glucosa se mantiene casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células β del páncreas compensan mediante el incremento en la producción de insulina. Un número de mecanismos fisiopatológicos contribuye con el desarrollo de DM tipo 2 y su importancia relativa varía de un individuo a otro. Conforme avanzan la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria, los islotes pancreáticos de ciertas personas son incapaces de mantener el estado hiperinsulinémico. Entonces aparece la IGT, caracterizada por aumentos en la glucosa posprandial. Un descenso adicional en la secreción de insulina y un incremento en la producción hepática de glucosa conducen a la diabetes manifiesta con hiperglucemia en ayuno. Por último, la falla franca de las células β surge de una combinación de estos mecanismos que provocan la manifestación de diabetes tipo 2.

La resistencia a la insulina (disminución de la capacidad de la insulina para actuar de manera efectiva sobre sus tejidos diana [en particular los músculos, el hígado y el tejido adiposo]), es una característica prominente de la DM tipo 2 y es resultado de una combinación de susceptibilidad genética, obesidad e inflamación metabólica. La resistencia es relativa, porque las concentraciones supranormales de insulina circulante normalizan la glucemia plasmática. En la DM tipo 2, la potencia y la eficacia de la insulina están reducidas, lo cual provoca una disminución global de la utilización de la glucosa bajo muchas condiciones (de 30% a 60% más baja que en individuos normales). La resistencia a la insulina afecta el uso de glucosa en tejidos sensibles a ella (el músculo esquelético) y en el hígado, aunada a concentraciones elevadas de glucagón, genera un mayor aporte de glucosa hepática. El aumento de la producción hepática de glucosa, de manera predominante se debe a los elevados niveles de FPG, mientras que el decremento de la utilización periférica de glucosa produce hiperglucemia posprandial.

Las anomalías incluyen la acumulación de lípidos en los miocitos esqueléticos, que afecta la fosforilación oxidativa mitocondrial y reduce la producción mitocondrial de ATP estimulada por insulina. La oxidación alterada de los ácidos grasos y la acumulación de lípidos dentro de los miocitos esqueléticos también pueden generar moléculas reactivas de oxígeno, como peróxidos de lípidos. Estos y otros mecanismos también generan inflamación metabólica de bajo grado, que retroalimenta y exacerba de manera directa la resistencia a la insulina. Cabe insistir en que no todas las vías de transducción de las señales de la insulina son resistentes a los efectos de esta hormona (p. ej., las que controlan el crecimiento y la diferenciación celulares y emplean la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos). Como consecuencia, la hiperinsulinemia puede incrementar la acción de la insulina a través de estas vías, lo que aceleraría en potencia los trastornos.

TRASTORNO DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

La secreción de insulina y la sensibilidad a la misma están relacionadas entre sí (fig. 403–7). En la DM tipo 2, la secreción de insulina aumenta inicialmente en respuesta a la resistencia a la insulina, con el fin de mantener una tolerancia normal a la glucosa. Al principio, el defecto en dicha secreción es leve y afecta de manera selectiva la secreción de insulina estimulada por glucosa, con un descenso marcado de la primera fase secretoria. Se conserva la respuesta a otros secretagogos distintos a la glucosa, como la arginina, pero la función general beta se reduce hasta en 50% al inicio de la DM tipo 2. Las alteraciones en el procesamiento de la proinsulina se reflejan en un incremento de la secreción de proinsulina en la DM tipo 2. Finalmente, el defecto de la secreción de insulina avanza.

La razón (o razones) del declive de la capacidad secretora de insulina en la DM tipo 2 no está clara. La suposición de un segundo defecto genético (resistencia a la insulina adicional) ocasiona defectos en la función, masa y posiblemente de la identidad y estado de diferenciación de las células β . El polipéptido amiloide de los islotes, o amilina, es cosecretado por la célula beta y forma el depósito de fibrillas amiloides que se encuentra en los islotes de individuos con diabetes tipo 2 de larga evolución. Se ignora si estos depósitos insulares de amiloide son un fenómeno primario o secundario. Asimismo, el ambiente metabólico puede ejercer un efecto negativo sobre la función de los islotes. Por ejemplo, la hiperglucemia crónica altera de manera paradójica la función de los islotes (“toxicosis por glucosa”) y lleva a empeoramiento de la hiperglucemia. La mejora del

control de la glucemia con frecuencia se acompaña de un mejor funcionamiento insular. El incremento en las concentraciones de ácidos grasos libres (“lipotoxicidad”) y el aumento local y sistémico de las citocinas proinflamatorias por incremento en el número de macrófagos asociados con los islotes, puede empeorar la función de los islotes.

AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN HEPÁTICA DE GLUCOSA Y LÍPIDOS

En la DM tipo 2, la resistencia hepática a la insulina refleja la incapacidad de la hiperinsulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que produce hiperglucemia en ayuno y disminución del almacenamiento de glucógeno en el hígado en el periodo posprandial. El aumento de la producción hepática de glucosa ocurre en una fase temprana de la evolución de la diabetes, aunque probablemente es posterior al inicio de las alteraciones de la secreción insulínica y a la resistencia a la insulina en el músculo esquelético. Como consecuencia de la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, se incrementa la lipólisis y el flujo de ácidos grasos libres de los adipocitos y se eliminan con eficiencia del hígado ocasionando incremento de la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, very-low-density lipoprotein) y triglicéridos en los hepatocitos y de la secreción del hígado. Esto también ocasiona la dislipidemia que aparece en la DM tipo 2 (incremento de la concentración de triglicéridos, disminución de la lipoproteína de alta densidad [HDL, high-density lipoprotein] e incremento del número de partículas densas pequeñas de lipoproteína de baja densidad [LDL, low-density lipoprotein]). Si se retiene este lípido, la esteatosis hepática puede ocasionar hígado graso no alcohólico y anomalías en las pruebas de función hepática.

SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina caracteriza a un espectro de trastornos; entre ellos, la hiperglucemia representa una de las características que se diagnostican con más facilidad. Síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina y síndrome X son términos empleados para describir una constelación de trastornos del metabolismo que incluye resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia (concentración baja de HDL y elevación de los triglicéridos), obesidad central o visceral, DM tipo 2 o IGT con IFG, y enfermedad cardiovascular acelerada.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la DM (diabetes mellitus) tipo 1 o 2 son: 1) eliminar los síntomas relacionados con la hiperglucemia, 2) eliminar o reducir las complicaciones de microangiopatía o macroangiopatía a largo plazo y 3) permitir al paciente un estilo de vida tan normal como sea posible. Para lograr estos objetivos, el médico debe identificar una meta de control glucémico en cada paciente, proporcionarle los recursos de educación y fármacos para lograr este nivel, y vigilar y tratar las complicaciones relacionadas con la DM. Los síntomas de la diabetes suelen resolverse cuando la glucosa plasmática es < 11.1 mmol/L (200 mg/100 mL), y por tanto la mayor parte del tratamiento de la enfermedad se centra en lograr el segundo y tercer objetivos. En este capítulo se revisa primero el tratamiento constante de la diabetes en condiciones ambulatorias y luego el tratamiento de la hiperglucemia grave y de la diabetes en pacientes hospitalizados.

ÍNDICE DEL CONTROL DE LA GLUCEMIA ^b	OBJETIVO (VARONES ADULTOS Y MUJERES ADULTAS NO EMBRAZADAS)	OBJETIVO (ADULTOS DE EDAD AVANZADA/CON ALTO RIESGO)
HbA _{1c}	$< 7.0\%$ (53 mmol/mol) ^c	$< 8.0\%$ (64 mmol/mol) ^c
Glucosa plasmática capilar en fase preprandial	4.4–7.2 mmol/L (80–130 mg/100 mL)	5.0–7.8 mmol/L (90–140 mg/100 mL)
Glucosa plasmática capilar en fase posprandial ^d	< 10.0 mmol/L (< 180 mg/100 mL)	< 11.1 mmol/L (200 mg/100 mL)
Tiempo transcurrido en el rango de 3.9–10.0 mmol/L (70–180 mg/100 mL) ^e	$> 70\%$	$> 50\%$
Tiempo transcurrido debajo de 3.9 mmol/L (70 mg/100 mL) ^e	$< 4\%$	$< 1\%$
Variabilidad de la glucosa, % de coeficiente de variación	$\leq 36\%$	$< 33\%$

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

NUTRICIÓN

El tratamiento nutricional médico (MNT, medical nutrition therapy) es un término empleado por la ADA para describir la coordinación óptima del consumo calórico con otros aspectos del tratamiento de la diabetes (insulina, ejercicio, pérdida de peso). La prevención primaria en el MNT se orienta a evitar o retrasar el inicio de DM tipo 2 en

sujetos de alto riesgo (obesos o con prediabetes), al alentar la pérdida de peso. Otras medidas del MNT se enfocan en mejorar el control de la glucemia a través de la limitación del consumo de carbohidratos, la restricción del consumo de azúcares simples y fructosa y el manejo de complicaciones relacionadas con la diabetes (enfermedad cardiovascular [CVD, cardiovascular disease] y nefropatía). En pacientes elegibles se deben considerar algunos métodos farmacológicos que faciliten la pérdida de peso y la cirugía bariátrica.

Los objetivos del tratamiento nutricional médico en la DM tipo 2 deben enfocarse en la pérdida de peso y en la valoración la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión, dislipidemia, obesidad) y de enfermedad en esta población. La mayoría de estos pacientes presenta obesidad, y se recomienda encarecidamente la pérdida de peso. Las dietas que incluyen muy pocos carbohidratos e inducen pérdida de peso pueden causar disminuciones espectaculares y rápidas de las concentraciones de glucosa en individuos con DM tipo 2 de aparición reciente. El tratamiento nutricional médico para sujetos con DM tipo 2 debe hacer énfasis en reducciones calóricas modestas, mayor actividad física y disminución de peso corporal (con un objetivo de pérdida de peso de 5% a 10%). La pérdida de peso y el ejercicio mejoran la resistencia a la insulina.

ACTIVIDAD FÍSICA

Tiene múltiples beneficios, entre ellos disminución del riesgo cardiovascular y de la presión arterial, conservación de la masa muscular, reducción de la grasa corporal y pérdida de peso. Tanto en la DM tipo 1 como en la DM tipo 2, el ejercicio también es útil para disminuir la glucosa plasmática (durante el ejercicio y después de él) y aumentar la sensibilidad a la insulina. En los pacientes con diabetes, la ADA recomienda cada semana 150 min (distribuidos como mínimo en tres días) de ejercicios aeróbicos sin pausas mayores a dos días. Se recomiendan los ejercicios de resistencia, flexibilidad y equilibrio, así como disminuir las conductas sedentarias a lo largo del día.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los objetivos del tratamiento para controlar la glucemia en la DM tipo 2 son similares a los de DM tipo 1. Aunque el control glucémico suele dominar el tratamiento de la DM tipo 1,

la atención del paciente tipo 2 debe prestar atención también al tratamiento de los trastornos asociados con este tipo de diabetes (p. ej., obesidad, hipertensión, dislipidemia, patología cardiovascular) y a la detección y tratamiento de las complicaciones específicas de la diabetes. Tiene importancia capital la reducción del riesgo cardiovascular, porque esta es la primera causa de muerte en tales pacientes.

El tratamiento de la DM tipo 2 debe comenzar con MNT (expuesto en párrafos anteriores). También se iniciará un régimen de ejercicios para mejorar la sensibilidad a la insulina y estimular la pérdida de peso. Entre las estrategias farmacológicas para tratar la DM tipo 2 se encuentran los fármacos hipoglucemiantes orales, insulina y otros medicamentos que mejoren el control de la glucemia; muchos médicos y enfermos prefieren hipoglucemiantes orales como fármacos de primera línea. Cualquier tratamiento que mejore el control glucémico aminora la “toxicidad por glucosa” para las células β y mejora la secreción de insulina endógena. Sin embargo, la DM tipo 2 es una enfermedad progresiva que al final obliga a utilizar múltiples fármacos y a menudo insulina en la mayoría de los pacientes.

BIGUANIDAS

La metformina es representativa de esta clase de fármacos; disminuye la producción hepática de glucosa y mejora ligeramente la utilización periférica de ese azúcar. La metformina activa a la proteína cinasa dependiente de AMP y entra a la célula a través de transportadores de cationes orgánicos (los polimorfismos de estos pueden influir en la respuesta a la metformina); actúa sobre múltiples tejidos; sin embargo, su mecanismo de acción sigue sin definirse. Hay evidencias que indican que reduce la producción de glucosa hepática al antagonizar la generación de cAMP en los hepatocitos y que actúa sobre el intestino. Reduce asimismo la glucosa plasmática (FPG, fasting plasma glucose) y la insulina en ayunas, mejora el perfil lipídico y promueve una discreta pérdida de peso. Se cuenta con una forma de liberación extendida y pudiera generar menos efectos adversos en el tubo digestivo (diarrea, anorexia, náusea y sabor metálico). Por su inicio de acción relativamente lento y a causa de los efectos secundarios en el tubo digestivo con dosis elevadas, las dosis iniciales deben ser bajas e incrementarse cada una a dos semanas hasta una dosis máxima tolerada de 2 000 mg/día.

La metformina es eficaz como monoterapia y puede utilizarse en combinación con otros fármacos orales o con insulina. Su uso a largo plazo se asocia con disminución de la probabilidad de complicaciones macrovasculares y microvasculares. El principal efecto tóxico de la metformina, la acidosis metabólica, es poco común y se puede evitar seleccionando de manera cuidadosa a los pacientes.

Las concentraciones de vitamina B12 disminuyen durante el tratamiento con metformina y deben vigilarse. Este fármaco no se debe emplear en pacientes con insuficiencia renal moderada (GFR < 30 mL/min), cualquier forma de acidosis, insuficiencia cardíaca congestiva inestable, hepatopatía o hipoxemia grave. La metformina debe suspenderse en pacientes hospitalizados, en quienes no toleren la vía oral y en los que reciben material de contraste radiográfico. Se debe administrar insulina hasta poder reiniciar la metformina.

SECRETAGOGOS DE INSULINA: FÁRMACOS QUE AFECTAN AL CONDUCTO DEL K⁺ SENSIBLE A ATP

Los secretagogos de insulina estimulan la secreción de esta a través de la interacción con el conducto de potasio sensible a trifosfato de adenosina (ATP, adenosine triphosphate) de la célula beta. Estos fármacos son más eficaces en la DM tipo 2 de inicio relativamente reciente (< 5 años), que tienen una producción endógena residual de insulina. Las sulfonilureas de primera generación (clorpropamida, tolazamida, tolbutamida) tienen semivida más prolongada, mayor incidencia de hipoglucemia e interacciones farmacológicas más frecuentes; ya no se usan. Las sulfonilureas de segunda generación tienen inicio de acción más rápido y una mejor cobertura del ascenso posprandial de la glucosa, pero la semivida más corta de algunos de estos fármacos hace necesaria más de una dosis al día. Las sulfonilureas reducen tanto la glucosa en ayunas como la posprandial, y el tratamiento se debe iniciar con dosis bajas, incrementándolas a intervalos de una a dos semanas con base en la SMBG. En general, aumentan la insulina de manera inmediata y por tanto deben tomarse poco antes de las comidas. Con el tratamiento crónico, la liberación de insulina es más prolongada. El uso a largo plazo se asocia con disminución de las complicaciones microvasculares y macrovasculares. La glimepirida y la glipizida se pueden administrar en una sola dosis al día y se les prefiere en vez de la gliburida, sobre todo en los ancianos. La repaglinida, la nateglinida y la mitiglinida no son sulfonilureas, pero también interactúan con el conducto del potasio sensible a ATP. A causa de su semivida corta, suelen administrarse

con cada comida o inmediatamente antes, para reducir las oscilaciones de la glucosa relacionadas con las tomas de alimento.

Los secretagogos de insulina, en especial los de acción prolongada, tienen el potencial de provocar hipoglucemia profunda y persistente, particularmente en ancianos. La hipoglucemia suele estar relacionada con retraso en las comidas, aumento en la actividad física, consumo de alcohol o insuficiencia renal. Los pacientes que ingieren una sobredosis de estos fármacos presentan hipoglucemia prolongada y grave y deben vigilarse en forma estrecha en el hospital.

La mayoría de las sulfonilureas se metabolizan en el hígado y forman compuestos (algunos de los cuales son activos, como los de la gliburida y la nateglinida [una glinida]) que son eliminados por los riñones. Por tanto, no es aconsejable su empleo en pacientes con disfunción hepática o renal importante. Los pacientes con nefropatía crónica que requieren un secretagogo de la insulina pueden usar, con precaución, glimepirida o glipizida (sulfonilureas con una acción más corta) o repaglinida (una glinida). El aumento de peso, un efecto secundario del tratamiento con sulfonilureas, es resultado del incremento de las concentraciones de insulina y del mejor control glucémico. Algunas sulfonilureas tienen interacciones farmacológicas importantes con el alcohol y algunos medicamentos como warfarina, ácido acetilsalicílico, ketoconazol, inhibidores de la glucosidasa α y fluconazol.

En el miocardio y el encéfalo existe una isoforma afín de conductos de potasio sensibles a ATP. Los fármacos mencionados, salvo la gliburida, tienen poca afinidad por dicha isoforma. A pesar de la preocupación de que esta pudiera afectar la respuesta del miocardio a la isquemia y de que estudios observacionales sugieren que las sulfonilureas agravan el riesgo cardiovascular, los estudios no han mostrado una mayor cifra de mortalidad de origen cardiaco con la gliburida u otros compuestos de esta clase.

SECRETAGOGOS DE INSULINA: FÁRMACOS QUE INTENSIFICAN LAS SEÑALES DEL RECEPTOR GLP-I

Las “incretinas” amplifican la secreción de insulina estimulada por la glucosa (cap. 403). Los fármacos que actúan como agonistas del receptor para GLP-I o intensifican la actividad de GLP-I endógena están aprobados para el tratamiento de la DM tipo 2. Los fármacos en esta clase no ocasionan hipoglucemia por la naturaleza dependiente de glucosa de la

secreción de insulina estimulada por incretina (a menos que se esté utilizando de manera concomitante un fármaco que pueda ocasionar hipoglucemia, como las sulfonilureas, etc.). Los agonistas al receptor de GLP-I intensifican la secreción de insulina estimulada por glucosa, suprimen el glucagón y lentifican el vaciamiento gástrico. Dichos productos no estimulan el incremento ponderal; de hecho, muchos pacientes presentan pérdida de peso moderado e inhibición del apetito.

Los agonistas de acción corta de los receptores de GLP-I son la exenatida (dos veces al día), la liraglutida (diario) y la lixisenatida (diario). Entre los agonistas de acción prolongada de los receptores de GLP-I se encuentran la dulaglutida, la lixisenatida, la semaglutida y la exenatida de liberación sostenida, todas administradas de forma semanal. Los agonistas de receptores de GLP-I de acción corta proporcionan mayor cobertura posprandial, mientras que los de acción prolongada reducen la glucemia en ayuno y la posprandial. Hoy en día, está disponible la semaglutida oral de administración diaria; depende de la absorción gástrica para evadir su degradación proteolítica en el intestino delgado. Todos se modifican para evitar la inactivación enzimática por parte de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) en la circulación.

Un análogo de GLP-I es la exenatida, versión sintética de un péptido detectado originalmente en la saliva del monstruo de Gila (exendina 4). A diferencia de GLP-I nativo que tiene una semivida aproximada de 2 min, las diferencias en la secuencia de aminoácidos de la exenatida la tornan resistente a la enzima que degrada GLP-I (dipeptidil peptidasa IV o DPP-IV). De este modo, la exenatida tiene una acción prolongada similar a GLP-I. La liraglutida, otro agonista del receptor GLP-I, es casi idéntica a la GLP-I nativa, excepto por una sustitución de aminoácido y la adición de un grupo acilo graso (acoplado con un espaciador del ácido gamma glutámico), que promueve la unión a albúmina y proteínas plasmáticas y prolonga su semivida. Dosis más elevadas de liraglutida y semaglutida que las que se usan para efectos de reducción de glucosa son eficaces para la pérdida de peso en pacientes obesos.

Los inhibidores de DPP-IV inhiben la degradación de GLP-I nativo y por tanto intensifican el efecto de las incretinas. El DPP-IV se expresa ampliamente en las superficies celulares endoteliales y de algunos linfocitos, y degrada un gran número de péptidos (no específicos de GLP-I). Los inhibidores de DPP-IV estimulan la secreción de insulina en ausencia de

hipoglucemia o incremento ponderal, y al parecer tienen un efecto preferente en la glucemia posprandial. Los efectos del GLP-1 en el paciente son mayores con los agonistas del receptor para GLP-1 que con los inhibidores de DPP-IV. Estos se usan solos o combinados con otros medicamentos orales en la DM tipo 2. Deben administrarse dosis bajas a los pacientes con insuficiencia renal. Se han documentado casos de alergia vinculados con la administración de inhibidores de la DPP-IV, que incluyen sarpullido, reacciones de hipersensibilidad (p. ej., anafilaxis, angioedema y síndrome de Stevens-Johnson) y dolor articular grave. Hay evidencias que sustentan un riesgo potencialmente mayor para desarrollar pancreatitis aguda con el consumo de agonistas del receptor de GLP-1 y, en menor medida, con inhibidores de la DPP-IV. Por ahora es razonable evitar estos fármacos en pacientes con enfermedad pancreática o con otros factores de riesgo significativo para pancreatitis aguda (p. ej., uso intensivo de alcohol, elevación grave de las concentraciones de triglicéridos, hipercalcemia).

INHIBIDORES DE LA α GLUCOSIDASA

Los inhibidores de la α glucosidasa reducen la hiperglucemia posprandial retrasando la absorción de glucosa; no afectan la utilización de glucosa ni la secreción de insulina (cuadro 404–5). La hiperglucemia posprandial, secundaria al trastorno de la eliminación hepática y periférica de la glucosa, contribuye de manera significativa al estado hiperglucémico en la DM tipo 2. Estos fármacos, tomados inmediatamente antes de cada comida, reducen la absorción de glucosa inhibiendo la enzima que desdobla los oligosacáridos en azúcares simples en la luz intestinal.

El tratamiento se debe iniciar con una dosis baja con la comida de la tarde, aumentándolo a una dosis máxima a lo largo de semanas a meses. Los principales efectos secundarios (diarrea, flatulencia, distensión abdominal) están relacionados con el aumento de la llegada de oligosacáridos al colon y se pueden disminuir hasta cierto punto con un incremento gradual de la dosis. Los inhibidores de la α glucosidasa pueden aumentar las concentraciones de sulfonilureas e incrementar la incidencia de hipoglucemia. Se evita el tratamiento simultáneo con resinas fijadoras de ácidos biliares y antiácidos. Tales fármacos no se deben utilizar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, gastroparesia o creatinina sérica $> 177 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/100 mL).

Este grupo de fármacos no es tan potente como otros para disminuir la HbA1c, pero es único porque reduce la elevación de la glucemia posprandial. Si ocurre hipoglucemia por otros tratamientos para la diabetes mientras se reciben estos fármacos, el paciente debe consumir glucosa porque ocurrirá retraso en la degradación y absorción de carbohidratos complejos.

TIAZOLIDINEDIONAS

Estos fármacos reducen la resistencia a la insulina mediante la unión al receptor nuclear PPAR- γ (receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma [peroxisome proliferator activated receptor-gamma]), que forma un heterodímero con el receptor de retinoides X. (El receptor PPAR- γ se encuentra en sus máximas concentraciones en los adipocitos, pero se expresa a concentraciones más bajas en muchos otros tejidos. Los agonistas de este receptor regulan muy diversos genes, estimulan la diferenciación de adipocitos, aminoran la acumulación de grasa en hígado y estimulan el almacenamiento de ácidos grasos. Las tiazolidinedionas estimulan una redistribución de grasa de sitios centrales a los periféricos. Las concentraciones de insulina circulante disminuyen cuando se administran tiazolidinedionas, lo que indica reducción de la resistencia a esa hormona. Aunque no se han realizado comparaciones directas, las dos tiazolidinedionas disponibles en la actualidad parecen tener eficacia semejante.

Las tiazolidinedionas se asocian con incremento ponderal (2 a 3 kg), disminución pequeña en el valor hematocrito y aumento leve en el volumen plasmático; el edema periférico y la CHF son más frecuentes en personas tratadas con estos medicamentos. Dichos fármacos están contraindicados en sujetos con hepatopatía o CHF (clases III o IV). En Estados Unidos, la FDA planteó una advertencia de que pacientes muy ocasionales que reciben tales fármacos pueden presentar empeoramiento del edema macular de tipo diabético. En mujeres posmenopáusicas que reciben estos fármacos se ha observado un incremento en el riesgo de fracturas. Se ha demostrado que las tiazolidinedionas inducen la ovulación en mujeres premenopáusicas que padecen síndrome de ovario poliquístico. Es necesario advertir a las mujeres sobre los riesgos del embarazo con las tiazolidinedionas, puesto que no se ha establecido la seguridad de estos fármacos durante la gestación.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR 2 DE SODIO-GLUCOSA (SGLT2)

Estos fármacos reducen la glucemia por inhibición selectiva de este cotransportador, que se expresa casi de manera exclusiva en el túbulo contorneado proximal de los riñones. Esto inhibe la reabsorción de glucosa, disminuye el umbral renal para glucosa y aumenta la excreción urinaria de glucosa. Por tanto, el efecto hipoglucémico es independiente de la insulina y no se acompaña de cambios en la sensibilidad o secreción de la insulina. La pérdida de glucosa en orina puede favorecer una reducción leve de peso. Como estos fármacos también afectan la reabsorción proximal de sodio, su uso se asocia con un efecto diurético y reducción de 3 a 6 mm de mercurio en la presión arterial sistólica. A causa del incremento en la glucosa en orina, son más comunes las infecciones urinarias y genitales micóticas tanto en varones como en mujeres, y el efecto diurético puede ocasionar disminución del volumen intravascular y afectar de forma aguda la función renal.

La inhibición de SGLT2 en las células α puede ocasionar incremento en el glucagón y, en consecuencia, producción hepática de glucosa y cetonas. Puede ocurrir cetoacidosis diabética euglucémica durante la enfermedad o cuando la glucosuria continua oculta los requerimientos de insulina inducidos por situaciones de tensión fisiológica. Estos fármacos no deben prescribirse para pacientes con DM tipo 1 o con formas pancreatogénicas de DM asociada con deficiencia de insulina. La empagliflozina y canagliflozina pueden reducir los eventos de enfermedad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas de origen cardiovascular en pacientes con DM tipo 2 y CVD establecida.

Todos los inhibidores de SGLT2 pueden reducir las hospitalizaciones por CHF. Se ha demostrado que la empagliflozina, la canagliflozina y la dapagliflozina reducen la progresión de la nefropatía diabética; sin embargo, no es adecuado iniciar la administración de dichos fármacos en pacientes con CKD en etapa 3b (eGFR < 45 mL/min por 1.73 m²) y no se deben usar en individuos con CKD en etapa 4 (eGFR < 30 mL/min por 1.73 m²). Con la dapagliflozina se ha observado un posible incremento en el riesgo de cáncer vesical.

INSULINA

La insulina es producida por las células β de los islotes pancreáticos. Al inicio se sintetiza como un polipéptido precursor con una única cadena de 86 aminoácidos, la proinsulina. El procesamiento proteolítico posterior elimina el péptido señalizador amino terminal, generando la proinsulina, la cual está emparentada de modo estructural con los factores de crecimiento similares a las insulinas I y II, que se unen débilmente al receptor de la hormona. La escisión de un fragmento interno de la proinsulina de 31 residuos genera el péptido C y las cadenas A (de 21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos) de la insulina, unidas entre sí por puentes disulfuro. La molécula de insulina madura y el péptido C se almacenan juntos y se secretan de forma simultánea desde los gránulos secretores de las células β . Como el péptido C es menos sensible a la degradación hepática que la insulina, constituye un marcador útil de la secreción de insulina y permite diferenciar a las insulinas de origen endógeno y exógeno en el estudio de la hipoglucemia.

El incremento de las concentraciones séricas de proinsulina se ha observado en individuos con DM tipos I y 2 y parecen indicar disfunción de las células β del páncreas. Estas últimas secretan conjuntamente polipéptido de amiloide insular (IAPP, islet amyloid polypeptide) o amilina, un péptido de 37 aminoácidos, junto con la insulina. No se ha definido completamente la función fisiológica del IAPP en el sujeto normal, pero constituye el componente principal de las fibrillas de amiloide que aparecen en los islotes de sujetos con diabetes tipo 2, y a veces se utiliza un análogo para tratar las dos formas de diabetes.

La insulina se secreta hacia el interior del sistema venoso porta y suprime la producción de glucosa hepática endógena e incrementa la absorción de glucosa en el hígado. En esta primera etapa, el hígado elimina una gran porción (50%) de la insulina secretada, lo cual genera un gradiente de concentración de casi 2:1 entre la insulina portal y la periférica.

La insulina que no se degrada entra a la circulación sistémica, donde se une a receptores ubicados en los tejidos diana periféricos, como los músculos esqueléticos y el tejido adiposo. La insulina que se une a su receptor estimula la actividad intrínseca de tirosina cinasa, lo que da por resultado autofosforilación del receptor y reclutamiento de moléculas de señalización intracelulares, como los sustratos del receptor de insulina (IRS, insulin receptor substrates). Estas proteínas adaptadoras y otras inician una cascada compleja de

reacciones de fosforilación y desfosforilación, que en último término provocan los amplios efectos metabólicos y mitógenos de la insulina. Por ejemplo, la activación de la vía de la cinasa de fosfatidilinositol 3' (PI-3-kinase, phosphatidylinositol-3'-kinase) estimula la translocación de los transportadores facilitadores de glucosa (p. ej., GLUT4) a la superficie celular, un suceso crucial para la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo. La activación de otras vías de señalización del receptor de insulina induce la síntesis de glucógeno, la síntesis de proteínas, la lipogénesis y la regulación de diversos genes en células que reaccionan a la insulina.

Se debe considerar la insulina como tratamiento inicial en la DM tipo 2, sobre todo en sujetos delgados o en los que sufrieron una pérdida de peso intensa, en personas con nefropatía o hepatopatía de base que impiden el empleo de antidiabéticos orales, en sujetos hospitalizados o en pacientes con enfermedad aguda. La insulinoterapia termina siendo necesaria en un porcentaje sustancial de diabéticos tipo 2 por la naturaleza progresiva del trastorno y el déficit relativo de insulina que se desarrolla en la DM de larga evolución. La aversión del médico y del paciente suele retrasar el comienzo de la insulinoterapia, pero con ella mejoran el control de la glucosa y el bienestar en aquellos enfermos en quienes no se ha alcanzado el objetivo glucémico.

Debido a que la secreción de insulina endógena continúa y puede ejercer cierta cobertura para la ingestión calórica en las comidas, la insulina casi siempre se inicia en una sola dosis de insulina de acción prolongada (0.1 a 0.4 U/kg al día), aplicada por la noche (NPH) o justo antes de acostarse (NPH, glargina, detemir o degludec). Como la hiperglucemia en ayunas y la producción hepática incrementada de glucosa son aspectos prominentes de la DM tipo 2, en los estudios clínicos la insulina administrada a la hora de dormir ha tenido más eficacia que la dosis matutina única. La insulina glargina a la hora de dormir causa menos hipoglucemia nocturna que la NPH. Algunos médicos prefieren una dosis inicial fija relativamente baja de insulina de acción larga (5 a 15 U) o en dosis basada en el peso (0.1 U/kg).

A continuación podrá ajustarse la posología de la insulina en incrementos de 10% a 20% con base en los resultados de las valoraciones de glucosa realizadas por el propio paciente. Puede emplearse la insulina de acción larga tanto matutina como a la hora de dormir en combinación con fármacos orales reductores de la glucosa. En el comienzo quizá baste la

insulina básica, pero suele ser necesaria la protección insulínica prandial con inyecciones múltiples de insulina conforme evolucione la diabetes (véase regímenes de insulina utilizados en DM tipo 1). A veces se utilizan en personas con DM tipo 2 otras presentaciones que incluyen una combinación de insulinas de acción corta y larga, por comodidad, pero no permiten el ajuste de cada una de las insulinas, es decir, por separado y con frecuencia no se alcanza el mismo grado de control glucémico que los regímenes de insulina basal y en bolo. En individuos escogidos con DM tipo 2, cabe pensar en el uso de aparatos de goteo continuo de insulina.

ASMA

DEFINICIÓN

El asma es una enfermedad caracterizada por la obstrucción episódica e hiperreactividad de las vías respiratorias, casi siempre acompañadas de inflamación de las vías respiratorias. En la mayoría de los casos, la obstrucción es reversible, pero en un subgrupo de asmáticos un componente de obstrucción puede volverse irreversible. En un alto porcentaje de pacientes, la inflamación de las vías respiratorias es eosinofílica, aunque en algunos puede presentarse con distintos tipos de inflamación de las vías respiratorias y en algunos casos no existe evidencia clara de inflamación.

FISIOPATOLOGÍA

MECANISMOS QUE CONDUCEN A LA OBSTRUCCIÓN AGUDA Y CRÓNICA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Los procesos biológicos patológicos en las vías respiratorias que conducen a la obstrucción episódica y crónica de las vías respiratorias en el asma se describen más adelante. Estos procesos pueden ocurrir de manera individual o simultánea. Puede haber una variación temporal individualizada en estos procesos con base en factores exógenos, descritos más adelante en este capítulo, y también con el proceso del propio envejecimiento. Estos procesos pueden afectar todas las vías respiratorias (pero no el parénquima), aunque puede haber una heterogeneidad espacial significativa, como ya se demostró en estudios de ventilación con gas hiperpolarizado y tomografía computarizada (CT, computed tomography) torácica de alta resolución.

HIPERREACTIVIDAD DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La hiperreactividad de las vías respiratorias es un rasgo distintivo del asma. Se define como una respuesta de estrechamiento agudo de las vías respiratorias como reacción a sustancias que no inducen estas respuestas en personas sin asma o como una respuesta constricción excesiva a fármacos inhalados, comparada con la que ocurriría en personas no afectadas. Un componente de la hiperreactividad ocurre en el músculo liso mismo de las vías respiratorias, como se demuestra por la respuesta excesiva a sustancias con acción directa

en el músculo liso, como la histamina o la metacolina. En muchos pacientes, la hiperreactividad aparente se debe a la activación directa de mecanismos de estrechamiento de las vías respiratorias como resultado de la estimulación de las células inflamatorias (que liberan broncoconstrictores directos y mediadores que causan edema y secreción de moco de las vías respiratorias) o estimulación de nervios sensitivos que pueden actuar en el músculo liso o en las células inflamatorias. Los fármacos y estímulos físicos que inducen tales respuestas se describen más adelante.

CÉLULAS INFLAMATORIAS

Aunque la inflamación de la vía respiratoria puede desencadenarse por la exposición aguda a inhalantes, la mayoría de los pacientes con asma tiene evidencia de inflamación crónica de las vías respiratorias. Lo más frecuente es que esta inflamación sea de naturaleza eosinófila. En algunos pacientes predomina la inflamación neutrofílica, en particular en aquellos con asma más grave. También es más frecuente la presencia de mastocitos. Muchas células inflamatorias se encuentran en estado activo, como se describe más adelante en la sección sobre inflamación.

MÚSCULO LISO DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

El músculo liso de las vías respiratorias puede contribuir al asma de tres maneras. Primera, puede ser demasiado reactivo a los estímulos, como se indicó antes. Segunda, su hipertrofia e hiperplasia pueden causar engrosamiento de la pared de la vía respiratoria, con consecuencias para la hiperreactividad, como se mencionó. Por último, las células de músculo liso de las vías respiratorias pueden producir quimiocinas y citocinas que favorecen la inflamación y fomentan la supervivencia de las células inflamatorias, en particular los mastocitos.

DEPÓSITO SUBEPITELIAL DE COLÁGENO Y DEPÓSITO DE MATRIZ

El engrosamiento de la membrana basal subepitelial ocurre como resultado del depósito de colágeno de tipo reparador y de tenascina, periostina, fibronectina y osteopontina, provenientes sobre todo de los miofibroblastos bajo el epitelio. El depósito de colágeno y matriz vuelve rígida a la vía respiratoria y puede derivar en respuestas exageradas al aumento de tensión circunferencial ejercida por el músculo liso. Este depósito también puede reducir la luz de la vía respiratoria y su capacidad para relajarse, por lo que contribuye a la obstrucción crónica de la vía respiratoria.

EPITELIO DE LA VÍA RESPIRATORIA

La alteración que sufre del epitelio de las vías respiratorias asume la forma de separación entre las células cilíndricas y las células basales. Existe la hipótesis de que el epitelio dañado forma una unidad trófica con el mesénquima subyacente. Esta unidad produce múltiples factores de crecimiento, que se cree contribuyen a la remodelación de la vía respiratoria, además de múltiples citocinas y mediadores que fomentan la inflamación de la vía respiratoria asmática.

PROLIFERACIÓN VASCULAR

En un subgrupo de individuos con asma existe un grado significativo de angiogénesis, considerada secundaria a la síntesis de factores angiogénicos en presencia de la inflamación de la vía respiratoria. Los mediadores inflamatorios pueden causar fuga de las vénulas capilares, lo que contribuye al edema agudo y crónico de las vías respiratorias.

DIAGNÓSTICO

EXPLORACIÓN FÍSICA

Entre las crisis agudas, los hallazgos físicos pueden ser normales. Muchos pacientes tendrán evidencia de rinitis alérgica, con mucosas nasales pálidas. El 5% o más de los pacientes puede tener pólipos nasales, con mayor frecuencia en aquellos con asma más grave y enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico. Algunos enfermos tienen sibilancias espiratorias (menos con la inspiración). Durante un ataque asmático agudo, la persona se presenta con taquipnea y taquicardia, y es posible observar el uso de músculos accesorios de la respiración.

Las sibilancias, con fase espiratoria prolongada, son frecuentes durante los ataques, pero conforme la gravedad de la obstrucción respiratoria avanza, el tórax puede volverse “silencioso”, con pérdida de los ruidos respiratorios.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

La reducción efectiva de la luz de las vías respiratorias en el asma aumenta la resistencia al flujo del aire, lo cual puede detectarse como una reducción en el flujo espiratorio durante maniobras de espiración forzada. La velocidad máxima del flujo espiratoria (PEFR, peak expiratory flow rate), el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1, forced

expiratory volume in 1 s) y el índice FEV1/capacidad vital forzada (FVC, forced vital capacity) se reducen por debajo del límite inferior normal. La curva flujo-volumen puede mostrar un desnivel característico.

Es posible que estos hallazgos no estén presentes durante los ataques agudos o con el tratamiento (en especial después del uso reciente de broncodilatadores). La reversibilidad se define como un aumento $\geq 12\%$ en el FEV1 y un aumento absoluto ≥ 200 mL al menos 15 min después de la administración de un agonista β_2 o después de varias semanas con corticoesteroides. La variabilidad diurna del flujo máximo $> 20\%$ también se ha propuesto como indicador de enfermedad reversible de las vías respiratorias, pero es menos confiable debido a las dificultades para el control de calidad y la variabilidad de las valoraciones en casa. Los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión deben ser normales en el asma no complicada.

VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE RESPUESTA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

En casos en los que las pruebas de función pulmonar no son confirmatorias y el diagnóstico permanece en duda, pueden realizarse pruebas para demostrar la mayor reactividad a estímulos provocadores en el laboratorio. Más a menudo se usa metacolina, un agonista colinérgico, inhalada en concentraciones ascendentes. Se calcula una dosis provocadora que cause un descenso del 20% en el FEV1 (PD20), y un valor ≤ 400 mcg indicareactividad de las vías respiratorias. También se usa manitol y en ocasiones, también la solución salina hipertónica. Puede realizarse una exposición con ejercicio o aire frío y seco, en la que el resultado es positivo si se registra una caída $\geq 10\%$ en el FEV1 basal. En caso de sospecha de exposiciones ambientales/laborales, pueden realizarse exposiciones a alérgenos específicos en laboratorios muy especializados.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

BRONCODILATADORES

Los broncodilatadores relajan el músculo liso de las vías respiratorias. Existen tres clases principales de broncodilatadores, los agonistas β_2 , los anticolinérgicos y la teofilina.

AGONISTAS B2

Estos fármacos están disponibles en formas inhaladas y orales, activan los receptores β_2 presentes en el músculo liso de las vías respiratorias. Estos receptores también están presentes en los mastocitos, pero contribuyen poco a la eficacia de estos fármacos en el asma. Los receptores β_2 son receptores acoplados con la proteína G que activan la adenil ciclasa para producir AMP cíclico, lo que induce relajación del músculo liso. Los agonistas β_2 se usan sobre todo en formas inhaladas para aliviar el broncoespasmo o disminuir el grado de broncoespasmo anticipado como respuesta al ejercicio u otros estímulos que lo provocan. Su uso regular se relaciona con taquifilaxia del efecto broncoprotector y posible aumento de la reactividad de las vías respiratorias. Es probable que esto sea más frecuente en pacientes con polimorfismo en la 16a posición de aminoácido del receptor β_2 . El uso de agonistas β_2 de acción corta se ha relacionado con mayor mortalidad por asma, lo que aminoró el entusiasmo por su uso aislado, sin corticoesteroides inhalados.

AGONISTAS B2 DE ACCIÓN CORTA

El albuterol (también llamado salbutamol) es el fármaco de uso más frecuente. La broncodilatación inicia 3 a 5 min después de la inhalación y sus efectos suelen durar 4 a 6 h. Se administra más a menudo con un inhalador de dosis medida. También se emplean soluciones para nebulización, en especial para aliviar el broncoespasmo en niños. Existen formas orales, pero no se usan a menudo.

AGONISTAS B2 DE ACCIÓN PROLONGADA

El salmeterol y formoterol son los dos LABA disponibles. Su efecto dura casi 12-h. El formoterol tiene inicio de acción rápido, comparable al de los agonistas β_2 de acción corta. El salmeterol tiene un inicio de acción más lento. Estos fármacos pueden usarse en la profilaxis del broncoespasmo inducido por el esfuerzo. En contraste con su uso en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, estos fármacos no se recomiendan en monoterapia para el asma. Su uso en el asma casi siempre se limita a la combinación con un ICS.

AGONISTAS B2 DE ACCIÓN ULTRALARGA

Estos fármacos (indacaterol, olodaterol y vilanterol) tienen efecto por 24 h. En el tratamiento del asma solo se usan en combinación con ICS.

ANTICOLINÉRGICOS

La constricción del músculo liso inducida por nervios colinérgicos participa en el broncoespasmo asmático. Los fármacos anticolinérgicos pueden inducir relajación del músculo liso por antagonismo de este mecanismo de estrechamiento de las vías respiratorias. Se han desarrollado fármacos para el asma con tal diseño que su absorción sistémica sea menor, con lo que se minimizan sus efectos anticolinérgicos sistémicos. Los fármacos de acción prolongada de esta clase se conocen como antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA, long-acting muscarinic antagonists). Los fármacos de acción corta de esta clase pueden usarse solos para inducir broncodilatación aguda. Parecen un poco menos efectivos que los agonistas β_2 y también tienen inicio de acción más lento.

CORTICOESTEROIDES

Estos son muy efectivos para disminuir la inflamación tipo 2 y la hiperreactividad de las vías respiratorias. Se unen con el receptor glucocorticoide citoplásmico y forma un complejo que se trasloca al núcleo. El complejo se une con elementos de respuesta positiva y negativa que inhiben la activación de linfocitos T; la función, migración y proliferación de eosinófilos; y la producción de citocinas proinflamatorias con activación del factor nuclear κB . También se unen con otros factores de transcripción, lo que desactiva otras vías proinflamatorias.

ICS e ICS/LABA

Los ICS son la base del tratamiento para el asma. Se aprovechan los efectos pleiotrópicos de los corticoesteroides para ejercer un efecto provechoso con un nivel de efectos sistémicos mucho menores que los de corticoesteroides orales. Su uso se relaciona con menor mortalidad por asma. Por lo general, se usan de manera regular dos veces al día como tratamiento de primera línea para todas las formas de asma persistente. Las dosis se aumentan y se combinan con LABA para controlar el asma de mayor gravedad. Ahora, las guías europeas recomiendan su uso intermitente, incluso en el asma discontinuo. Su combinación con los LABA permite un control efectivo con dosis más bajas de ICS. Las preparaciones de efecto más prolongado permiten que puedan administrarse una vez al día.

Sus efectos pueden ser notorios en varios días, pero puede observarse una mejoría continuada durante meses de tratamiento, con evidencia del mayor grado de mejoría en el primer mes de uso regular. Por lo general, la observancia del tratamiento regular es deficiente, incluso al grado que solo 25% del total de prescripciones anuales se resurten. En ocasiones, se usan dosis muy altas para reducir los requerimientos de corticoesteroide oral. No todos los pacientes responden a los ICS. Cada vez hay más evidencia sugestiva de que los pacientes con una mayor respuesta son aquellos con asma mediada por inflamación tipo 2 significativa.

MODIFICADORES DEL LEUCOTRIENO

Los fármacos que inhiben la producción de leucotrienos (zileutón, un inhibidor de la 5-lipooxigenasa) o la acción de los mismos en el receptor CysLT1 (montelukast y zafirlukast) tienen efectividad moderada contra el asma.

Pueden mejorar la función de las vías respiratorias y reducir las exacerbaciones, pero no en el mismo grado que los broncodilatadores o ICS, respectivamente. También son efectivos para disminuir síntomas de rinitis alérgica, por lo que pueden usarse en pacientes con rinitis alérgica concomitante. En particular, el montelukast se usa con frecuencia en niños con asma leve debido a las preocupaciones por la supresión del crecimiento relacionada con los ICS. El uso de montelukast puede disminuir debido a las advertencias de seguridad respecto a su relación con la depresión. Los modificadores del leucotrieno son efectivos para prevenir la broncoconstricción inducida por esfuerzo sin los efectos taquifilácticos que produce el uso regular de LABA. Los modificadores del leucotrieno son muy efectivos en la enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico, que se caracteriza por sobreproducción significativa de leucotrieno. También tienen un efecto modesto como fármaco agregado en pacientes mal controlados con ICS en dosis alta/LABA.

ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

DEFINICIÓN

La úlcera péptica se define como la pérdida de la integridad de la mucosa del estómago o del duodeno que produce un defecto local o excavación a causa de inflamación activa. Si bien el dolor epigástrico urente exacerbado por el ayuno y que mejora con los alimentos constituye un complejo sintomático vinculado con la enfermedad por úlcera péptica (PUD, peptic ulcer disease), ahora se sabe que > 90% de los pacientes con este complejo sintomático (dispepsia) no padece úlcera y que la mayoría de los pacientes con úlcera péptica permanece asintomática. Las úlceras se producen en el estómago o el duodeno y con frecuencia son de naturaleza crónica. Los trastornos pépticos son muy comunes en Estados Unidos y afectan a unos cuatro millones de individuos (casos nuevos y recurrencias) al año. La prevalencia de la úlcera péptica a lo largo de la vida en Estados Unidos se aproxima a 8.4% y es un poco mayor en varones.

La PUD afecta de manera significativa la calidad de vida al alterar el bienestar general del paciente y contribuye en grado sustancial al ausentismo laboral. Además, se calcula que cada año se registran unas 15 000 defunciones como consecuencia de complicaciones de la PUD. El efecto económico de este trastorno común ha sido enorme, con una carga calculada por costos directos e indirectos para la salud de casi 6 000 millones de dólares por año en Estados Unidos, con un gasto de 3 000 millones de dólares por hospitalización y 2 000 millones de dólares por visitas a consultorios, con disminución de la productividad y pérdida de días laborales y un costo cercano a 1 000 millones de dólares.

FISIOPATOLOGÍA

La PUD incluye las úlceras gástricas (GU) y duodenales (DU, duodenal ulcer). Las úlceras se definen como roturas en la superficie de la mucosa con un tamaño > 5 mm, que abarcan hasta la submucosa. Las úlceras duodenales y las úlceras gástricas (GU, gastric ulcers) comparten muchas características comunes en términos patogénicos, diagnósticos y terapéuticos, pero varios factores diferencian a una de la otra. Los factores de riesgo más frecuentes para PUD incluyen H. pylori y NSAID, con una proporción de posibilidades

calculada en Estados Unidos de 3.7 y 3.3, respectivamente. Los inhibidores selectivos de la captación de serotonina (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors) y la cirugía del puente gástrico también se acompañan de mayor frecuencia de PUD. Así mismo se ha observado elevación de la PUD idiopática. Más adelante se describen los mecanismos de estos factores de riesgo que causan enfermedad ulcerosa péptica.

ÚLCERAS DUODENALES

H. pylori y NSAID explican la mayor parte de las DU. En los pacientes con DU se han descrito muchas alteraciones de la secreción ácida. Entre ellas, la secreción ácida media basal y nocturna puede hallarse incrementada en los pacientes con DU en comparación con los testigos; no obstante, el grado de superposición entre los individuos con DU y los testigos es considerable. La causa de la alteración de este proceso secretor no es clara, aunque la infección por *H. pylori* podría contribuir a ello. La secreción de bicarbonato está notoriamente reducida en el bulbo duodenal de los enfermos con una DU activa en comparación con los testigos. Una infección por *H. pylori* quizá también posea importancia en este proceso (véase adelante).

ÚLCERAS GÁSTRICAS

Tal y como se observa en las DU, gran parte de las GU se pueden atribuir a la infección por *H. pylori* o a una lesión de la mucosa inducida por NSAID. Las GU que aparecen en el área prepilórica o las del cuerpo relacionadas con DU o una cicatriz duodenal tienen patogenia similar a estas. La secreción de ácido gástrico (basal y estimulada) tiende a ser normal o estar disminuida en los pacientes con GU. Cuando esta aparece en presencia de concentraciones mínimas de ácido, existe una alteración de los factores de defensa de la mucosa. Las GU se clasifican según sea su ubicación: las de tipo I aparecen en el cuerpo gástrico y se acompañan a menudo de una producción reducida de ácido gástrico; las de tipo II aparecen en el antro y la cantidad de ácido gástrico es reducida o normal; las de tipo III aparecen a 3 cm del píloro y suelen acompañarse de úlceras duodenales y una producción normal o excesiva de ácido gástrico; asimismo, las de tipo IV surgen en el cardias y se vinculan con hipoproducción de ácido gástrico.

H. PYLORI Y TRASTORNOS PÉPTICOS

La infección gástrica por la bacteria *H. pylori* subyace en la mayor parte de los casos de PUD (cap. 163). Este microorganismo también puede ser importante en la aparición de linfomas que se originan en el tejido linfoide relacionado con las mucosas (MALT, mucosa-associated lymphoid tissue) y el adenocarcinoma gástrico. Aunque ya se ha determinado la secuencia del genoma completo de *H. pylori*, todavía no es claro de qué forma este microorganismo, que se encuentra en el estómago, produce ulceración del duodeno. Probablemente los esfuerzos para erradicar a *H. pylori* reduzcan el cáncer gástrico en las poblaciones de alto riesgo, en especial en individuos que no han padecido gastritis atrófica crónica ni metaplasia gástrica.

DIAGNÓSTICO

CLÍNICA

El dolor epigástrico, descrito como urente o lacerante, se puede presentar con la DU como con la GU. La molestia también se describe como una sensación dolorosa mal definida o como hambre dolorosa. El patrón típico del dolor de la úlcera duodenal aparece de 90 min a 3 h después de una comida y se alivia a menudo con antiácidos o alimentos. El dolor que produce al paciente por la noche (entre la medianoche y las 3:00 a.m.) es el síntoma más diferenciador, dado que 66% de los pacientes con DU tiene esta molestia. Por desgracia, también está presente en 33% de los sujetos con dispepsia no ulcerosa (véase más adelante). Los ancianos tienen menos probabilidades de sufrir dolor abdominal como manifestación de PUD y pueden presentarse con complicaciones como úlcera sangrante o perforación. El patrón del dolor en la GU puede ser distinto al de DU, ya que las molestias tal vez se desencadenen con la ingestión de alimentos. La náusea y la pérdida de peso son más frecuentes en los individuos con GU. La endoscopia detecta úlceras en < 30% de los enfermos con dispepsia.

ENDOSCOPIA

La endoscopia constituye el medio más sensible y específico de estudiar el tubo digestivo superior. Además de permitir la visualización directa de la mucosa, facilita la documentación fotográfica de las anomalías mucosas y hace factibles las biopsias de los tejidos para descartar lesiones malignas (úlceras gástricas) o infección por *H. pylori*. El estudio endoscópico es especialmente útil para identificar lesiones demasiado pequeñas para identificarse en la exploración radiográfica, así como para estudiar alteraciones radiográficas atípicas o determinar si una úlcera es el origen de una hemorragia.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

ANTIÁCIDOS

Antes de comprender la importancia de la histamina para estimular la actividad de las células parietales, la neutralización de los ácidos secretados por medio de antiácidos constituyó la base del tratamiento de las úlceras pépticas. Sin embargo, en el presente rara vez se usan, si alguna vez, como fármaco principal, aunque muchos pacientes los consumen con frecuencia para aliviar los síntomas de dispepsia. El preparado más utilizado es la mezcla de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. El primero causa algunas veces estreñimiento y disminución de fosfato, mientras que el hidróxido de magnesio puede ablandar las heces. Muchos de los antiácidos de uso habitual (p. Ej., Melox, Mylanta) tienen una combinación de hidróxido de magnesio y aluminio para evitar estos efectos secundarios. Los preparados que contienen magnesio no deben utilizarse en los enfermos con insuficiencia renal crónica por el riesgo de hipermagnesemia y el aluminio puede provocar neurotoxicosis crónica en estos enfermos.

El carbonato cálcico y el bicarbonato sódico son potentes antiácidos con capacidad variable de causar complicaciones. La administración a largo plazo de carbonato de calcio (que se convierte en cloruro de calcio en el estómago) puede ocasionar un síndrome de leche y

alcalinos (hipercalcemia, hiperfosfatemia con posible calcinosis renal y avance a insuficiencia renal). El bicarbonato de sodio puede inducir alcalosis diseminada.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H2

Hoy en día, se encuentran disponibles cuatro fármacos de este grupo (cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina) y sus estructuras guardan homología con la histamina. Aunque cada uno tiene diferente potencia, todos inhiben de modo notable la secreción ácida basal y estimulada a grados comparables cuando se utilizan en dosis terapéuticas. Además, se obtienen tasas similares de cicatrización de la úlcera con cada uno de ellos cuando se prescriben en dosis correctas. En el presente, este grupo de fármacos se usa de manera regular para tratar las úlceras activas (durante cuatro a seis semanas) en combinación con los antimicrobianos dirigidos a erradicar *H. pylori* (véase más adelante).

La cimetidina fue el primer antagonista de los receptores H2 empleado para el tratamiento de la úlcera péptica. La cimetidina puede tener efectos secundarios antiandrogénicos leves que causan ginecomastia e impotencia, sobre todo en personas tratadas con dosis altas durante periodos prolongados (meses o años). Dada la capacidad de la cimetidina de inhibir al citocromo P450, es necesario vigilar de cerca el empleo concomitante de algunos fármacos, como warfarina, difenilhidantoinato y teofilina cuando se utilizan a largo plazo. Otros efectos secundarios reversibles y raros descritos con la cimetidina son confusión e incremento de los valores séricos de aminotransferasas, creatinina y prolactina. La ranitidina, famotidina y nizatidina son más potentes que la cimetidina como antagonistas de los receptores H2. Pueden administrarse una vez al día al acostarse por las noches para la prevención de la úlcera, lo cual se llevaba a cabo más a menudo antes del descubrimiento de *H. pylori* y del perfeccionamiento de los inhibidores de las bombas de protones (PPI, proton pump inhibitors). Los pacientes pueden desarrollar tolerancia a los antagonistas de H2, una situación poco común con los PPI (véase adelante). Los regímenes posológicos nocturnos similares son cimetidina 800 mg, ranitidina 300 mg, famotidina 40 mg y nizatidina 300 mg.

Otros efectos tóxicos reversibles raros que se han descrito con los antagonistas de los receptores H2 son pancitopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia, con prevalencia que varía de 0.01% a 0.2%. La cimetidina y la ranitidina (en menor grado) pueden unirse al

citocromo P450 hepático, mientras que la famotidina y la nizatidina no lo hacen. La ranitidina y nizatidina se retiraron del mercado por contaminación con N nitrosodimetilamina (NDMA), carcinógeno conocido.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (H⁺, K⁺-ATPASA)

El omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol son derivados benzimidazólicos sustituidos, que de forma covalente se unen a la H⁺,K⁺-ATPasa y la inhiben de manera irreversible. El esomeprazol es el enantiómero S del omeprazol, que es una mezcla racémica de los isómeros ópticos S y R. El isómero R de lansoprazol, dexlansoprazol, es el PPI aprobado en fecha más reciente para uso clínico. Su ventaja notificada es un sistema dual de liberación, dirigido a mejorar el tratamiento del reflujo gastroesofágico (GERD, gastroesophageal reflux disease). Son los inhibidores del ácido más potentes disponibles.

El omeprazol y lansoprazol son los PPI utilizados por mayor tiempo. Los dos son lábiles a la acción de ácidos y se administran en la forma de gránulos con capa entérica en una cápsula de liberación prolongada que se disuelve en el intestino delgado a pH de 6. El lansoprazol se encuentra disponible en tabletas solubles orales que pueden tomarse con o sin agua, una ventaja para individuos que tienen disfagia notoria. La cinética de absorción es similar a la de las cápsulas. Además, se dispone de una combinación de lansoprazol con naproxeno dirigida a reducir las lesiones del tubo digestivo relacionadas con el consumo de NSAID (véase más adelante).

El omeprazol se encuentra disponible en forma de gránulos con cubierta no entérica mezclada con bicarbonato de sodio en un polvo que puede ingerirse o administrarse por sonda nasogástrica. El bicarbonato de sodio tiene dos propósitos: proteger al omeprazol de la degradación por el ácido y favorecer la alcalinización gástrica rápida con la subsiguiente activación de la bomba de protones, lo cual facilita la rápida acción de los PPI. El pantoprazol y rabeprazol se encuentran disponibles como tabletas con cubierta entérica. El primero también está disponible en forma de preparación parenteral para su administración intravenosa.

Estos fármacos son compuestos lipófilos; cuando penetran en la célula parietal, son protonados y atrapados en el medio ácido del sistema tubulovesicular y canalicular. Inhiben

de forma potente todas las fases de la secreción del ácido gástrico. El comienzo de la acción es rápido, con un efecto inhibitor máximo del ácido entre 2 y 6 h después de la administración y la inhibición dura 72 a 96 h. Con dosis diarias repetidas se observa un efecto inhibitor progresivo del ácido; se suprime la producción de ácido basal y la inducida por secretagogos en > 95% después de una semana de tratamiento. La semivida de los PPI es de casi 18 h, por lo cual la secreción gástrica de ácido puede tardar dos a cinco días en recuperar cifras normales una vez que se interrumpe su administración. Dado que es necesario que las bombas estén activadas para que estos fármacos surtan efecto, su eficacia es máxima si se proporcionan antes de una comida (excepto en las fórmulas de liberación inmediata de omeprazol) (p. ej., por la mañana, antes del desayuno). Se ha observado hipergastrinemia leve o moderada en los pacientes que toman estos fármacos.

Los valores séricos de gastrina retornan a la normalidad dentro de una a dos semanas después de interrumpir el tratamiento. Se ha descrito hipersecreción de ácido gástrico de rebote en los individuos sin *H. pylori* una vez que interrumpen los PPI. Incluso se ha observado después de un ciclo terapéutico relativamente corto (2 meses) y dura hasta dos meses después de suspender el PPI. El mecanismo comprende hiperplasia inducida por gastrina e hipertrofia de las células ECL secretoras de histamina. La importancia clínica de esta observación es que en estas personas los síntomas de reflujo gastroesofágico o dispepsia, aumentan al suspender el PPI. Para prevenir este fenómeno, la dosis de PPI se reduce de forma gradual y se cambia por un antagonista de los receptores de H₂. La inflamación inducida por *H. pylori* y la reducción concomitante en la producción de ácido explica quizá la razón por la cual esto no sucede en los pacientes con *H. pylori*.

La supresión prolongada de ácido, en especial con PPI, se ha vinculado con una mayor frecuencia de neumonía extrahospitalaria e infección tanto extrahospitalaria como hospitalaria por *Clostridium difficile*. En un metanálisis se demostró un riesgo de infección por *Clostridium difficile* de 74% y un riesgo 2.5 veces mayor de reinfección frente a los no usuarios. A la luz de estas inquietudes, la FDA publicó un aviso respecto del vínculo entre la infección por *Clostridium difficile* y el uso de PPI. Aunque se pensaba que el riesgo de padecer peritonitis bacteriana espontánea en los cirróticos era mayor, los datos aquí son menos contundentes. Se supone que el efecto de los cambios inducidos por los PPI en el microbioma del hospedador participa en el mayor riesgo de padecer la infección, pero esta

teoría aún se debe confirmar. Estas observaciones deben confirmarse, pero advierten al médico que tenga cautela cuando recomienda estos fármacos durante un tiempo prolongado, en particular en adultos mayores con riesgo de padecer neumonía o infección por *C. difficile*.

Los PPI también causan diarrea, y algunas veces se les ha vinculado con colitis colagenosa, en especial con el lansoprazol. El mecanismo de la colitis colagenosa por PPI se desconoce, pero los estudios *in vitro* han demostrado que los PPI inducen expresión génica del colágeno. Esta colitis por lo general se resuelve al interrumpir el PPI.

SUCRALFATO

Este es un complejo de sal de sacarosa en el que los grupos hidroxilo se han sustituido por hidróxido de aluminio y sulfato. Este compuesto es insoluble en agua, se convierte en una pasta viscosa en el estómago y duodeno, y se une en especial a los puntos de ulceración activa. El sucralfato puede actuar por diversos mecanismos: como barrera fisicoquímica, al promover la acción trófica cuando se une con factores de crecimiento como EGF, al incrementar la síntesis de prostaglandinas, al estimular la secreción de moco y bicarbonato y al favorecer la defensa y la reparación de la mucosa. La toxicosis por este fármaco es rara y el efecto adverso más frecuente es estreñimiento (2% a 3%). Debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal crónica para no causar neurotoxicidad inducida por aluminio. La hipofosfatemia y la formación de bezoar gástrico son otros efectos comunicados de forma ocasional. La dosis habitual de sucralfato es de 1 g cada 6 h.

PREPARACIÓN CON BISMUTO

Sir William Osler consideraba que los compuestos de bismuto eran el fármaco de elección para el tratamiento de la úlcera péptica. El resurgimiento del empleo de estos fármacos se debe a sus efectos contra *H. pylori*. El subcitrate coloidal de bismuto (CBS, colloidal bismuth subcitrate) y el subsalicilato de bismuto (BSS, bismuth subsalicylate; Pepto-Bismol) son los preparados más utilizados. Los mecanismos por los cuales estos fármacos inducen la cicatrización de la úlcera no son claros. Los efectos adversos con el empleo a corto plazo incluyen heces oscuras, estreñimiento y oscurecimiento de la lengua. Cuando se consumen a largo plazo, en especial el CBS, que se absorbe con facilidad, pueden producir neurotoxicidad. Estos compuestos son de uso común para el tratamiento de *H. pylori*.

ANÁLOGOS DE LAS PROSTAGLANDINAS

Dada su función central en la conservación de la integridad y la reparación de la mucosa, se crearon análogos estables de las prostaglandinas para el tratamiento de la úlcera péptica. Se cree que el mecanismo por el cual este fármaco de absorción rápida ejerce su efecto terapéutico es la preservación de la defensa y la reparación de la mucosa. El efecto tóxico más frecuente de este fármaco es la diarrea (10% a 30% de incidencia). Otros efectos tóxicos importantes son hemorragias y contracciones uterinas; el misoprostol está contraindicado en las mujeres que pueden estar embarazadas y las que están en edad de concebir deben conocer con claridad los posibles efectos tóxicos del fármaco. La dosis terapéutica habitual es de 200 mcg cada 6 h.

ANTIBIOTICOS

DEFINICIONES

Antimicrobiano: molécula natural (producida por un organismo vivo, hongo o bacteria), sintética o semisintética, capaz de inducir la muerte o la detención del crecimiento de bacterias, virus u hongos. Hoy en día no se utilizan moléculas de origen natural, por lo cual no se establece más la diferenciación con quimioterápicos, término usado para referirse a las moléculas de origen sintético y sus derivados.

Utilizaremos el término antibiótico para referirnos al subgrupo de antimicrobianos con actividad antibacteriana.

Los antibióticos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo, tienen elevada potencia biológica actuando a bajas concentraciones y la toxicidad es selectiva, con una mínima toxicidad para las células de nuestro organismo. El objetivo de la antibioticoterapia es controlar y disminuir el número de microorganismos viables, de modo que el sistema inmunológico sea capaz de eliminar la totalidad de los mismos. De acuerdo a la interacción germen-antibiótico, estos fármacos pueden dividirse en: a) bactericidas: su acción es letal, llevando a la lisis bacteriana; b) bacteriostáticos: a las concentraciones que alcanzan en el suero o tejidos impiden el desarrollo y multiplicación bacteriana pero sin llegar a destruir las células. De hecho, cuando se retira el antibiótico, el microorganismo se puede multiplicar de nuevo.

CLASIFICACIÓN

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL ESPECTRO DE ACCIÓN

- Amplio: aquellos antibióticos que son activos sobre un amplio número de especies y géneros diferentes.
- Reducido: antibióticos solo activos sobre un grupo reducido de especies.

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL MECANISMO DE ACCIÓN

Es el mecanismo por el cual un antibiótico es capaz de inhibir el crecimiento o destruir una célula bacteriana. Se dividen en inhibidores de la formación de la pared bacteriana,

inhibidores de la síntesis proteica, inhibidores de la duplicación del ADN, inhibidores de la membrana citoplasmática, inhibidores de vías metabólicas.

CLASIFICACIÓN SEGÚN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Por muchos años la susceptibilidad bacteriana se ha medido a través de pruebas in vitro, como la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Este número luego era comparado con las concentraciones séricas o plasmáticas del antibiótico, alcanzadas con las dosis habituales del mismo. Esto no tiene en cuenta la farmacocinética o la farmacodinamia de cada antibiótico en particular.

Cada clase de antibiótico es metabolizada en forma diferente por nuestro organismo. No es lo mismo un betalactámico, con escasa penetración celular, que un macrólido que se concentra a nivel intracelular. Esto es lo que llamamos farmacocinética: absorción, distribución, eliminación. Por otro lado está la farmacodinamia que intenta comprender las relaciones entre las drogas y sus efectos, tanto deseables (muerte bacteriana en nuestro caso) como indeseables.

Los antibióticos pueden clasificarse de acuerdo a la forma en que producen la muerte o inhibición bacteriana en antibióticos tiempo dependientes y concentración dependientes. En el caso de los tiempo dependientes (betalactámicos y macrólidos) el éxito de la terapéutica viene dado por mantener concentraciones por encima de la CIM por el mayor tiempo posible interdosis (T por encima de CIM). En el caso de los concentración dependientes el éxito terapéutico viene dado por lograr un buen pico sérico de concentración (Pico/CIM) o un buen área bajo la curva (AUC/CIM), dependiendo de cada droga.

BETALACTÁMICOS

DEFINICIÓN

Los betalactámicos son un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético que se caracterizan por poseer en su estructura un anillo betalactámico. Actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. Constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de compuestos

de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico. Su espectro se ha ido ampliando a lo largo de los años por la incorporación de nuevas moléculas con mayor actividad frente a los bacilos gramnegativos; pero la progresiva aparición de resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones.

MECANISMO DE ACCIÓN

Mecanismo de acción de betalactámicos: los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana e inducen además un efecto autolítico. La destrucción de la pared celular bacteriana se produce como consecuencia de la inhibición de la última etapa de la síntesis del peptidoglicano. El peptidoglicano está constituido por largas cadenas de glúcidos, formadas por la repetición de moléculas de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. El ácido murámico fija cadenas de tetrapéptidos que se unen entre sí para formar una malla, directamente (gramnegativos) o mediante un pentapéptido (grampositivos). Los betalactámicos inhiben precisamente esta unión o transpeptidación, última etapa de la síntesis de la pared celular. De este modo, la pared queda debilitada y puede romperse por la presión osmótica intracelular. Para que actúen los betalactámicos es necesario que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que es cuando se sintetiza la pared celular. Los betalactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano. La lisis se produce con concentraciones que superan entre 4 y 10 veces la CIM de un determinado microorganismo. Las bacterias que carecen de autolisina son inhibidas pero no destruidas, por lo que se dice que son tolerantes. Se define el fenómeno de tolerancia como la necesidad de una concentración al menos 32 veces mayor a la CIM para que un antimicrobiano destruya una cepa bacteriana.

FARMACOLOGÍA

los betalactámicos son antibióticos de actividad bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que esta exceda la CIM del agente causal. La actividad bactericida y probablemente la eficacia clínica, se relacionan mejor con el tiempo durante el cual dicha concentración excede la CIM (T por encima de CIM). Para la mayoría de las infecciones se considera adecuado que el tiempo que supera la CIM sea como mínimo del 40% del intervalo entre dosis; pero en pacientes neutropénicos o con meningitis es probable que sea mejor estar todo el tiempo por encima de la CIM.

Estos parámetros indican que alargar los intervalos entre dosis puede llevar a fracasos terapéuticos. Obviamente estas consideraciones no son válidas en el caso de betalactámicos con semivida muy prolongada, que se administran cada 24 hs, como la ceftriaxona. La actividad bactericida de los betalactámicos disminuye cuanto mayor es el tamaño del inóculo bacteriano; este hecho es especialmente relevante en el tratamiento de los abscesos, donde además las poblaciones bacterianas pueden hallarse en fase estacionaria. El efecto postantibiótico (EPA) consiste en la acción residual del antibiótico sobre la bacteria después de descender las concentraciones terapéuticas en la sangre y los tejidos por debajo de la CIM. En el caso de los antibióticos betalactámicos, el EPA es de corta duración, con la excepción de los carbapenemes, que presentan un EPA apreciable, tanto sobre grampositivos como sobre gramnegativos.

CLASIFICACIÓN

El espectro de los betalactámicos incluye bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. No son activos sobre los micoplasmas porque estos carecen de pared celular, ni sobre bacterias intracelulares como *Chlamydia* y *Rickettsia*. La resistencia natural de las micobacterias se debe a la producción de betalactamasas, probablemente unida a una lenta penetración por las características de la pared. Se pueden clasificar en cuatro grupos diferentes: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemes.

PENICILINAS

Son un grupo de antibióticos de origen natural y semisintético que contienen el núcleo de ácido 6-aminopenicilánico, que consiste en un anillo betalactámico unido a un anillo tiazolidínico. Los compuestos de origen natural son producidos por diferentes especies de *Penicillium* spp. Las penicilinas difieren unas de otras por sustituciones en la posición 6 del anillo, donde cambios en la cadena lateral pueden inducir modificaciones en la actividad antibacteriana y en las propiedades farmacocinéticas. De acuerdo a su origen y espectro de acción pueden clasificarse en: penicilinas naturales (G y V), penicilinas resistentes a las penicilinasas estafilocócicas (oxacilina, meticilina, dicloxacilina), aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina), carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina), ureidopenicilinas (piperacilina).

El espectro antimicrobiano de la penicilina G abarca cocos grampositivos, cocos gramnegativos (*Neisseria meningitidis*) y bacilos grampositivos, tanto facultativos como anaerobios, así como espiroquetas y algunos bacilos gramnegativos anaerobios. La producción de derivados semisintéticos del ácido 6-aminopenicilánico permitió disponer de preparados activos por vía oral, con mayor resistencia a las betalactamasas y mayor capacidad de penetración en las bacterias gramnegativas, como las aminopenicilinas y las penicilinas antiestafilocócicas. Las penicilinas antipseudomonas (carboxi y ureidopenicilinas) son estables frente a las betalactamasas cromosómicas propias de *Pseudomonas* pero no ante la presencia de betalactamasas plasmídicas.

FARMACOLOGÍA

La absorción oral difiere en las diferentes penicilinas. La penicilina G no se absorbe bien mientras que la V resiste la inactivación gástrica y se absorbe mucho mejor. La amoxicilina se absorbe mejor que la ampicilina (95% contra 40%). Las penicilinas antiestafilocócicas, oxacilina y dicloxacilina, son estables al ácido gástrico y se absorben adecuadamente. La penicilina G benzatínica tiene una absorción lenta desde su depósito intramuscular. Esto determina que los niveles séricos alcanzados sean bajos y por tanto solo es adecuada para el tratamiento de infecciones por gérmenes extremadamente sensibles como *Streptococcus pyogenes*, y para el tratamiento de la sífilis. Las penicilinas se distribuyen en muchos compartimentos como pulmones, hígado, músculo, hueso y placenta. La penetración en ojo, cerebro, LCR y próstata es pobre en ausencia de inflamación. En la sangre los betalactámicos circulan como sustancias libres o unidas a las proteínas plasmáticas, relacionándose esta unión con la semivida del antibiótico; solo la fracción libre de la droga es activa y capaz de penetrar al espacio extracelular. Los betalactámicos son sustancias poco lipofílicas, su penetración intracelular es escasa, no alcanzando casi nunca concentraciones mayores del 25% al 50% de las concentraciones plasmáticas. La excreción es renal. Puede ser bloqueada con la administración de probenecid, lo que prolonga la vida media sérica.

CEFALOSPORINAS

Son productos de origen natural derivados de productos de la fermentación del *Cephalosporium acremonium*. Contienen un núcleo constituido por ácido 7-

aminocefalosporánico formado por un anillo betalactámico unido a un anillo de dihidrotiazino. Modificaciones en la posición 7 del ácido 7-aminocefalosporánico están asociadas con la alteración en su actividad antibacteriana y sustituciones en la posición 3 están asociadas a alteraciones en la farmacocinética y en los parámetros metabólicos del agente. Se definen cuatro generaciones de cefalosporinas.

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas frente a los cocos grampositivos; en líneas generales, las sucesivas generaciones han perdido parte de esa actividad, en beneficio de una mayor actividad frente a bacilos gramnegativos, con algunas excepciones. Todas las cefalosporinas son inactivas frente a enterococos, estafilococos resistentes a la meticilina y *Listeria monocytogenes*.

FARMACOLOGÍA

la mayoría de las cefalosporinas son de administración parenteral, aunque existe un número creciente de formulaciones para vía oral como la cefalexina, cefradina, cefa-droxil, cefuroxime axetil y otras. La absorción gastrointestinal de estos compuestos es buena. Se obtienen buenas concentraciones en líquidos biológicos y suero. No se obtienen buenas concentraciones intracelulares. Cefotaxime, ceftriaxona, cefoperazona y cefepime entran en el LCR alcanzando altas concentraciones. Todas las cefalosporinas, excepto cefoperazona de excreción biliar, se excretan primariamente por el riñón. Ceftriaxona tiene la vida media más larga (8 horas) lo que permite su administración 1 o 2 veces al día, mientras las demás tienen un esquema de dosificación cada 6 u 8 horas.

MONOBACTÁMICOS

Aztreonam, el único monobactámico disponible para uso clínico, posee una excelente actividad sobre bacterias gramnegativas aerobias y facultativas. Por el contrario, carece de actividad frente a grampositivos y bacterias anaerobias.

CARBAPENEMICOS

Son una clase única de betalactámicos que presentan el mayor espectro de actividad conocido dentro de este grupo de antibióticos. Imipenem es el primer carbapenem desarrollado para uso clínico. Es un derivado semisintético producido por *Streptomyces* spp. Otros compuestos más modernos son meropenem y ertapenem. Su actividad bactericida se extiende a cocos grampositivos incluyendo *Staphylococcus* spp. sensibles a meticilina, *S. pneumoniae* y otros *Streptococcus*. Solo carecen de actividad frente a los estafilococos resistentes a meticilina, enterococos resistentes a betalactámicos, algunas especies de *Pseudomonas* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Es activo sobre la mayoría de aislamientos de enterobacterias y *Haemophilus* spp., incluyendo las cepas productoras de betalactamasas. Tiene una muy buena actividad anaeróbica, con excepción de *Clostridium difficile*. En el caso de ertapenem, este no es activo sobre *Pseudomonas aeruginosa*. Farmacología: estos compuestos son de administración parenteral. Mediante la administración intravenosa suelen alcanzarse con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas. Se distribuyen ampliamente. El imipenem sufre inactivación por las hidroxipeptidasas renales, por ello se combina con cilastatina (inhibidor de hidroxipeptidasas) de manera de lograr concentraciones séricas adecuadas.

GLICOPÉPTIDOS

Definición y espectro de acción: se trata de antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana. Actualmente hay dos drogas en uso clínico: vancomicina y teicoplanina. La vancomicina es un antibiótico bactericida de espectro reducido (solo actúa sobre bacterias grampositivas), que se obtiene de *Streptomyces orientales*. Fue introducida en 1956 pero debido a su toxicidad fue relegada. Hoy en día es una opción terapéutica importante contra *Staphylococcus* meticilínorresistente de perfil hospitalario (SAMAR), *Staphylococcus coagulansnegativos* meticilínorresistentes, *Corynebacterium JK* (multirresistente) y *Enterococcus* resistente a los betalactámicos o a aminoglucósidos. La teicoplanina tiene una estructura similar a la vancomicina y un perfil de actividad también similar. Los glicopéptidos son activos además sobre *Streptococcus*, corinebacterias, *Bacillus* spp., algunos actinomicetales y *Clostridium* spp., incluido *Clostridium difficile*. Mecanismo de acción: los glicopéptidos inhiben la síntesis y el ensamblado de la segunda etapa del peptidoglicano de

la pared celular mediante la formación de un complejo con la porción D-alanina-D-alanina del pentapéptido precursor. Además daña los protoplastos alterando la permeabilidad de la membrana citoplasmática y altera la síntesis de ARN. Sus múltiples mecanismos de acción contribuyen a la baja frecuencia de desarrollo de resistencia. Se une rápida y firmemente a las bacterias y ejerce su efecto bactericida sin un período de inducción, pero solo sobre microorganismos en multiplicación activa. Farmacocinética y farmacodinamia: la vancomicina se absorbe poco si se administra por vía oral.

No se administra por vía intramuscular por el intenso dolor que causa en el sitio de inyección. La vancomicina tiene un gran volumen de distribución, alcanzando buenos niveles en fluidos biológicos como líquido pleural, ascitis y sinovial. Tiene una escasa penetración intracelular. Tiene una penetración variable a nivel del sistema central, aunque mejora cuando las meninges están inflamadas. Sin embargo, no se recomienda como tratamiento único para las meningitis bacterianas. Se puede administrar en forma intratecal en caso de ser necesario.

La penetración ósea es similar en ambos compuestos (15% a 20%) pero los niveles de teicoplanina alcanzados en hueso son superiores a los de vancomicina. En las infecciones osteoarticulares que requieran tratamiento prolongado es preferible utilizar teicoplanina debido también a su menor toxicidad. Ambos glicopéptidos se eliminan por vía renal, por lo que debe ajustarse la dosis en el caso de insuficiencia renal. Efectos colaterales: la infusión rápida de vancomicina puede dar lugar a una reacción caracterizada por eritema y prurito en cuello y parte alta del tronco. Esto puede evitarse administrando la droga por perfusión lenta.

La aparición de flebitis es frecuente cuando se administra por vía periférica. La nefrotoxicidad de la vancomicina ha disminuido debido al uso de preparados más purificados y a la monitorización del tratamiento. La vancomicina puede producir trombopenia o neutropenia que desaparece al suspender el tratamiento. La teicoplanina tiene efectos colaterales similares a la vancomicina pero de frecuencia mucho menor. Indicaciones clínicas: los glicopéptidos deben ser fármacos de uso restringido, reservados para el ámbito hospitalario. Se usarán en caso de sospecha o confirmación de infecciones causadas por los gérmenes multirresistentes antes mencionados.

AMINOGLUCÓSIDOS

Definición: está definida por la presencia de dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol. Según los aminoazúcares se clasifican en familias. En nuestro país los aminoglucósidos disponibles son: gentamicina, amikacina y estreptomina para uso parenteral. La tobramicina se encuentra disponible en presentación para uso oftalmológico. La espectinomicina no tiene aminoazúcares, y a pesar de ser considerada muchas veces en el grupo, no es un verdadero aminoglucósido. Son altamente polares, polimeros solubles en agua y generalmente estables al calor y cambios de pH entre 5 y 8. Espectro de acción: los aminoglucósidos generalmente son activos frente a los estafilococos, si bien *Staphylococcus aureus* y los estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina también lo suelen ser a los aminoglucósidos.

Los enterococos son moderadamente resistentes a la gentamicina y la estreptomina. La combinación con penicilina, ampicilina o un glicopéptido actúa de forma sinérgica, excepto cuando las cepas son altamente resistentes a los aminoglucósidos. Los aminoglucósidos son activos frente a la mayoría de especies de Enterobacteriaceae y Pseudomonadaceae.

La gentamicina, latobramicina, la amikacina y la netilmicina tienen una actividad similar, con excepciones: la tobramicina es más activa frente a *P. aeruginosa*, la gentamicina lo es frente a especies de *Serratia* y la netilmicina muestra menos actividad frente a *P. aeruginosa*. *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia* suelen ser resistentes a los aminoglucósidos. Los aminoglucósidos son inactivos frente a las bacterias anaerobias.

Mecanismo de acción: los aminoglucósidos se unen de forma irreversible a la subunidad 30S del ribosoma, interfiriendo la lectura correcta del código genético con el consiguiente bloqueo de la síntesis proteica de la bacteria. La incorporación de los aminoglucósidos en el interior de la bacteria, especialmente en los cocos grampositivos, es mayor al coadministrarse con antibióticos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana, como son los betalactámicos y los glicopéptidos. A pesar de los avances en el conocimiento de la forma de actuar de estos antibióticos, el mecanismo último de la muerte de la bacteria (efecto bactericida) se desconoce, ya que no puede explicarse por la simple inhibición de la síntesis de las proteínas. Puede que el prolongado efecto postantibiótico que presentan los aminoglucósidos refuerce su capacidad bactericida.

Farmacocinética y farmacodinamia: la farmacocinética de los aminoglucósidos se caracteriza por su variabilidad entre un paciente y otro. Todos los aminoglucósidos comparten unos aspectos farmacocinéticos similares, excepto en la dosis (la de amikacina es cuatro veces superior a la de gentamicina, tobramicina y netilmicina). Los aminoglucósidos presentan una escasa absorción oral y necesitan administrarse por vía parenteral. En general, los aminoglucósidos se administran por vía intravenosa en perfusión durante 30 minutos.

Cuando se emplea la vía intramuscular, la concentración plasmática máxima tarda más tiempo en alcanzarse y depende de la zona de inyección. Los aminoglucósidos en aerosol llegan mínimamente al torrente circulatorio. Los aminoglucósidos se distribuyen en el volumen extracelular. La alteración del mismo, como sucede en caso de insuficiencia cardíaca, ascitis, quemados o insuficiencia renal, obliga a modificar la dosis. La unión de los aminoglucósidos a las proteínas plasmáticas es escasa, por lo que su concentración en los líquidos intersticiales se aproxima a la plasmática. La vida media es de aproximadamente dos horas, pero puede sobrepasar las 24 horas en caso de alteración de la función renal. Los aminoglucósidos son filtrados durante la hemodiálisis, especialmente con los nuevos aparatos, por lo cual se deben administrar después de la sesión de diálisis. Debido a su estructura polar, los aminoglucósidos penetran en pequeña cantidad en el interior de las células, excepto en las del túbulo proximal renal, donde estos antibióticos alcanzan una concentración superior a la plasmática.

El efecto postantibiótico consiste en la capacidad que tienen ciertos antibióticos, como los betalactámicos y los aminoglucósidos, de parar el crecimiento bacteriano después de caer la concentración sérica del antibiótico por debajo de la CIM. El efecto postantibiótico de los aminoglucósidos ocurre tanto para los cocos grampositivos como para los bacilos gramnegativos y depende de los microorganismos, de la concentración y de la duración de la exposición al aminoglucósido.

Para los bacilos gramnegativos el efecto postantibiótico oscila entre dos y cuatro horas, siendo más prolongado in vivo que in vitro. Estas dos propiedades farmacodinámicas son las que permiten administrar el aminoglucósido a dosis elevadas e intervalos prolongados sin alterar su eficacia antibacteriana, y constituyen el sustento sobre el que se basa la administración de los aminoglucósidos en una dosis única diaria.

Efectos adversos: los aminoglucósidos pueden causar nefrotoxicidad, ototoxicidad y bloqueo neuromuscular, y en menor medida exantemas cutáneos, fiebre por antibióticos, depresión medular, anemia hemolítica y antagonismo del factor V de la coagulación. La toxicidad renal ocurre en un 5% a 25% de los pacientes tratados con la pauta convencional. Todos los aminoglucósidos inducen nefrotoxicidad; el que más la produce es la neomicina y el que menos la estreptomina. En algunos estudios la tobramicina y la netilmicina se comportan con menos nefrotoxicidad respecto a la gentamicina, nunca con una diferencia clínicamente significativa. La nefrotoxicidad se debe a la inhibición de las fosfolipasas de los lisosomas del túbulo proximal, lo que ocasiona una fosfolipoidosis con posterior disfunción celular, necrosis y pérdida de las enzimas epiteliales. La nefrotoxicidad aparece a los varios días de tratamiento y consiste en una disminución del filtrado glomerular, cursando como fallo renal no oligúrico leve a moderado y en ocasiones grave. Generalmente es reversible, si bien es la primera causa de morbilidad de los aminoglucósidos, con una prolongación de la estancia hospitalaria y un aumento del coste del tratamiento.

El bloqueo neuromuscular cursa con parálisis flácida, debilidad de la musculatura respiratoria y midriasis. Es una complicación rara, pero supone un riesgo cuando la concentración sérica es muy elevada, como sucede tras la instilación peritoneal o tras la administración intravenosa rápida. Indicaciones clínicas: los aminoglucósidos son efectivos en el tratamiento de infecciones donde se sospecha la presencia de bacilos gramnegativos aerobios, incluyendo *P. aeruginosa*. En general este grupo de antibióticos se utiliza en combinación con un betalactámico o un glicopéptido ya que estas combinaciones son sinérgicas. Se ha demostrado en pacientes neu-tropénicos febriles falla terapéutica con los aminoglucósidos en monoterapia, por lo cual se recomienda su uso combinado con betalactámicos o glicopéptidos.

MACRÓLIDOS

Definición: los macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), las lincosaminas (lincomicina y clindamicina), los cetólidos y las estreptograminas son antibióticos que comparten un mecanismo de acción similar pero tienen estructura diferente. Nosotros nos centraremos exclusivamente a los macrólidos que son antibióticos semisin-téticos derivados de la eritromicina producida por *Streptomyces erythraeus*. Clasificación: los

macrólidos se clasifican de acuerdo al número de carbonos: 14 carbonos (eritromicina y claritromicina), 15 carbonos (azitromicina) y 16 carbonos (espiramicina).

Mecanismo de acción: se unen a la subunidad 50S del ARN ribosómico en forma reversible. La unión se realiza mediante la formación de puentes de hidrógeno entre diferentes radicales hidroxilo del macrólido y determinadas bases del ARNr. Esto provoca un bloqueo en las reacciones de transpeptidación y traslocación.

Farmacocinética y farmacodinamia: el comportamiento farmacocinético es muy parecido entre los diferentes macrólidos. La eritromicina está disponible en preparaciones tópicas, intravenosas y por vía oral. La claritromicina y azitromicina vienen en presentaciones vía oral e intravenosa. La absorción intestinal de eritromicina y azitromicina se ve disminuida en presencia de comida, por lo que su administración debe ser alejada de las mismas. Con excepción de azitromicina, todos se metabolizan en el hígado y sufren un efecto de primer paso que puede disminuir de manera significativa su biodisponibilidad. Los macrólidos con anillo de 14 átomos, pero no los de 15 y 16 átomos, emplean la vía metabólica del sistema enzimático del citocromo P450, cuya actividad inhiben en mayor o menor grado. La vida media y el pico sérico tienden a incrementarse si se administran dosis altas o múltiples, probablemente por saturación del metabolismo hepático. Difunden a través de la membrana debido a su carácter lipofílico y probablemente por la existencia de un transporte activo dependiente del calcio. La concentración en el citoplasma celular es varias veces superior a la sérica.

La mayor parte del antibiótico se acumula en los fagolisosomas debido al carácter ácido de estos organelos. En medio ácido el macrólido se ioniza (protonación), la forma ionizada no difunde a través de la membrana lipídica y queda atrapada en el fagolisosoma. La concentración intracelular de azitromicina es particularmente elevada y persistente, en parte debido a que posee dos grupos básicos en lugar de uno, como ocurre con el resto de macrólidos. Además, a diferencia de otros macrólidos en los que la concentración intracelular varía prácticamente de inmediato en relación con las variaciones de concentración extracelular, azitromicina mantiene concentraciones intracelulares elevadas durante más de siete días después de la última dosis, con una concentración sérica simultánea indetectable. Los macrólidos difunden escasamente a través de las meninges, por lo cual no son adecuados para el tratamiento de meningitis. En general pasan a la saliva, a

las secreciones bronquiales y a la leche materna, donde alcanzan concentraciones superiores al 50% de la sérica, pero no difunden a los tejidos fetales. Se eliminan por vía biliar en forma de metabolitos y de producto activo. La concentración biliar es superior a la sérica. No son adecuados para infecciones urinarias.

Los macrólidos desarrollan una actividad antibacteriana lenta, predominantemente tiempo dependiente y con efecto EPA. La actividad se considera bacteriostática frente a la mayoría de microorganismos. Sin embargo, a concentraciones elevadas, en medio alcalino o frente a determinados microorganismos como *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*, especialmente cuando se hallan en fase de crecimiento logarítmico, pueden comportarse como bactericidas. Las CIM son sensiblemente inferiores a pH alcalino (≈ 8) porque la forma no ionizada difunde mejor a través de la membrana citoplasmática. La adición de suero reduce la CIM (aumenta la actividad) de algunos macrólidos, particularmente la de azitromicina y espiramicina y, en menor grado, la de claritromicina.

Efectos adversos: los efectos secundarios más frecuentes de los macrólidos, y especialmente de eritromicina, son las molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos) debidas a la actividad procinética de la misma eritromicina, y en especial de sus metabolitos formados en el medio ácido del estómago. Se observan con mayor frecuencia en la población menor de 40 años, especialmente cuando el antibiótico se administra por vía intravenosa en perfusión rápida. La tolerancia digestiva del resto de macrólidos es superior a la de eritromicina.

La administración de eritromicina a recién nacidos puede producir estenosis hipertrófica del píloro (revierte al retirar la medicación). Se han descrito casos de pancreatitis con el empleo de eritromicina y se ha sugerido una posible relación con la producción de un espasmo del esfínter de Oddi. Eritromicina por vía intravenosa puede producir flebitis. Debe perfundirse a través de una vena de gran calibre, lentamente (en 1 h) y diluída (250 ml de solución salina).

Indicaciones clínicas: los macrólidos están indicados en pautas de tratamiento empírico de infecciones respiratorias y de piel y partes blandas adquiridas en la comunidad. En muchas de estas situaciones constituyen el tratamiento de elección como es el caso de la *B. pertussis*, mientras en otros casos constituyen el tratamiento de alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina. Las recomendaciones para el tratamiento de la neumonía adquirida

en la co-munidad incluyen la claritromicina en el caso de neumonias que no requieren internación, y la asociación de un macrólido a un betalactámico en el caso de neumonias que requieren internación con sospecha de gérmenes atípicos. La claritromicina forma parte de los esquemas terapéuticos de las infecciones por *M. avium* y *Helicobacter pylori*. La azitromicina en monodosis se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la uretritis y cervicitis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principios de Medicina Interna 18ª ed. USA: McGrawHill Interamericana; 2012.
2. Brunton LL, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman's Eds. Lasbases farmacológicas de la TERAPÉUTICA. 12ª ed New York: McGrawHill; 2012.
3. Hirsch IB. Drug Therapy: insulin Analogues. N Eng J Med 2005; 352(2):174-183.
4. Ashen MD, Blumenthal RS. Low HDL cholesterol levels. N Eng J Med 2005; 353(12):1252-59.
5. Williams B, Poulter N, Brown MJ et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management BMJ 2004; 238: 634-640.
6. Abrams J. Chronic stable angina. N Eng J Med 2005; 352(24)2524-2533.
7. Loeb JM, Lawler NK. Pneumonia treatment standars in emergency departmentes. JAMA 2007; 298:1397-98.
8. Gorelick DA, Gardner EL, Xi Z. Agents in development for the management of cocaine abuse. Drugs 2004; 64:1547-1573
9. . Adams RD. Victor M. Romper AH. Principles of Neurology. 7a ed. Nueva York: McGraWHill; 1999.
10. Thapar N, Sanders IR. Diarrhoea in children: an interfase between developing and developed countries. Lancet 2004; 263:641-653.
11. Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. Chest 2004; 126(2):582-591.
12. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. LANGE FARMACOLOGÍA básica y clínica. 11a ed. México, McGrawHill; 2010.