

Índice de capítulos

Prefacio xv
Agradecimientos xv

Sección 1: Principios generales

1. ¿Qué es la farmacología? 1

Resumen 1
¿Qué es un fármaco? 1
Orígenes y antecedentes 1
Farmacología en los siglos XX y XXI 2
Principios terapéuticos alternativos 2
Aparición de la biotecnología 3
Farmacología actual 3

2. Cómo actúan los fármacos: principios generales 6

Resumen 6
Introducción 6
Proteína diana para la unión de los fármacos 6
Receptores de fármacos 6
Especificidad de los fármacos 7
Clasificación de los receptores 8
Interacciones fármaco-receptor 8
Antagonismo competitivo 10
Agonistas parciales y concepto de eficacia 12
Otras formas de antagonismo farmacológico 15
Desensibilización y tolerancia 17
Alteraciones de los receptores 17
Pérdida de receptores 17
Agotamiento de los mediadores 17
Modificación del metabolismo de los fármacos 18
Adaptación fisiológica 18
Aspectos cuantitativos de las interacciones fármaco-receptor 18
Reacción de unión 18
Unión en presencia de más de un fármaco 19
Naturaleza de los efectos de los fármacos 20

3. Cómo actúan los fármacos: aspectos moleculares 22

Resumen 22
Dianas para la acción farmacológica 22
Receptores 22
Canales iónicos 22
Enzimas 23
Transportadores 23
Proteínas receptoras 24
Clonación de receptores 24
Tipos de receptores 24
Estructura molecular de los receptores 25
Tipo 1: canales iónicos controlados por ligandos 26
Tipo 2: receptores acoplados a las proteínas G 27
Tipo 3: receptores ligados a cinasas y relacionados 39
Tipo 4: receptores nucleares 42
Canales iónicos como dianas farmacológicas 45
Selectividad iónica 45
Mecanismos de compuerta 45

Arquitectura molecular de los canales iónicos 46
Farmacología de los canales iónicos 47
Control de la expresión de los receptores 47
Receptores y enfermedad 48

4. Cómo actúan los fármacos: mecanismos celulares (excitación, contracción y secreción) 50

Resumen 50
Regulación de las concentraciones intracelulares de calcio 50
Mecanismos de entrada del calcio 50
Mecanismos de expulsión del calcio 53
Mecanismos de liberación del calcio 53
Calmodulina 53
Excitación 54
La célula «en reposo» 55
Acontecimientos eléctricos e iónicos que justifican el potencial de acción 55
Función de los canales 56
Contracción muscular 60
Músculo esquelético 60
Músculo cardíaco 60
Músculo liso 61
Liberación de mediadores químicos 63
Exocitosis 63
Mecanismos no vesiculares de liberación 64
Transporte iónico epitelial 64

5. Proliferación celular, apoptosis, reparación y regeneración 67

Resumen 67
Proliferación celular 67
Ciclo celular 67
Interacciones entre las células, los factores de crecimiento y la matriz extracelular 69
Angiogénesis 70
Apoptosis y eliminación celular 71
Cambios morfológicos durante la apoptosis 71
Protagonistas principales de la apoptosis 72
Formas de apoptosis 72
Repercusiones fisiopatológicas 73
Reparación y cicatrización 74
Hiperplasia 74
Crecimiento, invasión y metástasis de los tumores 74
Células madre y regeneración 74
Perspectivas terapéuticas 75
Mecanismos apoptóticos 75
Angiogénesis y metaloproteinasas 75
Regulación del ciclo celular 75

6. Mecanismos celulares: defensa del huésped 78

Resumen 78
Introducción 78
Respuesta inmunitaria innata 78
Reconocimiento de patrones 78
Respuesta inmunitaria adaptativa 83
Fase de inducción 83
Fase efectora 84

- Respuestas sistémicas en la inflamación **88**
- Función del sistema nervioso en la inflamación 88
- Respuestas inflamatorias e inmunitarias adversas **88**
- Consecuencias de la respuesta inflamatoria 89

7. Métodos y mediciones en farmacología **91**

- Resumen **91**
- Bioanálisis **91**
- Sistemas de estudio biológico 91
- Principios generales del bioanálisis 92
- Modelos animales de enfermedad **94**
- Modelos animales genéticos y transgénicos 95
- Estudios farmacológicos en humanos **96**
- Ensayos clínicos **96**
- Evitación de los sesgos 97
- Tamaño de la muestra 98
- Criterios de valoración clínica 98
- Placebos 99
- Metaanálisis 99
- Equilibrio entre riesgos y efectos beneficiosos 99

8. Absorción y distribución de los fármacos **101**

- Resumen **101**
- Introducción **101**
- Procesos físicos implicados en la disponibilidad del fármaco **101**
- Movimiento de las moléculas farmacológicas a través de las barreras celulares 101
- Unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas 106
- Reparto en el tejido adiposo y en otros tejidos 107
- Absorción de fármacos y vías de administración **108**
- Administración oral 109
- Administración sublingual 110
- Administración rectal 110
- Aplicación a superficies epiteliales 110
- Distribución de los fármacos en el organismo **112**
- Compartimentos líquidos del organismo 112
- Volumen de distribución 113
- Sistemas especiales de administración de fármacos **114**
- Nanopartículas biológicamente erosionables 115

9. Metabolismo y eliminación de los fármacos **116**

- Resumen **116**
- Introducción **116**
- Metabolismo de los fármacos **116**
- Reacciones de fase 1 116
- Reacciones de fase 2 118
- Estereoselectividad 118
- Inhibición de P450 118
- Inducción de enzimas microsómicas 119
- Metabolismo de primer paso (presistémico) 119
- Metabolitos de fármacos con actividad farmacológica 119
- Interacciones farmacológicas secundarias a inducción o inhibición enzimática 120
- Excreción de metabolitos y fármacos **122**
- Excreción biliar y circulación enterohepática 122
- Excreción renal de los fármacos y metabolitos 122
- Interacciones farmacológicas secundarias a la alteración de la excreción 123

10. Farmacocinética **125**

- Resumen **125**
- Introducción: definición y aplicaciones de la farmacocinética **125**
- Aplicaciones de la farmacocinética 125
- Objetivo de este capítulo 126
- Eliminación de fármacos expresada en forma de aclaramiento **126**
- Modelo de compartimento único **127**
- Efecto de las dosis repetidas 128
- Efecto de la variabilidad en la velocidad de absorción 128
- Modelos cinéticos más complejos **128**
- Modelo de dos compartimentos 129
- Cinética de saturación 130
- Farmacocinética de poblaciones **131**
- Limitaciones de la farmacocinética **131**

11. Variabilidad individual, farmacogenómica y medicina personalizada **133**

- Resumen **133**
- Introducción **133**
- Factores epidemiológicos y variabilidad interindividual de la respuesta farmacológica **134**
- Etnia 134
- Edad 134
- Embarazo 136
- Enfermedad 136
- Interacciones farmacológicas 136
- Variabilidad genética en la respuesta a los fármacos **137**
- Fundamentos de genética 137
- Trastornos farmacogenéticos monogénicos 138
- Fármacos y pruebas farmacogenómicas disponibles para uso clínico **139**
- Pruebas genéticas de HLA 140
- Pruebas genéticas relacionadas con el metabolismo de los fármacos 140
- Pruebas genéticas relacionadas con dianas farmacológicas 141
- Pruebas genéticas combinadas (metabolismo y diana) 141
- Conclusiones **142**

Sección 2: Mediadores químicos

12. Mediadores químicos y sistema nervioso autónomo **143**

- Resumen **143**
- Aspectos históricos **143**
- Sistema nervioso autónomo **144**
- Anatomía y fisiología básicas 144
- Transmisores en el sistema nervioso autónomo 145
- Algunos principios generales de la transmisión química **147**
- Principio de Dale 147
- Hipersensibilidad por desnervación 147
- Modulación presináptica 148
- Modulación postsináptica 149
- Otros transmisores diferentes de acetilcolina y noradrenalina 149

- Cotransmisión 149
- Fin de la acción de los transmisores 151
- Etapas básicas en la transmisión neuroquímica:
lugares de acción farmacológica 153

13. Transmisión colinérgica 155

- Resumen 155
- Acciones muscarínicas y nicotínicas
de la acetilcolina 155
- Receptores de acetilcolina 155
 - Receptores nicotínicos 155
 - Receptores muscarínicos 157
- Fisiología de la transmisión colinérgica 158
 - Síntesis y liberación de acetilcolina 158
 - Fenómenos eléctricos de la transmisión en las sinapsis
colinérgicas rápidas 160
- Efectos de los fármacos sobre la transmisión
colinérgica 161
 - Fármacos que actúan
 - en los receptores muscarínicos 161
 - Fármacos que actúan en los ganglios autónomos 165
 - Fármacos de acción presináptica 170
 - Fármacos que favorecen la transmisión
colinérgica 171
 - Otros fármacos que mejoran la transmisión
colinérgica 176

14. Transmisión noradrenérgica 177

- Resumen 177
- Catecolaminas 177
- Clasificación de los receptores adrenérgicos 177
- Fisiología de la transmisión noradrenérgica 178
 - Neurona noradrenérgica 178
 - Recaptación y degradación
de las catecolaminas 181
- Fármacos que actúan sobre la transmisión
noradrenérgica 182
 - Fármacos que actúan sobre los receptores
adrenérgicos 182
 - Fármacos que actúan sobre las neuronas
noradrenérgicas 192

15. 5-hidroxitriptamina y farmacología de la migraña 197

- Resumen 197
- 5-hidroxitriptamina 197
 - Distribución, biosíntesis y degradación 197
 - Efectos farmacológicos 197
 - Clasificación de los receptores 5-HT 198
 - Fármacos que actúan sobre los receptores 5-HT 201
- Migraña y otros procesos clínicos
en los que interviene la 5-HT 203
 - Migraña y fármacos antimigrañosos 203
 - Síndrome carcinoide 206
 - Hipertensión pulmonar 206

16. Purinas 207

- Resumen 207
- Introducción 207
- Receptores purinérgicos 207
- Adenosina como mediador 207
 - Adenosina y sistema cardiovascular 209
 - Adenosina y asma 209
 - Adenosina en el SNC 210

- ADP como mediador 210
 - ADP y plaquetas 210
- ATP como mediador 210
 - ATP como neurotransmisor 210
 - ATP en la nocicepción 210
 - ATP en la inflamación 210
- Perspectivas futuras 211

17. Hormonas locales 1: histamina y lípidos biológicamente activos 212

- Resumen 212
- Introducción 212
- ¿Qué es un «mediador»? 212
- Histamina 212
 - Síntesis y almacenamiento de histamina 212
 - Liberación de histamina 213
 - Receptores de histamina 213
 - Acciones 213
- Eicosanoides 214
 - Observaciones generales 214
 - Estructura y biosíntesis 214
 - Prostanoides 214
- Leucotrienos 218
 - Receptores de leucotrienos 219
 - Acciones de los leucotrienos 219
- Lipoxinas y resolvinas 220
- Factor activador de plaquetas 220
 - Biosíntesis 220
 - Acciones y función en la inflamación 220
- Comentarios finales 220

18. Hormonas locales 2: péptidos y proteínas 222

- Resumen 222
- Introducción 222
- Principios generales de la farmacología
de las proteínas y los péptidos 222
 - Estructura 222
 - Tipos de mediadores peptídicos y proteicos 222
- Biosíntesis y regulación de péptidos 223
 - Precusores de péptidos 223
 - Diversidad dentro de las familias de péptidos 224
 - Transporte y secreción de péptidos 224
- Bradicinina 224
 - Origen y formación de la bradicinina 224
 - Metabolismo e inactivación de la bradicinina 225
 - Receptores de bradicinina 225
 - Acciones y función en la inflamación 225
- Neuropéptidos 226
- Citocinas 226
 - Interleucinas y compuestos relacionados 228
 - Quimiocinas 228
 - Interferones 228
 - «Tormenta de citocinas» 228
- Proteínas y péptidos antiinflamatorios 229
- Comentarios finales 229

19. Cannabinoides 231

- Resumen 231
- Cannabinoides derivados de plantas y sus efectos
farmacológicos 231
 - Efectos farmacológicos 231
 - Aspectos farmacocinéticos y analíticos 231
 - Efectos adversos 231
 - Tolerancia y dependencia 232

- Receptores de cannabinoides **232**
- Endocannabinoides **233**
 - Biosíntesis de endocannabinoides 233
 - Finalización de la señal transmitida por endocannabinoides 234
 - Mecanismos fisiológicos 235
 - Afectación patológica 235
- Cannabinoides sintéticos **235**
- Aplicaciones clínicas **235**

20. Óxido nítrico y mediadores relacionados 237

- Resumen **237**
- Introducción **237**
- Biosíntesis del óxido nítrico y su control **237**
- Degradación y transporte del óxido nítrico **239**
- Efectos del óxido nítrico **240**
 - Aspectos bioquímicos y celulares 240
 - Efectos vasculares 241
 - Efectos neuronales 241
 - Defensa del huésped 241
- Aspectos terapéuticos **242**
 - Óxido nítrico 242
 - Donantes/precusores del óxido nítrico 242
 - Inhibición de la síntesis del óxido nítrico 242
 - Potenciación o sustitución del óxido nítrico 243
- Situaciones clínicas en que puede intervenir el óxido nítrico **243**
- Mediadores relacionados **244**

Sección 3: Fármacos que actúan sobre los sistemas orgánicos principales

21. Corazón 247

- Resumen **247**
- Introducción **247**
- Fisiología de la función cardíaca **247**
 - Frecuencia y ritmo cardíacos 247
 - Contracción cardíaca 250
 - Consumo miocárdico de oxígeno y flujo sanguíneo coronario 251
- Control autónomo del corazón **252**
 - Sistema simpático 252
 - Sistema parasimpático 253
- Péptidos natriuréticos cardíacos **254**
- Cardiopatía isquémica **254**
 - Angina 254
 - Infarto de miocardio 255
- Fármacos que actúan sobre la función cardíaca **255**
 - Fármacos antiarrítmicos 255
 - Fármacos que aumentan la contracción miocárdica 259
 - Fármacos antianginosos 260

22. Sistema vascular 265

- Resumen **265**
- Introducción **265**
- Estructura y función vasculares **265**
- Control del tono del músculo liso vascular **266**
 - Endotelio vascular 266
 - Sistema renina-angiotensina 270

- Fármacos vasoactivos **271**
 - Fármacos vasoconstrictores 271
 - Fármacos vasodilatadores 272
- Aplicaciones clínicas de los fármacos vasoactivos **276**
 - Hipertensión sistémica 276
 - Insuficiencia cardíaca 279
 - Choque y estados hipotensivos 281
 - Vasculopatía periférica 282
 - Enfermedad de Raynaud 282
 - Hipertensión pulmonar 282

23. Aterosclerosis y metabolismo lipoproteico 285

- Resumen **285**
- Introducción **285**
- Aterogénesis **285**
- Transporte de lipoproteínas **286**
 - Dislipidemia 286
- Prevención de la enfermedad ateromatosa **288**
- Fármacos hipolipemiantes **289**
 - Estatinas: inhibidores de la HMG-CoA reductasa 289
 - Fibratos 290
 - Fármacos que inhiben la absorción de colesterol 290
 - Acido nicotínico 291
 - Derivados del aceite de pescado 291

24. Hemostasia y trombosis 293

- Resumen **293**
- Introducción **293**
- Coagulación sanguínea **293**
 - Cascada de la coagulación 293
 - Endotelio vascular en la hemostasia y la trombosis 295
- Fármacos que actúan sobre la cascada de la coagulación **296**
 - Defectos de la coagulación 296
 - Trombosis 297
- Adhesión y activación plaquetaria **301**
 - Fármacos antiagregantes 302
- Fibrinólisis (trombólisis) **304**
 - Fármacos fibrinolíticos 304
 - Fármacos antifibrinolíticos y hemostáticos 307

25. Sistema hematopoyético y tratamiento de la anemia 308

- Resumen **308**
- Introducción **308**
- Sistema hematopoyético **308**
- Tipos de anemia **308**
- Fármacos hematínicos **309**
 - Hierro 309
 - Ácido fólico y vitamina B₁₂ 311
- Factores de crecimiento hematopoyético **312**
 - Eritropoyetina 313
 - Factores estimuladores de colonias 314
- Anemia hemolítica **315**
 - Fármacos usados para tratar las anemias hemolíticas 315

26. Antiinflamatorios e inmunodepresores 317

- Resumen **317**
- Inhibidores de la ciclooxigenasa **317**
 - Mecanismo de acción 318
 - Acciones farmacológicas 320

- Acciones terapéuticas 320
- Algunos AINE y coxibs importantes 322
- Fármacos antirreumáticos 325**
 - Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad 326
 - Inmunodepresores 327
- Fármacos anticitocínicos y otros biofármacos 329**
- Fármacos utilizados en la gota 330**
 - Alopurinol 330
 - Uricosúricos 331
 - Colchicina 331
- Antagonistas de la histamina 331**
 - Acciones farmacológicas 332
 - Aspectos farmacocinéticos 332
- Posibles avances futuros 333**

27. Piel 335

- Resumen 335**
- Introducción 335**
- Estructura de la piel 335**
- Enfermedades comunes de la piel 337**
 - Acné 337
 - Rosácea 338
 - Calvicie e hirsutismo 338
 - Eccema 338
 - Prurito 338
 - Urticaria 338
 - Psoriasis 338
 - Verrugas 339
 - Otras infecciones 339
- Fármacos que actúan sobre la piel 339**
 - Formulación 339
- Principales fármacos empleados en trastornos cutáneos 339**
 - Antimicrobianos 339
 - Glucocorticoides y otros antiinflamatorios 340
 - Fármacos empleados para controlar el crecimiento capilar 340
 - Retinoides 341
 - Análogos de la vitamina D 341
- Agentes que actúan mediante otros mecanismos 342**
- Comentarios finales 342**

28. Aparato respiratorio 344

- Resumen 344**
- Fisiología de la respiración 344**
 - Control de la respiración 344
 - Regulación de la musculatura, los vasos sanguíneos y las glándulas de las vías respiratorias 344
- Neumopatías y su tratamiento 345**
 - Asma bronquial 345
 - Fármacos utilizados para tratar y prevenir el asma 348
 - Asma aguda grave (estado asmático) 352
 - Urgencias alérgicas 352
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 352
 - Surfactantes 353
 - Tos 353

29. Riñón y aparato urinario 355

- Resumen 355**
- Introducción 355**
- Resumen de la función renal 355**
- Estructura y función de la nefrona 355**
 - Función tubular 356

- Equilibrio acidobásico 360
- Equilibrio del potasio 360
- Excreción de moléculas orgánicas 360
- Péptidos natriuréticos 361
- Prostaglandinas y función renal 361
- Fármacos que actúan sobre el riñón 361**
 - Diuréticos 361
- Fármacos que modifican el pH de la orina 365**
- Fármacos que modifican la excreción de moléculas orgánicas 365**
- Fármacos utilizados en la insuficiencia renal 365**
 - Hiperfosfatemia 365
 - Hiperpotasemia 366
- Fármacos utilizados en trastornos del aparato genitourinario 366**

30. Aparato digestivo 367

- Resumen 367**
- Inervación y hormonas del aparato digestivo 367**
 - Control neuronal 367
 - Control hormonal 367
- Secreción gástrica 367**
 - Regulación de la secreción ácida de las células parietales 367
 - Coordinación de los factores que regulan la secreción ácida 369
 - Fármacos empleados para inhibir o neutralizar la secreción ácida gástrica 369
 - Tratamiento de la infección por *helicobacter pylori* 371
 - Fármacos protectores de la mucosa 371
- Vómitos 372**
 - Mecanismo reflejo del vómito 372
 - Fármacos antieméticos 372
- Motilidad del aparato digestivo 375**
 - Laxantes 375
 - Fármacos que aumentan la motilidad digestiva 376
 - Fármacos antidiarreicos 376
 - Fármacos que reducen la motilidad y espasmolíticos 377
- Fármacos para la enfermedad inflamatoria intestinal crónica 377**
- Fármacos que actúan sobre las vías biliares 378**
- Directrices futuras 378**

31. Control de la glucemia y tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus 380

- Resumen 380**
- Introducción 380**
- Control de la glucemia 380**
- Hormonas de los islotes pancreáticos 380**
 - Insulina 380
 - Glucagón 384
 - Somatostatina 384
 - Amilina (polipéptido amiloide de los islotes) 385
 - Incretinas 385
- Diabetes mellitus 385**
 - Tratamiento de la diabetes mellitus 386
 - Nuevos posibles antidiabéticos 391

32. Obesidad 393

- Resumen 393**
- Introducción 393**
 - Definición de obesidad 393
- La obesidad como un problema de salud 393**

Mecanismos homeostáticos que controlan el equilibrio energético 394

- Función de las hormonas intestinales y de otros tipos en la regulación del peso corporal 394
- Circuitos neurológicos que controlan el peso corporal y la conducta alimentaria 394

Fisiopatología de la obesidad en el ser humano 397

- Ingestión de alimentos y obesidad 397
- Ejercicio físico y obesidad 398
- La obesidad como una alteración del control homeostático del equilibrio energético 398
- Factores genéticos y obesidad 398

Abordaje farmacológico del problema de la obesidad 399

- Supresores del apetito de acción central 399
- Orlistat 399

Nuevos abordajes en el tratamiento de la obesidad 400

33. Hipófisis y corteza suprarrenal 402

Resumen 402

Hipófisis 402

- Hipófisis anterior 402
- Hormonas hipotalámicas 402
- Hormonas de la hipófisis anterior 403
- Hipófisis posterior 407

Corteza suprarrenal 408

- Glucocorticoides 410
- Mineralocorticoides 414

Nuevas indicaciones del tratamiento con glucocorticoides 415

34. Tiroides 418

Resumen 418

Síntesis, almacenamiento y secreción de hormonas tiroideas 418

- Captación del yoduro plasmático por las células foliculares 418
- Oxidación de yoduro y yodación de los residuos de tirosina 418
- Secreción de hormona tiroidea 418

Regulación de la función tiroidea 418

Acciones de las hormonas tiroideas 420

- Efectos sobre el metabolismo 420
- Efectos sobre el crecimiento y el desarrollo 420
- Mecanismo de acción 420

Transporte y metabolismo de las hormonas tiroideas 420

Anomalías de la función tiroidea 421

- Hipertiroidismo (tirotoxicosis) 421
- Bocio simple no tóxico 421
- Hipotiroidismo 421

Fármacos utilizados en las enfermedades tiroideas 421

- Hipertiroidismo 421
- Hipotiroidismo 423

35. Aparato reproductor 425

Resumen 425

Introducción 425

Control endocrino de la reproducción 425

- Control neurohormonal del aparato reproductor femenino 425
- Control neurohormonal del aparato reproductor masculino 426

- Efectos de las hormonas sexuales sobre la conducta 427

Fármacos que influyen en la función reproductora 428

- Estrógenos 428
- Antiestrógenos 429
- Progestágenos 429
- Antiprogéstágenos 430
- Tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico 430
- Andrógenos 430
- Esteroides anabolizantes 431
- Antiandrógenos 431
- Hormona liberadora de gonadotropinas: agonistas y antagonistas 432
- Gonadotropinas y análogos 432

Fármacos utilizados con fines anticonceptivos 433

- Anticonceptivos orales 433
- Otros regímenes farmacológicos utilizados con fines anticonceptivos 434

Útero 435

- Motilidad uterina 435
- Fármacos que estimulan el útero 435
- Fármacos que inhiben la contracción uterina 436

Disfunción eréctil 436

36. Metabolismo óseo 439

Resumen 439

Introducción 439

Estructura y composición del hueso 439

Remodelado óseo 439

- Acción de células y citocinas 439
- Recambio de los minerales óseos 441
- Hormonas implicadas en el metabolismo y el remodelado óseos 441

Enfermedades óseas 444

Fármacos utilizados en las enfermedades óseas 444

- Bisfosfonatos 444
- Estrógenos y compuestos relacionados 445
- Hormona paratiroidea y teriparatida 446
- Estroncio 446
- Preparados de vitamina D 446
- Biofármacos 447
- Calcitonina 447
- Sales de calcio 447
- Compuestos calcimiméticos 447
- Posibles tratamientos novedosos 447

Sección 4: Sistema nervioso

37. Transmisión química y acción farmacológica en el sistema nervioso central 449

Resumen 449

Introducción 449

Transmisión de señales químicas en el sistema nervioso 449

Dianas para la acción farmacológica 450

Acción farmacológica en el sistema nervioso central 451

- Barrera hematoencefálica 452

Clasificación de los psicofármacos 452

38. Aminoácidos transmisores 454**Resumen 454****Aminoácidos excitadores 454**

Aminoácidos excitadores como transmisores en el SNC 454

Metabolismo y liberación de los aminoácidos excitadores 454

Glutamato 455

Subtipos de receptores de glutamato 455

Plasticidad sináptica y potenciación a largo plazo 459

Fármacos que actúan sobre los receptores de glutamato 459

Ácido γ -aminobutírico (GABA) 462

Síntesis, almacenamiento y función 462

Receptores de GABA: estructura y farmacología 462

Fármacos que actúan sobre los receptores de GABA 464

Glicina 465**Comentarios finales 466****39. Otros transmisores y moduladores 467****Resumen 467****Introducción 467****Noradrenalina 467**

Vías noradrenérgicas en el SNC 467

Aspectos funcionales 467

Dopamina 468

Vías dopaminérgicas en el SNC 469

Receptores de dopamina 470

Aspectos funcionales 471

5-hidroxitriptamina 472

Vías de la 5-HT en el SNC 473

Receptores de la 5-HT en el SNC 473

Aspectos funcionales 473

Fármacos de aplicación clínica 474

Acetilcolina 474

Vías colinérgicas en el SNC 474

Receptores de acetilcolina 475

Aspectos funcionales 476

Purinas 476**Histamina 477****Otros mediadores del SNC 477**

Melatonina 477

Óxido nítrico 478

Mediadores lipídicos 478

Mensaje final 479**40. Enfermedades neurodegenerativas 482****Resumen 482**

Plegamiento anómalo y agregación de las proteínas en las enfermedades neurodegenerativas crónicas 482

Mecanismos de muerte neuronal 482

Excitotoxicidad 484

Apoptosis 484

Estrés oxidativo 486

Lesión cerebral isquémica 486

Fisiopatología 486

Métodos terapéuticos 487

Enfermedad de Alzheimer 487

Patogenia de la enfermedad de Alzheimer 488

Métodos terapéuticos 489

Enfermedad de Parkinson 491

Características de la enfermedad de Parkinson 491

Patogenia de la enfermedad de Parkinson 492

Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson 493

Enfermedad de Huntington 496**Enfermedades neurodegenerativas por priones 496****41. Anestésicos generales 498****Resumen 498****Introducción 498****Mecanismo de acción de los anestésicos 498**

Liposolubilidad 498

Efectos sobre los canales iónicos 499

Efectos sobre el sistema nervioso 500

Efectos sobre el sistema cardiovascular y el aparato respiratorio 500

Anestésicos por vía intravenosa 501

Propofol 501

Tiopental 501

Etomidato 502

Otros anestésicos intravenosos 502

Anestésicos por inhalación 503

Aspectos farmacocinéticos 503

Anestésicos por inhalación específicos 506

Isoflurano, desflurano, sevoflurano, enflurano y halotano 506

Óxido nítrico 507

Anestesia balanceada 507**42. Analgésicos 509****Resumen 509****Mecanismos neuronales del dolor 509**

Neuronas aferentes nociceptivas 509

Modulación en la vía nociceptiva 510

Dolor neuropático 512

Transmisión de señales químicas en la vía nociceptiva 513

Analgésicos 515

Fármacos opioides 515

Paracetamol 526

Tratamiento del dolor neuropático 527

Otros fármacos contra el dolor 528

Nuevos enfoques 529**43. Anestésicos locales y otros fármacos que afectan a los canales de sodio 530****Resumen 530****Anestésicos locales 530**

Aspectos químicos 530

Mecanismo de acción 530

Aspectos farmacocinéticos 533

Nuevos enfoques 533

Otros fármacos que actúan sobre los canales de sodio 534

Tetrodotoxina y saxitoxina 534

Fármacos que actúan sobre la compuerta del canal de sodio 535

44. Ansiolíticos e hipnóticos 536

- Resumen 536
- Naturaleza y tratamiento de la ansiedad 536
- Valoración de la actividad ansiolítica 536
 - Modelos animales de ansiedad 536
 - Pruebas en humanos 537
- Fármacos utilizados para tratar la ansiedad 538
 - Benzodiazepinas y afines 538
 - Bupiriona 543
 - Otros fármacos potencialmente ansiolíticos 544
- Fármacos usados para tratar el insomnio (hipnóticos) 544

45. Antiepilépticos 546

- Resumen 546
- Introducción 546
- Naturaleza de la epilepsia 546
 - Tipos de epilepsia 546
 - Mecanismos neuronales y modelos animales de epilepsia 548
- Antiepilépticos 549
 - Carbamacepina 552
 - Fenitoína 553
 - Valproato 554
 - Etosuximida 554
 - Fenobarbital 554
 - Benzodiazepinas 555
 - Antiepilépticos más recientes 555
 - Desarrollo de nuevos fármacos 556
 - Otras aplicaciones de los fármacos antiepilépticos 557
 - Fármacos antiepilépticos y embarazo 557
- Espasmo muscular y relajantes musculares 557

46. Antipsicóticos 559

- Resumen 559
- Introducción 559
- Naturaleza de la esquizofrenia 559
 - Etiología y patogenia de la esquizofrenia 560
- Antipsicóticos 562
 - Clasificación de los antipsicóticos 562
 - Eficacia clínica 562
 - Propiedades farmacológicas 565
 - Efectos adversos 566
 - Aspectos farmacocinéticos 567
- Perspectivas futuras 568

47. Antidepresivos 570

- Resumen 570
- Naturaleza de la depresión 570
- Teorías sobre la depresión 570
 - Teoría monoaminérgica 570
 - Mecanismos neuroendocrinos 571
 - Neuroplasticidad y efectos tróficos 571
- Antidepresivos 572
 - Tipos de antidepresivos 572
 - Pruebas de los fármacos antidepresivos 573
 - Mecanismos de acción de los antidepresivos 577
 - Inhibidores de la recaptación de monoaminas 577
 - Antagonistas de los receptores de monoaminas 582
 - Inhibidores de la monoaminoxidasa 582
 - Agonista de la melatonina 584
 - Otros fármacos 584
 - Futuros antidepresivos 584

- Tratamientos de estimulación cerebral 585
- Eficacia clínica de los tratamientos antidepresivos 585
- Otras aplicaciones clínicas de los antidepresivos 586
- Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar 586
 - Litio 586
 - Antiepilépticos 587
 - Antipsicóticos atípicos 587

48. Estimulantes del SNC y fármacos psicotomiméticos 589

- Resumen 589
- Estimulantes psicomotores 589
 - Anfetaminas 589
 - Metilfenidato 591
 - Modafinilo 591
 - Cocaína 592
 - Metilxantinas 593
 - Catínonas 594
 - Otros estimulantes 594
 - Fármacos estimulantes de los procesos cognitivos 594
- Fármacos psicotomiméticos 595
 - LSD, psilocibina y mescalina 595
 - MDMA (éxtasis) 596
 - ketamina y fenciclidina 596
 - Otros fármacos psicotomiméticos 597

49. Adicción, dependencia y abuso de las drogas 598

- Resumen 598
- Uso y abuso de las drogas 598
 - Administración de las drogas 598
 - Consecuencias nocivas de las drogas 600
 - Drogodependencia 600
 - Tolerancia 601
 - Métodos farmacológicos para el tratamiento de la drogadicción 603
- Nicotina y tabaco 603
 - Efectos farmacológicos del tabaco 604
 - Aspectos farmacocinéticos 605
 - Tolerancia y dependencia 605
 - Efectos nocivos del tabaquismo 606
 - Métodos farmacológicos para el tratamiento de la dependencia de la nicotina 607
- Etanol 608
 - Efectos farmacológicos del etanol 608
 - Aspectos farmacocinéticos 611
 - Tolerancia y dependencia 613
 - Métodos farmacológicos para el tratamiento del alcoholismo 613

Sección 5: Fármacos utilizados en el tratamiento de las infecciones y el cáncer

50. Principios básicos de la quimioterapia antimicrobiana 615

- Resumen 615
 - Antecedentes 615
- Bases moleculares de la quimioterapia 615
 - Reacciones bioquímicas como posibles dianas 616
 - Estructuras celulares como posibles dianas 620

Resistencia a los antibióticos 621

- Determinantes genéticos de la resistencia a los antibióticos 622
- Mecanismos bioquímicos de la resistencia a los antibióticos 623
- Estado actual de la resistencia bacteriana a los antibióticos 624

51. Antibacterianos 626**Resumen 626****Introducción 626****Agentes antibacterianos que interfieren en la síntesis o acción del folato 626**

- Sulfamidas 626
- Trimetoprim 629

Antibióticos β -lactámicos 630

- Penicilinas 630
- Cefalosporinas y cefamicinas 631
- Otros antibióticos β -lactámicos 632
- Glucopéptidos 632

Agentes antibacterianos que actúan sobre la síntesis de proteínas bacterianas 632

- Tetraciclinas 632
- Cloranfenicol 634
- Aminoglucósidos 634
- Macrólidos 635

Antimicrobianos que afectan a la topoisomerasa 635

- Quinolonas 635

Antibacterianos diversos y poco comunes 637**Fármacos antimicrobianos 638**

- Fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis 638
- Fármacos utilizados en el tratamiento de la lepra 640

Posibles nuevos fármacos antibacterianos 640**52. Antivíricos 642****Resumen 642****Información general sobre los virus 642**

- Visión general de la estructura de los virus 642
- Ejemplos de virus patógenos 642
- Función y ciclo vital de los virus 642

Interacción huésped-virus 643

- Defensas del huésped frente a los virus 643
- Estrategias del virus para evitar las respuestas del huésped 644

VIH y sida 644**Fármacos antivíricos 645**

- Inhibidores de la transcriptasa inversa 645
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos 647
- Inhibidores de la proteasa 647
- Inhibidores de la ADN polimerasa 648
- Inhibidores de neuraminidasa e inhibidores del desmantelamiento de la cubierta vírica 649

- Fármacos que actúan a través de otros mecanismos 649

- Biofármacos antivíricos 650

- Otros fármacos 650

Tratamiento combinado del VIH 650**Posibles avances en el tratamiento antivírico 651****53. Antimicóticos 653****Resumen 653****Hongos y micosis 653****Fármacos utilizados para tratar las micosis 653**

- Antibióticos antimicóticos 654
- Antimicóticos sintéticos 655

Desarrollos futuros 657**54. Antiprotozoarios 658****Resumen 658****Interacciones huésped-parásito 658****Paludismo y antipalúdicos 658**

- Ciclo vital del parásito del paludismo 659
- Antipalúdicos 661
- Nuevos antipalúdicos potenciales 666

Amebiasis y amebicidas 666**Tripanosomiasis y tripanocidas 667****Otras infecciones protozoarias y fármacos utilizados para tratarlas 668**

- Leishmaniasis 668
- Tricomoniasis 669
- Giardiasis 669
- Toxoplasmosis 669
- Neumocistosis 669

Desarrollos futuros 669**55. Antihelmínticos 671****Resumen 671****Infestaciones por helmintos 671****Fármacos antihelmínticos 672****Resistencia a los antihelmínticos 674****Vacunas y otras estrategias novedosas 675****56. Antineoplásicos 676****Resumen 676****Introducción 676****Patogenia del cáncer 676**

- Génesis de una célula cancerosa 676
- Características especiales de las células cancerosas 677

Principios generales de los citotóxicos antineoplásicos 679**Antineoplásicos 679**

- Fármacos alquilantes y compuestos relacionados 680
- Antimetabolitos 683
- Antibióticos citotóxicos 685
- Derivados de plantas 685
- Hormonas 686
- Antagonistas hormonales 686
- Anticuerpos monoclonales 687
- Inhibidores de las proteína cinasas 687
- Otros fármacos 688

Resistencia a los fármacos antineoplásicos 689**Combinación de antineoplásicos 689****Control de la emesis y la mielodepresión 689****Desarrollos futuros 690****Sección 6: Temas especiales****57. Efectos adversos de los fármacos 692****Resumen 692****Introducción 692**

Clasificación de las reacciones adversas a los medicamentos 692

- Efectos adversos relacionados con la acción farmacológica conocida del fármaco 692
- Efectos adversos no relacionados con la acción farmacológica conocida del fármaco 693

Toxicidad farmacológica 693

- Estudios de toxicidad 693
- Mecanismos generales de lesión y muerte celular inducida por tóxicos 693
- Mutagénesis y valoración del potencial genotóxico 696

Reacciones inmunitarias a fármacos 700

- Mecanismos inmunitarios 700
- Formas clínicas de reacciones alérgicas a fármacos 701

58. Fármacos relacionados con estilos de vida y fármacos en el deporte 703

Resumen 703

¿Qué son los fármacos relacionados con estilos de vida? 703

Clasificación de los fármacos relacionados con estilos de vida 703

Fármacos en el deporte 703

- Esteroides anabólicos 705
- Somatotropina humana 706
- Fármacos estimulantes 706

Conclusión 706

59. Biofármacos y terapia génica 708

Resumen 708

Introducción 708

Biofármacos 708

- Proteínas y polipéptidos 709
- Anticuerpos monoclonales 710

Terapia génica 711

- Administración de genes 711
- Control de la expresión génica 714

Seguridad y aspectos sociales 714

Aplicaciones terapéuticas 714

- Terapia génica para el cáncer 714
- Defectos monogénicos 714
- Terapia génica y enfermedades infecciosas 715
- Terapia génica y enfermedades cardiovasculares 715
- Abordajes con oligonucleótidos 716

60. Descubrimiento y desarrollo de fármacos 718

Resumen 718

Estadios de un proyecto 718

- Fase de descubrimiento del fármaco 718
- Desarrollo preclínico 720
- Desarrollo clínico 720

Biofarmacología 721

Aspectos comerciales 721

Perspectivas futuras 721

Nota final 722

Apéndice 723

Índice alfabético 724