

# Fármacos que modulan la función de transportadores

# 14

M. C. Louzao Ojeda

## INTRODUCCIÓN

Los transportadores son proteínas de membrana que existen en todos los organismos. Tienen un papel esencial en la biodisponibilidad de los compuestos, algunas características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como en la resistencia a los fármacos. Este tipo de transporte se caracteriza por la unión específica entre la sustancia a transportar y la proteína, cuya translocación provoca el paso del compuesto a través de la membrana. Los transportadores presentan especificidad y pueden verse afectados tanto por fármacos que los activen como por antagonistas competitivos o no competitivos.

La actividad que realiza un transportador se puede clasificar en:

- **Difusión facilitada:** el movimiento de un compuesto a través de la membrana celular se ve favorecido por el transportador.
- **Transporte activo:** se requiere energía (normalmente procede de la hidrólisis de ATP) para que el compuesto pase la membrana plasmática en contra de gradiente de concentración. Se distinguen dos tipos:
  - *Transporte activo primario:* el transporte a través de la membrana se enlaza directamente con la hidrólisis de ATP. El transportador contiene una ATPasa que hidroliza el ATP y genera la energía necesaria para el transporte.
  - *Transporte activo secundario:* no utiliza directamente la hidrólisis de ATP. El paso de un soluto en contra de gradiente de concentración es impulsado por el gradiente de concentración de otro soluto generado por un transporte activo primario.

HUGO (*Human Gene Nomenclature Committee*), en función de su origen filogenético, clasificó a los transportadores en las siguientes superfamilias principales:

- La **superfamilia SLC** (*solute carrier*): comprende genes que codifican proteínas que realizan transportes facilitados y transportadores activos secundarios acoplados a iones. Se han identificado 55 familias de SLC con más de 300 transportadores.
- La **superfamilia ATP:** corresponde a transportadores activos primarios; muchas veces se hace referencia a ellos nombrándolos *bombas ATPasas*. Se divide en cuatro familias con más de 135 miembros.
- La **superfamilia ABC** (*ATP-binding cassette*): es un grupo de proteínas antiguo y diverso, en su mayoría especializadas en el transporte activo de sustancias a través de la membrana celular. Sufren cambios conformacionales durante el transporte, pero no se fosforilan. La superfamilia ABC comprende siete familias con casi 50 transportadores.

## FÁRMACOS QUE MODULAN LA FUNCIÓN DE TRANSPORTADORES SLC

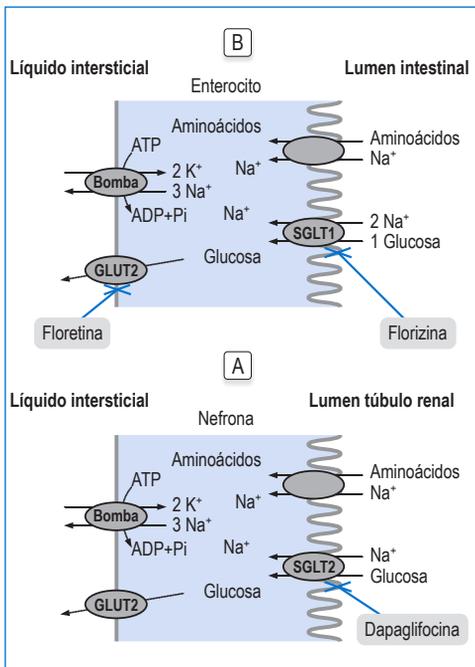
En esta superfamilia se encuentran transportadores que con frecuencia acoplan el flujo de un ion a favor de su gradiente electroquímico, con el movimiento de otra u otras sustancias (iones, aminoácidos, glucosa, etc.) que van contra gradiente. Si el transporte de ambas sustancias va en la misma dirección, se habla de *cotransporte*, y si lo hacen en sentido contrario, se denomina *intercambio*. Es un proceso rápido y presenta una considerable especificidad por el sustrato. Las proteínas transportadoras son a menudo inducibles y la velocidad de transporte sigue una cinética de Michaelis-Menten.

En epitelios como el hepático, digestivo y renal existen diversos mecanismos de cotransporte con  $\text{Na}^+$ . Pero para que el  $\text{Na}^+$  fluya a favor de su gradiente electroquímico, es preciso que en la célula epitelial haya otros mecanismos celulares que promuevan ese gradiente. Suelen ser bombas ATPasas que se encuentran ubicadas en la membrana celular.

## Modulación de los transportadores SLC en el intestino

### Fármacos que actúan en el cotransportador $\text{Na}^+$ -glucosa

Las grandes moléculas de polisacáridos de la dieta son digeridas a monosacáridos que van a ser absorbidos a la circulación general por la vía vena porta. Los monosacáridos son las hexosas glucosa, galactosa, que se absorben por cotransporte con sodio en contra de gradiente de concentración gracias a un proceso de transporte activo secundario (Fig. 14-1).



**Figura 14-1.** Cotransporte de glucosa. A. En el túbulo proximal renal. La reabsorción de glucosa se produce en la nefrona a través del cotransportador  $\text{Na}^+$ -glucosa SGLT2. Es un transportador que se encuentra principalmente en el riñón y que actúa con una estequiometría 1:1. Fármacos inhibidores de SGLT2 son la dapagliflozina y canagliflozina. B. En la membrana luminal del enterocito entran iones  $\text{Na}^+$  mediante el transportador SGLT1 a favor de gradiente electroquímico, favoreciendo el cotransporte de glucosa en contra de gradiente de concentración con una estequiometría 2:1. El gradiente de  $\text{Na}^+$  se mantiene gracias a la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa situada en la membrana basolateral, de manera que la energía obtenida del ATP está implicada de forma indirecta en el transporte. También en la membrana basolateral se sitúa el transportador GLUT2, que permite el paso de glucosa por difusión facilitada a favor de gradiente de concentración. El cotransporte  $\text{Na}^+$ -glucosa es inhibido por la florzina mientras que la floretina inhibe a GLUT2. Los aminoácidos se translocan en los enterocitos por un mecanismo de cotransporte  $\text{Na}^+$ -aminoácidos paralelo.

Hay dos cotransportadores de glucosa importantes: SGLT1 y SGLT2, codificados por SLC5A1 y SLC5A2 respectivamente. SGLT1 es un transportador de baja capacidad y alta afinidad, que se encuentra principalmente en el tracto gastrointestinal y también en túbulo proximal renal. Es el transportador clave de la absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal. Una vez que la glucosa entra en la célula, ésta pasa del enterocito al intersticio por difusión facilitada, gracias a un transportador GLUT2 (codificado por SLC2). El inhibidor del SGLT1 es la florzina, mientras que la floretina inhibe a GLUT2. El cotransporte  $\text{Na}^+$ -glucosa se explota para la rehidratación oral en el tratamiento de diarreas. En este caso, se administran soluciones de sodio y glucosa por vía oral, para estimular este cotransporte. Con la glucosa se reabsorbe además agua, de forma que se evita la pérdida de electrolitos y la deshidratación.

### Fármacos que actúan sobre los transportadores de colesterol y triglicéridos

En el proceso digestivo, las micelas formadas por las sales biliares transportan el colesterol, monoglicéridos y ácidos grasos en el medio acuoso intestinal y difunden a través de la barrera mucosa que recubre la superficie de las microvellosidades intestinales. Las micelas se disgregan en esta localización, tras lo cual, los monómeros de colesterol están disponibles para ser captados por el enterocito.

La segunda fase del proceso absorptivo comprende el paso de las moléculas de colesterol desde el lumen al citoplasma de los enterocitos a través del «ribete en cepillo», gracias al transportador intestinal del colesterol, que es el NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like protein 1*) (Fig. 14-2). Recientemente se ha desarrollado un inhibidor selectivo de la absorción del colesterol, la ezetimiba. Este fármaco está indicado por vía oral en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

## Modulación de los transportadores SLC en el hígado

La captación hepática de aniones orgánicos, cationes y sales biliares está mediada por transportadores SLC situados en la membrana basolateral de los hepatocitos. Algunos son codificados por la familia SLC22, como OCT

(*organic cation transporter*) y **OAT** (*organic anion transporter*), que se localizan también en el riñón y son dependientes de sodio. Otros transportadores son **OATP** (*organic anion-transporting polypeptids*), perteneciente a la familia **SLCO** y **NTCP** (*sodium/taurocholate-cotransporting polypeptide*) de la familia **SLC10A1**. Todos ellos median en mecanismos de transporte facilitado o de transporte activo secundario. Los *transportadores ABC* (que se describen más adelante en este capítulo) participan en la salida de fármacos a la bilis.

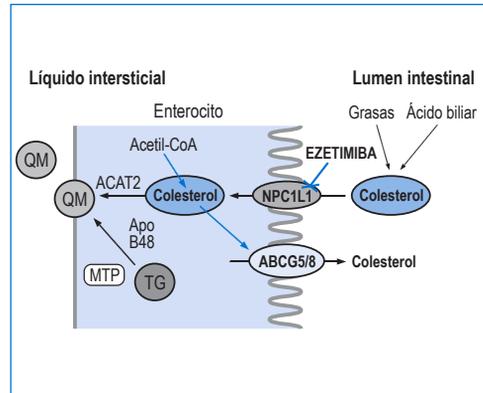
### Modulación de los transportadores SLC en la nefrona

La excreción en el riñón de moléculas estructuralmente diversas, incluyendo toxinas y fármacos, como anticancerígenos es fundamental para la defensa del organismo frente a agentes extraños. En la excreción renal de un compuesto, éste tiene que atravesar dos membranas secuencialmente, la membrana basolateral situada hacia el vaso sanguíneo y la membrana apical localizada hacia la luz del túbulo renal. En cada lado de la membrana se pueden localizar distintos transportadores. Los cationes orgánicos hidrofílicos se excretan en el túbulo proximal, se suelen intercambiar por  $H^+$  o  $Na^+$  o ser cotransportados con ellos mediante los **OCT** (que también aparecen en el hígado, intestino o cerebro). Los OCT son capaces de realizar un transporte bidireccional, y algunos de los más eficientes a la hora de captar fármacos son OCT2, OCT3 y OCTN1, y OCTN2. Los transportadores de aniones orgánicos **OAT** (se localizan también en el hígado) son proteínas transmembrana que excretan en el túbulo proximal compuestos hidrofóbicos e hidrofílicos y también pueden interactuar con compuestos catiónicos y neutros. Además los OAT median en la captación de una amplia gama de aniones orgánicos, relativamente pequeños e hidrofílicos, del plasma al citoplasma de las células tubulares proximales de los riñones. A partir de ahí, estos sustratos se transportan a la luz del túbulo para su excreción. Entre los OAT destacan OAT1, OAT2, OAT3 y OAT4. Un inhibidor de estos transportadores es **probenecid**.

En el túbulo proximal renal se reabsorbe gran parte del bicarbonato, la glucosa y los aminoácidos filtrados por el glomérulo. La glucosa y los aminoácidos se captan por un

cotransporte con  $Na^+$  cuyo funcionamiento es similar al del intestino (Fig. 14-1). El 90 % de la reabsorción de glucosa se produce en la nefrona a través del cotransportador  $Na^+$ -glucosa SGLT2. Es un transportador de gran capacidad y baja afinidad que se encuentra principalmente en el riñón y que actúa con una estequiometría 1:1. Actualmente se dispone de los fármacos inhibidores de SGLT2 **dapaglifozina** y **canaglifozina**, que están indicados en el tratamiento de la *diabetes mellitus* tipo 2. Tienen la ventaja de que se administran por vía oral, pero pueden provocar pérdida de peso. También aumentan el riesgo de infecciones urinarias, debido a que al inhibir la absorción de glucosa renal provocan glucosuria.

Cada segmento de la nefrona posee en su epitelio mecanismos especializados en el transporte de determinados iones (Fig. 14-3).



**Figura 14-2.** Absorción de colesterol por los enterocitos. El paso de las moléculas de colesterol desde el lumen al citoplasma, a través del «ribete en cepillo» de los enterocitos, se realiza gracias al transportador intestinal del colesterol, el NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like protein 1*). Por otro lado, hay dos transportadores de membrana, ABCG5 y ABCG8, que actúan conjuntamente como un heterodímero, «bombeando» esteroides fuera de los enterocitos (devuelven los esteroides absorbidos al lumen intestinal) y de los hepatocitos (contribuyen a la secreción biliar de colesterol). El inhibidor de la absorción del colesterol es la ezetimiba. El colesterol que ha sido captado por los enterocitos se difunde al retículo endoplasmático, donde es reesterificado por la enzima acil-CoA-colesterol-aciltransferasa-2 (ACAT2). El paso final es la incorporación del colesterol reesterificado, junto con una pequeña proporción de colesterol libre, a los quilomicrones nacentes (QM), en asociación con triglicéridos y apo B48, para su posterior secreción a la linfa. El ensamblaje de los quilomicrones es un proceso fisicoquímico complejo, en el cual es indispensable la acción de la proteína MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*). Lomitapida, dirlotapida y mitrapapida son fármacos inhibidores específicos de MTP.

En las células del túbulo contorneado proximal, en su membrana luminal, funciona el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE-3 codificado por SLC9A3). En la membrana basolateral se sitúa el cotransportador  $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$  (NBC codificado por SLC4) que transporta el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{HCO}_3^-$  hacia los vasos. Sobre el intercambiador  $\text{H}^+/\text{Na}^+$  y el cotransportador  $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$  actúan indirectamente los diuréticos inhibidores de la enzima anhidrasa-carbónica como la **acetazolamida**.

El asa de Henle ascendente absorbe  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  por el cotransportador  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  (NKCC2, codificado por SLC12A1); sobre este transportador actúan los *diuréticos del asa*.

En el túbulo contorneado distal se localiza el cotransportador  $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$  (NCC, codificado por SLC12A3). Este transportador se inhibe por diuréticos tiazidas. Se excretan  $\text{K}^+$  y  $\text{H}^+$  (estos últimos contribuyen a la acidificación de la orina).

Finalmente en el túbulo colector están los receptores para la aldosterona, y la hormona antidiurética (ADH). En estas células la aldosterona activa a la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa.

Los diuréticos ahorradores de  $\text{K}^+$  como la **amilorida** y el triamtereno bloquean selectivamente el canal ENaC del túbulo colector cortical y del túbulo distal, favoreciendo la excreción de  $\text{Na}^+$  y agua, mientras que disminuyen la excreción de  $\text{K}^+$  y  $\text{H}^+$  (v. capítulo 10).

A continuación se describen los fármacos que actúan selectivamente sobre los transportadores iónicos renales: *diuréticos del asa* y *diuréticos tiazidas*.

### Diuréticos del asa

Un diurético es un fármaco que estimula la excreción renal de agua y electrolitos por alterar el transporte iónico a lo largo de la nefrona. Los diuréticos del asa son de máxima eficacia y tienen capacidad de actuar en el segmento diluyente del asa de Henle (de ahí su nombre). Los diuréticos del asa más importantes son los *sulfamoilbenzoatos* (Fig. 14-4): **furosemida**, **bumetanida** y **piretanida** (con el grupo sulfamoilo

en posición 5 y el COOH en posición 1), el derivado de la sulfonilurea: **torasemida**, el derivado del ácido fenoxiacético: ácido **etacrínico** y la tiazolidona: **etozolina**.

### Mecanismo de acción

Los diuréticos del asa son inhibidores del cotransporte  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  (Fig. 14-3). Se fijan a la proteína cotransportadora situada en la membrana luminal del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle y bloquean su función. Actúan desde la luz tubular sobre la membrana apical. Llegan a su lugar de acción por difusión pasiva si poseen elevada lipofilia (caso de la bumetanida) o por el sistema de transporte activo para ácidos orgánicos situado en el túbulo proximal.

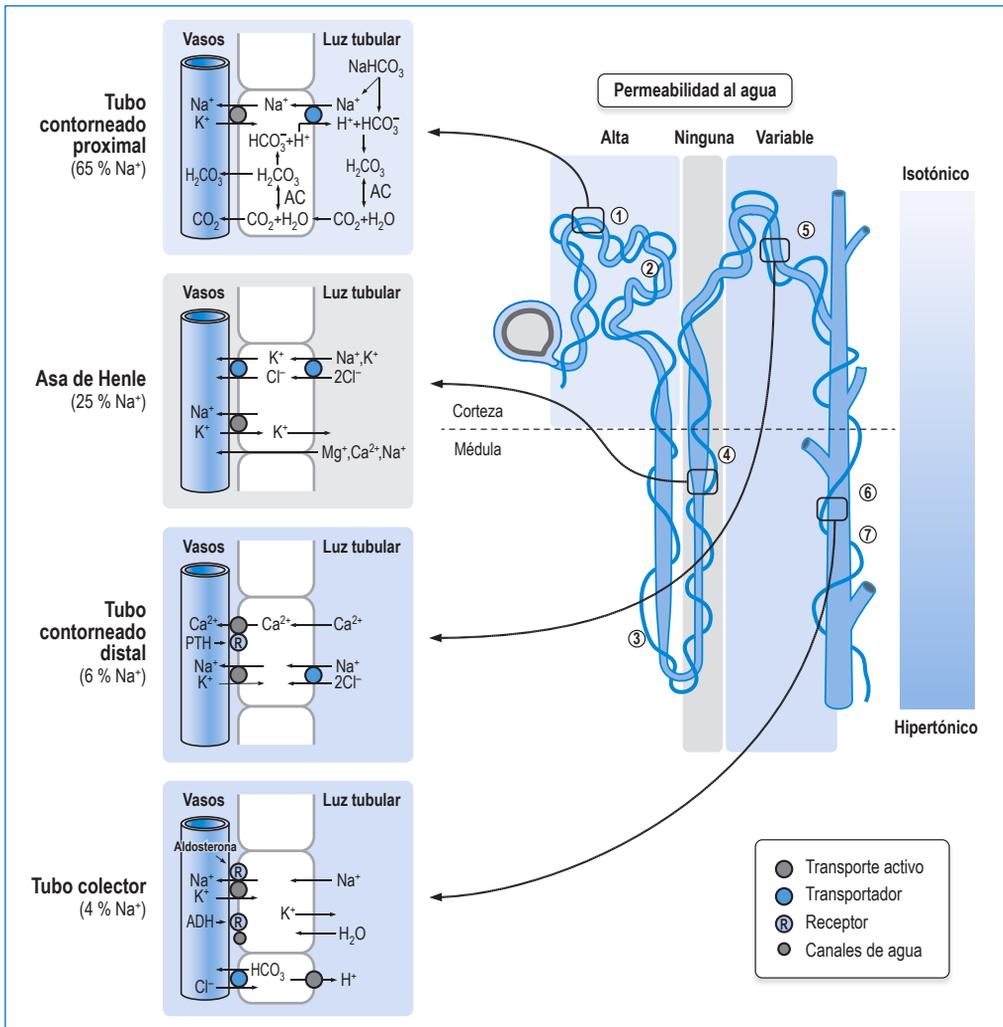
La *bumetanida* es unas 40 veces más potente que la furosemida, y la piretanida unas 4-6 veces, pero su eficacia es similar. La torasemida es al menos 10 veces más potente que la furosemida y presenta una duración de acción algo más prolongada, lo que permite una administración diaria. No presenta una fase de rebote tan marcada como la furosemida.

El flujo de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  desde la luz tubular hacia las células epiteliales está mediado por el cotransportador  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ . Este cotransportador obtiene la energía para transportar el  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$  hacia la célula del gradiente electroquímico establecido por la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa en la membrana basolateral. Además, la diferencia de potencial transepitelial, de aproximadamente 10 mV, con la luz tubular (positiva respecto al espacio intersticial) generada por el regreso de  $\text{K}^+$  a la luz del tubo renal, favorece el flujo de cationes  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  hacia el espacio intersticial.

### Efecto farmacológico

Los diuréticos del asa provocan un rápido e intenso incremento en la eliminación urinaria de  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . También inhiben la reabsorción de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . Esto se debe a que suprimen la diferencia de potencial transepitelial que existe entre la luz del túbulo y el espacio intersticial.

Algunos diuréticos sulfamoilbenzoato como la **furosemida** (no la bumetanida, ni la piretanida) tienen propiedades inhibidoras de la anhidrasa-carbónica y por tanto, aumentan la excreción urinaria de bicarbonato. Pueden au-



**Figura 14-3.** Sistemas de transporte de iones en la nefrona.

1) En el túbulo contorneado proximal se reabsorbe del 65 al 70 % del filtrado glomerular. Esto se produce gracias a la absorción de Na<sup>+</sup> que arrastra de forma pasiva el agua. Los H<sup>+</sup> se excretan por intercambio con Na<sup>+</sup>, y en la luz tubular en combinación con HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, forman H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, que se descompone en CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O en presencia de la anhidrasa-carbónica. El CO<sub>2</sub> es lipofílico y difunde al interior de la célula epitelial. Allí reacciona con el H<sub>2</sub>O para formar H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; este proceso es catalizado por la anhidrasa-carbónica. H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se ioniza espontáneamente a HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y H<sup>+</sup>.

2) Al final del túbulo sale orina isotónica.

3) El asa de Henle descendente es permeable al agua, por lo que la orina isotónica se hace hipertónica al descender por la médula.

4) El asa de Henle ascendente, por sus características específicas, crea un intersticio medular con una osmolaridad creciente; en este segmento se reabsorbe un 25 % del cloruro sódico y un 15 % del agua filtrados, de tal forma que el contenido tubular a la salida de este segmento es hiposmótico respecto al plasma. Se absorbe Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> por el cotransportador Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>. El Cl<sup>-</sup> sale al espacio intersticial por canales propios en la membrana basolateral. El K<sup>+</sup> pasa al líquido intestinal o regresa a la luz tubular por canales. El K<sup>+</sup> que sale a la luz del tubo del asa de Henle genera un potencial electroquímico positivo en la luz, que favorece la reabsorción paracelular de cationes importantes, como sodio (Na<sup>+</sup>), magnesio (Mg<sup>2+</sup>) y calcio (Ca<sup>2+</sup>).

5) En el túbulo contorneado distal se reabsorben fracciones variables del 5-10 % de sodio y del 15 % de agua del filtrado glomerular. Aquí está presente el cotransportador Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>.

6) Finalmente en el túbulo colector se reabsorbe un 4 % de sodio. En las células epiteliales de este túbulo existen receptores para la aldosterona, y la ADH. La aldosterona activa a la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa. Además estas células poseen en su membrana luminal canales de Na<sup>+</sup> (ENaC) por los que entra el ion en las células.

7) Al final del túbulo colector la orina es hipertónica.

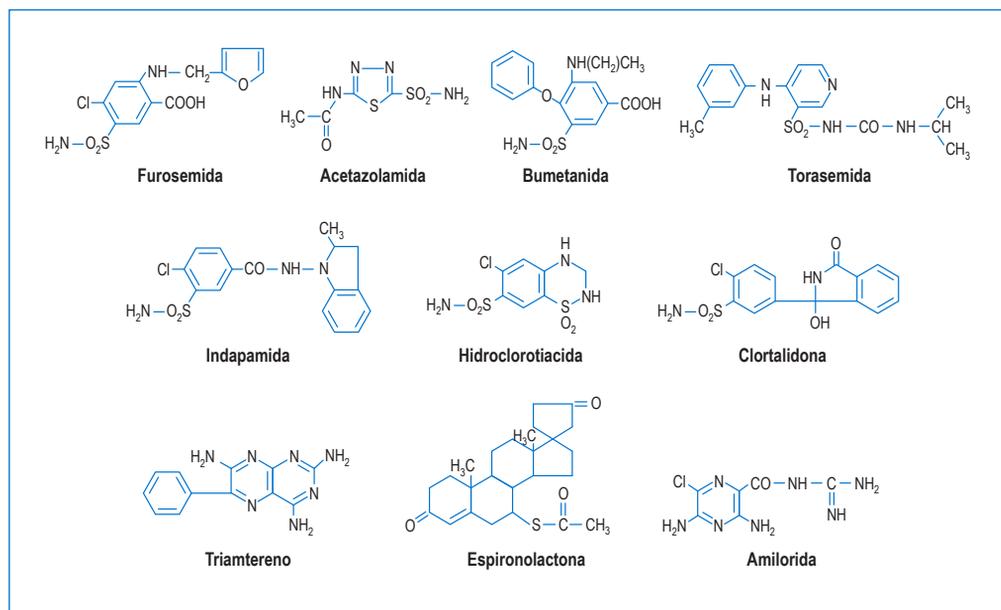


Figura 14-4. Estructura química de algunos fármacos diuréticos.

mentar los niveles de ácido úrico y glucosa en sangre. En la fase aguda facilitan la excreción de ácido úrico, pero en administración crónica la reducen ocasionando hiperuricemia. Además de la acción directa inhibitoria del cotransporte  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ , estos diuréticos modifican el tono de los vasos intrarrenales, provocando cambios regionales en el flujo sanguíneo que pueden repercutir sobre el movimiento de iones y de agua a lo largo de la nefrona. Estos cambios de flujo son secundarios a la acción de los diuréticos sobre las prostaglandinas intrarrenales (con función vasodilatadora dentro del riñón), estimulando su síntesis o inhibiendo su catabolismo.

### Farmacocinética

Los diuréticos del asa se absorben bien por vía oral: la biodisponibilidad de la **furosemida** es del 50 % y la de la **bumetanida** del 90-95 %. Inician su acción, por vía oral, a los 10-30 minutos de ser administrados con una duración de 4-6 horas. Por vía i.v., el comienzo de la acción se aprecia en 2-5 minutos.

Todos ellos se unen intensamente a las proteínas plasmáticas (> 95 %), por lo que son filtrados en el glomérulo en escasa cantidad; en cambio, llegan al túbulo proximal por transporte activo para ácidos orgánicos, mecanismo que puede ser bloqueado por **probenecid**. La

bumetanida pasa al líquido tubular también por difusión, debido a su elevada liposolubilidad.

Los diuréticos del asa se metabolizan. La furosemida se conjuga con el ácido glucurónico en los riñones, con posible acumulación en caso de uremia; **bumetanida** y **torasemida** son metabolizados por sistemas de oxidación dependientes del citocromo P-450 en el hígado. Todos ellos se excretan una parte por orina en forma activa y el resto metabolizados.

### Reacciones adversas

Destacan la alcalosis metabólica hipoclorémica y la hipocalcemia. La hipocalcemia es más frecuente cuando se utilizan dosis altas y mantenidas de diuréticos, como en el tratamiento de edemas refractarios. La hipocalcemia puede resultar peligrosa en los pacientes tratados con digitálicos, ya que aumenta la toxicidad digitálica, o en los cirróticos. Puede producirse hiperuricemia por modificar el transporte de ácido úrico en el túbulo. También es posible que aparezca hiperglucemia, incremento de colesterol y de triglicéridos.

Algunos fármacos de este grupo provocan ototoxicidad administrados i.v. y a dosis elevadas, por eso, la vía de elección es la oral. Otros efectos secundarios menos frecuentes son las molestias gastrointestinales, reacciones alérgi-

cas, calambres musculares, aplasia de médula ósea, pancreatitis, fotosensibilidad o agranulocitosis.

### Aplicaciones terapéuticas

- La **furosemida** se administra como *diurético* a gatos y perros para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, el edema pulmonar, la hipertensión (en urgencias como coadyuvantes, ya que también actúan como vasodilatadores), el síndrome nefrótico (en el estado edematoso del síndrome nefrótico) y la hipercalcemia (por facilitar la excreción urinaria de  $\text{Ca}^{2+}$ ). La furosemida está indicada para tratar el *edema de ubre posparto* en vacas y ovejas. Por sus efectos hemodinámicos también se ha usado para prevenir la *epistaxis* en caballos de carreras (hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio). Estos diuréticos se administran para tratar procesos con ascitis.
- La **torasemida** se puede utilizar como *coadyuvante en la insuficiencia cardíaca congestiva* en perros y gatos por vía oral, aunque hasta ahora el uso en clínica es mínimo. Torasemida se puede considerar una alternativa a la furosemida, siendo 10 veces más potente y con una duración mayor del efecto diurético.

### Diuréticos tiazidas

Los diuréticos inhibidores del cotransportador  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  se conocen como *diuréticos tiazidas*. La **clorotiazida** es una benzotiadiazina a partir de la cual se desarrollan las hidrotiazidas, pero a todas ellas se las suele denominar tiazidas. Tienen un radical halógeno en posición 6, un grupo sulfamoilo en posición 7, y diversos radicales en posiciones 2 y 3 (**Fig. 14-4**).

Los principales fármacos de este grupo se clasifican en función de la duración de su acción:

- **De acción corta:** benzotiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida.
- **De acción intermedia:** bendroflumetazida, indapamida y xipamida.
- **De acción prolongada:** clortalidona.

### Mecanismo de acción

Las tiazidas y fármacos afines inhiben al cotransportador  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  de la membrana luminal interfiriendo en la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{Cl}^-$ .

Probablemente compiten por el sitio de unión para el  $\text{Cl}^-$ . Actúan desde la superficie luminal de la célula epitelial en la porción proximal del túbulo contorneado distal.

Las tiazidas tienen una eficacia moderada, porque el 90 % del  $\text{Na}^+$  filtrado es reabsorbido antes de llegar al túbulo contorneado distal. Se diferencian en su potencia y el curso temporal de su acción. El hecho de que la **xipamida** mantenga su eficacia diurética si hay insuficiencia renal, la diferencia parcialmente de las demás tiazidas y la aproxima a los diuréticos del asa. Tienen cierta capacidad de inhibir la anhidrasa carbónica, por lo que es posible que actúen adicionalmente en el túbulo proximal.

### Efecto farmacológico

Los diuréticos tipo tiazida aumentan de forma moderada la eliminación urinaria de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y agua, *elevándose la fracción de eliminación de  $\text{Na}^+$*  entre el 5 y el 8 %. Incrementan notablemente la eliminación de  $\text{K}^+$  porque, al elevar la carga de  $\text{Na}^+$  en el túbulo distal, aumenta la posibilidad de intercambio con  $\text{K}^+$ . Suben ligeramente la eliminación de  $\text{HCO}_3^-$ , como consecuencia de que inhiben a la anhidrasa carbónica. Cuando se administran de forma crónica reducen la eliminación urinaria de  $\text{Ca}^{2+}$  y facilitan la pérdida de  $\text{Mg}^{2+}$ , provocando hipomagnesemia. En administración crónica bajan la eliminación de ácido úrico. Disminuyen la tolerancia a la glucosa, por lo que pueden causar hiperglucemia.

### Farmacocinética

Todas las tiazidas se absorben bien por vía oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 60 y el 95 %. La unión a proteínas es variable: en general se unen en el 85-95 %, pero la hidroclorotiazida lo hace en el 40 % y, en cambio, se acumula en los hematíes, donde alcanza una concentración 3,5 veces mayor que la del plasma. Todas son excretadas por transporte activo de ácidos orgánicos en el túbulo proximal y compiten con ácido úrico por este sistema de excreción. Varía la cantidad que se metaboliza y se elimina por vías extrarrenales.

### Reacciones adversas

La mayoría de reacciones adversas de las tiazidas derivan de su acción renal: hiponatremia, hipocloremia, e hipotensión. Las más frecuentes y peligrosas son la *hipocalcemia* y la *alcalosis metabólica*. También producen

reacciones alérgicas, la mayoría de escasa intensidad (cutáneas).

### Aplicaciones terapéuticas

Las tiazidas están indicadas en tratamientos prolongados por su efecto leve y sostenido.

- En perros: se administran para el tratamiento de edema por enfermedad cardíaca, renal o hepática y en algunas intoxicaciones. La hidroclorotiazida está indicada por vía oral en el tratamiento de la *hipertensión sistémica*, como tratamiento único o en combinación con otros fármacos. Se utiliza para el tratamiento de la hipermagnesemia, ascitis, diabetes insípida nefrogénica o para ayudar a prevenir la nefrolitiasis por calcio recurrente (indicación terapéutica también en gatos).
- En vacas: la hidroclorotiazida i.m. o i.v. se administra para el tratamiento de *edema de ubre posparto*.

### Modulación de los transportadores SLC en el sistema nervioso

En el sistema nervioso hay cotransportadores de extraordinaria importancia fisiológica y farmacológica. Las familias SLC1 y SLC6 codifican a los transportadores encargados de recaptar los neurotransmisores en la hendidura sináptica. Los transportadores miembros de **SLC6** más conocidos son:

- El de la **serotonina** (*serotonin transporter*, **SERT**) codificado por SLC6A4,
- El de la **dopamina** (*dopamine transporter*, **DAT**) codificado por SLC6A3,
- El de la **noradrenalina** (*norepinephrine transporter*, **NET**) codificado por SLC6A2,
- Los del ácido gamma-**aminobutírico** (GABA) identificados como **GAT1**, **GAT2** y **GAT3** codificados por SLC6A1, SLC6A13 y SLC6A2 respectivamente.

La familia **SLC1** codifica el transportador de glutamato.

### Fármacos que actúan en los transportadores de catecolaminas

La captación de las catecolaminas puede ser neuronal y extraneuronal:

#### Captación neuronal

Las catecolaminas se almacenan en vesículas en las neuronas presinápticas y se liberan

a la unión neuroefectora del sistema nervioso simpático (SNS) mediante la fusión de las vesículas con la membrana plasmática. Una vez liberadas tras ejercer su acción sufren un proceso de captación por la neurona presináptica o por las células postsinápticas. Esta recaptación se realiza por un transportador saturable y competitivo, con estereoespecificidad para las formas «(-)», pero que exhibe poca especificidad de sustrato.

La membrana de las terminaciones nerviosas de sistemas de monoaminas (noradrenalina, dopamina, serotonina): existe un cotransporte de Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>-neurotransmisor, merced al cual, el neurotransmisor es captado desde el espacio sináptico y es introducido en la terminación nerviosa en contra de su gradiente de concentración. La energía es proporcionada al sistema por bombas Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa.

Los transportadores de la familia **SLC6** (noradrenalina, dopamina, serotonina) son glucoproteínas que contienen una secuencia superior a los mil aminoácidos y se despliegan en la membrana celular formando 12 segmentos transmembrana, con las terminaciones N y C situadas dentro del citoplasma. Poseen varios sitios para la fosforilación por cinasas (PKA, PKC, CaMKII). Dependen del gradiente de Na<sup>+</sup> para transportar el neurotransmisor hacia las células. El Cl<sup>-</sup> también es necesario, pero su grado de dependencia varía en función del transportador.

#### Transportador de noradrenalina

El transportador se denomina **NET** (*norepinephrine transporter*), está codificado por SLC6A2 y es dependiente de Na<sup>+</sup> (**Fig. 14-5**). Este transportador tiene alta afinidad por noradrenalina y menor afinidad por la adrenalina. Está en el sistema nervioso central (SNC), SNS y médula adrenal. NET participa en la regulación de muchas funciones neuronales incluyendo la *memoria* y el *comportamiento*. Este transportador es inhibido por algunos antidepresivos tricíclicos (TCA, *tricyclic antidepressants*) del tipo de la **imipramina**, **desipramina**, **nisoxetina**, también por la cocaína, la anfetamina y otras aminas simpaticomiméticas. Otros inhibidores son la **atomoxetina**, **reboxetina** y **viloxazina** (más adelante en este

capítulo se citarán otros inhibidores de este transportador).

**Transportador de dopamina**

La dopamina liberada en la sinapsis puede ser transportada por el **DAT** (*dopamine active transporter*) codificado por SLC6A3, que no es selectivo para la dopamina. Además la dopamina puede ser recaptada por el transportador NET. El DAT está localizado fundamentalmente a nivel presináptico en las neuronas dopaminérgicas del sistema nervioso. Participa en varias funciones que se atribuyen al sistema dopaminérgico, como el comportamiento o el estado de ánimo. DAT se regula por fosforilación y es el blanco de cocaína, amfetamina y metanfetamina, que al inhibirlo incrementan la dopamina extracelular. Se inhibe también por **imidazol, amineptina y tianeptina**.

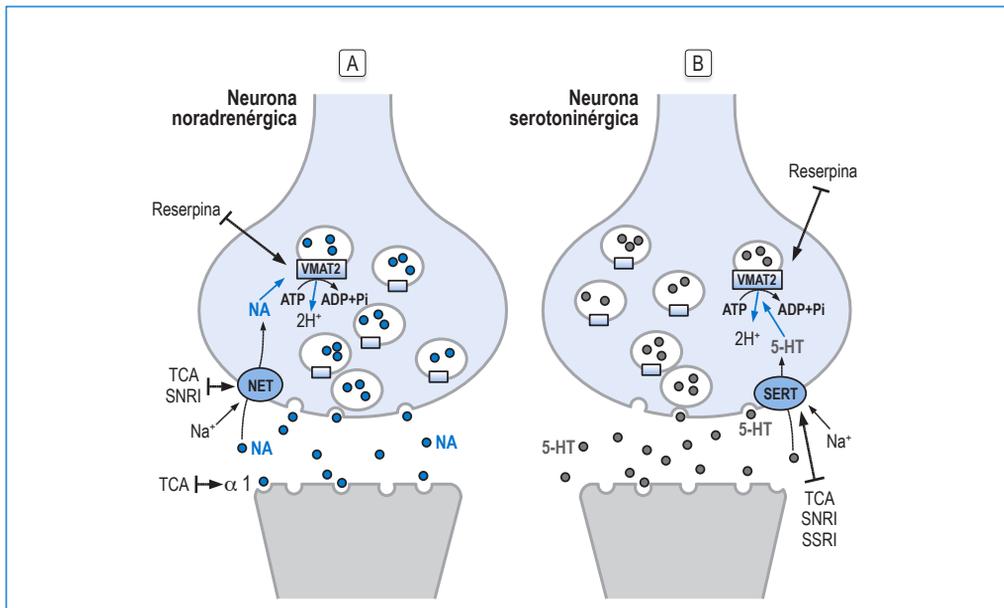
**Transportador de serotonina**

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), actuando sobre receptores en el SNC, regula el estado de ánimo, el apetito, el sueño, la memo-

ria, el comportamiento y el aprendizaje. **SERT** (*serotonin transporter*), codificado por SLC6A4, es el transportador que media en la recaptación de la serotonina por la terminal presináptica (**Fig. 14-5**). SERT está localizado en los tejidos periféricos y en el cerebro, además de en otras membranas axonales. El transporte de serotonina es dependiente de Na<sup>+</sup> y de Cl<sup>-</sup>. Los SERT son los blancos para fármacos inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (**SSRI, serotonin-specific reuptake inhibitors**) y para algunos TCA utilizados en el tratamiento de la depresión.

**Antidepresivos tricíclicos**

Los TCA tienen una estructura semejante a las fenotiazinas. Se pueden clasificar en *aminas terciarias*: amitriptilina, doxepina, imipramina, trimipramina y clomipramina y *aminas secundarias*: desipramina, nortriptilina, protriptilina. Las aminas terciarias bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina, aumentando los niveles extracelulares de estos neurotransmisores. Solamente la **clomipramina** es selectiva



**Figura 14-5.** Neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica.

A) Neurotransmisión noradrenérgica. La noradrenalina (NA) es captada por el transportador NET dependiente de Na<sup>+</sup>. Este transportador es inhibido por algunos antidepresivos tricíclicos (TCA), e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI). B) Neurotransmisión serotoninérgica. SERT es el transportador que media en la recaptación de la serotonina (5-HT) por la terminal presináptica. Este transporte es dependiente de Na<sup>+</sup> y es inhibido por algunos TCA, SNRI y por inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (SSRI). Tanto la NA como la 5-HT pasan al citoplasma y son transportadas activamente a las vesículas intracelulares a través del transportador VMAT2. Su inhibidor específico es la reserpina.

para el bloqueo de la captación de serotonina. Las aminas secundarias y la **amoxapina** inhiben a los NET selectivamente. Además los TCA bloquean otros receptores como  $H_1$ ,  $5-HT_2$ ,  $\alpha_1$  y muscarínicos. Amoxapina también es un antagonista de receptores dopaminérgicos, por lo que puede favorecer la aparición de efectos extrapiramidales como la discinesia. Todos ellos mejoran los síntomas de la depresión. La vida media de estos fármacos permite una administración diaria. Se metabolizan por vía hepática y la eliminación es renal. Como efectos adversos se describe la ganancia de peso, sedación por la inhibición  $H_1$  y la disminución del umbral convulsivo. Debido a su efecto antimuscarínico producen visión borrosa, dificultad al orinar, taquicardia. El antagonismo  $\alpha_1$  contribuye a la sedación y a la hipotensión.

La **amitriptilina** se ha usado para el tratamiento de la ansiedad y trastornos en el comportamiento en perros y en gatos. Actualmente para esos cuadros clínicos se prefiere el uso de la **clomipramina**. Amitriptilina se puede emplear como tratamiento complementario en caso de prurito o dolor crónico de origen idiopático en perros y gatos. En gatos también está indicada la amitriptilina en el tratamiento complementario de las enfermedades del tracto urinario. La amitriptilina y la clomipramina se han usado en aves para evitar que se arranquen las plumas.

La **doxepina** forma parte del tratamiento de las dermatosis psicogénicas, especialmente las que tienen un componente de ansiedad.

La **imipramina** se ha usado en perros y gatos para tratar la cataplexia y la incontinencia urinaria. En caballos se ha administrado i.v. para tratar la narcolepsia y la disfunción eyaculatoria.

### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor)**

La modificación estructural de los TCA produjo los primeros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (**SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor**). Se denominan así porque son relativamente selectivos para los SERT respecto a los NET (10 veces más). **Fluoxetina** y **fluvoxamina** fueron los primeros ampliamente utilizados. Otros son **paroxetina**, **sertralina**, **citalopram** y **escitalopram**. Todos ellos tienen un mejor margen de seguridad que los TCA. La inhibición inicial de SERT induce

una activación de los autorreceptores  $5-HT_{1A}$  y  $5-HT_{1D}$ . Esta acción disminuye la neurotransmisión serotoninérgica por un mecanismo de retroinhibición, hasta que los autorreceptores se desensibilizan. Entonces aumenta la concentración de serotonina en la sinapsis de forma que ésta puede interactuar con los receptores 5-HT postsinápticos.

La finalidad del tratamiento con SSRI es bloquear la recaptación de serotonina y como consecuencia aumentar y prolongar la neurotransmisión serotoninérgica.

Todos los SSRI son activos por vía oral y tienen una vida media de eliminación compatible con una dosis diaria. La **fluoxetina** permite una dosis semanal. Se metabolizan en el hígado. Los efectos adversos son debidos a una excesiva estimulación de los receptores  $5-HT_2$  que en el cerebro puede provocar insomnio, excitabilidad, irritabilidad, disfunción eréctil, anorgasmia, retraso en la eyaculación (sobre todo con **paroxetina**). La estimulación de  $5-HT_3$  en el cerebro y en el tracto gastrointestinal puede provocar náuseas, vómitos y diarrea. La fluoxetina puede resultar beneficiosa en el tratamiento de la agresión canina, el trastorno obsesivo-compulsivo y la ansiedad, también en gatos.

### **Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors)**

Son fármacos con estructura no tricíclica que inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina: **venlafaxina**, **desvenlafaxina**, **duloxetina** y **milnaciprán**. Causan un aumento de la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica. Hay preparados de venlafaxina que producen unos niveles estables de fármaco en plasma durante 3 días. Se metabolizan en el hígado y se excretan por vía renal. Tienen efectos adversos similares a los SSRI. Venlafaxina puede inducir hipertensión diastólica sostenida.

### **Transportador vesicular de monoaminas (VMAT2, vesicular monoamine transporter)**

Es codificado por SLC18 (**Fig. 14-5**). La mayor parte de las catecolaminas se encuentran almacenadas en gránulos o vesículas, tanto si

se trata de células neuronales como de células cromafines de la médula suprarrenal. La membrana vesicular dispone de una translocasa de protones dependiente de ATP, que introduce  $H^+$  en la célula en contra de gradiente de concentración. Gracias al gradiente de pH generado a través de la membrana, junto con el gradiente eléctrico, el transportador vesicular de monoaminas expulsa  $2H^+$  al citoplasma por cada amina que introduce en la vesícula.

Estos transportadores vesiculares de monoaminas (VMAT2) son proteínas de doce segmentos transmembranales hidrófilos, que funcionan sobre la base del gradiente ácido y electroquímico generado por la translocasa de protones. Gracias a ellos se produce la entrada del neurotransmisor al medio ácido de la vesícula y la salida de  $H^+$ . Pueden transportar DA (dopamina), NE (noradrenalina), adrenalina y 5-HT (5-hidroxitriptamina). El inhibidor específico es la *reserpina*.

La catecolamina, una vez en el interior, se mantiene preferentemente en su forma ionizada, por lo que no podrá difundir hacia el exterior a través de la membrana vesicular. Dentro de ellas, las catecolaminas quedan protegidas de la monoaminoxidasa, una enzima metabolizante.

**Bupropión**

Se describe por separado debido a que actúa por múltiples mecanismos. Aumenta la neurotransmisión de noradrenalina y dopamina por la inhibición de la recaptación. Además puede provocar la liberación presináptica de noradrenalina y dopamina; también actúa en el transportador vesicular VMAT2. El metabolito *hidroxipropión* puede contribuir a sus efectos terapéuticos. Se elimina por vía hepática y renal. El tratamiento con este fármaco aumenta el riesgo de convulsiones.

**Captación extraneuronal**

Otras células no neuronales (músculo liso, músculo cardíaco, endotelio) captan también la noradrenalina y otras aminas por un sistema transportador (OCT), que posee más afinidad por la adrenalina y no presenta estereoespecificidad. El transporte es difícilmente saturable:

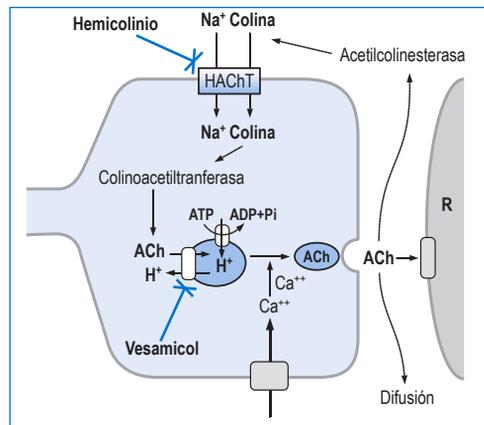
- **OCT1** se encuentra en hígado, intestino, riñón.
- **OCT2** está situado en riñón y cerebro. Ambos transportadores están inhibidos por isocianinas y corticosterona.
- El transportador **OCT3** no es dependiente de sodio y está situado en el hígado, cerebro, corazón, vasos sanguíneos, riñón, placenta y retina.

La amina captada no queda almacenada, sino que es posteriormente metabolizada por la monoaminoxidasa (MAO) o por la catecol-O-metiltransferasa (COMT).

**Fármacos que actúan en otros transportadores de aminoácidos neurotransmisores**

**Acetilcolina**

No tiene un transportador específico para que la neurona presináptica la recoja (Fig. 14-6). Sin embargo, la colina sí que es captada por la terminación nerviosa colinérgica a través del transportador de colina de alta afinidad (HAChT, *high-affinity choline transporter*) cuyo inhibidor es el *hemicolinio*. La acetilcolina es transportada a las vesículas intracelulares donde se almacena por un transportador similar al



**Figura 14-6.** Neurotransmisión colinérgica. La acetilcolina (ACh) se sintetiza en el citoplasma neuronal a partir de colina y acetilcoenzima A por la enzima colinoacetiltransferasa. Tras la síntesis, la acetilcolina es transportada a las vesículas por un transportador que la intercambia por  $H^+$  y que es inhibido por vesamicol. En la hendidura sináptica, a partir de la acetilcolina se forma la colina, que si se transporta a la terminación nerviosa colinérgica por un sistema de transporte dependiente de  $Na^+$  (HAChT). Este transporte, que se bloquea por fármacos como el hemicolinio, es muy específico de neuronas colinérgicas y constituye un paso limitante en la síntesis de acetilcolina.

de las monoaminas, que la intercambia por  $H^+$  y que es inhibido por el *vesamicol*.

### Ácido gamma-aminobutírico (GABA)

La molécula de GABA se cotransporta desde la hendidura sináptica al interior de la neurona con dos  $Na^+$  y un  $Cl^-$ . Existen tres transportadores para GABA identificados como GAT1, GAT2 y GAT3, codificados por SLC6A1, SLC6A13 y SLC6A2 respectivamente:

- **GAT1** es diana para fármacos antiepilépticos como **tiagabina**, que aumenta los niveles de GABA en la hendidura sináptica por inhibir al transportador.
- **GAT3** es el blanco para los anticonvulsivantes derivados del ácido nipecótico.

### Glutamato-glutamina

Dentro del SNC hay una interacción entre el flujo sanguíneo cerebral, las neuronas, y los astrocitos, que regula el metabolismo del glutamato, glutamina y amoníaco. Este proceso se conoce como el *ciclo glutamato-glutamina*.

Los astrocitos fácilmente convierten glutamato a glutamina a través de la reacción catalizada por la glutamina-sintetasa. La glutamina liberada de los astrocitos es captada por las neuronas glutamato mediante el *sistema N transportador de aminoácidos neutros SNAT7*, dependiente de sodio, importante tanto en las neuronas excitadoras como inhibitorias. El destino metabólico predominante de la glutamina tomada por las neuronas es la hidrólisis de glutamato y amoníaco a través de la acción de la enzima mitocondrial, fosfato dependiente de la glutaminasa (PAG, *phosphate activated enzyme glutaminase*). El glutamato se empaqueta en vesículas secretoras para la liberación tras la activación por un potencial de acción. Se produce la liberación de glutamato de las vesículas secretoras presinápticas en respuesta a la propagación de un impulso nervioso a lo largo del axón. El glutamato debe ser rápidamente eliminado para evitar demasiada excitación de las neuronas postsinápticas. El potencial de la membrana de los astrocitos es mucho menor que el de las membranas neuronales y esto favorece la absorción de glutamato por el astrocito, que está mediada por los sistemas sodio-independientes y dependientes de sodio. Los *sistemas sodio-dependientes* tienen una alta afinidad por glutamato y son el mecanismo

de absorción de glutamato predominante en el SNC. Existen dos tipos de transportadores de glutamato dependientes del sodio en el astrocito: los identificados como **EAAT1** (*excitatory amino acid transporter 1*) y **EAAT2**. El resultado de la captación de glutamato astrocítico es su conversión a la glutamina. Las proteínas transportadoras de glutamato (GLT1) neuronales son más pequeñas y poseen sólo de seis a 10 segmentos transmembrana (están codificadas por SLC1).

### Glicina

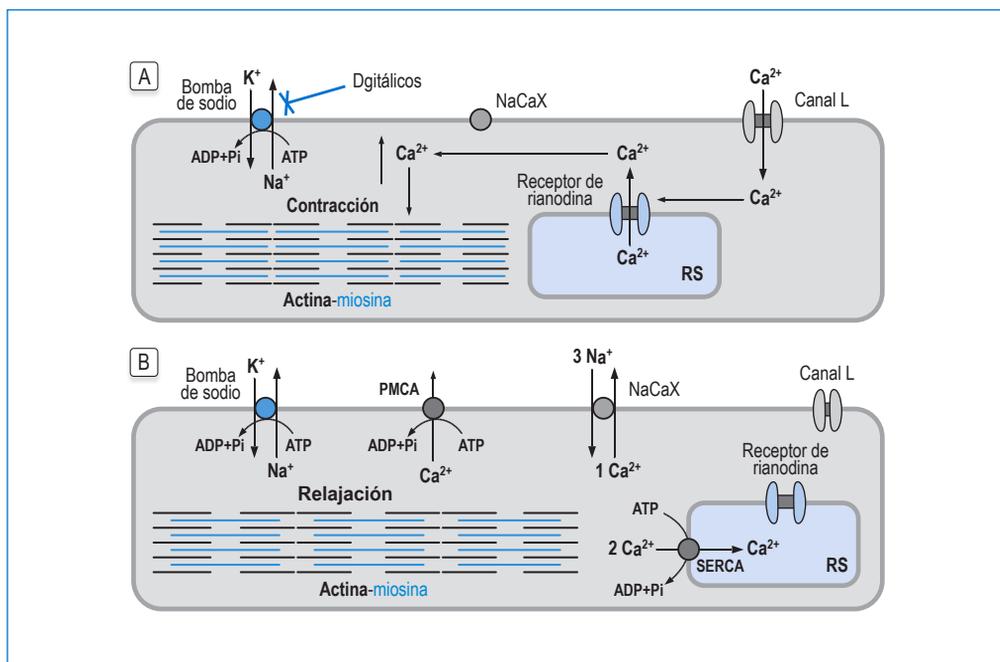
La neurotransmisión finaliza con la captación de la glicina a través de transportadores específicos dependientes de  $Na^+$  y  $Cl^-$ , **GLYT1** y **GLYT2**. Están localizados en la membrana plasmática de las terminales nerviosas y en astrocitos próximos a la sinapsis.

### Modulación de los transportadores SLC en células cardíacas

La fibra cardíaca responde al potencial de acción y a la despolarización de la membrana celular mediante un mecanismo de acoplamiento excitación-contracción que facilita la contracción muscular (**Fig. 14-7**). El corazón tiene dos movimientos: uno de contracción llamado sístole y otro de dilatación llamado diástole. La célula empieza a contraerse a los pocos milisegundos del comienzo del potencial de acción cardíaco (**v. capítulo 10**) y la respuesta contráctil persiste después de que el potencial de acción ha finalizado. La sístole y la diástole ocurren de manera alternante, es decir las aurículas se contraen cuando los ventrículos están relajados. Esto permite el funcionamiento normal del corazón como bomba impulsora de sangre.

### Fármacos que actúan sobre el intercambiador $3Na^+ - Ca^{2+}$

El intercambiador  $Na^+/Ca^{2+}$  en la célula cardíaca (NaCaX) está codificado por SLC8; es una proteína de transmembrana que intercambia una molécula de calcio por tres de sodio (**Fig. 14-7**). El NaCaX posee nueve segmentos transmembrana, con la porción N-terminal extracelular, y el extremo C-terminal hacia el citoplasma. Tiene además un gran lazo interno hidrofílico entre los segmentos transmembrana 5 y 6, el cual es importante para la regulación alostérica intracelular por  $Na^+$  o  $Ca^{2+}$ . El NaCaX



**Figura 14-7.** Contracción y relajación de cardiomiocitos.

A) Contracción (sístole). El principal determinante de la contracción cardíaca es el aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  en el citoplasma de los cardiomiocitos. Este aumento es debido a la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular a través de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L, que se activan durante la fase 2 del potencial de acción, y a la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el retículo sarcoplásmico (RS) a través de la activación de los receptores de rianodina. El resultado es un aumento transitorio de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  a nivel de las proteínas contráctiles. La contracción se produce cuando el  $\text{Ca}^{2+}$  se une a la troponina C, originando un cambio conformacional que permite los enlaces entre la cabeza de la miosina y el filamento de actina y un deslizamiento progresivo de los filamentos de actina sobre los de miosina. La energía necesaria para la contracción cardíaca procede de la hidrólisis del ATP.

B) Relajación (diástole). Cuando ha concluido la sístole, comienza la relajación de las fibras cardíacas que da lugar a la diástole. La relajación cardíaca es un proceso activo que implica la disminución de la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ . El  $\text{Ca}^{2+}$  se disocia de la troponina C, y los filamentos de actina y miosina se sitúan en la posición previa a la contracción. La recaptación de  $\text{Ca}^{2+}$  se realiza en contra de gradiente de concentración, gracias a la ATPasa dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico (SERCA), a la ATPasa dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  del sarcolema (PMCA) y también a la acción del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NaCaX).

En A, se señala el lugar de actuación de los glucósidos digitálicos que inhiben la bomba de  $\text{Na}^+$ , lo que produce un incremento de  $\text{Na}^+$  en los cardiomiocitos. Para contrarrestar esta acumulación se activa el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NaCaX) en fase reversa, aumentando el aporte de iones  $\text{Ca}^{2+}$  que favorece la contracción muscular cardíaca, provocando un efecto inotrópico positivo.

es en realidad bidireccional, por lo que puede eliminar calcio de la célula o puede incorporarlo (transporte invertido o NaCaX reversa). Este fenómeno se asocia con un mayor depósito de calcio en el retículo sarcoplásmico y una mayor capacidad contráctil en determinadas circunstancias. La inhibición directa de NaCaX tiene efectos antiarrítmicos. Se ha descrito a *N,N*-dimetilarginina como inhibidor de la NaCaX. Sin embargo, la complejidad del funcionamiento de dicha proteína explica lo difícil que es predecir el efecto de agentes antiarrítmicos sobre el NaCaX y por lo tanto la carencia de fármacos con actividad sobre el NaCaX en clínica.

## FÁRMACOS QUE MODULAN LA FUNCIÓN DE TRANSPORTADORES ATP

Esta superfamilia está compuesta por sistemas de transporte activo primario. Se realiza un transporte de solutos en contra de gradiente de concentración o de potencial, gracias a la energía obtenida al hidrolizar ATP en ADP y fosfato libre. El sistema se encuentra acoplado firmemente, de tal forma que el ATP no es hidrolizado en ADP y  $\text{P}_i$ , a menos que se transporten iones. Son transportadores muy interesantes en farmacología, ya que hay diversos compuestos que pueden actuar sobre estas bombas inhibiéndolas o aumentando su actividad.

Se pueden distinguir cuatro tipos de bombas: ATPasas tipo P, ATPasas tipo V (vesiculares), ATPasas tipo F (mitocondriales), ATPasas AAA (ATPasas asociadas con diversas actividades celulares).

### Modulación de las ATPasas de tipo P

Las *ATPasas de tipo P* se denominan así por formar un estado intermedio fosforilado en el residuo aspartato durante su ciclo de reacción. Son una de las familias de transportadores más grande, encontrándose tanto en procariontes como en eucariotes. La mayoría de ellas son bombas iónicas compuestas por una subunidad principal de unos 100 kD, que se encuentra en la membrana plasmática. Participan en el transporte de  $H^+$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ , y el  $Mg^{2+}$ . Las ATPasas tipo P se agrupan en cinco clases designadas como  $P_1$ - $P_5$ , que se dividen en subclases denominadas A, B, C, etc. Entre ellas destacan la  $Na^+/K^+$  ATPasa, la  $H^+/K^+$  ATPasa y la  $Ca^{2+}$ -ATPasa.

### Glucósidos digitálicos

#### $Na^+/K^+$ ATPasa cardíaca

La  $Na^+/K^+$  ATPasa (**ATP1A**) está constituida por dos tipos de subunidades, la  $\alpha$  (112 kD), y

la  $\beta$  (40 kD). La subunidad  $\alpha$  posee 8-10 segmentos de transmembrana y fija el ATP en el lado citosólico; la subunidad  $\beta$  posee de uno a cuatro segmentos de transmembrana.

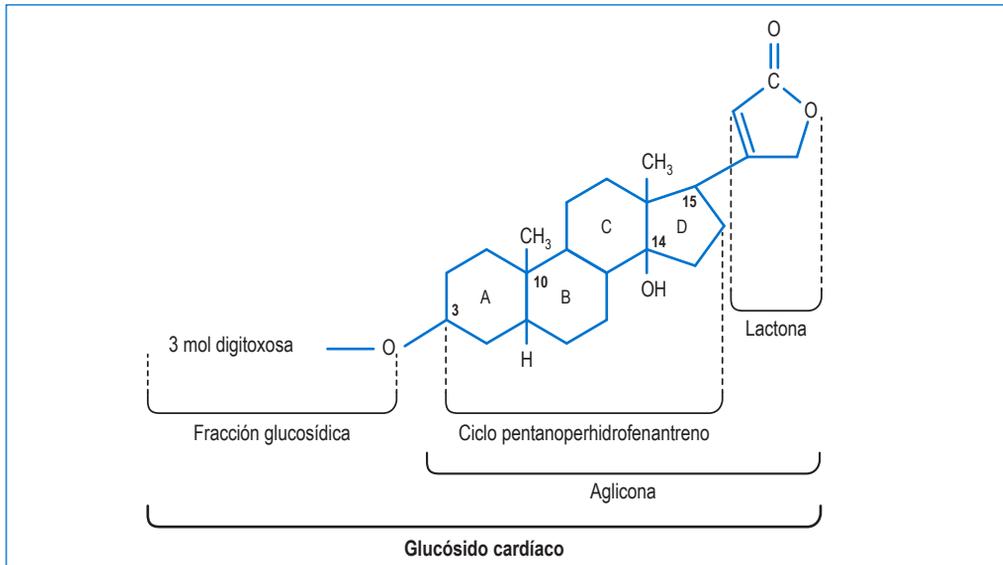
La bomba  $Na^+/K^+$  ATPasa cardíaca es importante en el proceso de contracción-relajación del miocito que aparece representado en la **figura 14-7**.

Las células musculares cardíacas poseen un potencial de acción diferente al músculo esquelético. En el potencial de acción miocárdico se encuentran cinco fases que van del 0 al 4, y que se caracterizan por los diferentes iones que participan en cada una de ellas (**v. capítulo 10**).

En la fase 4 del potencial de acción miocárdico, la bomba  $Na^+/K^+$  ATPasa se encarga de expulsar iones  $Na^+$  al tiempo que introduce  $K^+$  al interior celular, de este modo mantiene las diferencias de concentración iónica a ambos lados de la membrana y establece un potencial eléctrico negativo.

### Relación estructura-actividad

Los glucósidos cardíacos o digitálicos son un grupo de compuestos de estructura química similar (esteroides glucosilados) (**Fig. 14-8**).



**Figura 14-8.** Estructura de los glucósidos cardíacos o digitálicos. Están constituidos por un núcleo orgánico, una lactona no saturada y uno o más azúcares. El núcleo orgánico y la lactona integran una porción denominada aglicona o genina. La fusión de los anillos C y D del núcleo orgánico tiene una configuración *cis* a diferencia de otros esteroides naturales. También es constante la presencia de un hidroxilo libre terciario unido en posición  $\beta$  al carbono 14.

En la *aglicona* o *genina* reside la actividad de los digitálicos sobre el corazón, mientras que la fracción glucídica condiciona la potencia y las propiedades farmacocinéticas. Los fármacos principales son: **digoxina**, **digitoxina**, **ouabaína**.

### Mecanismo de acción

Los digitálicos inhiben de forma competitiva y reversible a la enzima  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa en el sarcolema. Se fijan de manera específica a la cara externa de la subunidad  $\alpha$  fosforilada, inhibiendo la desfosforilación del ATP y, como consecuencia, la actividad de la bomba. Lógicamente, la inhibición de este sistema conllevará la inhibición secundaria de los transportes asociados a él.

### Efectos farmacológicos

Los digitálicos inhiben la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa, lo que produce un incremento intracelular de  $\text{Na}^+$  en los cardiomiocitos. Para contrarrestar esta acumulación se activa el *intercambiador sarcolémico*  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  en fase reversa, para que expulse de la célula iones  $\text{Na}^+$  a cambio de la introducción de iones  $\text{Ca}^{2+}$ . Además aumenta la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico. Estos procesos conllevan el incremento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular que favorece la formación de los enlaces actina-miosina, necesarios para la contracción muscular cardíaca, provocando un efecto inotrópico positivo.

Los digitálicos reducen el automatismo del nódulo sinusal y, disminuyen la conducción a nivel del nódulo auriculoventricular. Prolongan, por tanto, el período refractario funcional del sistema de transmisión auriculoventricular, teniendo un efecto de reducción de la frecuencia cardíaca. Además tienen una acción vagal por favorecer la liberación de acetilcolina y reducir la inervación adrenérgica del corazón. Los digitálicos aumentan el gasto cardíaco y la circulación renal revirtiendo los efectos desencadenados durante una insuficiencia cardíaca grave.

### Farmacocinética

La biodisponibilidad oral es de 70-80 %. El 25 % de la **digoxina** circula unida a proteínas, mientras que la digitoxina lo hace en un 95 %. Se distribuyen por todo el organismo, cruzan la barrera hematoencefálica y la placentaria. La biotransformación es hepática, la **digitoxina** (no polar) es metabolizada en un 90 %, mientras que la **ouabaína** (muy polar) casi no se metaboliza. Se elimina preferentemente por vía renal, el

75-80 % de forma inalterada. La vida media de eliminación es de alrededor de 21 horas para la ouabaína y de 4-6 días para la digitoxina.

### Reacciones adversas

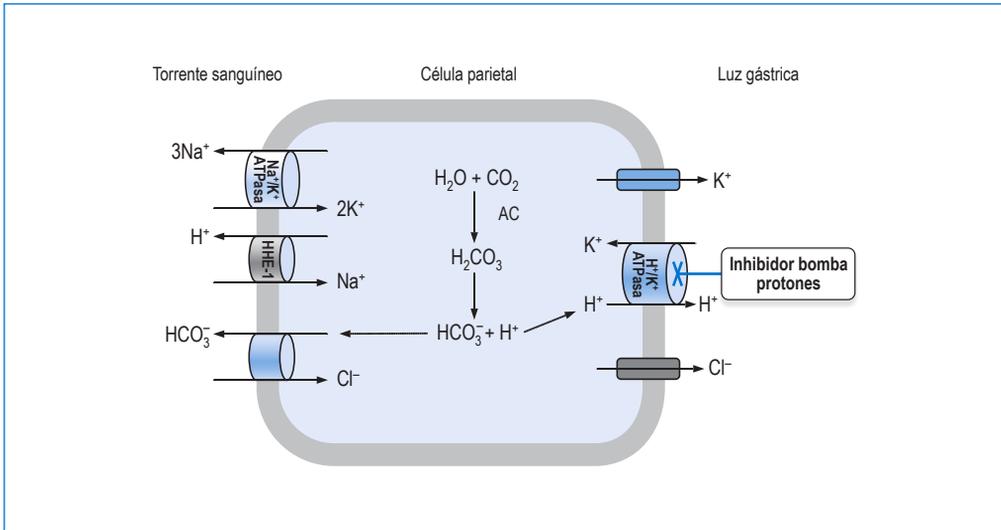
Los efectos adversos con estos fármacos son frecuentes. El margen de seguridad es muy bajo, ya que la dosis tóxica es de dos a tres veces mayor que la terapéutica. Niveles elevados de digitálicos aumentan tanto el calcio citosólico que excede la capacidad acumulativa de la célula, lo que induce su salida de forma cíclica y no regulada generando un efecto tóxico. La intoxicación se caracteriza por náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia y/o diarrea y puede avanzar a síntomas de origen nervioso como debilidad, mareos, visión confusa y alucinaciones. Es frecuente la aparición de síntomas derivados de los efectos cardíacos como cualquier tipo de arritmia, especialmente extrasístoles ventriculares, ritmos activos de la unión AV y bloqueo AV.

### Aplicaciones terapéuticas

La indicación más firmemente establecida de la **digoxina** es la insuficiencia cardíaca por disfunción crónica del miocardio o por sobrecarga ventricular en perros y gatos. Otros usos para la digoxina son: fibrilación auricular, aleteo auricular y taquicardia supraventricular. También se ha administrado digoxina en el tratamiento del *infarto*, en combinación con otros fármacos, en perros y gatos. Está indicada para enfermedades cardíacas reversibles en perros, vacas y caballos. No se recomienda la vía i.m. o la s.c. porque son irregulares. La i.v. se justifica si se requiere una digitalización rápida, siempre en forma de infusión lenta y con seguimiento electrocardiográfico. Los digitálicos suelen administrarse utilizando primero una dosis de ataque, que después se reduce para lograr un mantenimiento durante el tiempo necesario de tratamiento.

### Inhibidores de la bomba $\text{H}^+/\text{K}^+$ ATPasa

El ácido clorhídrico, además de actuar como un potente bactericida, es necesario en el jugo gástrico para la conversión del pepsinógeno en pepsina. En las células parietales los componentes del ácido clorhídrico,  $\text{H}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , se secretan por separado (Fig. 14-9). Los  $\text{H}^+$  son movilizados hacia el lumen en contra de gradiente de concentración, mediante un transporte activo primario a cargo de una bomba



**Figura 14-9.** Secreción de ácido clorhídrico por la célula parietal gástrica. La reacción entre  $H_2O$  y  $CO_2$ , catalizada por la enzima anhidrasa-carbónica (AC) produce el ácido carbónico ( $H_2CO_3$ ). La disociación del ácido carbónico genera  $H^+$  y bicarbonato ( $HCO_3^-$ ). Éste es intercambiado por  $Cl^-$  en la membrana basolateral de la célula parietal, por medio del intercambiador  $Cl^-/HCO_3^-$ . La secreción de  $HCO_3^-$  es la causante de la alcalinización de la sangre después de la ingesta. El  $Cl^-$  y el  $K^+$  salen hacia la luz del estómago por la membrana apical, a través de sendos canales y a favor de sus respectivos gradientes. La bomba  $H^+/K^+$  ATPasa transporta  $H^+$  hacia el lumen y  $K^+$  en sentido opuesto, ambos contra sus respectivos gradientes de concentración, con gasto de ATP. El  $Cl^-$  se combina con los  $H^+$  para formar HCl en la luz gástrica. Se indica el lugar de acción del inhibidor de la bomba de protones.

$H^+/K^+$  ATPasa (codificada por el gen *ATP4*). El  $Cl^-$  sale por canales.

### Estructura química

Los inhibidores de la bomba de protones son fármacos que poseen un núcleo estructural común, el 2-piridilmetilsulfonilbencimidazol, con diferentes sustituyentes. Todos ellos son profármacos que tienen que ser activados en medio ácido. En la actualidad se dispone de **omeprazol**, **esomeprazol**, **lansoprazol**, **pantoprazol**, **rabeprazol** (Fig. 14-10).

### Mecanismo de acción

Este grupo de fármacos comparten el mismo mecanismo de acción, que consiste en la inhibición irreversible de la bomba de protones ( $H^+/K^+$  ATPasa) en las células parietales (Fig. 14-10). Como consecuencia el efecto terapéutico dura más de lo que podría esperarse de la vida media de los fármacos (0,5-2 horas), y permite una única administración al día.

### Efecto farmacológico

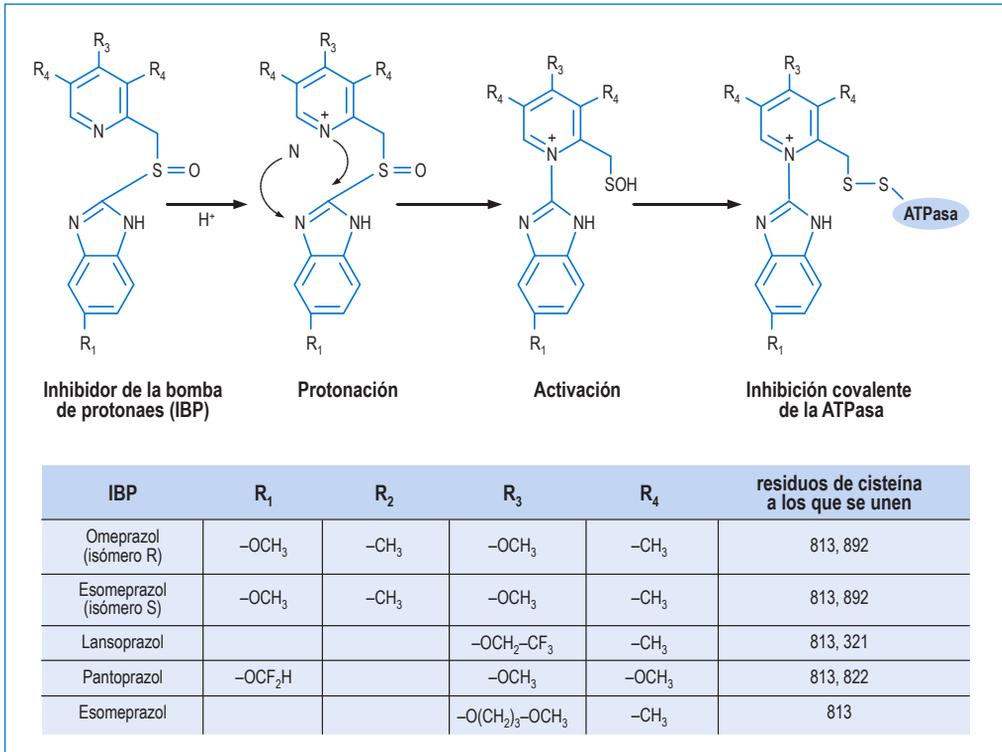
Estos fármacos inhiben de forma dosis-dependiente la secreción ácida gástrica basal y

la inducida con independencia del estímulo, incluida la comida. Al aumentar el pH estomacal, inhiben la conversión de pepsinógeno en pepsina.

### Farmacocinética

Debido a su pKa se degradan con rapidez cuando están en un pH bajo, por lo que la administración por vía oral requiere una formulación que proteja al fármaco, por ejemplo con cubierta entérica. Después de la absorción del fármaco, éste se acumula en los canalículos secretores de las células parietales del estómago. La metabolización se realiza en el hígado por el citocromo P-450, dando lugar a metabolitos sin efecto antisecretores. El **rabeprazol**, de forma excepcional, se puede biotransformar a través de reacciones no enzimáticas. Aproximadamente un 80 % se elimina por la orina y un 20 % a través de la bilis.

Cuando la célula parietal no está secretando ácido (en reposo), estos fármacos ni se acumulan en el canalículo secretor ni se transforman en el producto activo, por lo que no actúan sobre la  $H^+/K^+$  ATPasa. Por esta causa, la efectividad de los fármacos es mucho mayor cuando se administran antes de la comida, ya



**Figura 14-10.** Estructura química y activación de los inhibidores de la bomba de protones.

Estos fármacos son bases débiles y se activan mediante protonación en el entorno ácido de los canaliculos de las células parietales, quedando atrapados. En este ambiente se convierten en derivados sulfamidas capaces de formar enlaces covalentes con residuos de cisteína de la subunidad  $\alpha$  de la  $H^+/K^+$  ATPasa, inhibiendo su capacidad de liberar  $H^+$  al jugo gástrico.

que se estimula la secreción gástrica necesaria para la activación del fármaco.

**Efectos secundarios**

Los más habituales son episodios de diarrea, náuseas, vómitos y jaquecas. También se han descrito algunos casos de erupción cutánea. Estas manifestaciones son casi siempre transitorias y de intensidad moderada. El uso crónico produce *hipergastrinemia* que se ha relacionado con efectos tróficos, con hiperplasias o expansión de las células parietales.

**Aplicaciones terapéuticas**

El **omeprazol**, como pasta por vía oral, se emplea para el tratamiento y la prevención de úlceras gástricas en caballos. Aumenta el pH y acelera la curación en úlceras debidas a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en caballos. Se administra para prevenir o tratar las erosiones gástricas ocasionadas por AINE en perros. Está indicado en el tratamiento de úlceras en

perros y gatos que no responden a fármacos anti  $H_2$ . Se utiliza para prevenir la gastritis inducida por el ejercicio en perros y caballos de carreras.

**Pantoprazol** puede ser útil para el tratamiento o prevención de patologías asociadas con acidez en perros, gatos, potros, y camélidos, especialmente cuando se prefiere la vía i.v.

**Fármacos que actúan sobre la bomba  $Ca^{2+}$ -ATPasa**

Otras bombas importantes en la función celular son las bombas  $Ca^{2+}$ -ATPasas. Estas bombas funcionan transportando dos iones de  $Ca^{2+}$  por cada molécula de ATP hidrolizado en presencia de  $Mg^{2+}$ .

En algunas células, como en los eritrocitos o en cardiomiocitos, la bomba  $Ca^{2+}$ -ATPasa se denomina *PMCA* (*plasma membrane  $Ca^{2+}$  ATPase*), está localizada en la membrana celular y su función es transportar  $Ca^{2+}$  fuera de la célula (**Fig. 14-7**). Algunas de estas PMCA

pueden tener una estequiometría  $\text{Ca}^{2+}/\text{ATP}$  de 1/1. La PMCA está codificada por el gen *ATP2B*. La **calmodulina** puede interactuar con el dominio de regulación de la bomba, desplazándolo y eliminando la autoinhibición, logrando así incrementar considerablemente la afinidad de la PMCA por el  $\text{Ca}^{2+}$  y su actividad enzimática.

En las células musculares, la bomba  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa se encuentra en la membrana del retículo sarcoplásmico, se denomina *SERCA* (*sarco/endoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase*) y transporta  $\text{Ca}^{2+}$  al interior del retículo (Fig. 14-7). La SERCA está codificada por el gen *ATP2A*. Su inhibidor específico, que no afecta a otras bombas de calcio, es la **tapsigargina**, que mediante su unión a la enzima lleva a la SERCA a un estado inactivo irreversible.

## Modulación de otras ATPasas

### ATPasas de tipo V

Se localizan en las membranas citoplasmáticas e intervienen en procesos del tipo de la endocitosis y la exocitosis. Su función consiste en generar una fuerza protonmotriz a expensas del ATP y producir una acidificación limitada al espacio interno de diversas organelas del sistema vacuolar: vesículas sinápticas, gránulos cromafines, complejo de Golgi, lisosomas, acrosomas y gránulos densos de plaquetas. Aunque la enzima sea la misma en todas estas estructuras, su actividad reflejada en la intensidad de la fuerza protonmotriz, varía según la organela.

La estructura de estas ATPasas es mucho más compleja que la de las ATPasas de tipo P; contiene tres tipos de subunidades proteínicas transmembranales y no menos de cinco clases de polipéptidos extrínsecos que constituyen el *dominio citosólico*.

En las neuronas monoaminérgicas, esta ATPasa es la responsable de proporcionar la energía dependiente del gradiente de pH, necesaria para mantener almacenados los neurotransmisores en sus respectivos gránulos (Fig. 14-5). Es inhibida por **reserpina**. La ATPasa tipo V también se encuentra en las vesículas intracelulares en las que se almacena la acetilcolina; su inhibidor es el **vesamicol** (Fig. 14-6).

### ATPasas de tipo F

Se encuentran en mitocondrias y cloroplastos. Realizan la translocación de  $\text{H}^+$  en la mi-

tocondria durante el proceso de fosforilación oxidativa. Su estructura es más parecida a la ATPasa de tipo V que a la de tipo P.

### Proteínas AAA (ATPasas asociadas con varias actividades celulares)

Son enzimas que se encuentran presentes en todos los reinos (arqueas, bacterias y eucariotes) y están involucradas en importantes funciones celulares, como son la proteólisis y el desdoblamiento/plegamiento de proteínas para mantener la homeostasis.

## FÁRMACOS QUE MODULAN LA FUNCIÓN DE TRANSPORTADORES ABC

La superfamilia ABC (*ATP binding cassette*) comprende siete familias (ABCA-G) con casi 50 transportadores, y su número sigue aumentando. Están involucradas en procesos muy variados y de gran importancia como son la captación de nutrientes en el intestino delgado, la transducción de señales, la secreción de proteínas y la presentación de antígenos. Algunas juegan un papel fundamental en el traspaso de fármacos a través de la barrera hematoencefálica, placentaria o la retina. Otras son las encargadas de la expulsión de xenobióticos en tejidos sanos y también confieren resistencia a fármacos.

Fisiológicamente, la **subfamilia ABCA** participa en la homeostasis de lípidos, sin embargo algunos de sus miembros pueden intervenir en la captación de fármacos.

La **subfamilia ABCB** incluye el prototipo de proteína de resistencia a múltiples fármacos, la glicoproteína P o **MDR1** (*multi-drug resistance*) expresada por *ABCB1*, que se encuentra en la membrana apical de las células hepáticas, intestino, riñón y barrera hematoencefálica. En estas localizaciones, este transportador desempeña un papel importante en la expulsión de compuestos endógenos y xenobióticos como compuestos con actividad antitumoral, antibiótica y antiviral. Entre los compuestos antitumorales que son sustratos de MDR1 destacan las antraclinas, el **metotrexato**, los análogos de bases púricas, **paclitaxel**, **tamoxifeno** o el **imatinib**.

### Transportadores ABCB en el hígado

Los transportadores ABC como ABCB1 (**MDR1**), ABCB11 (*bile salt export pump*, **BSEP**) y **MDR2**, en la membrana del canalículo biliar

de los hepatocitos, participan en la salida de fármacos y sus metabolitos, sales biliares y fosfolípidos desde el hígado a la bilis. Un ejemplo es la **feboxofenadina**, que es un antagonista del receptor H1 de la histamina. Es captado por el hígado por OATP1B1 y OATP1B3, y es excretado a la bilis vía los transportadores BSEP.

### Transportadores ABCC

La subfamilia ABCC incluye varios transportadores conocidos como *proteínas de resistencia a múltiples fármacos* (MRPs, *multidrug resistance proteins*). Destacan:

- **MRP1** (ABCC1), que se expresa a nivel de la membrana basolateral de muchos tejidos, incluyendo cerebro, intestino, riñón, pulmón, testículos y, aunque en menor medida, en el hígado.
- **MRP2** es un transportador apical que se encuentra expresado en el hígado y también en el intestino y riñón. En el hígado, MRP2 está situado en la membrana canalicular de los hepatocitos y constituye la isoforma MRP de mayor expresión hepática. Se encuentra implicada en la excreción a bilis de compuestos endógenos y xenobióticos, principalmente aquellos conjugados con ácido glucurónico y glutatión (GSH). Un ejemplo de este transporte ocurre con el fármaco **irinotecán**, que es un potente anticancerígeno con efectos tóxicos gastroin-

testinales como la diarrea intensa. Después de su administración i.v. se transforma en SN-38, un metabolito activo que es excretado a la bilis por MRP2. La inhibición de esta eliminación con **probenecid** reduce la diarrea provocada por el fármaco.

### Transportadores ABCG

La subfamilia ABCG en los mamíferos consta de varios miembros. Algunos de ellos son transportadores asociados a los peroxisomas, de los que aún se desconoce si forman homodímeros o heterodímeros. La mayoría de los miembros de esta familia como ABCG1, ABCG4, ABCG5 y ABCG8, son *bombas exportadoras de colesterol*. Los que presentan una mayor expresión en los hepatocitos son los transportadores **ABCG5** y **ABCG8**, que forman un heterodímero localizado en la membrana canalicular que promueve la excreción biliar de esteroides neutros. Este heterodímero también se localiza en la membrana luminal de los enterocitos (**Fig. 14-2**).

La proteína de resistencia del cáncer de mama (*Breast Cancer Resistance Protein* o **BCRP**; gen *ABCG2*) es otro miembro de esta familia de transportadores, que tiene una especificidad de sustrato mucho más amplia que el resto, incluyendo una gran variedad de fármacos antitumorales. Desempeña un papel importante en la biodisponibilidad y eliminación hepática de fármacos y en el desarrollo de resistencia a la quimioterapia antitumoral.



### RECUERDA

- Los transportadores de la superfamilia **SLC** realizan transportes facilitados y activos secundarios. Los de la superfamilia **ATP** y **ABC** realizan transportes activos primarios.
- El 90 % de la reabsorción de glucosa se produce en la nefrona a través del cotransportador  $\text{Na}^+$ -glucosa, **SGLT2**.
- El paso de colesterol al citoplasma de los enterocitos se produce a través del **NPC1L1** cuyo inhibidor es la **ezetimiba**.
- La captación hepática de aniones orgánicos y cationes está mediada por transportadores SLC, mientras que los transportadores ABC participan en la salida de fármacos a la bilis.
- Los diuréticos del asa llegan al túbulo renal por el transporte activo para ácidos orgánicos.
- Las **tiazidas** y fármacos afines inhiben al cotransportador  $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$  de la membrana luminal, aumentando la excreción de  $\text{K}^+$ , favoreciendo la aparición de hipocalcemia como reacción adversa.
- Las **monoaminas** son captadas de la hendidura sináptica por un cotransportador  $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$ -neurotransmisor e introducidas en la neurona en contra de gradiente de concentración.
- Los transportadores vesiculares de monoaminas (**VMAT2**) son proteínas que transportan el neurotransmisor al medio ácido de la vesícula a cambio de  $\text{H}^+$ . Se inhiben por la **reserpina**.

- Los antidepresivos tricíclicos con estructura de aminas terciarias bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina, aumentando los niveles de estos neurotransmisores en la hendidura sináptica.
- La acetilcolina no tiene un transportador específico para que la neurona presináptica la transporte al interior celular. Sin embargo la colina sí, el transportador **HChT**.
- El **intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$**  en la célula cardíaca (**NaCaX**) es en realidad bidireccional. La dirección del flujo iónico a través de NaCaX depende de los gradientes electromecánicos para  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , que pueden estar alterados en la insuficiencia cardíaca e isquemia.
- Los **digitálicos** inhiben la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa, aumentando el  $\text{Na}^+$  intracelular que activa la  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  en fase reversa. Esto conlleva el incremento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular que favorece la contracción muscular cardíaca, provocando un efecto inotrópico positivo.
- El **omeprazol** por vía oral requiere una formulación que lo proteja del pH ácido.
- La **bomba  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa** puede estar situada en la membrana plasmática y se denomina PMCA, o estar localizada en la membrana del retículo sarcoplásmico, que se denomina SERCA.
- La **superfamilia ABC** comprende transportadores que están involucrados en procesos muy variados como la captación de nutrientes en el intestino delgado, la transducción de señales, la secreción de proteínas y la presentación de antígenos, el traspaso de fármacos a través de la barrera hematoencefálica, placentaria o la retina, la expulsión de xenobióticos en tejidos sanos, y también confieren resistencia a fármacos.

#### APLICACIONES TERAPÉUTICAS (v. cada fármaco)

- Las **soluciones salinas glucosadas** por vía oral se administran para estimular el cotransporte  $\text{Na}^+$ -glucosa durante los procesos de rehidratación.
- Los **fármacos inhibidores del transportador del colesterol** están indicados por vía oral en el tratamiento de la hipercolesterolemia.
- Los **diuréticos del asa** que son inhibidores del cotransporte  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ , o los inhibidores del cotransportador  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ , como diuréticos tiazidas, tienen aplicación terapéutica en los edemas de ubres o los asociados a enfermedades cardíacas, renales, hepáticas o pulmonares, en la hipertensión y en algunas intoxicaciones.
- Los **antidepresivos tricíclicos** se usan en el tratamiento de la depresión, la ansiedad y trastornos en el comportamiento en perros y en gatos.
- Los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina están indicados en el tratamiento de la agresión canina, el trastorno obsesivo-compulsivo y la ansiedad.
- Los glucósidos digitálicos tienen aplicación terapéutica en la insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia supraventricular o en el infarto.
- Los inhibidores de la bomba de protones se utilizan en el tratamiento y la prevención de úlceras gástricas y en patologías asociadas con la acidez.

### Preguntas de razonamiento



1. ¿En qué mecanismo de acción se basa el tratamiento con dapaglifozina de la *diabetes mellitus* tipo 2?
2. ¿Qué transportador inhibirías para evitar la absorción de colesterol?, ¿con qué fármaco?
3. ¿Qué diuréticos son más eficaces, los de asa de Henle o las tiazidas?
4. ¿Qué neurotransmisor carece de un sistema de transporte para que pueda ser captado por la neurona presináptica?
5. ¿Qué grupo de fármacos que inhibe la recaptación de serotonina tiene mejor margen de seguridad?
6. Describa las actividades que realizan cada uno de los transportadores que intervienen en un tratamiento con digitálicos para producir el efecto inotrópico positivo.
7. ¿Por qué el efecto terapéutico del omeprazol dura más de lo que podría esperarse de su vida media?
8. La bomba  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa, denominada PMCA, y la denominada SERCA, ¿actúan igual?, ¿tienen la misma localización en la célula?, ¿la tapsigargina es un inhibidor común para ellas?
9. ¿Conoce a alguna ATPasa de tipo V?
10. Señale una diferencia destacable entre los transportadores de la familia ATP y de ABC y una característica común

### Material complementario



- Soluciones a las preguntas de razonamiento
- Preguntas de autoevaluación
- Fichas clínicas: [21-28-37-39](#)