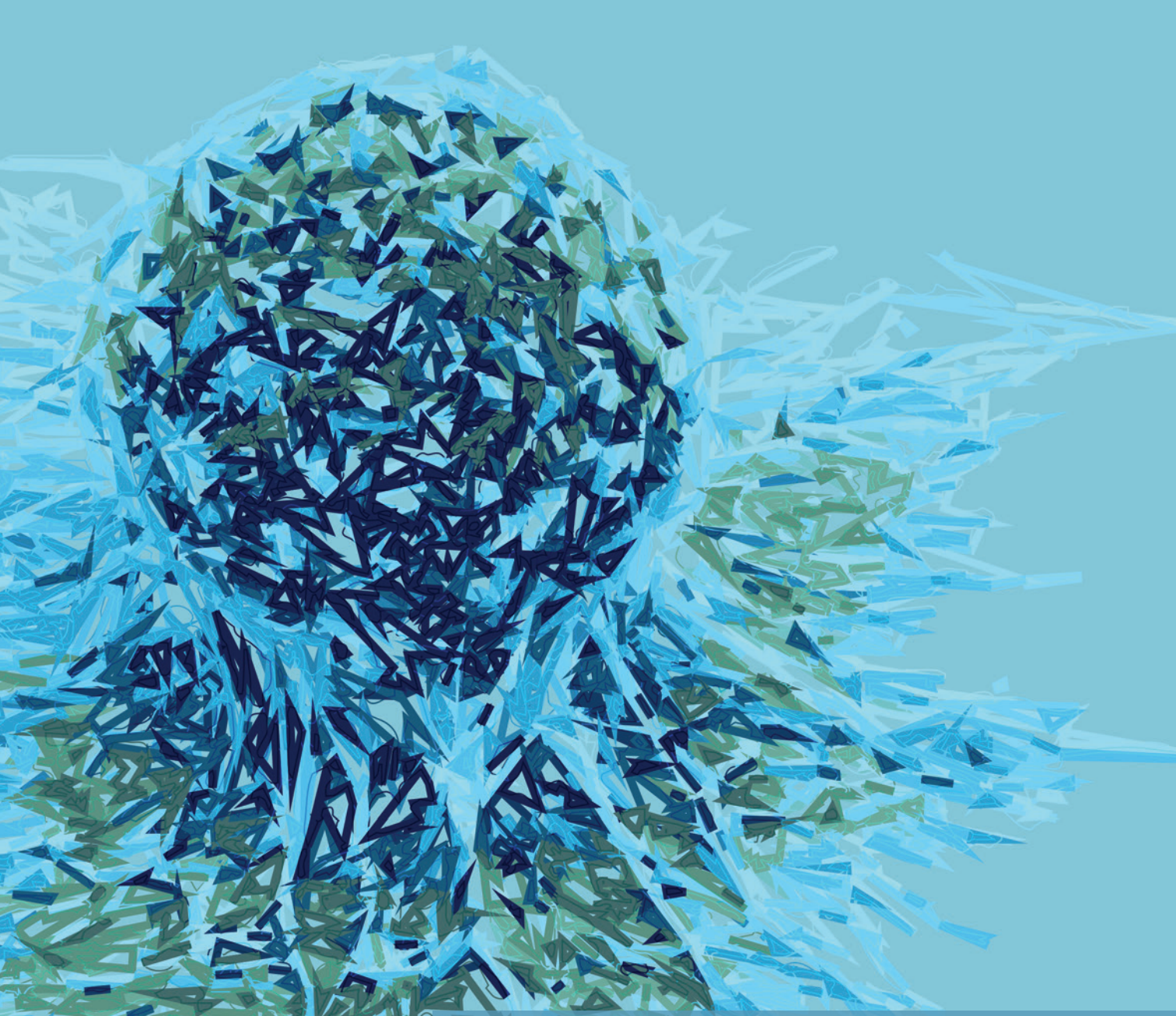


MANUAL DE FARMACOLOGÍA DE LAS INFECCIONES, MICOSIS, PARASITOSIS Y NEOPLASIAS

CIENCIAS BÁSICAS

textosuniversitarios

Francisco Aníbal Posadas del Río
Coordinador

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

aniversario UAA

MANUAL DE FARMACOLOGÍA DE LAS INFECCIONES, MICOSIS, PARASITOSIS Y NEOPLASIAS

MANUAL DE FARMACOLOGÍA DE LAS INFECCIONES, MICOSIS, PARASITOSIS Y NEOPLASIAS

Francisco Aníbal Posadas del Río
Coordinador

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

ANIVERSARIO UAA

MANUAL DE FARMACOLOGÍA DE LAS INFECCIONES, MICOSIS, PARASITOSIS Y NEOPLASIAS

Primera edición 2013

D.R. © Universidad Autónoma de Aguascalientes
Av. Universidad No. 940
Ciudad Universitaria
C.P. 20131, Aguascalientes, Ags.
http://www.uaa.mx/direcciones/dgdv/editorial/

© Francisco Aníbal Posadas del Río (Coordinador)
María Luisa Rodríguez Vázquez
Hugo Carrillo López
Francisco Aníbal Posadas del Río
Juan José Martínez Guerra
Eduardo de la Cerda González
Fernando Jaramillo Juárez
Elvia Cristina Mendoza
José Ulises Alba Martínez
Alma Lilian Guerrero Barrera
Francisco Javier Avelar Rodríguez
Benjamín Madrigal Alonso
María Elena Montañez Martínez
Benjamín Madrigal Alonso
Rigoberto Gómez Torres
Hugo Moreno Castanedo
Francisco Jaramillo González
María del Carmen Terrones Saldívar
Alejandro Rosas Cabral
María Consolación Ramírez Saldaña
Martha Cristina González Díaz
Rafael Urzúa Macías
Rafael Gutiérrez Campos
Rosa María Chávez Morales
José Luis Ponce Muñoz

ISBN: 978-607-8285-95-2

Hecho en México / *Made in Mexico*

Índice

Capítulo 1
11 **Los principios básicos de los antibióticos**
LCN MARÍA LUISA RODRÍGUEZ VÁZQUEZ
16 La resistencia a los antibióticos
18 Los factores que influyen la efectividad de los antibióticos
20 Referencias

Capítulo 2
23 **Los antibióticos peptídicos**
DR. HUGO CARRILLO LÓPEZ
25 Los lipopéptidos
27 Los glucopéptidos
28 Los glucolipopéptidos
30 Referencias

Capítulo 3
33 **Los antibióticos beta-lactámicos**
DR. FRANCISCO ANÍBAL POSADAS DEL RÍO
35 Las penicilinas
40 Las cefalosporinas
43 Los penemos y los bactamos
46 Referencias

Capítulo 4
49 **Los antibióticos que interaccionan con los ribosomas de las bacterias**
M. EN C. JUAN JOSÉ MARTÍNEZ GUERRA
51 La interacción con la subunidad 30s de los ribosomas
51 Los aminoglucósidos
53 Las tetraciclinas
55 La interacción con la subunidad 50s de los ribosomas
55 Los macrólidos
58 El cloranfenicol
60 Las lincosamidas
61 Las oxazolidinonas
64 Referencias

Capítulo 5
69 **Las quinolonas**
DR. EDUARDO DE LA CERDA GONZÁLEZ
74 Referencias

Capítulo 6
77 **Los inhibidores de la síntesis del ácido fólico**
DR. FERNANDO JARAMILLO JUÁREZ
79 Los inhibidores de la sintasa del dihidropteroato
79 Las sulfonamidas
82 Los inhibidores de la reductosa del dihidrofolato
82 El trimetoprim
85 Referencias

Capítulo 7
87 **Los antimicobacterianos**
M. EN C. ELVIA CRISTINA MENDOZA
M. EN C. JOSÉ ULISES ALBA MARTÍNEZ
89 La tuberculosis
92 Los antilepra
94 Referencias

Capítulo 8
97 **Los antimicóticos**
DRA. ALMA LILIAN GUERRERO BARRERA
DR. FRANCISCO JAVIER AVELAR RODRÍGUEZ
101 Orales
101 Intravenosos
103 Referencias

Capítulo 9
105 **Los antiparásitos**
DR. BENJAMÍN MADRIGAL ALONSO
DRA. MARÍA ELENA MONTAÑEZ MARTÍNEZ
DR. RIGOBERTO GÓMEZ TORRES
107 Los antiamibianos
109 Los antipalúdicos
112 Los antihelmínticos
112 Los nemátodos
114 Los céstodos
116 Los tremátodos
116 Los antiprotozoarios
119 Referencias

Capítulo 10
127 **Los anticancerosos**
DR. HUGO MORENO CASTANEDO / DR. FRANCISCO JARAMILLO GONZÁLEZ
DRA. MARÍA DEL CARMEN TERRONES SALDÍVAR / DR. ALEJANDRO ROSAS CABRAL
DRA. MARÍA CONSOLACIÓN RAMÍREZ SALDAÑA
M. EN C. MARTHA CRISTINA GONZÁLEZ DÍAZ / M. EN C. RAFAEL URZÚA MACÍAS
129 Consideraciones generales
131 Los fármacos alquilantes
133 Las etilenimidas
134 Las mostazas nitrogenadas
135 Las nitrosoureas
136 Los platinatos

137 Los sulfonatos
137 Las antraciclinas (análogos de nucleósidos)
138 Los antimetabolitos
139 Los análogos del ácido fólico
140 Los análogos de las pirimidinas
141 Los análogos de las purinas
142 Los antimicrotúbulos
145 Las hormonas y sus antagonistas
146 Los inhibidores de enzimas
146 Los inhibidores de la aromatasa
149 Los inhibidores de las cinasas
149 A. Los inhibidores de las cinasas de aurora
151 B. Los inhibidores de las cinasas de tirosina
152 Los inhibidores de las desacetilasas de histonas
155 Los inhibidores de la reductasa de ribonucleótidos
157 Los productos naturales y los análogos (inhibidores de las topoisomerasas)
157 A. Las camptotecinas
160 B. Las epidofilotoxinas
161 Los anticuerpos
163 La asparaginasa
165 Referencias

Capítulo 11
179 **Los antivíricos**
DR. RAFAEL GUTIÉRREZ CAMPOS
181 Consideraciones generales
182 Los antihepatitis
185 Los antiherpes
185 El herpes simple
187 Los anticitomegalovirus
188 Los antiinfluenza
191 Los antisida
192 Los anticuerpos
193 Los inhibidores de la fusión del virus
195 Los inhibidores de los receptores de quimocinas
197 Los inhibidores de la transcriptasa inversa o reversa
197 1. Los fármacos nucleótidos
198 2. Los fármacos no nucleótidos
200 Los inhibidores de la integrasa
202 Los inhibidores de la proteasa de maduración
205 Referencias

Capítulo 12
215 **Los inmunodepresores**
DRA. ROSA MARÍA CHÁVEZ MORALES
220 Referencias

Capítulo 13
223 **Los antisépticos y desinfectantes**
MVZ JOSÉ LUIS PONCE MUÑOZ
227 Referencias

LOS PRINCIPIOS BÁSICOS DE LOS ANTIBIÓTICOS

1

LCN María Luisa Rodríguez Vázquez
Departamento de Fisiología y Farmacología-CCB

El aumento importante de la esperanza de vida del género humano, a partir del siglo anterior, es atribuible, parcialmente, a la efectividad de los antibióticos en el tratamiento de padecimientos especialmente contagiosos para las distintas poblaciones del mundo.

Los antibióticos son sustancias producidas por microorganismos (hongos y bacterias) que tienen la capacidad de inhibir la multiplicación de otros microorganismos, por lo que se conocen como *bacteriostáticos* y, eventualmente, pueden destruirlos y se consideran como *bactericidas*; estos efectos se determinan *in vitro*. También, se consideran antibióticos, sustancias químicas sintetizadas en el laboratorio. En el Cuadro 1 se presentan algunos ejemplos de los antibióticos bacteriostáticos y bactericidas.

Antibióticos bacteriostáticos	Antibióticos bactericidas
Cloranfenicol	Aminoglucósidos
Clindamicina	Bacitracina
Eritromicina	Cefalosporinas
Lincomicina	Metenamina
Nitrofurantoína	Penicilinas
Sulfonamidas	Polimixina B
Tetraciclinas	Quinolonas
Trimetoprim	Vancomicina

Cuadro 1. Algunos ejemplos de antibióticos bacteriostáticos y bactericidas.

Además, en la Figura 1, se ilustran los resultados obtenidos con suspensiones de bacterias, en la fase logarítmica de multiplicación, dividida en tres cultivos diferentes: 1) Sin antibiótico o control (○) donde se tiene el aumento normal de la multiplicación bacteriana; 2) Con antibiótico bacteriostático donde señala la flecha (■) dónde se estabiliza la multiplicación (no cambia el número de bacterias); 3) Con antibiótico bactericida donde señala la flecha (●) dónde disminuye la multiplicación y por consiguiente, el número de bacterias. Es importante mencionar que los efectos antibacterianos dependen de la concentración del antibiótico en el sitio de la infección.

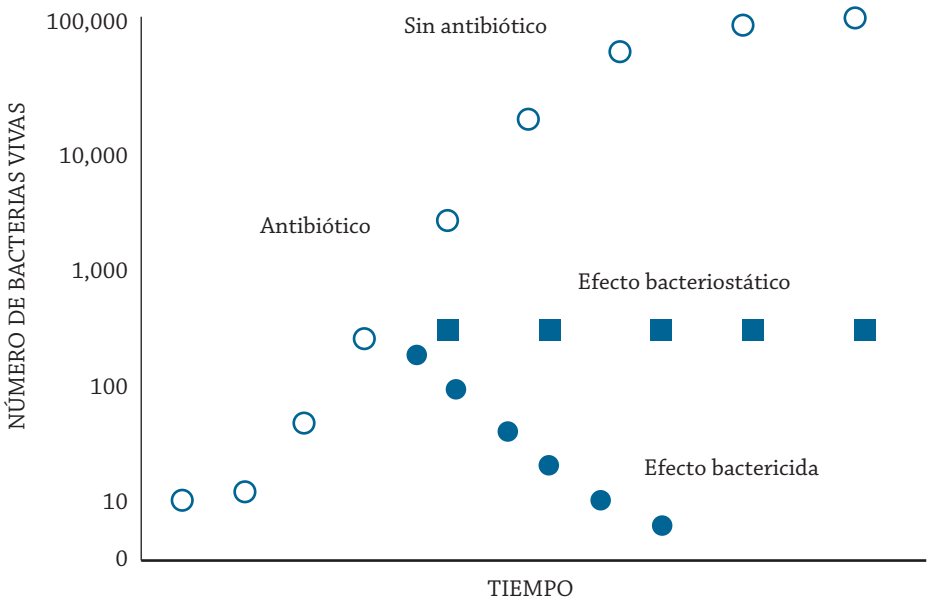


Figura 1. Los efectos bacteriostáticos y bactericidas de los antibióticos.

El principio farmacológico de su acción se basa en el conocimiento de las diferencias en el metabolismo entre los microorganismos y los seres humanos, lo que puede llamarse como "toxicidad o efecto selectivo" y que implica la modificación de procesos metabólicos de la bacteria que, idealmente, tenga pocos efectos en los mamíferos, incluyendo los seres humanos. Por consiguiente, otra clasificación de los antibióticos está relacionada con su sitio de acción, como se presenta en el Cuadro 2 y la Figura 2.

Clase	Ejemplo	Sitio del efecto	Mecanismo de acción
Membrana externa			
Péptidos	Daptomicina, polimixinas	Membrana externa	Alteración de la permeabilidad
Síntesis del peptidoglucano			
ß-Lactámicos	Penicilinas Cefalosporinas Imipenemas	D-D Transpeptidasas	Inhibición de la síntesis del peptidoglucano
Glucopéptidos	Cicloserina	Racemasa de alanina y ligasa de D-alanina-D-alanina	Inhibición de la síntesis del peptidoglucano
	Fosfomicina	Transferasa de UDP-N-acetilglucosamina enoilpiruvato	Inhibición de la síntesis del peptidoglucano
	Vancomicina	D-alanina-D-alanina terminal del precursor del peptidoglucano-lípido II	Inhibición de la síntesis del peptidoglucano
Membrana citoplásmica			
Poliénicos	Amfotericina B	Fosfolípidos de la membrana	Alteración de la permeabilidad

Síntesis del ADN			
Ansamicinas	Rifamicina	Polimerasa de ARN	Inhibición de la traducción
Cumarmicinas	Novobiocina	Topoisomerasa II del ADN	Inhibición de la duplicación y de la traducción
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina Levofloxacina	Topoisomerasa II y IV del ADN	Fragmentación de cromosomas, inhibición de la duplicación y de la traducción
Síntesis de proteínas			
Aminoglucósidos	Estreptomicina Gentamicina Tobramicina	Membrana externa, membrana citoplásmica y 16 ARNr	Alteración de membranas, lectura errónea del ARNm, producción de proteínas inactivas e inhibición de la traducción
Lincosamidas	Clindamicina	23 ARNr	Inhibición de la traducción
Macrólidos	Eritromicina Azitromicina	23 ARNr	Inhibición de la traducción
Oxasolidinonas	Linazolida	23 ARNr	Inhibición de la traducción
Tetraciclinas	Doxiciclina	16 ARNr	Inhibición de la traducción
Síntesis del ácido fólico			
Sulfonamidas	Sulfametoxazol	Sintasa del dihidropteroato	Inhibición de la síntesis del ácido tetrahidrofólico, de purinas, timidina y metionina
Bencildiaminopirimidinas	Trimetoprim	Reductasa del dihidrofolato	Inhibición de la síntesis del ácido tetrahidrofólico

Cuadro 2. Los sitios del efecto y los mecanismos de acción de antibióticos que se utilizan en la práctica clínica.

a) Los modificadores de la permeabilidad de la membrana externa (las polimixinas).
b) Los inhibidores de la síntesis de la pared celular (las penicilinas, la vancomicina, la cicloserina y los imidazoles antimicóticos).
c) Los que interactúan con la membrana citoplásmica y modifican su permeabilidad (la anfotericina B).
d) Los inhibidores de la síntesis de los ácidos nucléicos (el ADN o DNA y el ARN o RNA) como la rifampina y el acyclovir.
e) Los inhibidores de la síntesis de las proteínas (los aminoglucósidos, las tetraciclinas, el cloranfenicol y la eritromicina).
f) Los inhibidores de rutas metabólicas (las sulfonamidas y el trimetoprim).

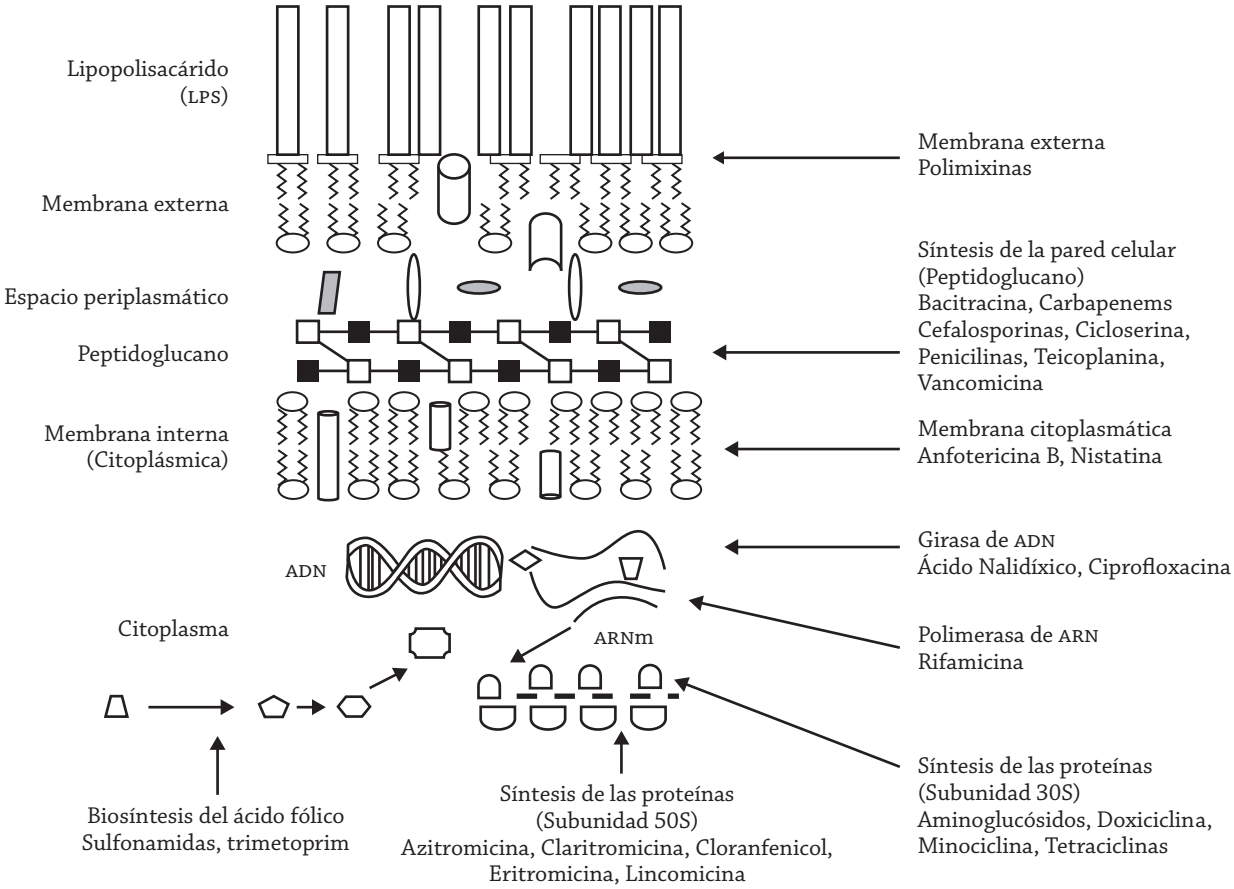


Figura 2. Esquema de los sitios del efecto de los antibióticos en los diferentes componentes de la célula bacteriana.

Los antibióticos también pueden clasificarse de acuerdo a su espectro antibacteriano: 1) reducido cuando su efecto es sobre pocos tipos de bacterias o 2) amplio cuando su efecto es sobre muchos tipos de bacterias. En este sentido, es conveniente mencionar que algún antibiótico tiene un espectro antibacteriano relativamente más amplio que otro; por ejemplo, que el espectro antibacteriano de la ampicilina es más amplio que el de la penicilina G.

Sin embargo, es pertinente enfatizar que los antibióticos tienen un papel importante para la erradicación de las bacterias pero también son importantes los mecanismos de defensa del hospedador, liderados por las defensinas que en los humanos son seis (en neutrófilos y células epiteliales del intestino).

Recientemente, se ha demostrado que los antibióticos además de su mecanismo principal del efecto antibacteriano, al producir cambios metabólicos pueden inducir la formación de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) que colaboran para generar la muerte de las bacterias.

La resistencia a los antibióticos

La resistencia a los antibióticos es, en general, un proceso de gran importancia en el tratamiento de enfermedades causadas por microorganismos patógenos; la interacción del antibiótico con la molécula "blanco" interfiere con o inhibe una vía o proceso que es esencial para el microorganismo. Además, la resistencia a los antibióticos es reconocida como uno de los problemas

principales de la salud pública, especialmente en los hospitales de todo el mundo; algunos de los elementos que contribuyen a que la resistencia a los antibióticos sea cada vez más frecuente son: 1) la automedicación y 2) la práctica médica inadecuada que incluye: la administración del antibiótico incorrecto; la administración del antibiótico a las dosis ineficaces; la administración del antibiótico cuando no es necesario (padecimientos virales) y/o el desconocimiento de las interacciones entre los antibióticos.

Los mecanismos básicos que utilizan las bacterias para ser o volverse resistentes a los antibióticos son los siguientes:

a) El antibiótico llega a su sitio de acción en concentraciones demasiado bajas para ejercer su efecto por alteración de los procesos de entrada o salida del microorganismo.
b) El antibiótico es inactivado, generalmente por una enzima.
c) El sitio de acción está modificado.
d) La bacteria desarrolla rutas metabólica alternativas.
e) La disminución de la entrada al interior de la bacteria.
f) El aumento de la salida del antibiótico.
g) Las bacterias pueden poseer, simultáneamente, uno o todos los mecanismos mencionados.

La **resistencia** puede adquirirse por mutación (paso de la información a las células hijas) como sucede con la estreptomicina (mutación en la subunidad 30s del ribosoma), la rifampina (mutación en la girasa) y las quinolonas (mutación en la polimerasa de ARN); sin embargo, es más frecuente que la resistencia se presente por transferencia (paso de la información) de los determinantes de la resistencia de un microorganismo donador a la misma especie o a otra especie diferente (Figura 3) por:

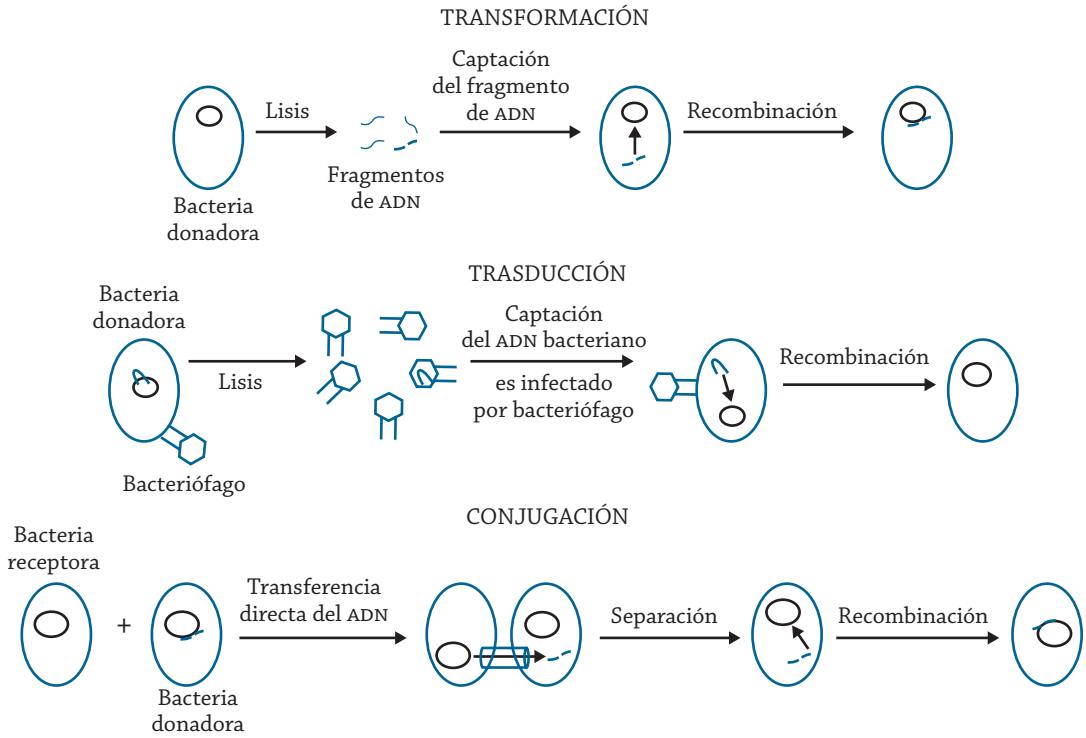


Figura 3. Los mecanismos principales de la adquisición de la resistencia a los antibióticos por las bacterias.

1) *Transducción*. Ésta ocurre por la intervención de un bacteriófago que contiene los determinantes de la resistencia incorporados a su ADN (penicilinasas en el estafilococo dorado).
2) *Transformación*. Este mecanismo involucra la incorporación de los determinantes de la resistencia en el ADN que se encuentra libre en el microambiente como la producción de las proteínas que unen penicilinas (PUPs o PBPs) estructuralmente alteradas y con muy poca afinidad por las penicilinas (neumococo).
3) *Conjugación*. Ésta se refiere al paso de material genético de un microorganiasmo a otro microorganismo por contacto directo y a través de filamentos (pilus) sexuales o puentes y es más frecuente en bacilos Gram negativos (-) que en bacilos Gram positivos (+); la transferencia del material genético consiste de dos tipos de genes codificados en **plásmidos**: el plásmido determinante-R (codifica para la producción de enzimas que inactivan o degradan los aminoglucósidos o el cloranfenicol y se localizan en los **transposones**) y el factor de transferencia de resistencia (contiene los genes necesarios para la conjugación). La conjugación puede ocurrir en el tubo digestivo de los organismos. Además, este tipo de resistencia puede acelerarse por la presión selectiva y poderosa de los mismos antibióticos.

Por otra parte, la resistencia de los microorganismos modifica negativamente la respuesta al tratamiento de las enfermedades infecciosas así como al tratamiento de inmunodepresión en los pacientes trasplantados y la terapia de los padecimientos cancerosos.

Los factores que contribuyen a la **aparición de resistencia** son:

a) Las dosis insuficientes. La administración de dosis "bajas" que aniquilan solamente a las bacterias sensibles pero no a las bacterias resistentes en lugar de dosis adecuadas que aniquilan tanto a las bacterias sensibles como a las bacterias resistentes.
b) El tratamiento en tiempos menores. La administración durante 3 o 4 días que sustituye a la administración por un mínimo de 7 a 8 días.
c) El uso inadecuado de antibióticos en enfermedades virales.
d) El uso inicial de antibióticos de espectro amplio en vez del antibiótico más selectivo.
e) El uso innecesario de antibióticos nuevos.
f) El uso inadecuado de antibióticos como profilácticos.
g) La asociación de antibióticos que tienen mecanismos de acción que se contraponen o que modifican importantemente su farmacocinética y/o sus efectos secundarios.
h) La asociación de antibióticos bactericidas con antibióticos bacterisotáticos.
i) El uso no terapéutico de los antibióticos. La conservación de alimentos o su administración para aumentar la producción de especies animales para el consumo en seres humanos.

Los factores que influyen la efectividad de los antibióticos

La decisión óptima para la selección de un antibiótico en el tratamiento de padecimientos infecciosos requiere del conocimiento de los factores farmacológicos y microbiológicos así como del buen juicio del médico. La primera decisión para la **selección** del antibiótico es **si** su administración está realmente indicada; esta decisión (selección) depende principalmen-

te de varios factores relacionados con el paciente, con la bacteria y, obviamente, con el médico tratante:

A) Los mecanismos de defensa del paciente. La efectividad de los antibióticos depende del estado funcional de los mecanismos de defensa pues las infecciones se manifiestan cuando el ataque de los microorganismos supera los mecanismos de defensa, por lo que los antibióticos deben emplearse para ayudar estos mecanismos de defensa a superar el ataque de los microorganismos.
B) Los factores locales. La hemoglobina y las proteínas en los hematomas infectados atrapan a las penicilinas y a las tetraciclinas, con lo que disminuyen su efectividad terapéutica. El pH ácido de las cavidades de abscesos disminuye la efectividad terapéutica de los aminoglucósidos, la eritromicina y la clindamicina; por otro lado, aumenta la efectividad terapéutica de la clorotetraciclina, la nitrofuratoína y la metenamina. La secreción purulenta atrapa a los aminoglucósidos y a la vancomocina y disminuye su efectividad terapéutica. Las condiciones anaeróbicas, en las cavidades de abscesos, también disminuyen la efectividad terapéutica de los aminoglucósidos.
C) La edad. Los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos son diferentes de acuerdo con la edad del paciente, en especial en los extremos de la vida.
D) El embarazo. La administración de medicamentos puede producir efectos indeseables o tóxicos tanto en el producto como en la madre: la estreptomicina produce ototoxicidad en el producto. Las tetraciclinas afectan los dientes y los huesos de ambos.
E) Las alergias. Las penicilinas, las sulfonamidas, el trimetoprim, la nitrofurantoína y la eritromicina provocan reacciones alérgicas y son particularmente peligrosas en los pacientes con antecedentes de alergia.
F) La sensibilidad de los microorganismos a los antibacterianos. La sensibilidad de las diferentes cepas de bacterias, aun de la misma especie, puede variar ampliamente y la prueba de la sensibilidad *in vitro* puede ayudar en forma relativamente importante.
G) Las combinaciones de antibióticos. Estas combinaciones están justificadas en la terapia de infecciones severas cuando se desconoce el o los agentes etiológicos y no hay tiempo para identificarlos; el tratamiento de infecciones bacterianas mixtas; la disminución y prevención de la velocidad de aparición de la resistencia bacteriana; el aumento razonado de la actividad antibacteriana de un antimicrobiano en el tratamiento de infecciones cuyo agente etiológico es conocido.
H) Los parámetros farmacocinéticos. La localización de la infección determina el tipo de antimicrobiano y la vía de administración, pues la meta debe ser que el antibiótico alcance las concentraciones suficientes durante el tiempo necesario. Esto requiere que se conozcan y se apliquen los parámetros farmacocinéticos: la biodisponibilidad, la unión a las proteínas plasmáticas, la distribución, la biotransformación, la vía principal de eliminación y la vida media plasmática, que influyen decisivamente sobre la latencia, la intensidad y la duración del efecto terapéutico de los antimicrobianos que se prescriben. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que todos los parámetros anteriores pueden modificarse importantemente cuando el paciente tiene padecimientos crónicos como la diabetes, la insuficiencia cardiaca, la cirrosis hepática, la tuberculosis o la insuficiencia renal.

Referencias

Abraham, D.J. (2003). Chemotherapeutic Agents. En *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (6ª ed., Vol. 5). Nueva York: Wiley Interscience, .

Brooks, G.F., Carroll, K.C., Butel, J.S., Mrse, S.A. y Mietzner, T.A. (2010). *Jawetz, Melnik & Adelberg's Medical Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill-Lange.

Brunton, L.L., Parker, K., Blumenthal, D. y Buxton, I. (2008). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacological Therapeutics*. Nueva York: McGraw-Hill Co.

Bryskier A.C. (2005). *Antimicrobial Agents: Antimicrobials and Antigungals*. Washington, DC: ASM Press.

Chambers, H.F. (2003). Cap. 43. Antimicrobianos: Consideraciones generales. En: Hardman, J.G., Limbird, L.E. (Eds.). *Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (10ª ed., Vol. II). México: McGraw-Hill Co. 1161-1188.

Clark, M.A., Finkel, R., Rey, J.A., Harvey, R.A. y Whalen, K. (2012). Unit VII. Principles of Antimicrobial Therapy. En *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology.* (5ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins. pp. 369-380.

Dwyer, D.J., Kohanski, M.A. y Collins, J.J. (2009). Role of Reactive Oxygen Species in Antibiotic Action and Resistance. *Curr Opin Microbiol*, 12(5): 482-489.

Engelkirk, P.G. y Duben-Engelkirk, J. (2010). *Burton´s Microbiology for the Health Sciences*. (9ª ed.). Philadepphia, PA; Wolters Kulver-Lippincott Williams & Wilkins.

Ericksen, B., Wu, Z., Lu, W. y Lehrer, R.I. (2005). Antibacterial activity and specificity of the six human α-defensins. *Antimicrob Agents Chemother*, 49: 269-275.

Ganz, T. (2003). Defensins: Antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 3: 710-720.

Gootz, T.D. (2010). The global problem of antibiotic resistance. *Crit Rev Immunol*, 30(1): 79-93.

Grayson, M.L. (2010). *Kucers's The Use of Antibiotics*. Washington, DC: Hodder Arnold- ASM Press.

Hardman, J.G. y Limbird, L.E. (2003). *Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (10ª ed.). Vol. II, México: McGraw-Hill Co.

Kohanski, M.A., Dwyer, D.J. y Collins, J.J. (2010). How Antibiotics Kill Bacteria: From targets to networks. *Nat Rev Microbiol*, 8(6): 423-435.

Koonin, E.V. y Galperin, M.Y. (2003). 7.6. Microbial enzymes as potential drug targets. En *Sequence-Evolution-Function. Computational approaches to comparative genomics*. Norwell, MA: Kluwer Acad Pub.

Li. X-Z. y Nikaido, H. (2009). Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria: An update. *Drugs,* 69(12): 1555-1623.

Mazel, D. (2006). Integrons: Agents of bacterial evolution. *Nat Rev Microbiol*, 4: 608-620.

Nikaido, H. (2009). Multidrug Resistance in Bacteria. *Annu Rev Biochem*, 78: 119-146.

Pagès, J.M., James, C.E. y Winterhalter, M. (2008). The porin and the permeating antibiotic: A selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*, 6(12): 893-903.

Piddock, L.J.V. (2006). Clinically relevant chromosomally encoded Multidrug Resistance Efflux Pumps in Bacteria. *Clin Microbiol Rev*, 19(2): 382-402.

Poole, K. (2005). Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*, 56: 20-51.

Pommerville, J.C. (2010). Parte 5. Cap. 24. Antimicrobial Drugs. En *Alcamos's Fundamentals of Microbiology*. Sunbury, MA: Jones & Bartlett Publ. pp. 767-788.

Ryan, K., Ray, C.G., Ahmed, N. y Drew, W.L. (2010). Sherris Medical Microbiology. (5ª ed.). Nueva York: McGraw-Hill Med.

Wang, X. y Zhao, X. (2009). Contribution of Oxidative Damage to Antimicrobial Lethality. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(4): 1395-1402.

Ward, K.N., McCarney, A.C. y Thakker, B. (2008). *Medical Microbiology: Including Virology, Mycology and Parasitology*. (2ª ed.). Churchill-Livingstone-Elsevier. Reino Unido: Edinburg.

Zhang, Y., Lu, W. y Hong, M. (2010). The membrane-bound structure and topology of a Human α-Defensin indicate a dimer pore mechanism for membrane disruption. *Biochemistry* 49(45): 9770-9782.

LOS ANTIBIÓTICOS PEPTÍDICOS

2

Dr. Hugo Carrillo López
Departamento de Fisiología y Farmacología-CCB

Los péptidos antibacterianos que se han aislado de bacterias, hongos, invertebrados y vertebrados son componentes importantes de las defensas naturales de la mayoría de los organismos; estos péptidos son heterogéneos en su estructura, secuencia de aminoácidos y longitud aunque la mayoría son compuestos pequeños, catiónicos y anfipáticos. Los péptidos poseen un espectro antibacteriano amplio, pues tienen actividad contra microorganismos grampositivos, gramnegativos, hongos y virus.

Los lipopéptidos

La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico que se usa en el tratamiento de infecciones complicadas de la piel (ICEP o CSSSI), causadas por bacterias grampositivas y aerobias como el estafilococo dorado sensible y resistente a la meticilina. Las polimixinas (la colistina o polymyxin e y la polymyxin B) son lipodecapéptidos cíclicos con actividad antibacteriana.

El sitio y mecanismo de acción

La daptomicina se une a la membrana externa de la bacteria, altera su estructura y aumenta su permeabilidad. En forma similar, las polimixinas interactúan con el lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa, especialmente de las bacterias gramnegativas y alteran la permeabilidad, desplazando a los cationes divalentes (Ca_2+ y Mg_2+) de los grupos fosfato del lípido A del LPS, como se presenta en la figura 1; también se unen a los ácidos lipoteicóicos de las bacterias grampositivas; lo anterior genera pérdida de algunos compuestos intracelulares indispensables para su supervivencia; este efecto, tipo detergente, les permite tener propiedades bactericidas.

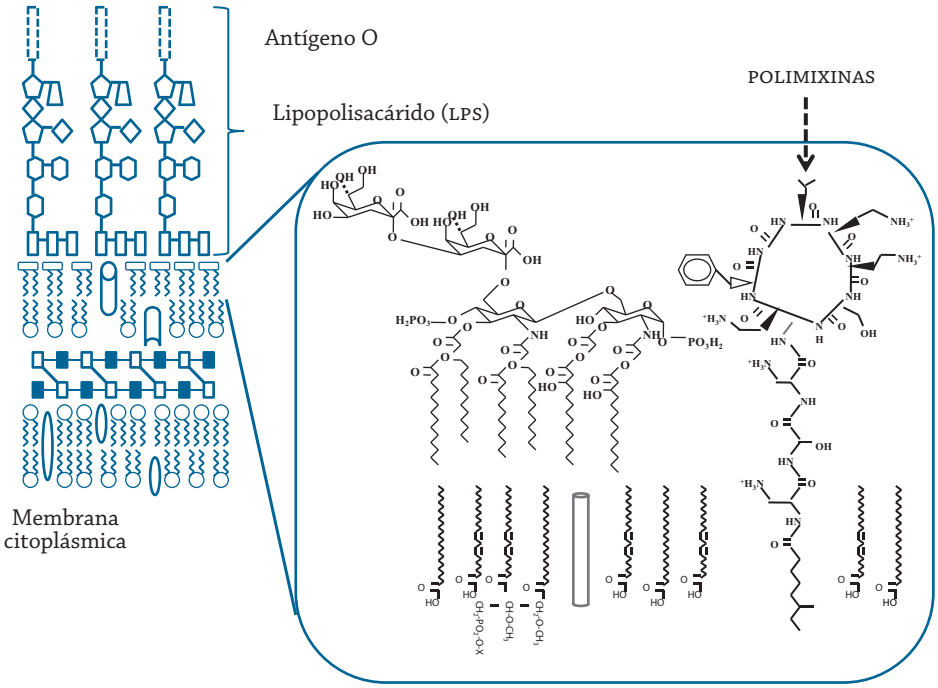


Figura 1. El sitio del efecto antibacteriano de los lipopéptidos (daptomicina y polimixinas).

Los parámetros farmacocinéticos de los lipopéptidos se ilustran en el cuadro 1. el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas varía de 50 % (colistina) a 82 % (daptomicina). El volumen de distribución varía de 0.18 l/kg (daptomicina) a 1.5 l/kg (colistina). La $C_{máx}$ varía de 2.5 µg/ml de la colistina a 49 µg/ml de la daptomicina. El $T_{máx}$ es de 0.6 h para la daptomicina. La vida media: 4.2 h (colistina) a 13.6 h (polimixina B). El aclaramiento va desde 0.25 para la daptomicina hasta 2.2 ml/min x kg para la colistina.

La farmacocinética

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$(h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Colistina	50	1.5	2.5		4.2	2.2
Daptomicina	82	0.18	49.0	0.6	11.3	0.25
Polimixina B	56	0.7	8.1		13.6	0.54

Cuadro 1. Los parámetros farmacocinéticos de los lipopéptidos que se administran intravenosamente.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: aclaramiento.

La resistencia

La daptomicina tiene baja resistencia espontánea. Los mecanismos de resistencia a las polimixinas incluyen: modificaciones del lipopolisacárido

(LPS), de la membrana externa, reducción del contenido de Ca_2+ y Mg_2+, disminución de la expresión de proteínas y modificaciones de los lípidos.

Los efectos secundarios

La nefrotoxicidad (hematuria, proteinuria, cilindruria y oliguria) y la neurotoxicidad son los efectos secundarios más comunes de estos antibióticos; la nefrotoxicidad se ha asociado a la presencia de los aminoácidos D así como al componente de ácido graso. También, se pueden presentar cefalea, constipación, náusea, insomnio y, en menor proporción, reacciones alérgicas que se manifiestan con fiebre, eosinofilia y urticaria.

Los glucopéptidos

Los antibióticos glucopeptídicos como la oritanvacina (análogo de la vancomicina) y la vancomicina se utilizan en el tratamiento de infecciones graves producidas por bacterias grampositivas, en especial, de bacterias resistentes a los β-lactámicos.

El sitio y mecanismo de acción

La vancomicina y sus análogos inhiben la síntesis de la pared celular porque se unen a la porción terminal del péptido precursor del peptidoglucano (Lisil-D-alanil-D-alanina) e impiden el entrecruzamiento catalizado por la traspeptidasa así como la maduración de la pared celular de la bacteria, como se presenta en la Figura 2; sin embargo, se ha reportado que también inhiben la transglucosilación.

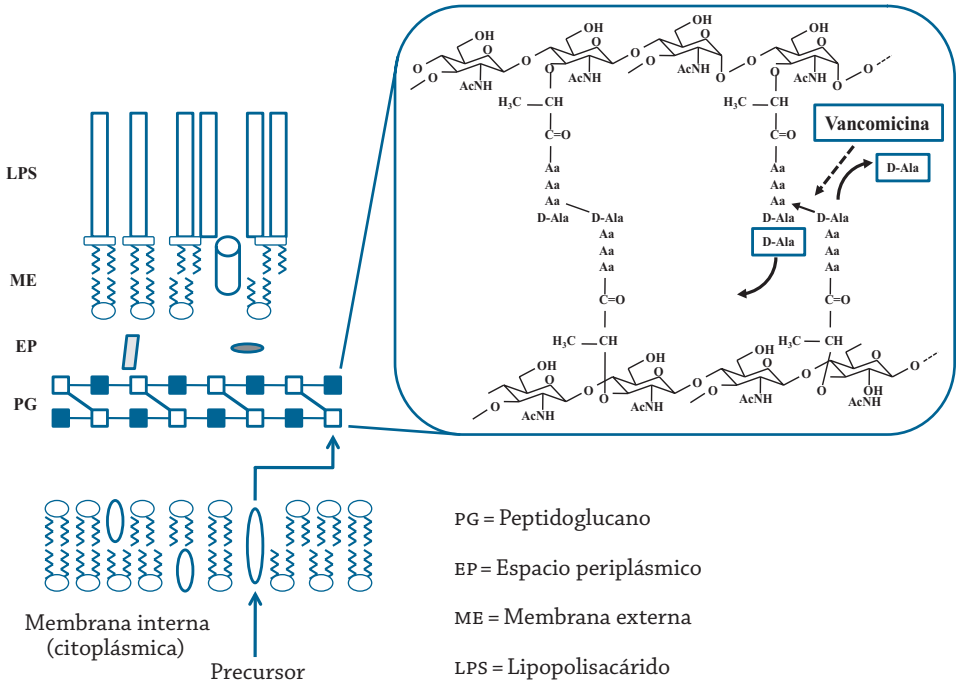


Figura 2. El sitio del efecto antibacteriano de la vancomicina y sus análogos (oritanvacina y vancomicina).

La farmacocinética

De los glucopeptídicos que se administran por la vía intravenosa, el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas es de 30 % de la vancomicina a 90 % de la vancomicina (Cuadro 2). El volumen de distribución es de 0.07 l/kg (oritavancina) a 0.4 l/kg (vancomicina). La concentración máxima varía de 18 µg/ml de la vancomicina a 46 µg/ml la oritavancina. El $T_{máx}$ es de 1.5 h para la vancomicina. La vida media: 6.0 h (vancomicina) a 318 h (oritavancina). El aclaramiento va desde 0.08 Para la oritavancina hasta 0.9 Ml/min x kg para la vancomicina.

Nombre	Unión a PP (%)	Vd (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Oritavancina	90	0.07	46		318.0	0.08
Vancomicina	30	0.4	18	1.5	6.0	0.9

Cuadro 2. Los parámetros farmacocinéticos de los glucopéptidos que se administran por la vía intravenosa.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $T_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento.

La resistencia

La resistencia a estos antibióticos se debe principalmente a la sustitución de la porción terminal del peptidoglucano, de D-Alanil-D-Alanina a D-Alanil-D-Lactato, por la enzima correspondiente; este cambio disminuye la unión del glucopéptido y, por lo tanto, su actividad antibacteriana.

Los efectos secundarios

La vancomicina produce principalmente fiebre, escalofríos y flebitis, en el sitio de administración, así como nefro- y ototoxicidad.

Los glucolipopéptidos

Las teicoplaninas fueron los primeros lipoglucopéptidos naturales; la teicoplanina tiene actividad antibacteriana similar a la vancomicina pero con mayor actividad contra estreptococos y enterococos. La dalbavancina y la telavancina son análogos de la vancomicina.

El sitio y mecanismo de acción

La dalbavancina y la telavancina tienen mecanismos de acción similares a la vancomicina (ver Figura 2).

La farmacocinética

La teicoplanina se administra intramuscularmente y sus parámetros farmacocinéticos se encuentran en el Cuadro 3.

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Teicoplanina	>80	1.4	118	90	0.18

Cuadro 3. Los parámetros farmacocinéticos de la teicoplanina.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento.

De los lipoglucopéptidos que se administran por la vía intravenosa, el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas es 90 y 93 % para la telavancina y la dalbavancina, respectivamente (Cuadro 4). El volumen de distribución es de 0.15 l/kg para ambas. Los metabolitos de la telavancina son compuestos hidroxilados. La concentración es de 96 (dalbavancina) y de 108 µg/ml (telavancina). La vida media es de 9.3 h para la telavancina y 180 h para la dalbavancina. El aclaramiento va desde 0.01 (dalbavancina) hasta 0.2 ml/min x kg (telavancina).

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Dalbavancina	93	0.15		96	180.0	0.01
Telavancina	90	0.15	Hidroxil	108	9.3	0.2

Cuadro 4. Los parámetros farmacocinéticos de los lipoglucopéptidos que se administran por la vía endovenosa.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Hidroxil: hidroxilación.

La resistencia

El mecanismo de resistencia a la telavancina y la dalbavancina es similar al de la vancomicina pues estos antibióticos son análogos.

Los efectos secundarios

La teicoplanina produce menor nefrotoxicidad que la vancomicina. La dalbavancina produce pirexia, cefalea y náusea. La telavancina produce alteraciones de los sabores, náusea y vómito.

Referencias

Allen, N.E. (2010). From Vancomycin to Oritavancin: The Discovery and Development of a Novel Lipoglycopeptide Antibiotic. *Anti-Infective Agents Med Chem*, 9(1): 23-47.

Brooks, G.F., Carroll, K.C., Butel, J.S., Mrse, S.A., y Mietzner, T.A. (2010). *Jawetz, Melnik & Adelberg's Medical Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill-Lange.

Bubalo, J.S., Munar, M.Y., Cherala, G., Hayes-Lattin, B. y Maziarz, R. (2009). Daptomycin Pharmacokinetics in adult oncology Patients with neutropenic fever. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(2): 428-434.

Clark, M.A., Finkel, R., Rey, J.A. y Whalen, K. (2012). Unidad VII. 31. Cell Wall Inhibitors. En *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. (5ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins, pp. 381-394.

Engelkirk. P.G. y Duben-Engelkirk, J. (2010). *Burton´s Microbiology for the Health Sciences*. (9ª ed.). Philadepphia, PA: Wolters Kulver-Lippincott Williams & Wilkins.

Garonzik, S.M., Li, J., Thamlikitkul, V., Paterson, D.L., Shoham, S., Jacob, J., Silveira, F.P., Forrest, A. y Nation, R.L. (2011). Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Formed Colistin in critically ill Patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of Patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7): 3284-3294.

Grayson, M.L. (2010). *Kucers's The Use of Antibiotics*. Washington, DC.: Hodder Arnold-ASM Press.

Imberti, R., Cusato, M., Villani, P., Carnevale, L., Iotti, G.A., Langer, M. y Regazzi, M. (2010). Steady-state Pharmacokinetics and BAL concentration of Colistin in critically Ill patients after iv Colistin methanesulfonate administration. *Chest* 138(6): 1333-1339.

Kanazawa, K., Sato, Y., Ohki, K., Okimura, K., Uchida, Y., Shindo, M. y Sakura, N. (2009). Contribution of each amino acid residue in Polymyxin B3 to Antimicrobial and Lipopolysaccharide Binding activity. *Chem Pharm Bull*, 57(3): 240-244.

Kullar, R., Chin, J.N., Edwards, D.E., Parker, D., Coplin, W.M. y Rybak, M.J. (2011). Pharmacokinetics of single-dose Daptomycin in Patients with suspected or confirmed neurological infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7): 3505-3509.

Kwa, A.L., Tam, V.H. y Falangas, M.E. (2008). Polymyxins: A review of the current status including recent developments. *Ann Acad Med Singapore* 37: 870-83.

Landman, D., Georgescu, C., Martin, D.A. y Quale, J. (2008). Polymyxins Revisited. *Clin Microbiol Rev*, 21(3): 449-465.

Nation, R.L. y Li, J. (2009). Colistin in the 21st Century. *Curr Opin Infect Dis*, 22(6): 535-543.

Patti, G.J., Kim, S.J., Yu, T-Y., Dietrich, E., Tanaka, K.S.E., Parr, T.R., Far, A.R. y Schaefer, J. (2009). Vancomycin and Oritavancin have different Modes of Action in *Enterococcus faecium*. *J Mol Biol*, 392(5): 1178-1191.

Plachouras, D., Karvanen, M., Friberg, L.E., Papadomichelakis, E., Antoniadou, A., Tsangaris, I., Karaiskos, I., Poulakou, G., Kontopidou, F., Armaganidis, A., Cars, O. y Giamarellou, H. (2009). Population pharmacokinetic analysis of Colistin methanesulphonate and Colistin after intravenous administration in critically ill patients with Gramnegative bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 53: 3430-3436.

Ryan, K., Ray, C.G., Ahmed, N. y Drew, W.L. (2010). *Sherris Medical Microbiology*. (5ª Ed.). Nueva York: McGraw-Hill Med.

Sádaba, B. y Azanza, J.R. (2009). Cap. 49. Antibióticos macrólidos y otros antibióticos. En Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. (Eds.), *Velázquez-Farmacología Básica y Clínica*. (18ª ed.). México: Editorial Médica Panamericana. Pp. 841-856.

Velkov, T., Thompson, P.E., Nation, R.L. y Li, J. (2010). Structure-Activity Relationships of Polymyxin Antibiotics. *J Med Chem*, 53(5): 1898-1916.

Zavascki, A.P., Goldani, L.Z., Cao, G.Y., Superti, S.V., Lutz, L., Barth, A.L., Ramos, F., Boniatti, M.M., Nation, R.L. y Li, J. (2008). Pharmacokinetics of intravenous Polymyxin B in criticallyill patients. *Clin Infect Dis*, 47: 1298-1304.

LOS ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS

3

Dr. Francisco Aníbal Posadas del Río
Departamento de Fisiología y Farmacología-CCB

Los principales antibióticos beta-lactámicos (ß-Lactámicos) que se usan en la clínica son: las penicilinas, las cefalosporinas y los inhibidores de las beta-lactamasas (ß-Lactamasas); los últimos son generalmente conocidos como penemos.

Las penicilinas

Las penicilinas son antibióticos que se extraen principalmente de los hongos *Penicillium notatum* y *Penicillium chrysogenum*. Además, son los antibióticos más utilizados en la clínica y los menos tóxicos. La estructura de las penicilinas contiene tres partes que tienen propiedades y funciones diferentes: 1) El anillo de tiazolidina, 2) El anillo ß-lactámico y 3) La cadena lateral (Figura 1). El anillo de tiazolina protege de la hidrólisis al anillo ß-lactámico; el anillo ß-lactámico es el principal responsable de la actividad antibacteriana pero es inestable por estar constituido por un anillo de cuatro átomos (tres carbonos y un nitrógeno).

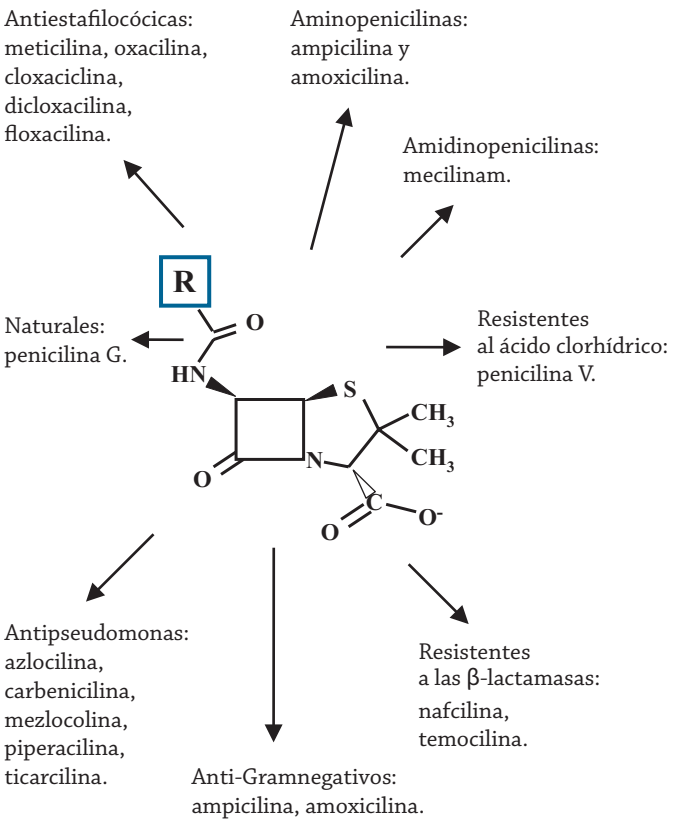


Figura 1. La estructura básica de las penicilinas.
La R dentro del cuadrado es el sitio principal del núcleo básico de las penicilinas donde se agregan grupos diferentes (penicilinas semisintéticas) que modifican el espectro antibacteriano.

Las penicilinas pueden clasificarse de acuerdo con su espectro antibacteriano como de:

a. Espectro reducido (penicilina G y V).
b. Espectro mediano (amoxicilina, ampicilina y bacampicilina).
c. Espectro ampliado (azclocilina, carbenicilina y ticarcilina).
d. Resistentes a las ß-Lactamasas (cloxacilina, meticilina y nafcilina).

El sitio y mecanismos de acción

Las penicilinas y las cefalosporinas inhiben el entrecruzamiento (transpeptidación) de las cadenas de péptidos de la pared celular (peptidoglucano) de la bacteria por acilación de las D-alanil-D-alanina-Transpeptidasas; estas enzimas catalizan el paso final, en el cual el monómero del pentapétido-disacárido es incorporado para el crecimiento de la pared celular, como se ilustra en la Figura 2; también interaccionan con proteínas que enlazan penicilinas (PEP o PBP en inglés); asimismo, inhiben a inhibidores de las autolisinas o hidrolasas de la mureína, que participan en la estructuración de la pared celular. Por lo anterior, los antibióticos beta-Lactámicos producen su efecto **bactericida** por la combinación de inhibición de la síntesis de la pared celular más la destrucción de la pared celular remanente.

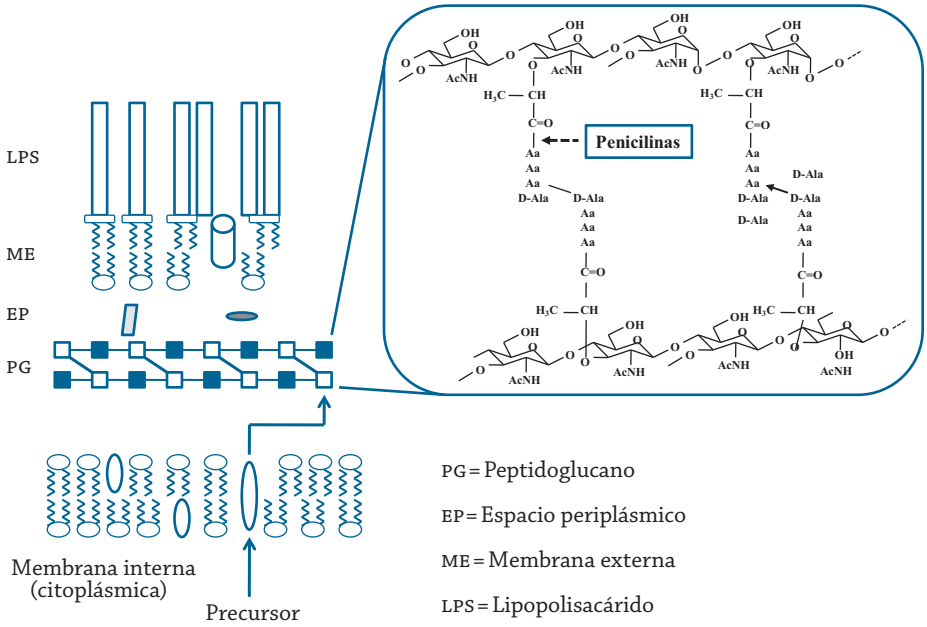


Figura 2. El sitio principal del efecto de las penicilinas.

las bacterias contienen varias PEPs en su membrana celular y cada una tiene una función relacionada con la síntesis del peptidoglucano, estructura que mantiene la morfología de las bacterias. las PEPs A y B se localizan en la parte externa de la membrana celular y son las enzimas que inhiben los antibióticos ß-Lactámicos. En otras palabras, se ha generalizado que ningún ß-Lactámico inhibe todas las PEPs pero casi todos interfieren con la actividad enzimática de más de una.

La farmacocinética

La biofarmacia y la farmacocinética nos permiten conocer el comportamiento temporal de la absorción, la distribución, la biotransformación y la eliminación de los fármacos, en el organismo. Las penicilinas que se administran por la vía oral tienen porcentajes diferentes en su biodisponiblidad y varían desde 30 % de la oxacilina hasta 80 % de la amoxicilina (Cuadro 1). También, el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas (principalmente a la albúmina) varía desde 10 % de la oxacilina hasta 95 % de la dicloxacilina. El volumen del organismo en que se distribuyen (V_d) varía desde 0.1 l/kg de la dicloxacilina hasta 1.0 l/kg de la nafcilina. Las penicilinas se biotransforman (inactivan) por hidrólisis. La concentración máxima ($C_{máx}$) varía de 4.0 µg/ml (penicilina V) a 10 µg/ml (amoxicilina). El tiempo al pico de concentración ($T_{máx}$) varía poco, pues es de 0.75 h para la nafcilina hasta 1.5 h para la ampicilina. La vida media ($t_{1/2}$) también varía poco, de 0.4 h para la oxacilina a 1.3 h para la ampicilina. El aclaramiento varía de 2.0 ml/min x kg (penicilina V) a 3.3 ml/min x kg (oxacilina).

La importancia de entender adecuadamente la relación de los parámetros farmacocinéticos y los efectos farmacológicos de las penicilinas, puede abordarse de la manera siguiente: la concentración máxima ($C_{máx}$) está íntimamente asociada con la biodisponiblidad, el enlace a la proteínas plasmáticas y el volumen de distribución, pues dependen de los procesos de absorción y distribución de las penicilinas y también con la biotransformación y el aclaramiento (eliminación). Una farmacocinética ilustrativa

sería: la ampicilina tiene biodisponiblidad de 45 %, 18 % de unión a las proteínas plasmáticas y volumen de distribución de 0.28 l/kg; por otra parte, la amoxicilina tiene biodisponiblidad de 80 %, 18 % de unión a las proteínas plasmáticas y volumen de distribución de 0.3 l/kg (los dos últimos son similares a la ampicilina). Sin embargo, la concentración máxima en plasma es el doble para la amoxicilina (1.0 contra 0.5 µg/ml) que para la ampicilina, lo que sería más conveniente para inhibir a la bacterias susceptibles; lo anterior se explicaría porque la amoxicilina tiene mayor biodisponiblidad (80 contra 45 %) y una velocidad menor de eliminación renal o aclaramiento (2.5 contra 3.2 ml/min x kg) que la ampicilina. A estas consideraciones se deben agregar dos parámetros farmacocinéticos, aparentemente negativos para la amoxicilina; éstos se refieren a que la amoxicilina requiere menos tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma (1.0 contra 1.5 h) y tiene menor vida media (1.0 contra 1.3 h) que la ampicilina; lo anterior implicaría que la amoxicilina se tendría que administrar con mayor frecuencia.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$(h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Ampicilina	45	18	0.28	5.0	1.5	1.3	3.2
Amoxicilina	80	18	0.3	10.0	1.0	1.0	2.5
Cloxacilina	50	94	0.15	9.0	1.0	0.5	3.4
Dicloxacilina	68	95	0.1	25.0	1.0	0.75	1.6
Nafcilina	36	87	1.0	9.0	0.75	1.0	2.3
Oxacilina	30	10	0.4	9.2	1.0	0.4	2.7
Penicilina V	60	60	0.17	4.0	1.0	1.0	2.0

Cuadro 1. Los parámetros farmacocinéticos de varias penicilinas administradas oralmente.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento.

Los profármacos bacampicilina y pivampicilina se sintetizaron para aumentar la biodisponiblidad de la ampicilina pero con pocas ventajas comparativamente con la ampicilina. La farmacocinética se presenta en el Cuadro 2.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
Bacampicilina	60	91	0.17	8.0	1.0	0.75
Pivampicilina	45	18	0.28	7.0	1.5	1.0

Cuadro 2. Los parámetros farmacocinéticos de dos profármacos de la ampicilina.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $T_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media.

La penicilina G se administra por la vía oral intramuscular y su farmacocinética se encuentra en el Cuadro 3.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$(h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Penicilina G	90	55	0.25	20	1.0	0.5	5.7

Cuadro 3. Los parámetros farmacocinéticos de la penicilina G.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $T_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media.

Las penicilinas que se administran por la vía intravenosa también varían en su porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas, de 30 % de la mezclocilina a 96 % de la flucoxacilina; el volumen de distribución, del 0.14 l/kg de la azclocilina y de la flucoxacilina al 27 l/kg de la carbenicilina; la concentración máxima, de 18 µg/ml de la meticilina a 412 µg/ml de la mezclocilina; la vida media, de 0.75 h de la mezclocilina a 1.3 h de la azclocilina y, finalmente, el aclaramiento, de 0.9 ml/min x kg de la azclocilina a 3.2 ml/min x kg de la carbenicilina (Cuadro 4).

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Azlocilina		0.14	451	1.3	0.9
Carbenicilina	50	27.0	53	0.8	3.2
Flucoxacilina	96	0.14	87	1.4	1.9
Meticilina	40	0.4	18	1.5	
Mezclocilina		0.13	412	0.75	1.5
Piperacilina		0.5	63	0.9	1.03
Ticarcilina	65	0.5	61	1.0	1.03

Cuadro 4. Los parámetros farmacocinéticos de varias penicilinas administradas endovenosamente.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: vida media.

La resistencia

Con las penicilinas y los ß-Lactámicos, en general, la producción de ß-Lactamasas es el mecanismo más importante de resistencia, pues estas enzimas rompen el anillo ß-lactámico e inactivan a los antibióticos ß-Lactámicos; las ß-lactamasas se calsifican en varias clases: las A, C y D son hidrolasas de serina mientras que la clase B son metaloenzimas. Las ß-Lactamasas son proteínas que enlazan penicilinas (PEP o PBP en inglés), producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas. Otros mecanismos incluyen: la disminución de la permeabilidad de la membrana externa de la bacteria, lo que disminuye la concentración de los ß-Lactámicos en su sitio de efecto y la mutación en las PEPs, que disminuyen la afinidad de éstas para los ß-Lactámicos.

Los efectos secundarios

Las penicilinas producen pocos efectos secundarios debido a que actúan sobre una estructura bacteriana que no tienen las células eucariónticas; sin embargo, los antibióticos ß-Lactámicos producen reacciones de hipersensibilidad inmediatas y tardías; estas reacciones se manifiestan como urticaria, anafilaxia con y sin choque, y exantemas. Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas se manifiestan en menos de una hora (anafilaxia), posterior a su

administración, y están mediadas por las inmunoglobulinas IgE (IgE); las reacciones de hipersensibilidad tardías (exantema) se manifiestan después de la primera hora de administración y están mediadas, principalmente, por los linfocitos T. Afortunadamente, las formas graves de hipersensibilidad son poco frecuentes. En los últimos años, han aumentado las evidencias relacionadas con que las cadenas laterales de los ß-Lactámicos son la parte relevante de su estructura como determinantes alergénicos. Otros efectos secundarios menos frecuentes pero que se pueden presentar cuando se utilizan **dosis altas** de las penicilinas son: diarrea (alteración del balance de la flora intestinal) y neurotoxicidad (concentraciones altas de potasio y sodio).

Tomando en cuenta todo lo anteriormente mencionado, es pertinente enfatizar que las penicilinas pueden usarse, inicialmente, a dosis mayores, como dosis de "saturación" (3 días), y posteriormente utilizarse a dosis menores, como dosis de "mantenimiento" (4 días), únicamente en los pacientes que no son hipersensibles o alérgicos a los ß-Lactámicos. Este uso disminuye importantemente la aparición de la resistencia.

Las interacciones

Las penicilinas tienen efectos sinérgicos cuando se combinan con los aminoglucósidos, pues las penicilinas alteran la síntesis de la pared celular y permiten que los aminoglucósidos penetren con mayor facilidad al interior del microorganismo.

Las cefalosporinas

Las cefalosporinas son los antibióticos más usados en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, después de las penicilinas. La principal diferencia estructural con las penicilinas es que las cefalosporinas tienen un anillo de seis átomos (anillo dihidrotiazidina) unido al anillo ß-Lactámico, como se puede apreciar en las Figuras 3 y 1.

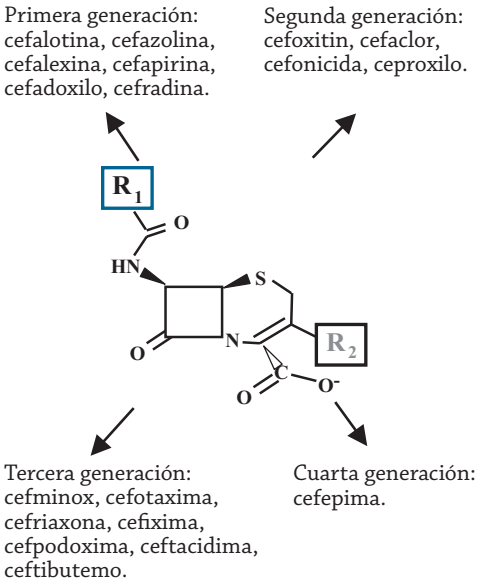


Figura 3. La estructura básica de las cefalosporinas.
La R_1 y R_2 dentro de los cuadrados son los sitios principales del núcleo básico de las cefalosporinas donde se agregan grupos diferentes que modifican el espectro antibacteriano.

El sitio y mecanismos de acción

El sitio y mecanismos de acción de las cefalosporinas son muy similares a las penicilinas (ver Figura 2).

La farmacocinética

Las cefalosporinas que se administran por la vía oral (cuadro 5) tienen porcentajes diferentes en su biodisponiblidad, que varían desde 18 % del cefditoreno hasta 95 % de la cefradina y del cefproxilo (cuadro 5). Además, el porcentaje de unión a la proteínas plasmáticas varía desde 13 % de la cefradina hasta 88 % del cefditoreno. El volumen de distribución (V_d) es muy similar (0.12 a 0.32 l/kg), excepto para el cefditoreno (0.75 l/kg) y la cefradina (1.2 l/kg).

Como se explicó con las penicilinas que se administran oralmente, es lógico pensar que lo mismo pasa con las cefalosporinas que se administran por la misma vía. La cefradina es el mejor ejemplo de que su concentración máxima en plasma (21 µg/ml) depende de su biodisponibilidad (95 %), de la unión a las proteínas plasmáticas (13 %) y del tiempo en que se alcanza dicha concentración ($T_{máx}$), que es de 0.8 h, a pesar de que su V_d es la mayor de las cefalosporinas administradas oralmente.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Cefadroxilo	85	20	0.25	14.0	2.0	1.2	3.4
Cefaclor	50	25	0.3	13.0	0.8	0.8	0.8
Cefalexina	50	15	0.22	18.0	1.0	0.9	3.0
Cefditoreno	18	88	0.75	3.4	2.5	1.5	5.9
Cefradina	95	13	1.2	21.0	0.8	1.3	3.7
Cefixima	50	70	0.12	4.5	2.5	3.5	0.5
Cefuroxima	50	40	0.2	4.0	1.0	1.4	1.6
Cefproxilo	95	40	0.2	10.0	1.5	1.3	1.7
Cefpodoxima	50	25	0.3	2.5	2.5	2.3	1.5
Ceftibuteno	90	70	0.2	11.0	2.5	2.5	0.9
Loracarbef		25	0.32	13.0	0.75	1.3	2.2

Cuadro 5. Los parámetros farmacocinéticos de varias cefalosporinas que se administran por la vía oral.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media.

De las cefalosporinas que se administran por la vía intramuscular (cuadro 6), la unión a la proteínas plasmáticas varía desde 15 % de la ceftazidima hasta 94 % de la ceftriazona. El volumen de distribución varía desde 0.11 l/kg de la ceftriazona hasta 0.45 l/kg de la cefalotina. La $C_{máx}$ varía desde 30 µg/ml de la cefalotina hasta 153 µg/ml de la cefoperazona. la $T_{máx}$ varía desde 0.5 h del cefamandol y la cefotaxima hasta 2.0 h de la cefazolina. La vida media ($t_{1/2}$) varía desde 0.9 h de la cefoxitina hasta 8.5 h de la ceftriazona. Finalmente, el aclaramiento (C_L) varía desde 0.2 ml/min x kg de la ceftriazona hasta 8.6 ml/min x kg de la cefalotina.

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Cefalotina	65	0.45	30		0.7	6.8
Cefamandol	70	0.4	139	0.5	1.2	6.2
Cefazolina	75	0.15	170	2.0	1.7	1.6
Cefepima	20	0.2	30	1.5	2.0	1.3
Cefoperazona	93	0.17	153		2.1	1.3
Cefotaxima	25	0.28	102	0.5	1.3	3.8
Cefotetan	83	0.13	106	1.5	3.5	0.5
Cefoxitina	65	0.35	125		0.9	
Cefmetazol	85	0.17	130		1.0	1.7
Ceftazidima	15	0.43	69		1.6	3.3
Ceftixozima	75	0.34	85		1.7	2.8
Ceftriaxona	94	0.11	87		8.5	0.2

Cuadro 6. Los parámetros farmacocinéticos de cefalosporinas administradas por la vía intramuscular.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media.

Nombre	V_d (l/kg)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Cefmenoxima	0.23	1.3	4.0
Cefmetazol	0.17	1.4	1.7
Cefodizima	0.15	3.2	0.7
Cefonicida	0.2	4.9	0.3
Cefoperazona	0.17	1.8	1.3
Cefotaxima	0.28	1.4	3.8
Cefuroxima	0.2	1.8	1.4
Cefpiroma	0.21	2.0	1.5
Ceftazidima	0.43	1.8	3.3
Ceftizoxima	0.34	2.0	2.8
Cetriaxona	0.11	7.6	0.2
Ceftobiprol	0.28	3.4	1.6

Cuadro 7. Los parámetros farmacocinéticos de cefalosporinas administradas por la vía intravenosa.
V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media.

Las cefalosporinas que se administran intravenosamente: el volumen de distribución varía desde 0.11 l/kg de la ceftriazona a 0.43 l/kg de la ceftazidima; la vida media varía desde 1.4 h del cefmetazol y la cefotaxima a 7.6 h de la ceftriazona; el aclaramiento varía desde 0.2 ml/min x kg de la ceftriazona a 4.0 ml/min x kg de la cefmenoxima (cuadro 7).

La resistencia

Las cefalosporinasas son ß-Lactamasas que rompen el anillo ß-lactámico e inactivan a las cefalosporinas.

Los efectos secundarios

las reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas son también las reacciones adversas sistémicas más frecuentes. la reactividad cruzada con las penicilinas es relativamente alta, principalmente con las cefalosporinas que se prescribieron inicialmente. por otra parte, algunos de estos antibióticos se consideran como nefrotóxicos.

Los penemos y los bactamos

los carbapenemos (doripenem, ertapenem, imipenem y meropenem) son antibióticos ß-Lactámicos con espectro amplio de actividad antibacteriana contra grampositivos, gramnegativos y microorganismos anaerobios. También actúan como inhibidores de las ß-Lactamasas, especialmente las de clases A y C (Figura 4).

Los monobactamos son otro tipo de antibióticos ß-Lactámicos, que principalmente inhiben a las ß-Lactamasas de clase A y se clasifican como: no sulfonas (ácido clavulánico) y sulfonas (el aztreonam, el sulbactam y el tazobactam), que también se presentan en la Figura 4. Estos antibióticos generalmente se prescriben junto con los otros antibióticos ß-Lactámicos pues, al inhibir a las ß-Lactamasas, potencian el efecto antibacteriano de las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenemos.

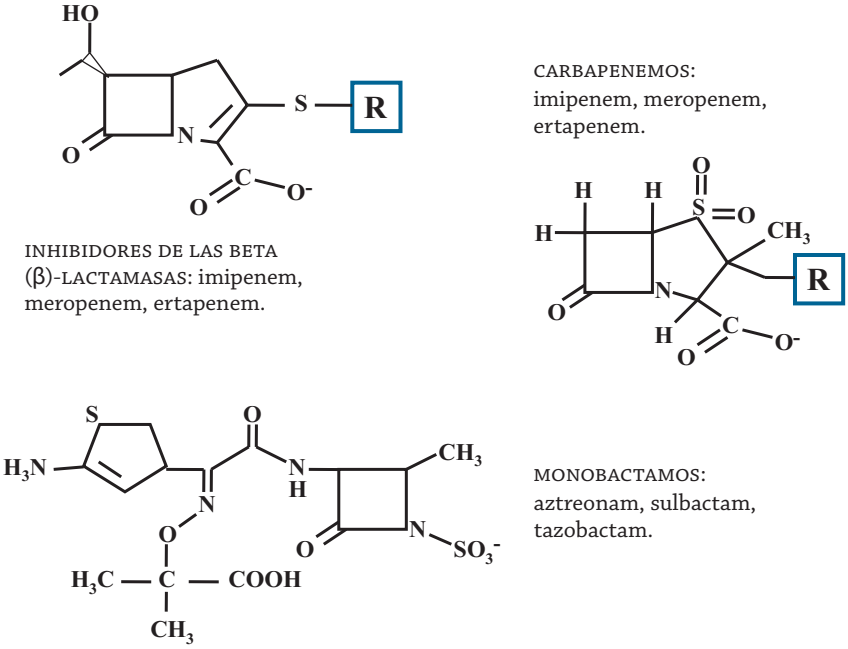


Figura 4. La estructura básica de los penemos y bactamos.
Las Rs dentro de los cuadrados son los sitios principales del núcleo básico de los inhibidores de las ß-Lactamasas donde se agregan grupos diferentes que modifican las propiedades farmacocinéticas.

El sitio y mecanismos de acción

El sitio y mecanismos de acción de los carbapenemos y de los monobactamos es similar a las penicilinas (ver Figura 2).

La farmacocinética

De los monobactamos que se administran por la vía oral, el ácido clavulánico presenta variación amplia de su biodisponiblidad (20-70 %) mientras el sulbactam es de 75 %, lo que parcialmente explicaría que el sulbactam alcance mayor concentración al pico ($C_{máx}$), a pesar de que su unión a las proteínas plasmáticas es mayor que el ácido clavulánico (40 *vs* 20 %); el volumen de distribución, el $T_{máx}$ y el aclaramiento son similares, como se observa en el Cuadro 8.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Ácido clavulánico	20-70	20	0.2	4.0	1.0	1.0	2.3
Sulbactam	75	40	0.2	7.0	1.2	1.0	2.3

Cuadro 8. los parámetros farmacocinéticos de carbapenemos y los monobactamos administrados por la vía oral.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media.

De los carbapenemos y monobactamos que se administran por la vía intramuscular (Cuadro 9), tanto el imipenem, el meropenem y el tazobactam, poseen todos los parámetros farmacocinéticos muy similares; el que difiere de los anteriores es el aztreonam, cuya biodisponiblidad es de 100 %, pero su unión a las proteínas plasmáticas es de 60 %, lo que explicaría, parcialmente, que el aztreonam tenga un aclaramiento menor que los otros tres.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Aztreonam	100	60	0.2	50	1.5	1.5	1.3
Imipenem	85	20	0.2	10	1.5	1.0	2.3
Meropenem	95	20	0.2	11	1.5	1.0	2.3
Tazobactam	100	20	0.2	15	1.5	1.1	2.1

Cuadro 9. Los parámetros farmacocinéticos de carbapenemos y los monobactamos administrados por la vía intramuscular.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media.

Los carbapenemos que se administran intravenosamente (doripenem, ertapenem y tomopenem) varían de 0.11 a 0.35 l/kg en su volumen de distribución; la $C_{máx}$ varía desde 23 µg/ml (doripenem) hasta 88 µg/ml (tomopenem); la vida media varía desde 1.0 h del ertapenem hasta 3.8 h del ertapenem; el aclaramiento es el que más varía, desde 0.4 ml/min x kg del ertapenem hasta 50 ml/min x kg del tomopenem (Cuadro 10).

Nombre	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Doripenem	0.35	23	1.0	16.0
Ertapenem	0.11	83	3.8	0.4
Tomopenem	0.24	88	2.0	50.0

Cuadro 10. Los parámetros farmacocinéticos de carbapenemos y los monobactamos administrados por la vía endovenosa.
V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media.

La resistencia

Las carbapenemasas clases A y C son la familia más versátil de las ß-Lactamasas, pues poseen el mayor espectro de actividad, con los antibióticos ß-Lactámicos, que todas las enzimas que hidrolizan estos antibióticos.

Los efectos secundarios

Al igual que con los antibióticos ß-lactámicos anteriores, los Carbapenemos generan reacciones de hipersensibilidad como las reacciones adversas más frecuentes; sin embargo, con este grupo también se describen otras reacciones adversas: cefalea, náuseas y diarrea.

Referencias

Alvarez-Lerma, F., Grau, S. y Ferrández, O. (2009). Characteristics of Doripenem: A new broad-spectrum antibiotic. *Drug Design Develop Ther*, 3: 173-190.

Antunes, N.T., Frase, H., Toth, M., Mobashery, S. y Vakulenko, S.B. (2011). Resistance to the third-generation Cephalosporin Ceftazidime by a deacylation-deficient mutant of the TEM ß-Lactamase by the uncommon covalent-trapping mechanism. *Biochemistry* 50: 6387-6395.

Blanca, M., Romano, A., Torres, M.J., Férnandez, J., Mayorga, C., Rodriguez, J., Demoly, P., Bousquet, P.J., Merk, H.F., Sanz, M.L., Ott, H. y Atanaskovic-Markovic, M. (2009). Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 64: 183-193.

Brunton, L.L., Parker, K., Blumenthal, D. y Buxton, I. (2008). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacological Therapeutics*. New York: McGraw-Hill Co. Section VII. Chemotherapy of Infectious Diseases. 44. Penicillins, Cephalosporins and other ß-Lactamic Antibiotics, pp. 730-752.

Bulitta, J.B., Duffull, S.B., Kinzig-Schippers, M., Holzgrabe, U., Stephan, U., Drusano, G.L. y Sörgel, F. (2007). Systematic Comparison of the Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Piperacillin in Cystic Fibrosis Patients and Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 51(7): 2497-2507.

Bush, K. y Jacoby, G.A. (2010). Updated Functional Classification of ß-Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(3): 969-976.

Clark, M.A., Finkel, R., Rey, J.A., Harvey, R.A. y Whalen, K. (2012). Unit VII. 31. Cell Wall Inhibitors. En *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. (5ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins, pp. 381-394.

Drawz, S.M. y Bonomo, R.A. (2010). Three decades of ß-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev*, 23: 160-201.

Fisher, J.F. y Mobashery, S. (2010). Enzymology of Antibacterial Resistance. En Mander, L. y Liu, H.W. (Eds.) *Comprehensive Natural Products Chemistry II*. Elsevier, Oxford, Reino Unido: Chemistry and Biology, pp. 443-487.

Fukumoto, K., Aida, S., Oishi, T. y Ueno, K. (2009). Pharmacokinetics of Ceftriaxione, a third-generation cephalosporin, in Pediatric Patients. *Biol Pharm Bull*, 32(7): 1139-1141.

Liao, M., Gu, W.M., Yang, Y. y Dillon, J.A. (2011). Analysis of mutations in multiple loci of *Neisseria gonorrhoeae* isolates reveals effects of PIB, PBP2 and MtrR on reduced susceptibility to ceftriaxone. *J Antimicrob Chemother*, 66(5): 1016-1023.

Mallalieu, N.L., Lennon, S., Guy, T., Liu, M., Luedin, E. y Davies, B.E. (2009). Lack of age and gender effects on single-dose Pharmacokinetics of Tomopenem (RO4908463/CS-023), a novel carbapenem. *Br J Clin Pharmacol*, 67(4): 469-472.

Moreno, E., Macías, E., Dávila, I., Laffond, E., Ruiz, A. y Lorente, F. (2008). Hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Expert Opin Drug Saf*, 7(3): 295-304.

Petri, W.A. (2003). Cap. 45. Penicilinas, Cefalosporinas y otros Antibióticos ß-Lactámicos. En Hardman, J.G., Limbird L.E. (Eds.), *Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 10ª ed., Vol. II. México: McGraw-Hill Co, pp. 1207-1236.

Queena, A.M. y Bush K (2007). Carbapenemases: The Versatile ß-Lactamases. *Clin Microbiol Rev*, 20(3):440-458.

Quetglas, E.G. y Azanza, J.R. (2009). Cap. 47. Antibióticos ß-Lactámicos.

En Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. (Eds.). *Velázquez-Farmacología Básica y Clínica*. (18ª ed.), México: Editorial Médica Panamericana. Págs: 805-824.

Romano, A., Gaeta, F., Valluzzi, R.L., Caruso, C., Rumi, G. y Bousquet, P.J. (2010). IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol*, 126(5): 994-999.

Stamm, L.V. (2010). Global Challenge of Antibiotic-Resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(2): 583-589.

Stein, R.A., Goetz, R.M. y Ganea, G.M. (2009). Ceftobiprole: A new ß-lactam antibiotic. *Int J Clin Prac*, 63(6): 930-943.

Testero, S.A., Fisher, J.F. y Mobashery, S. (2010). ß-Lactam Antibiotics. En Abraham, D.J., (Eds.) *Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development*. Nueva York: Wiley & Sons. Pp. 259-404.

Uetrecht, J. (2009). Immune-mediated adverse drug reactions. *Chem Res Toxicol*, 22(): 24-34.

Ward, K.N., McCarney, A.C. y Thakker, B. (2008). *Medical Microbiology: Including Virology, Mycology and Parasitology*. (2ª Ed.) Edinburg, Reino Unido. Churchill-Livingstone-Elsevier.

Zapun, A., Contreras-Martel, C. y Vernet, T. (2008). Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance. *FEMS Microbiol Rev*, 32: 361-385.

LOS ANTIBIÓTICOS QUE INTERACCIONAN CON LOS RIBOSOMAS DE LAS BACTERIAS

4

M. en C. Juan José Martínez Guerra
Departamento de Química-CCB

Los antibióticos que se presentan en esta sección inhiben la biosíntesis de las proteínas de las bacterias porque interactúan con alguno de los componentes que participan en este proceso: las subunidades 30s y 50s de los ribosomas, la enzima que genera el enlace peptídico entre los aminoácidos (la peptidiltransferasa) y los nucleótidos de los ácidos nucleicos de transferencia (ARNt).

La interacción con la subunidad 30s de los ribosomas

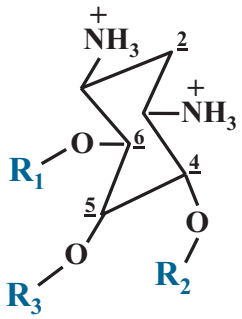
LOS AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos, como su nombre lo indica, son compuestos que contienen dos o más azúcares aminados unidos a núcleo de una hexosa o aminociclitol, que puede ser estreptidina o 2-desoxiestreptamina, como se presentan en la Figura 1; por lo tanto, son policationes y poseen actividad antimicrobiana contra gran variedad de microorganismos como mycobacterias, bacterias grampositivas y gramnegativas, que poseen ribosomas de 70s, y protozoarios, que poseen ribosomas más grandes (80s).

GRUPOS EN R_1 Y R_2:
amikacina, gentamicina,
kanamicina, tobramicina.

GRUPOS EN R_2 Y R_3:
lividomicina A,
neomicina, ribostamicina.

GRUPOS EN R_1:
estreptomicina A,
neamina.



2-DESOXIESTREPTAMINA

Figura 1. La estructura de la hexosa como núcleo principal de los aminoglucósidos.

El sitio y mecanismo de acción

Los ribosomas contienen tres sitios de unión para el ácido ribonucleico de transferencia (ARNt o tRNA): el sitio de entrada (sitio E), el sitio peptidilo (sitio P) y el sitio de salida (sitio S). Durante la síntesis de proteinas, los ARNt en los sitios E y P se movilizan de manera precisa y coordinada a los sitios P y S, respectivamente; el movimiento de los ARNts ocurre en dos pasos: 1) Después de la formación del enlace peptídico, la parte terminal del aceptador del ARNt desacetilado y del peptidilo se cambian a los sitios S y P de la subunidad 50s; el anticodón del ARNt desacetilado y del peptidilo mantienen su interacción con los sitios P y S de la subunidad 30s. 2) El factor de alargamiento (FA-G1 o EF-G1) se une al ribosoma e hidroliza el GTP; esta hidrólisis acelera el cambio del anticodón de los ARNts y el ácido ribonucleico mensajero (ARNm o mRNA) asociado por un codón, en la subunidad 30s.

Los aminoglucósidos se unen al sitio E del ácido ribonucleico ribosómico (ARNr o RNAr) así como a la proteína S-12 o P-12 (S de Small o P de pequeña) de la subunidad 30s del ribosoma y generan reconocimiento indiscriminado de los ARNts e inhiben el reciclaje de los ribosomas; estos efectos generan errores en la traducción para la biosíntesis de proteínas, disminución del crecimiento y multiplicación de las bacterias. Los aminoglucósidos son esencialmente **bactericidas**.

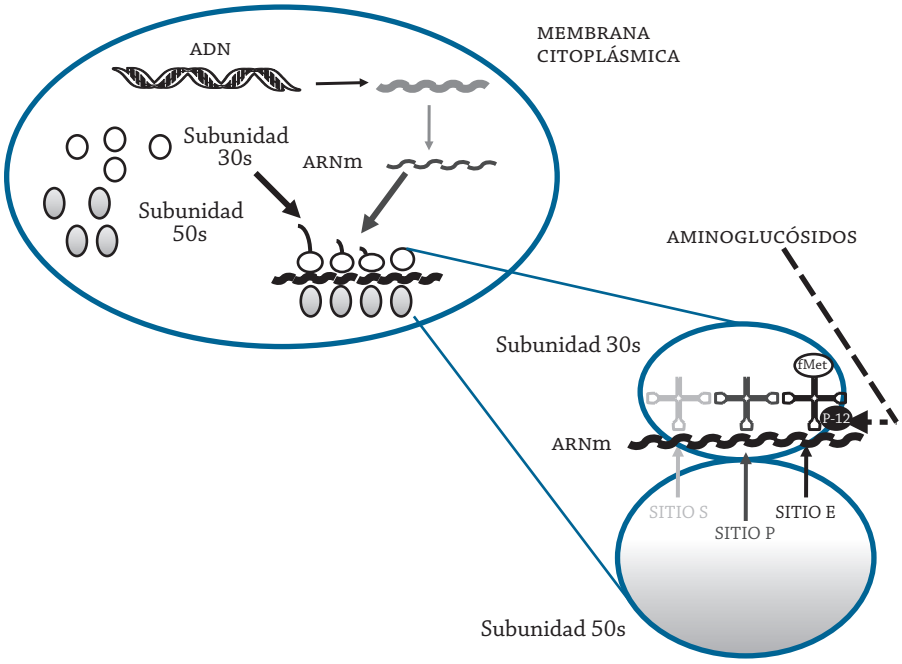


Figura 2. El sitio del efecto de los aminoglucósidos.

La farmacocinética

Los aminoglucósidos se administran principalmente por la vía intramuscular (Cuadro 1). El porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas varía de 3.5 % de la netilmicina a 96 % de la gentamicina. El volumen de distribución es muy similar pues varía de 0.2 l/kg (gentamicina) a 0.33 l/kg (tobramicina). La concentración máxima varía de 5.0 μg/ml de la

gentamicina a 55 µg/ml de la estreptomicina. El tiempo al pico es de 0.5 h para la tobramicina y de 1.5 h para la amikacina. La vida media también es similar: 2.2 h (tobramicina) a 2.8 h (estreptomicina). El aclaramiento va desde 0.7 para la estreptomicina hasta 1.8 ml/min x kg para la gentamicina.

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Amikacina	18.0	0.27	26.0	1.5	2.3	1.3
Estreptomicina	38.0	0.27	55.0		2.8	0.7
Gentamicina	96.0	0.2	5.0	1.0	2.5	1.8
Netilmicina	3.5	0.27	11.0		2.4	
Tobramicina	<10	0.33	5.2	0.5	2.2	1.0

Cuadro 1. La farmacocinética de los aminoglucósidos.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento.

La resistencia

Los mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos son de varios tipos: las enzimas que inactivan las fosfotransferasas que transfieren el grupo fosfato γ del trifosfato de adenosina a grupos hidroxilo, las acetiltransferasas que acetilan grupos amino, las nucleotidiltransferasas de O-Adenina que adenilan grupos hidroxilo y las transferasas de metilo que metilan al ARNr de 16s. también se presenta resistencia con mutaciones de la proteína S-12 o P-12 de la subunidad 30s del ribosoma y cuando los microorganismos aumentan la actividad de los sistemas de eflujo que disminuyen su acumulación en el interior de las bacterias.

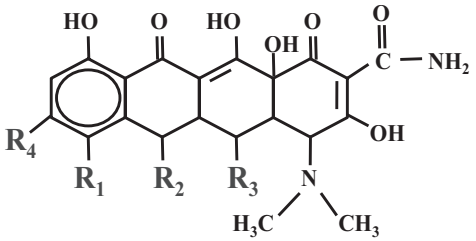
Los efectos colaterales

Los principales efectos secundarios de los aminoglucósidos son la nefrotoxicidad, por acumulación de estos antibióticos en la corteza renal y la ototoxicidad, por su acumulación en la endolinfa y la perilinfa. También se han reportado bloqueos neuromusculares, cefaleas, temblores, hipotensión así como artralgias, reacciones de hipersensibilidad, náuseas y vómitos.

LAS TETRACICLINAS

Las tetraciclinas, como su nombre lo indica, son compuestos que contienen cuatro anillos (estructura básica), se presenta en la Figura 3. Estos antibióticos se dividen en tres grupos, de acuerdo con su farmacocinética: 1. Tetraciclinas antiguas con absorción menor (tetraciclina, oxitetraciclina, clortetracicline y demeclociclina). 2. Absorción mayor que el grupo 1 (doxyiciclina y minociclina). 3. La tigeciclina, que tiene actividad contra bacterias resistentes a las otras tetraciclinas; esta tetraciclina es el derivado de la minociclina. Las tetraciclinas son antibióticos con espectro antibacteriano amplio (clortetraciclina, demeclociclina, doxiciclina) con actividad contra bacilos aeróbicos y anaeróbicos grampositivos y gramnegativos, ricketsias, coxiela, micoplasma, clamidia, legionela, algunas

micobacterias y plasmodios. Estos antibióticos son principalmente **bacteriostáticos**.



Efecto corto: clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina.	Efecto intermedio: demeclociclina.	Efecto prolongado: doxiciclina, minociclina, tigeciclina.

Figura 3. La estructura de las Tetraciclinas y la duración de su efecto.

El sitio y mecanismo de acción

El efecto bacteriostático de las tetraciclinas se debe a que inhiben la síntesis de proteínas al unirse, reversiblemente, a la subunidad 30s del ribosoma (Figura 4) donde impiden el acceso del aminoacil-RNAt siguiente, al sitio de entrada (sitio E).

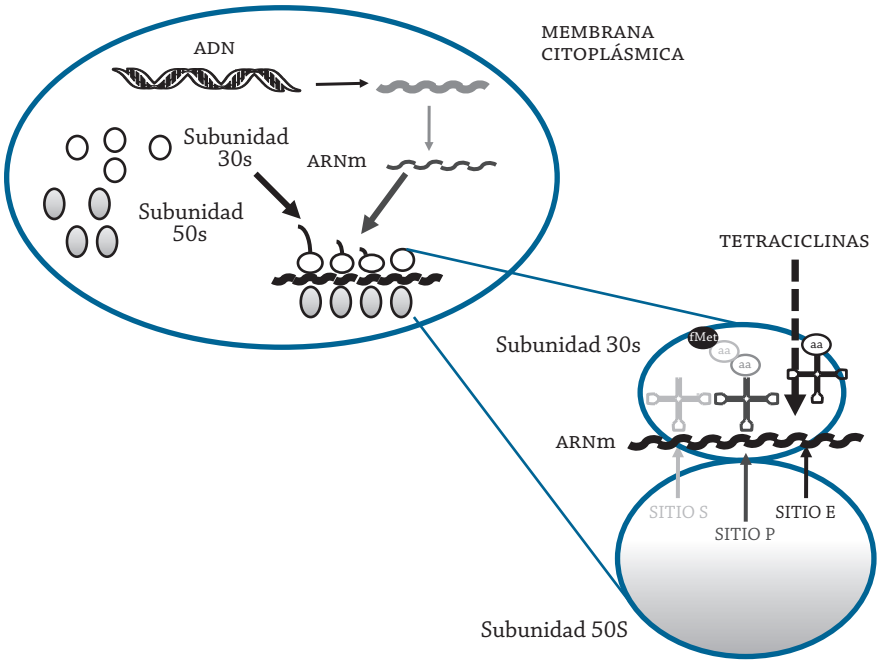


Figura 4. El sitio de acción de las tetraciclinas.

La farmacocinética

Las mayoría de las tetraciclinas se administran oralmente, excepto la tigeciclina que se administra por la vía endovenosa (Cuadro 2). La biodis-

ponibilidad de estos antibióticos varía de 30 % (clortetraciclina) a 90 % (minociclina). La unión a las proteínas plasmáticas varía de 35 % de la oxitetraciclina a 93 % de la doxiciclina. El volumen de distribución es de 1.5 l/kg de la tetraciclina hasta 128 l/kg de la oxitetraciclina. La mayoría de las tetraciclinas se biotransforman poco aunque la minociclina se metaboliza principalmente por hidroxilación mientras la tigeciclina se metaboliza principalmente por glucuronidación. La concentración máxima varía de 0.9 mg/ml de la tigeciclina a 4.8 mg/ml de la doxiciclina. El tiempo al pico de la concentración máxima varía de 1.5 h (doxiciclina) hasta 4.0 h (demeclociclina y tetraciclina). La vida media ($t_{1/2}$) varía de 9.0 h para la oxitetraciclina hasta 38 h para la tigeciclina. El aclaramiento varía de 1.0 ml/min x kg (doxiciclina) a 3.4 ml/min x kg (tigeciclina).

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Clortetraciclina	30	47	100		1,400	3.0	6	1.4
Demeclociclina	66	90	121		1,200	4.0	12	1.7
Doxiciclina	93	93	50		4,800	1.5	18	1.0
Minociclina	95	76	60	Hidroxil	3,100	3.0	16	0.3
Oxitetraciclina	58	35	128		2,000	3.0	9	1.8
Tetraciclina	77	65	1.5		2,000	4.0	10.6	1.9
Tigeciclina		76	8.6	Glucuron	910		38	3.3

Cuadro 2. Los parámetros farmacocinéticos de las tetraciclinas.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: vida media; C_L: Aclaramiento. Hidroxil: Hidroxilación.

La resistencia

Los mecanismos de resistencia a las tetraciclinas son: 1. La disminución de la permeabilidad de la bacteria al antibiótico. 2. El aumento de la salida de las tetraciclinas. 3. La disminución de la afinidad del ribosoma bacteriano al antibiótico. 4. Las enzimas bacterianas (monoxigenasas de flavina o FMOs) que inactivan a las tetraciclinas.

Los efectos secundarios

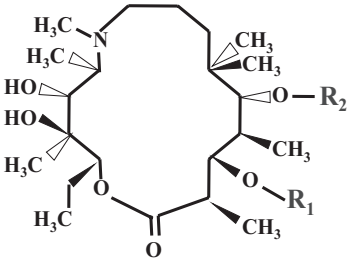
Los efectos secundarios más frecuentes son irritación gastrointestinal con dolor epigástrico, náusea, vómito y diarrea; también pueden causar nefrotoxicidad y fotosensibilidad.

La interacción con la subunidad 50s de los ribosomas

LOS MACRÓLIDOS

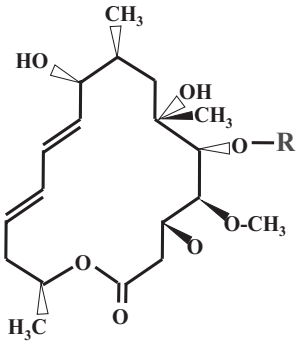
Los antibióticos macrólidos son fármacos que consisten de un anillo lactónico macrocíclico unido por un enlace glucosídico a uno (telitromicina) o dos desoxiazúcares (azitromicina y eritromicina) aminados (Figura 5). Los macrólidos son principalmente **bacteriostáticos**. Los macrólidos son antibióticos de espectro mediano que presentan actividad frente a cocos grampositivos y gramnegativos, espiroquetas, algunos protozoarios y algunas especies de rickettsia. Los macrólidos se caracterizan por su am-

plio índice terapéutico y son fármacos de primera elección en: infecciones causadas por bacterias intracelulares: neumonía por *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*, difteria, tosferina y gastroenteritis por *Campylobacter jejuni*. Los macrólidos se han usado en los pacientes alérgicos a betalactámicos.



ANILLO DE 14 CARBONOS:
certromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, fluritromicina, roxitromicina, telitromicina.

ANILLO DE 15 CARBONOS:
azitromicina.



ANILLO DE 16 CARBONOS:
espiraminicina, josamicina, midecamicina, miocamicina, roquitamicina.

Figura 5. Estructura del núcleo principal de los antibióticos macrólidos. Las Rs representan desoxiazúcares aminados de la molécula.

El sitio y mecanismo de acción

Los cuatro modos de inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por los macrólidos son: 1) Inhibición del progreso del péptido naciente durante los primeros ciclos de la traducción. 2) Estimulación de la hidrólisis del peptidil-ARNt del ribosoma. 3) Inhibición de la formación de los enlaces peptídicos. 4) Interferencia con el ensamblaje de la subunidad 50s, como se presenta en el esquema de la Figura 5. Estos efectos se producen por la interacción de los macrólidos con proteínas de la subunidad 50s (G4 o L4 y G27 o L27), muy cerca de donde se localiza la peptidiltransferasa; al mismo tiempo interacciona con nucleótidos del ácido ribonucleico del ribosoma (ARNr).

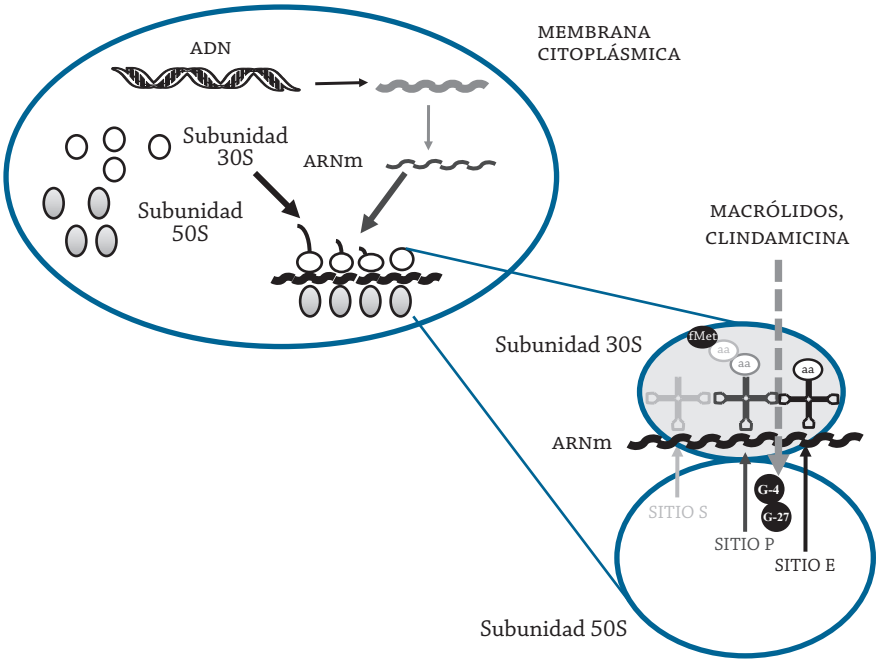


Figura 6. El sitio de acción de los macrólidos.

La farmacocinética

Los macrólidos se administran principalmente por la vía oral (Cuadro 3). La biodisponibilidad varía de 10 % de la diritromicina a 90 % de la roxitromicina. La unión a las proteínas plasmáticas varía de 10 % de la telitromicina a 80 % de la eritromicina. El volumen de distribución es de 0.4 l/kg (Roxitromicina) a 31 l/kg (azitromicina). La diritromicina y la telitromicina se biotransforman principalmente por hidrólisis mientras la claritromicina, la eritromicina y la roxitromicina se biotransforman por desmetilación. La concentración máxima varía de 0.3 µg/ml de la diritromicina a 10 µg/ml de la roxitromicina. El tiempo al pico de concentración varía de 1.0 h (miocamicina y telitromicina) a 4.0 h (diritromicina). La vida media ($t_{1/2}$) varía de 1.0 h para la miocamicina a 72 h para la azitromicina. El aclaramiento varía de 0.4 ml/min x kg para la roxitromicina a 12.3 ml/min x kg para la telitromicina.

La concentración máxima más alta (10 µg/ml) corresponde a la roxitromicina, principalmente debido a que su biodiponibilidad es la más alta (90 %), el volumen de distribución es el más bajo (0.4 l/kg), el tiempo al pico de la concentración ($T_{máx}$) es relativamente rápido (1.7 h) y su depuración (aclaramiento) también es el más bajo (0.4 ml/min), a pesar de que su enlace a las proteínas plasmáticas es el más alto (95 %).

Nombre	Biodisponi-bilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotrans-formación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Azitromicina	37	30	31.0		0.5	2.5	72.0	2.7
Claritromicina	60	70	4.0	Desmetil	2.3	2.9	5.0	7.3
Diritromicina	10	25	13.0	Hidrólisis	0.3	4.0	30.0	5.0
Eritromicina	25	80	0.8	Desmetil	0.6	3.5	2.3	9.1
Espiramicina	45	10			1.3	2.5	5.5	
Josamicina	60	15	1.5		3.8	1.5	1.5	11.5
Miocamicina	80	45	5.0		2.5	1.0	1.0	0.7
Roxitromicina	90	95	0.4	Desmetil	10.0	1.7	12.0	0.4
Telitromicina	57	10	2.9	Hidrólisis	2.1	1.0	6.1	12.3

Cuadro 3. Los parámetros farmacocinéticos de los antibióticos macrólidos. PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Desmetil: Desmetilación.

La resistencia

La resistencia a los macrólidos se genera por: 1. La impermeabilidad de la membrana externa de la pared bacteriana. 2. Modificaciones en el ARN de la subunidad 50s del ribosoma bacteriano. 3. Mutación cromosómica del lugar de unión a la unidad 50s del ribosoma bacteriano, que altera a las proteínas L4 y L22, de tal manera que se impide la unión del antibiótico a la misma. 4. El último mecanismo es la inactivación enzimática producida a través de las metiltransferasas bacterianas, que metilan nucleótidos del ARNr y disminuyen la interacción con el sitio de unión de los macrólidos; este efecto también se obtendría por mutaciones de los nucleótidos.

Los efectos colaterales

Los efectos secundarios de los macrólidos se relacionan con irritación gastrointestinal con náuseas, vómitos, diarrea y dolor epigástrico; también producen, ocasionalmente, hepatitis y ototoxicidad.

EL CLORANFENICOL

El cloranfenicol se extrae del *Streptomyces venezuelae*, es un antibiótico muy soluble en lípidos y tiene espectro antibacteriano amplio con actividad contra bacterias anaeróbicas, *Hemophilus influenzae* y salmonelas. Este antibiótico (Figura 7) es principalmente **bacteriostático**.

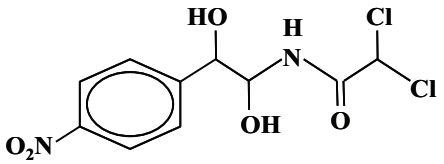


Figura 7. La estructura del cloranfenicol.

El sitio y mecanismo de acción

El cloranfenicol inhibe la síntesis de proteínas al unirse, reversiblemente, a las proteínas G4 y G27 de la subunidad 50s del ribosoma donde inhibe a la transferasa del peptidilo e interfiere con la formación del enlace peptídico de peptidil-RNAt con el aminoacil-RNAt (Figura 8).

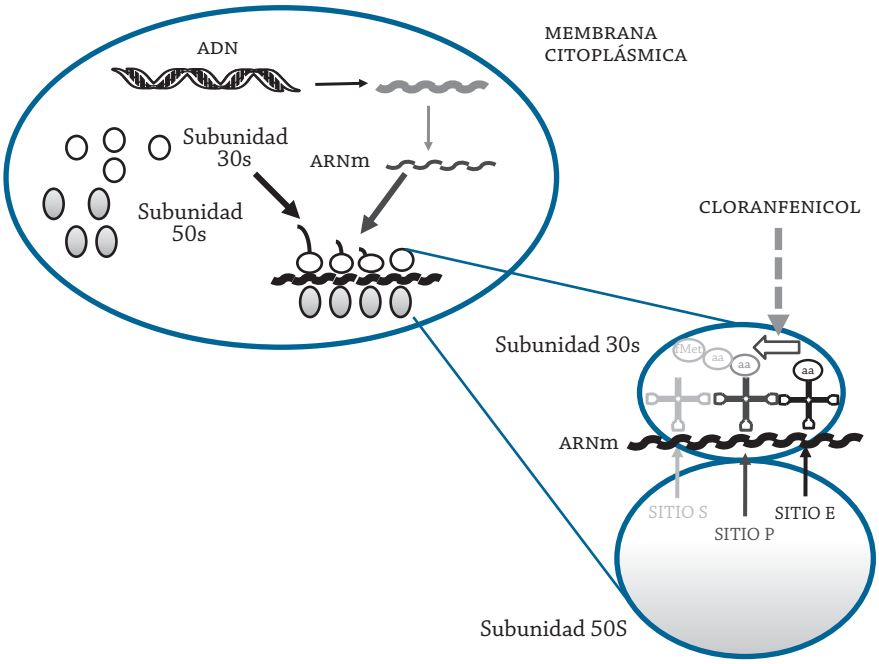


Figura 8. El sitio de acción del cloranfenicol.

La farmacocinética

El cloranfenicol se administra principalmente por la vía oral. los parámetros farmacocinéticos del cloranfenicol se ilustran en el Cuadro 4.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Cloranfenicol	83	53	0.9	Glucuron	11	1.5	2.0	3.6

Cuadro 4. Los parámetros farmacocinéticos del cloranfenicol.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Glucuron: Glucuronidación.

La resistencia

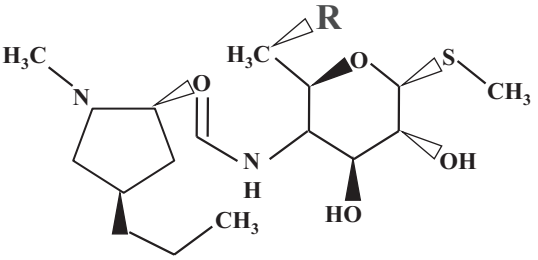
La resistencia al cloranfenicol se produce por la actividad de acetilasas, que inactivan al antibiótico, y metilasas, que modifican al ARNr de la bacteria; también intervienen mecanismos bacterianos que estimulan su salida del interior del microorganismo.

Los efectos secundarios

El efecto secundario más severo del cloranfenicol es la depresión de la médula ósea, probablemente por inhibición de la síntesis de proteínas, en la mitocondria de las células inmaduras de los elementos formes de la sangre, en los huesos; asimismo, se puede presentar el llamado síndrome del "niño gris", esencialmente en los recién nacidos, que se debe a que la transferasa de glucuronilo biotransforma a este antibiótico con menor efectividad ("inmadurez" de la enzima). También se presenta irritación gastrointestinal, fototoxicidad y nefrotoxicidad.

LAS LINCOSAMIDAS

La clindamicina es un análogo clorinado de la lincomicina (Figura 9). Las lincosamidas (clindamicina y lincosamida) son antibióticos con actividad **bacteriostática** contra bacterias grampositivas aeróbicas y algunas anaeróbicas.



LINCOMICINA: R = OH

CLINDAMICINA: R = Cl

Figura 9. La estructura química de las lincosamidas.

El sitio y mecanismo de acción

Las lincosamidas actúan uniéndose a la subunidad 50s de los ribosomas bacterianos en lugares similares a los macrólidos e inhiben a la transferasa del peptidilo (ver Figura 8).

La farmacocinética

Las lincosamidas que se administran oralmente (cuadro 5). La biodisponibilidad es de 90 % (clindamicina) y de 30 % (lincomicina). La unión a las proteínas plasmáticas de la clindamicina es de 94 % y de la lincomicina de 75 %. El volumen de distribución es igual para las dos lincosamidas (1.0 l/kg). La clindamicina se biotransforma principalmente por sulfoxidación y la lincomicina principalmente por desmetilación. La $C_{máx}$ es similar para ambas (4.0 μg/ml y 3.2 μg/ml), para la clindamicina y la lincomicina, respectivamente. El $T_{máx}$ es de 1.0 h para clindamicina y de 3.0 h para la lincomicina. La vida media es de 2.5 h (clindamicina) y de 4.5 h (lincomicina). El aclaramiento es de 4.7 para la clindamicina y de 3.7 ml/min x kg para la lincomicina.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Clindamicina	90	94	1.0	Sulfoxid	4.0	1.0	2.5	4.7
Lincomicina	30	75	1.0	Desmetil	3.2	3.0	4.5	3.7

Cuadro 5. Los parámetros farmacocinéticos de las lincosamidas.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Desmetil: Desmetilación; Sulfoxid: Sulfoxidación.

La resistencia

Los mecanismos de resistencia son similares a los macrólidos.

Los efectos colaterales

Los efectos secundarios de las lincosamidas están relacionados con irritación gastrointestinal y su efecto más frecuente es la diarrea y dolor epigástrico; también producen, ocasionalmente, colitis pseudomembranosa producida por la selección de *Clostridium difficile*.

LAS OXAZOLIDINONAS

La linezolida es una oxazolidinona sintética con actividad antibacteriana y sin relación estructural con otros antibióticos; se usa en el tratamiento de la tuberculosis como fármaco de segunda elección; también se utiliza en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias grampositivas resistentes a la meticilina y/o a la vancomicina.

La torezolida (Figura 10) es otra oxazolidinona con actividad antibacteriana contra bacterias grampositivas, algunas bacterias gramnegativas y *Chlamydia*.

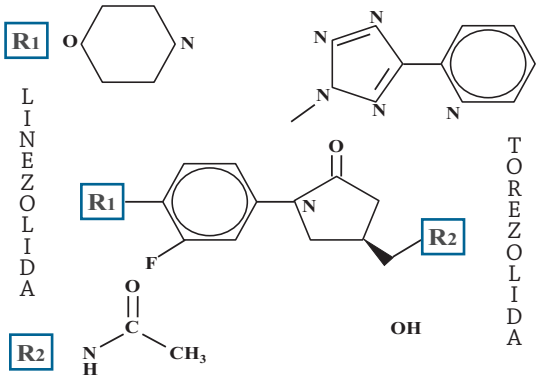


Figura 10. La estructura del núcleo de las oxazolidinonas.

El sitio y mecanismo de acción

Las oxazolidinonas también inhiben la peptidiltransferasa (Figura 11) pero impidiendo la formación del primer enlace peptídico y, por lo mismo, la formación del complejo de iniciación 70s (las subunidades 30s y 50s, el ARNm y el ARNt) en los ribosomas de la bacteria.

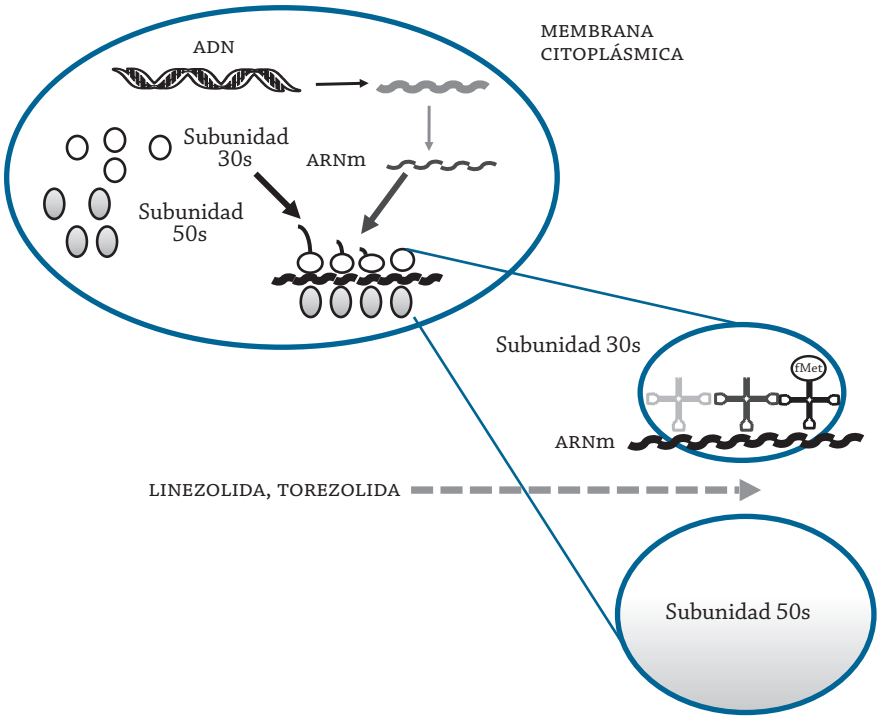


Figura 11. El sitio de acción de las oxazolidinonas.

La farmacocinética

Las oxazolidinonas se administran oralmente (Cuadro 6). La biodisponibilidad y la unión a las proteínas plasmáticas de la linezolida es de 100 % y 35 %, respectivamente. El volumen de distribución es de 0.6 l/kg (linezolida) y de 1.0 l/kg (torezolida). La linezolida se biotransforma por hidroxilación. La $C_{máx}$ es de 21 mg/ml de la linezolida y de 3.7 mg/ml de la torezolida. El $T_{máx}$ es de 1.0 h para la linezolida y de 2.0 h para la torezolida. La vida media es de 5.0 h (linezolida) y de 6.0 h (torezolida). El aclaramiento es de 1.1 ml/min x kg para la linezolida y de 2.0 ml/min x kg para la torezolida.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Linezolida	100	35	0.6	Hidroxil	21.0	1.0	5.0	1.1
Torezolida			1.0	Hidroxil	3.7	2.0	6.0	2.0

Cuadro 6. La parámetros farmacocinéticos de las oxazolidinonas.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Hidroxil: Hidroxilación.

La resistencia

La resistencia a las oxazolidinonas se presenta por mutaciones en las proteínas L3 (más frecuente) y L4 la subunidad 50s ribosómica así como de la metiltransferasa del ARNr. Estos antibióticos no presentan resistencia cruzada con los otros fármacos que se utilizan en el tratamiento de la tuberculosis.

Los efectos colaterales

El efecto secundario más serio de las oxazolidinonas es la depresión general de la médula ósea: anemia, trombocitopenia y leucopenia; este efecto podría explicarse por la interacción de estos antibióticos con los ribosomas 70s de las mitocondrias (mitoribosomas) de los precursores de las células sanguíneas que se producen en huesos de los pacientes, como un efecto relacionado a su mecanismo de acción antibacteriano. En forma diferente, la torezolida presenta como efectos secundarios más importantes la cefalea, la diarrea, la náusea y el vómito.

Referencias

Agwuh, K.M. y MacGowan, A. (2006). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the Tetracyclines including Glycylcyclines. *J Antimicrob Chemother*, 58: 256-265.

Aires, J.R. y Nikaido, H. (2005). Aminoglycosides are captured from both periplasm and cytoplasm by the AcrD multidrug efflux transporter of *Escherichia coli*. *J Bacteriol*, 187: 1923-1929.

Aleksandrov, A. y Simonson, T. (2008). Molecular dynamics simulations of the 30s Ribosomal subunit reveal a preferred Tetracycline binding site. *J Am Chem Soc*, 130(4): 1114-1115.

Baeyens, J.M. y del Pozo, E. (2009). Cap. 48. Antibióticos Aminoglucósidos, Tetraciclinas y Cloranfenicol. En Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. (Eds.), *Velázquez-Farmacología Básica y Clínica*. (18ª ed.). México: Editorial Médica Panamericana. Pp. 825-839.

Benedetti, M., Whomsley, R. y Baltes, E. (2005). Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the Paediatric and Adult populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 1: 447-471.

Brooks, G.F., Carroll, K.C., Butel, J.S., Mrse, S.A., Mietzner TA (2010). *Jawetz, Melnik & Adelberg's Medical Microbiology*. Nueva York: McGraw-Hill-Lange.

Brunton, L.L., Parker, K., Blumenthal, D. y Buxton, I. (2008). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacological Therapeutics* (764-785). Nueva York: McGraw-Hill Co.

Chambers, H.F. (2003). Cap. 47. Inhibidores de la Síntesis de Proteínas y otros Antibacterianos. En Hardman, J.G. y Limbird, L.E. (Eds.), *Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (10ª ed.), Vol. II. México: McGraw-Hill Co. Pp. 1257-1288.

Chen, M., LeDuc, B., Kerr, S., Howe, D. y Williams, D.A. (2010). Identification of Human UGT2B7 as the major isoform involved in the *O*-Glucuronidation of Chloramphenicol. *Drug Metab Dispos*, 38(3):368-375.

Clark, M.A., Finkel, R., Rey, J.A. y Whalen, K. (2012). Unit VII. 32. Protein Synthesis Inhibitors. En *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. (5ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins. Pp. 395-408.

Dean, C.R., Visalli, M.A., Projan, S.J., Sum, P.E. y Bradford, P.A. (2003). Efflux-mediated resistance to Tigecylcine (GAR-936) in *Pseudomonas Aeruginosa* PAO1. *Antimicrob Agents Chemother*, 47: 972-978.

Devasahayam, G., Scheld, W.M. y Hoffman, P.S. (2010). Newer Antibacterial Drugs for a New Century. *Expert Opin Investig Drugs* 19(2): 215-234.

Freed, E.F., Bleichert, F., Dutca, L.M. y Baserga, S.J. (2010). When ribosomes go bad: Diseases of Ribosome biogenesis. *Mol Biosyst*, 6: 481-493.

Fong, D.H. y Berghuis, A.M. (2009). Structural basis of APH(3')-IIIa-mediated resistance to N1-substituted Aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*, 53: 3049-3055.

Fritsche, T.R., Castanheira, M., Miller, G.H., Jones, R.N. y Armstrong, E.S. (2008). Detection of Methyltransferases conferring high-level resistance to Aminoglycosides in *Enterobacteriaceae* from Europe, North America, and Latin America. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(5): 1843-1845.

Ghisalberti, D., Masi, M., Pages, J.M. y Chevalier, J. (2005). Chloramphenicol and expression of multidrug efflux pump in Enterobacter aerogenes. *Biochem Biophys Res Commun*, 328: 1113-1118.

Green, K.D., Chen, W. y Garneau-Tsodikova, S. (2011). Effects of Altering Aminoglycoside Structures on Bacterial Resistance Enzyme Activities. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7): 3207-3213.

Haque, M.E., Grasso, D., Miller, C., Spremulli, L.L. y Saada, A. (2008). The effect of mutated Mitochondrial Ribosomal Proteins S16 and S22 on the assembly of the Small and Large Ribosomal subunits in Human Mitocondria. *Mitochondrion* 8(3): 254-261.

Im, W.B., Choi, S.H., Park, J.Y., Choi, S.H., Finn, J. y Yoon, S.H. (2011). Discovery of Torezolid as a novel 5-hydroxymethyl-oxazolidinone antibacterial agent. *Eur J Med Chem*, 46(4): 1027-1039.

Jiang, L-J., Wang, M. y Or, Y.S. (2009). Pharmacokinetics of EDP-420 after ascending single oral doses in healthy adult Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(5): 1786-1792.

Katz, K.A. y Klausner, J.D. (2008). Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis*, 21: 83-91.

Kaul, M., Barbieri, C.M., Srinivasan, A.R. y Pilch, D.S. (2007). Molecular determinants of Antibiotic recognition and Resistance by Aminoglycoside Phosphotransferase (3′)-IIIa: A calorimetric and mutational analysis. *J Mol Biol*, 369(1): 142-156.

Kallia-Raftopoulos, S., Kalpaxis, D.L. y Coutsogeorgopoulos, C. (1994). New aspects of the kinetics of inhibition by Lincomycin of peptide bond formation. *Mol Pharmacol*, 46: 1009-1014.

Keel, R.A., Schaeftlein, A., Kloft, C., Pope, J.S., Knauft, R.F., Muhlebach, M., Nicolau, D.P. y Kuti, J.L. (2011). Pharmacokinetics of intravenous and Oral Linezolid in Adults with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7): 3393-3398.

Kehrenberg, C., Schwarz, S., Jacobsen, L., Hansen, L.H. y Vester, B. (2005). A new mechanism for Chloramphenicol, Florfenicol and Clindamycin Resistance: Methylation of 23 S ribosomal RNA at A2503. *Mol Microbiol*, 57: 1064-1073.

Kehrenberg, C. y Schwarz, S. (2006). Distribution of Florfenicol Resistance Genes *fexA* and *cfr* among Chloramphenicol-Resistant *Staphylococcus* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 50(4): 1156-1163.

Kohanski, M.A., Dwyer, D.J., Wierzbowski, J., Cottarel, G. y Collins, J.J. (2008). Mistranslation of membrane proteins and two-component system activation trigger Aminoglycoside-mediated oxidative stress and cell death. *Cell* 135(4): 679-690.

Llano-Sotelo, B., Dunkle, J., Klepacki, D., Zhang, W., Fernandes, P., Cate, J.H.D. y Mankin, A.S. (2010). Binding and action of CEM-101, a new Fluoroketolide antibiotic that Inhibits Protein Synthesis. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(12): 4961-4970.

Li, H-C., Cheng, Y-W., Liao, P-L., Yang, Y-T. y Kang, J-J. (2010). Chloramphenicol causes Mitochondrial Stress, decreases ATP Biosynthesis, induces Matrix Metalloproteinase-13 Expression, and Solid-Tumor Cell Invasion. *Toxicol Sci*, 116(1): 140-150.

Locke, J.B., Hilgers, M. y Shaw, K.J. (2009). Novel Ribosomal Mutations in *Staphylococcus aureus* strains identified through selection with the Oxazolidinones Linezolid and Torezolid (TR-700). *Antimicrob Agents Chemother*, 53(12): 5265-5274.

Lovmar M, Nilsson K, Lukk E, Vimberg V, Tenson T, Ehrenberg M (2009). Erythromycin resistance by L4/L22 mutations and resistance masking by drug efflux pump deficiency. *EMBO J*, 28:736-744.

Marra, C.M., Colina, A.P., Godornes, C., Tantalo, L.C., Puray, M., Centurion-Lara, A. y Lukehart, S.A. (2006). Antibiotic selection may contribute to increases in Macrolide-resistant *Treponema pallidum*. *J Infect Dis*, 194: 1771-1773.

McGee, B., Dietze, R., Hadad, D.J., Pereira Dutra Molino, L., Noia Maciel, E.L., Boom, W.H., Palaci, M., Johnson, J.L. y Peloquin, C.A. (2009). Population Pharmacokinetics of Linezolid in Adults with Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(9): 3981-3984.

Miyagi, S.J. y Collier, A.C. (2007). Pediatric Development of Glucuronidation: The Ontogeny of Hepatic UGT1A4. *Drug Metab Dispos*, 35(9): 1587-1592.

Muto, C., Liu, P., Chiba, K. y Suwa, T. (2011). Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of Azithromycin extended release in Japanese patients with common respiratory tract infectious disease. *J Antimicrob Chemother*, 66:165-174.

Olesky, M., Hobbs, M. y Nicholas, R.A. (2002). Identification and analysis of amino acid mutations in porin IB that mediate intermediate-level resistance to penicillin and tetracycline in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 46: 2811-2820.

Pavlov, M.Y., Sanyal, S. y Ehrenberg, M. (2011). *Ribosomes: Structure, Function, and Dynamics.* New York, Wein: Springer. Pp. 129-141.

Poehlsgaard, J., Pfister, P., Bottger, E.C. y Douthwaite, S. (2005). Molecular mechanisms by which rRNA mutations confer resistance to Clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 49: 1553-1555.

Pommerville, J.C. (2010). Parte 5. Cap. 24. Antimicrobial Drugs. En Sunbury, M.A. *Alcamos's Fundamentals of Microbiology*. Jones & Bartlett Publ. Pp. 767-788.

Prokocimer, P., Bien, P., Surber, J., Mehra, P., DeAnda, C., Bulitta, J.B. y Corey, G.R. (2011). Phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging study evaluating the safety, tolerability, population Pharmacokinetics, and efficacy of oral Torezolid Phosphate in Patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(2): 583-592.

Ramirez, M.S. y Tolmasky, M.E. (2010). Aminoglycoside Modifying Enzymes. *Drug Resist Updates* 13: 151-171.

Roberts MC (2005). Update on acquired Tetracycline resistance genes. *FEMS Microbiol Lett*, 245:195-203.

Roberts, M.C. (2008). Update on Macrolide-Lincosamide-Streptogramin, Ketolides, and Oxazolidinone resistance genes. *FEMS Microbiol Lett*, 282: 147-159.

Rubino, C.M., Forrest, A., Bhavnani, S.M., Dukart, G., Cooper, A., Korth-Bradley, J. y Ambrose, P.G. (2010). Tigecycline Population Pharmacokinetics in Patients with community or hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(12): 5180-5186.

Ryan, K., Ray, C.G., Ahmed, N. y Drew, W.L. (2010). *Sherris Medical Microbiology* (5ª Ed.). Nueva York: McGraw-Hill Med.

Sádaba, B. y Azanza, J.R. (2009). Cap. 49. Antibióticos Macrólidos y otros Antibióticos. En Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. (Eds.), *Velázquez-Farmacología Básica y Clínica* (18ª Ed.). México: Editorial Médica Panamericana. Pp. 841-856.

Shi, M., Houston, D.R. y Berghuis, A.M. (2011). Crystal structures of antibiotic-bound complexes of Aminoglycoside 2''-Phosphotransferase IVa highlight the diversity in substrate binding modes among Aminoglycoside Kinases. *Biochemistry* 50: 6237-6244.

Shittu, S.O., Okon, K., Adesida, S., Oyedara, O., Witte, W., Strommenger, B., Layer, F. y Nübel, U. (2011). Antibiotic resistance and molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* in Nigeria. *BMC Microbiol*, 11: 92.

Schwarz, S., Kehrenberg ,C., Doublet, B. y Cloeckaert, A. (2004). Molecular basis of bacterial resistance to Chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiol Rev*, 28: 519-542.

Tsuji BT, Kaatz GW, Rybak MJ (2005). Linezolid and other Oxazolidinones. En Yu, V.L., Edwards, G., McKinnon, P.S., Peloquin, C. y Morse, G.D. (Eds.), *Antimicrobial Chemotherapy and Vaccines. Antimicrobial Agents*. (2ª Ed. Vol. II.). Pittsburgh, PA: Esun Technologies. Pp. 223-242.

Starosta, A.L., Karpenko, V.V., Shishkina, A.V., Mikolajka, A., Sumbatyan, N.V., Schluenzen, F., Korshunova, G.A., Bogdanov, A.A. y Wilson, D.N. (2010). Interplay between the ribosomal tunnel, nascent chain, and Macrolides influences drug inhibition. *Chem Biol*, 17: 504-514.

Tran, T. y Disney, M.D. (2010). Two-dimensional combinatorial screening of a Bacterial rRNA A-Site-like motif library: Defining privileged asymmetric internal loops that bind Aminoglycosides. *Biochemistry* 49(9): 1833-1842.

Wynalda, M.A., Hutzler, J.M., Koets, M.D., Podoll, T. y Wienkers, L.C. (2003). *In vitro* metabolism of Clindamycin in Human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Dispos*, 31(7): 878-887.

Yang, W., Moore, I.F., Koteva, K.P., Bareich, D.C., Hughes, D.W. y Wright, G.D. (2004). TetX is a flavin-dependent monooxygenase conferring resistance to Tetracycline antibiotics. *J Biol Chem*, 279(50): 52346-52352.

Zuckerman, J.M., Qamar, F. y Bono, B.R. (2011). Review of Macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and Glycylcyclines (tigecycline). *Med Clin North Am*, 95(4): 761-791.

LAS QUINOLONAS

5

Dr. Eduardo de la Cerda González
Departamento de Fisiología y Farmacología-CCB

Las quinolonas son compuestos sintéticos con espectro amplio de actividad antimicrobiana y están constituidos por dos tipos de núcleos en su estructura: quinolónico y naftirodónico (Figura 1). Estos antibióticos se dividen en cuatro grupos; los dos primeros grupos, representados por la ciprofloxacin, la norfloxacina y la ofloxacina tienen poca actividad contra las bacterias anaeróbicas obligatorias; el tercer grupo, representado por la levofloxacina (isómero de la ofloxacina) tiene espectro antimicrobiano similar a las anteriores pero su actividad es mayor; el cuarto grupo, representado por la gatifloxacina, la gemifloxacina, la moxifloxacina y la trovafloxacin, tiene mayor actividad contra bacterias anaeróbicas obligatorias.

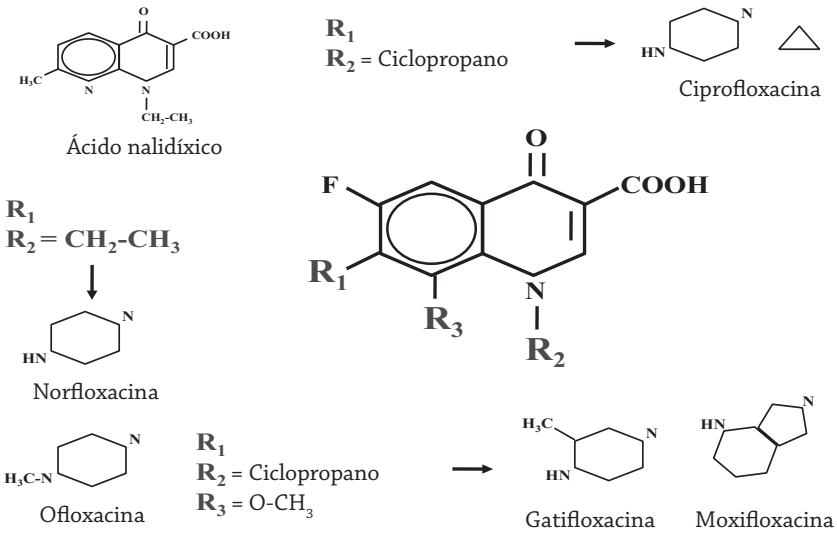


Figura 1. La estructura de las quinolonas.

El sitio y mecanismo de acción

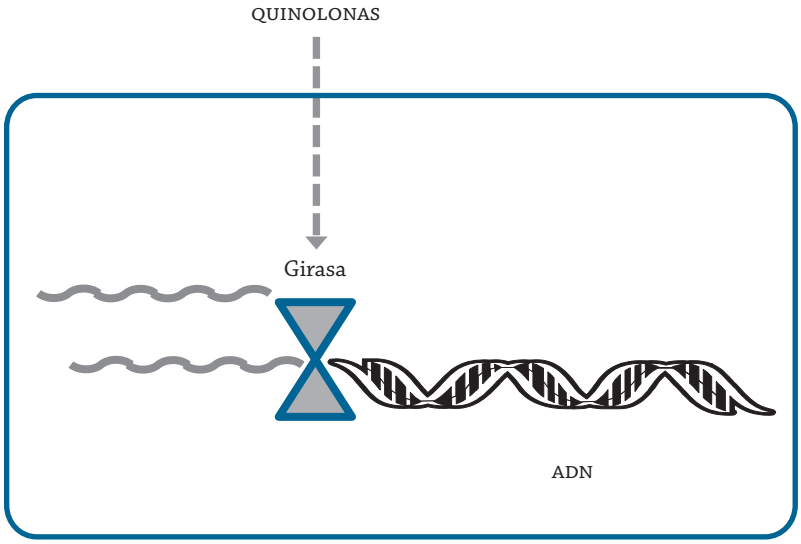


Figura 2. El sitio del efecto de las quinolonas.

Las quinolonas inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos de la bacteria al interactuar con dos topoisomerasas de ADN: la girasa, principalmente en bacterias gramnegativas (Figura 2), y la topoisomerasa IV, principalmente en bacterias grampositivas; debido a estos efectos, las quinolonas inhiben la duplicación de las bacterias.

La farmacocinética

La mayoría de las quinolonas se administran por la vía oral (Cuadro 16) aunque la trovafloxacina también se administra intravenosamente. La biodisponibilidad de estos antibióticos varía de 40 % (norfloxacina) a 99 % (levofloxacina). La unión a las proteínas plasmáticas varía de 13 % de la norfloxacina a 95 % del ácido nalidíxico. El volumen de distribución es de 0.2 l/kg para la antofloxacina y la ciprofloxacina a 5.5 l/kg de la gemifloxacina. Las quinolonas se biotransforman principalmente por hidroxilación (ácido nalidíxico), por sulfatación (antofloxacina, ciprofloxacina y moxifloxacina) y por glucuronidación (ofloxacina y trovafloxacina).

La concentración máxima varía de 1.3 mg/ml de la gemifloxacina a 5.1 mg/ml de la nemonoxacina. El tiempo al pico de concentración varía de 0.5 h (ofloxacina) a 2.8 h (grepafloxacina). La vida media ($t_{1/2}$) varía de 1.0 h para el ácido nalidíxico a 23 h para la esparfloxacina. El aclaramiento varía de 1.3 ml/min x kg (trovafloxacina) a 35 ml/min x kg (grepafloxacina).

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Ácido nalidíxico	80	95	0.35	Hidroxil	4.0		1.0	
Antofloxacina	60	40	0.2	Sulfat	4.5	1.2	21.0	7.6
Ciprofloxacina	60	40	0.2	Sulfat	2.5	0.6	3.0	7.6
Esparfloxacina	90	43	3.6				23.0	
Gatifloxacina	96	20	1.5		3.4	1.0	7.0	2.7
Gemifloxacina		60	5.5		1.3	1.0	9.0	2.1
Grepafloxacina			4.4		2.0	2.8	12.0	35.0
Levofloxacina	99	31	1.4		4.5	1.6	7.0	23.0
Moxifloxacina	86	40	2.0	Sulfat	2.5	2.0	15.0	2.3
Nemonoxacina		16			5.1	1.0	18.0	3.5
Norfloxacina	40	13	1.8				4.0	
Ofloxacina	97	25	1.8	Glucurón	1.9	0.5	6.0	3.5
Perfloxacina	95	25	1.6				11.0	
Trovafloxacina			1.8	Glucurón	2.1	1.0	10.3	1.3

Cuadro 1. La farmacocinética de las quinolonas.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Hidroxil: Hidroxilación. Sulfat: Sulfatación; Glucurón: Glucuronidación.

La resistencia

Los principales mecanismos de resistencia a las quinolonas son mutaciones en la girasa y en la topoisomerasa IV; también se han descrito mutaciones en las membranas de la bacteria que disminuyen la permeabilidad y/o aumentan la salida de estos antibióticos.

Los efectos colaterales

Uno de los efectos colaterales más severos de las quinolonas es la hepato y la nefrotoxicidad; también producen prolongación de la repolarización cardiaca (alargamiento del segmento QT del electrocardiograma) y fototoxicidad.

Referencias

Brunton, L.L., Parker, K., Blumenthal, D. y Buxton, I. (2008). Co. 43. Sulfonamides, Trimethoprim, Sulfamethoxazol, Quinolones, and Agents for Urinary Tract Infections. En *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacological Therapeutics*. New York: McGraw-Hill. Pp 718-729.

Cavaco, L.M., Hasman, H., Xia, S. y Aarestrup, F.M. (2009). *qnrD*, a novel gene conferring transferable Quinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Kentucky and *Bovis morbificans* strains of human origin. *Antimicrob Agents Chemother*, 53: 603-608.

Chenia, H.Y., Pillay, B. y Pillay, D. (2006). Analysis of the mechanisms of Fluoroquinolone resistance in urinary tract Pathogens. *J Antimicrob Chemother*, 58: 1274-1278.

Chevalier, J., Malléa, M. y Pagès, J-M. (2000). Comparative aspects of the diffusion of norfloxacin, cefepime and spermine through the F porin channel of *Enterobacter cloacae*. *Biochem J*, 348: 223-227.

Clark, M.A., Finkel, R., Rey, J.A., Harvey, R.A. y Whalen, K. (2012). Unit VII. 33. Quinolones, Folic Acid Anatgonists, and Urinary Tract Antiseptics. *En Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. (5ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins. Pp. 409-420.

Cook, A.M., Martin, C., Adams, V.R. y Morehead, R.S. (2011). Pharmacokinetics of intravenous Levofloxacin administered at 750 milligrams in obese adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7): 3240-3243.

Drlica, K., Malik, M., Kerns, R.J. y Zhao, X. (2008). Quinolone-mediated Bacterial death. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(2): 385-392.

Drlica, K., Hiasa, H., Kerns, R., Malik, M., Mustaev, A. y Zhao, X.L. (2009). Quinolones: Action and Resistance updated. *Curr Top Med Chem*, 9: 981-998.

Heeb, S., Fletcher, M.P., Chhabra, S.R., Diggle, S.P., Williams, P. y Cámara, M. (2011). Quinolones: From Antibiotics to Autoinducers. *FEMS Microbiol Rev*, 35: 247–274.

Li, X.Z., Livermore, D.M. y Nikaido, H. (1994). Role of efflux pump(s) in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance to Tetracycline, Chloramphenicol, and Norfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*, 38: 1732-174.

Lorenzo, P. y Alexander, A. (2009). Cap. 50. Sulfonamidas y Trimetoprima. Quinolonas. En Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. (Eds.), *Velázquez-Farmacología Básica y Clínica*. (18ª Ed.). México: Editorial Médica Panamericana. Pp. 857-872.

Petri, W.A. (2003). Cap. 44. Sulfonamidas, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Quinololas y Fármacos contra Infecciones de las Vías Urinarias. En Hardman, J.G. y Limbird, L.E. (Eds.), *Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (10ª Ed., Vol. II). México: McGraw-Hill Co. Pp 1118-1206.

Robles, M. y Andrade, R.J. (2008). Hepatotoxicidad por Antibióticos: Actualización en 2008. *Rev Esp Quimioter*, 21(4): 224-233.

Schaumann, R. y Rodloff, A.C. (2007). Activities of Quinolones against obligately anaerobic Bacteria. *Anti-Infective Agents Med Chem*, 6: 49-56.

Schmid, D.A., Depta, J.P. y Pichler, W.J. (2006). T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 36: 56-69.

Sissi, C. y Palumbo, M. (2010). In front of and behind the replication fork: Bacterial type IIA topoisomerases. *Cell Mol Life Sci*, 67: 2001-2024.

Thwaites, G.E., Bhavnani, S.M., Hong Chau, T.T., Hammel, J.P., Török, M., Van Wart, S.A., Mai, P.P., Reynolds, D.K., Caws, M., Dung, N.T., Hien, T.T., Kulawy, R., Farrar, J. y Ambrose, P.G. (2011). Randomized Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of Fluoroquinolones for Tuberculous Meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7): 3244-3253.

LOS INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DEL ÁCIDO FÓLICO

6

Dr. Fernando Jaramillo Juárez
Departamento de Fisiología y Farmacología-CCB

Los cofactores conocidos como tetrahidrofolatos son esenciales para la biosíntesis de: a) nucleótidos (purinas y timidina), que se necesitan para la biosíntesis de ADN, b) aminoácidos (la glicina y la metionina y en el metabolismo del ácido glutámico, la histidina y la serina, y c) la metionina para iniciar la biosíntesis de las proteínas; la mayoría de las bacterias no tienen la capacidad de absorber el ácido fólico, por lo que tienen que sintetizarlo a partir del ácido p-Aminobenzoico (APAB o PABA) y de la pteridina. En forma diferente, los seres humanos no tenemos la capacidad de sintetizar el ácido fólico pero podemos absorberlo como compuesto preformado o presintetizado, a partir de las vitaminas de la dieta.

Los inhibidores de la sintasa del dihidropteroato

LAS SULFONAMIDAS

Las sulfonamidas son antibióticos sintéticos y se clasifican en relación con su velocidad de absorción y de eliminación en cuatro clases: 1) de absorción y eliminación rápidas (sulfadiacina y sulfisoxazol). 2) De absorción rápida y eliminación lenta (sulfadoxina). 3) De absorción prácticamente nula (sulfazalacina). 4) De uso tópico (sulfacetamida y mafenida). Estos antibióticos son principalmente **bacteriostáticos** y algunas de sus fórmulas se presentan en la figura 1.

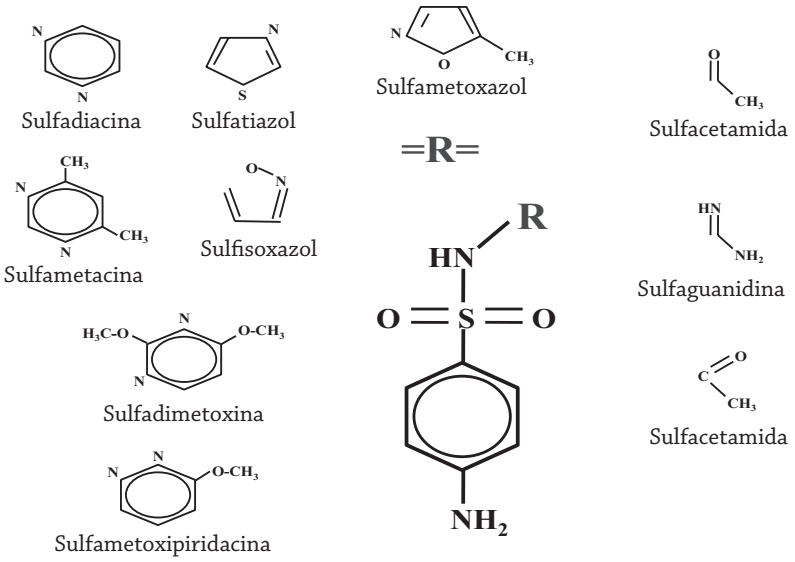


Figura 1. El núcleo básico y la estructura de algunas sulfonamidas.

El sitio y mecanismo de acción

Las sulfonamidas son análogos estructurales del ácido p-Aminobenzoico (APAB o PABA) por lo que antagonizan competitivamente al APAB e inhiben a la sintetasa del ácido pteroilglutámico (Figura 2); este efecto impide la síntesis del ácido fólico, lo que disminuye su concentración en la bacteria, con la consecuente disminución de la síntesis de los nucleótidos y aminoácidos esenciales para el crecimiento y la reproducción bacteriana.

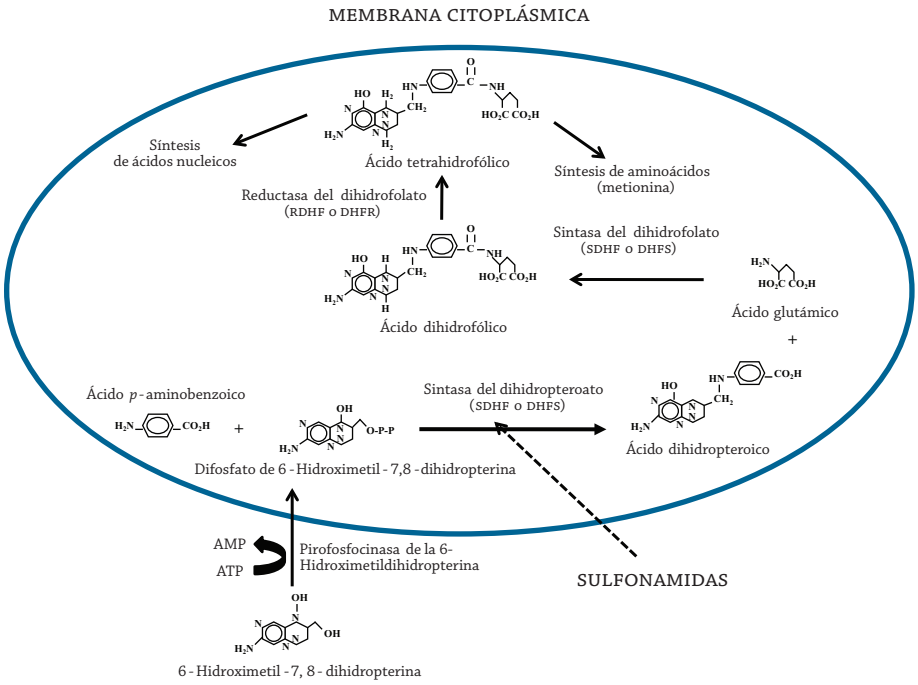


Figura 2. El sitio del efecto de las sulfonamidas.

La farmacocinética

Las sulfonamidas que se administran por la vía oral (Cuadro 1) tienen las siguientes características farmacocinéticas: la biodisponibilidad varía de 7 % (sulfazalacina) a 100 % (sulfametoxazol). La unión a las proteínas plasmáticas varía de 53 % del sulfametoxazol a 100 % de la sulfazalacina. El volumen de distribución es de 0.11 l/kg para la sulfazalacina a 0.26 l/kg del Sulfametoxazol. Estos antibióticos se biotransforman principalmente por N-Acetilación aunque la sulfazalacina se biotransforma principalmente por azoreducción. La concentración máxima, en sangre, varía de 23 µg/ml de la sulfazalacina a 136 µg/ml del sulfisoxazol. El tiempo al pico de concentración varía de 1.7 h (sulfisoxazol) a 6.0 h (sulfazalacina). La vida media ($t_{1/2}$) varía de 3.0 h para el sulfisoxazol a 10 h para el sulfametoxazol. El aclaramiento varía de 0.24 ml/min x kg (sulfazalacina) a 0.33 ml/min x kg (sulfisoxazol).

Nombre	Vía	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Sulfadiacina	oral	44	55		N-Acetilac	50	4.5		
Sulfametoxazol	oral	100	53	0.26	N-Acetilac	37	4.0	10.0	0.31
Sulfazalacina	oral	7	100	0.11	Azoreduc	23	6.0	7.6	0.24
Sulfisoxazol	oral	96	91	0.15	N-Acetilac	136	1.7	3.0	0.33

Cuadro 1. La farmacocinética de las sulfonamidas.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. N-Acetilac: N-Acetilación, Azoreduc: Azorreducción.

La resistencia

La resistencia a las sulfonamidas es generalmente irreversible y se presenta principalmente por tres mecanismos: 1) Mutaciones de la sintetasa del ácido pteroilglutámico, que disminuye su afinidad por estos antibióticos. 2) Mutaciones que aumentan la producción del APAB y contrarrestan la inhibición de las sulfonamidas. 3) Aumento de la capacidad de la bacteria para metabolizar a las sulfonamidas.

Los efectos colaterales

Las reacciones secundarias más severas de las sulfonamidas son principalmente debidas a reacciones de hipersensibilidad: reacciones anafilácticas inmediatas y mediadas por inmunoglobulina E así como reacciones dermatológicas floridas (síndrome de Stevens-Johnson). Las reacciones alérgicas más comunes son fiebre o erupción maculopapular que se presenta de 7 a 14 días posteriores a la administración de las sulfonamidas. También se pueden presentar alteraciones de la médula ósea (granulocitopenia y trombocitopenia), bilirrubinemia y nefrotoxicidad.

Las interacciones: Es importante mencionar que las sulfonamidas pueden potenciar los efectos de las sulfonilureas, que se utilizan en el tratamiento de la diabetes, así como algunos diuréticos como las tiacidas, y la furosemida y la bumetanida; este efecto se debe esencialmente al parecido de su estructura química.

Los inhibidores de la reductasa del dihidrofolato

EL TRIMETOPRIM

El trimetoprim es un antibiótico sintético de la familia de las diaminopirimidinas y el iclaprim es un análogo del trimetoprim, como se observa en la Figura 3.

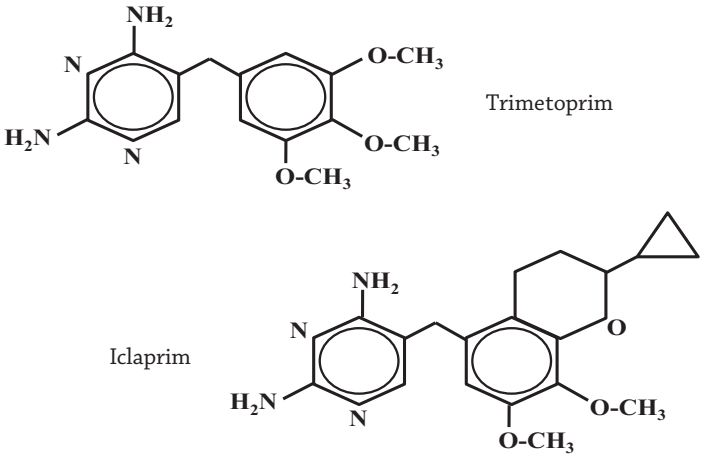


Figura 3. La estructura del trimetoprim y del iclaprim.

El sitio y mecanismo de acción

El trimetoprim y el iclaprim ejercen su actividad antibacteriana por inhibición competitiva de la reductasa del dihidrofolato (Figura 4), lo que disminuye las concentraciones intracelulares de los folatos y, por lo tanto, disminuye el crecimiento y la multiplicación de las bacterias; sin embargo, el iclaprim presenta mayor afinidad por esta enzima, lo que lo hace más potente y, también, puede ser útil contra bacterias resistentes al trimetoprim.

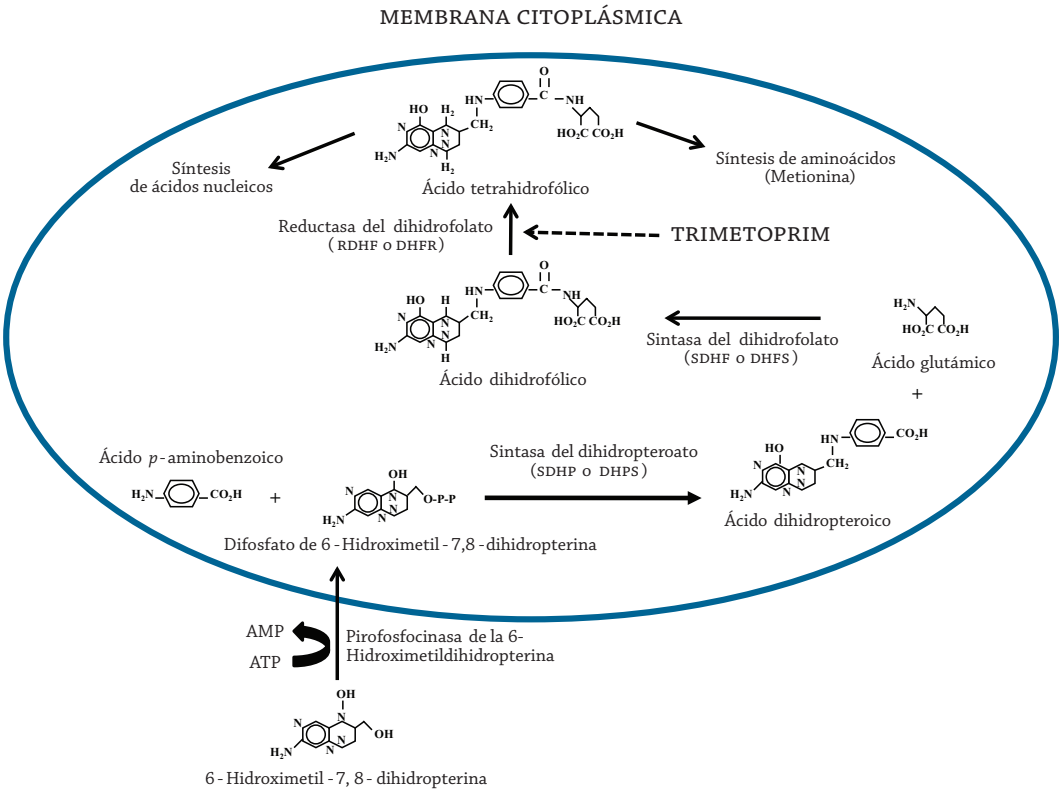


Figura 4. El sitio del efecto del trimetoprim y del iclaprim.

La farmacocinética

Los únicos parámetros farmacocinéticos de estos antibióticos que podemos comparar son (Cuadro 2): La biodisponibilidad (>63 *versus* 40 %), la concentración máxima (1.2 *versus* 0.5 µg/ml), el tiempo al pico (2.0 *versus* 1.5 h) y la vida media (10 *versus* 3.0 h) son mayores para el trimetoprim que para el iclaprim; solamente el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas (93 *versus* 37 %) es mayor para el iclaprim que para el trimetoprim. El trimetoprim se metaboliza por desmetilación.

Nombre	Vía	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Iclaprim	oral	40	93			0.5	1.5	3.0	
Trimetoprim	oral	>63	37	1.6	Desmetil	1.2	2.0	10	1.9

Cuadro 2. La farmacocinética del trimetoprim y del iclaprim.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Desmetil: Desmetilación.

La resistencia

Los mecanismos de resistencia a estos antibióticos son de dos tipos: mutaciones cromosómicas del gen de la reductasa del dihidrofolato y el aumento de la síntesis de las variantes de reductasa del dihidrofolato que son resistentes al trimetoprim y al iclaprim.

Los efectos colaterales

El principal efecto secundario del trimetoprim y del iclaprim es la anemia megaloblástica.

La combinación del trimetoprim con el sulfametoxazol

Esta combinación posee efecto antibacteriano sinérgico porque cada uno de estos fármacos actúa en la secuencia de reacciones enzimáticas de la misma vía metabólica: El sulfametoxasol inhibe la sintasa del ácido pteroilglutámico mientras que el trimetoprim inhibe la reductasa del ácido dihidrofólico; estos efectos disminuyen con mayor intensidad la concentración intracelular del ácido tetrahidrofólico, que cualquiera de los dos por separado, especialmente de los patógenos gramnegativos; además, esta combinación es útil contra bacterias resistentes a otros antibióticos así como infecciones a causadas por estafilococos multirresistentes a la meticilina (SAMR o MRSA).

Referencias

Beer, J., Wagner, C.C. y Zeitlinger, M. (2009). Protein Binding of Antimicrobials: Methods for quantification and for investigation of its impact on Bacterial Killing. *AAPS J*, 11(1): 1-12.

Brunton LL, Parker K, Blumenthal D, Buxton I (2008). Co. 43. Sulfonamides, Trimethoprim, Sulfamethoxazol, Quinolones, and Agents for Urinary Tract Infections. En *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacological Therapeutics*. Nueva York: McGraw-Hill. Pp 718-729.

Clark, M.A., Finkel, R., Rey, J.A., Harvey, R.A. y Whalen, K. (2012). Unit VII. 33. Quinolones, Folic Acid Anatgonists, and Urinary Tract Antiseptics. En *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. (5ª Ed.) Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins. pp. 409-420.

De Crécy-Lagard, V., El Yacoubi, B., Díaz de la Garza, R., Noiriel, A. y Hanson, A.D. (2007). Comparative genomics of bacterial and plant folate synthesis and salvage: Predictions and validations. *BMC Genomics* 8: 245.

Heaslet, H., Harris, M., Fahnoe, K., Sarver, R., Putz, H., Chang, J., Subramanyam, C., Barreiro, G. y Miller, J.R. (2009). Structural comparison of chromosomal and exogenous dihydrofolate reductase from *Staphylococcus aureus* in complex with the potent inhibitor Trimethoprim. *Proteins* 76(3): 706-717.

Hevener, K.E., Yun, M-Y., Qi, J., Kerr, I.D., Babaoglu, K., Hurdle, J.G., Balakrishna, K., White, S.W. y Lee, R.E. (2010). Structural studies of pterin-based inhibitors of Dihydropteroate Synthase. *J Med Chem*, 53(1): 166-177.

Kompis, I.M., Islam, K. y Then, R.L. (2005). DNA and RNA synthesis: Antifolates. *Chem Rev*, 105(2): 593-620.

Lavergne, S.N., Whitaker, P., Peckham, D., Conway, S., Park, B.K. y Naisbitt, D.J. (2010). Drug metabolite-specific Lymphocyte responses in Sulfamethoxazole Allergic Patients with Cystic Fibrosis. *Chem Res Toxicol*, 23(6): 1009-1011.

Lorenzo, P. y Alexander, A. (2009). Cap. 50. Sulfonamidas y Trimetoprima. Quinolonas. En Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A., Portolés, A. (Eds.), *Velázquez-Farmacología Básica y Clínica*. (18ª Ed.). México: Editorial Médica Panamericana. Pp. 857-872.

Oefner, C., Bandera, M., Haldimann, A., Laue, H., Schulz, H., Mukhija, S., Parisi, S., Weiss, L., Lociuro, S. y Dale, G.E. (2009). Increased hydrophobic interactions of Iclaprim with *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase are responsible for the increase in affinity and antibacterial activity. *J Antimicrob Chemother*, 63: 687-698.

Peppard, W.J. y Schuenke, C.D. (2008). Iclaprim, a diaminopyrimidine dihydrofolate reductase inhibitor for the potential treatment of antibiotic-resistant staphylococcal infections. *Curr Opin Invest Drugs* 9: 210-25.

Petri, W.A. (2003). Cap. 44. Sulfonamidas, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Quinololas y Fármacos contra Infecciones de las Vías Urinarias. En Hardman, J.G. y Limbird, L.E. (Eds.), *Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (10ª Ed., Vol. II). México: McGraw-Hill Co. Pp. 1118-1206.

Vickers, A.A., Potter, N.J., Fishwick, C.W.G., Chopra, I. y O'Neill, A.J. (2009). Analysis of mutational resistance to Trimethoprim in *Staphylococcus aureus* by genetic and structural modelling techniques. *J Antimicrob Chemother*, 63: 1112-1117.

LOS ANTIMICOBACTERIANOS

7

M. en C. Elvia Cristina Mendoza
M. en C. José Ulises Alba Martínez
Departamento de Fisiología y Farmacología-CCB

La tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas crónicas más frecuentes en el planeta, pues el *Mycobacterium tuberculosis* puede afectar los pulmones, el aparato genitourinario, las meninges y los huesos. Este microorganismo crece lentamente, es muy cambiante (acomodaticio) y la impermeabilidad relativa de su pared celular le permite ser intrínsecamente resistente a muchos antibióticos; por estas razones, el tratamiento medicamentoso de la tuberculosis es prolongado y requiere la combinación de, al menos, dos fármacos, para disminuir la aparición de la resistencia a estos medicamentos.

El etambutol, la isoniacida, la piracinamida y las rifamicinas (Figura 1) se consideran como fármacos de primera elección en el tratamiento de infecciones producidas por el *Mycobacterium tuberculosis*. El ácido para-aminosalicílico y la cicloserina son considerados como de segunda elección.

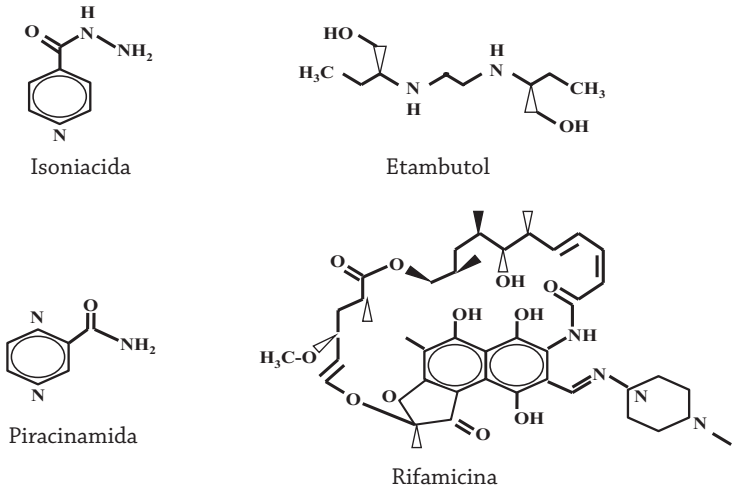


Figura 1. La estructura de las antimicobacterias.

El sitio y mecanismo de acción

El ácido para-Aminosalicílico es un análogo del ácido p-Aminobenzoico que es principalmente **tuberculostático**; este compuesto inhibe la biosíntesis del ácido fólico.

La cicloserina es un antibiótico con amplio espectro antibacteriano que inhibe el entrecruzamiento (transpeptidación) de las cadenas de péptidos de la pared celular (peptidoglucano) de la bacteria por competencia con la sintasa de la D-alanil-D-alanina.

El etambutol es un fármaco principalmente **tuberculicida** cuyo mecanismo de acción es similar a la isoniacida (Figura 2).

La isoniacida es un fármaco **tuberculostático** con bacilos que no se están multiplicando (fase estacionaria) pero **tuberculicida** con los bacilos que se están multiplicando rápidamente. Este fármaco es un profármaco que inhibe la biosíntesis de los ácidos micólicos que son moléculas importantes de la pared celular de las micobacterias. Además, se oxida y genera radicales isonicotinoilos (INT), que reaccionan nucleótidos piridínicos oxidados (NAD+) y forman aductos (INT-NAD) e inhibe a la reductasa del dihidrofolate del *m. Tuberculosis*.

La piracinamida es un análogo de la nicotinamida y es un profármaco principalmente **tuberculicida** que se forma por hidrólisis de la amida para formar ácido pirocinoico, que disminuye el metabolismo energético del *M. tuberculosis*.

Las rifamicinas son antibióticos macrocíclicos con efecto principalmente **bactericida**; estos antibióticos inhiben uno de los pasos iniciales de la biosíntesis del ARN al unirse a la subunidad b de la polimerasa de RNA que depende del ADN (Figura 3).

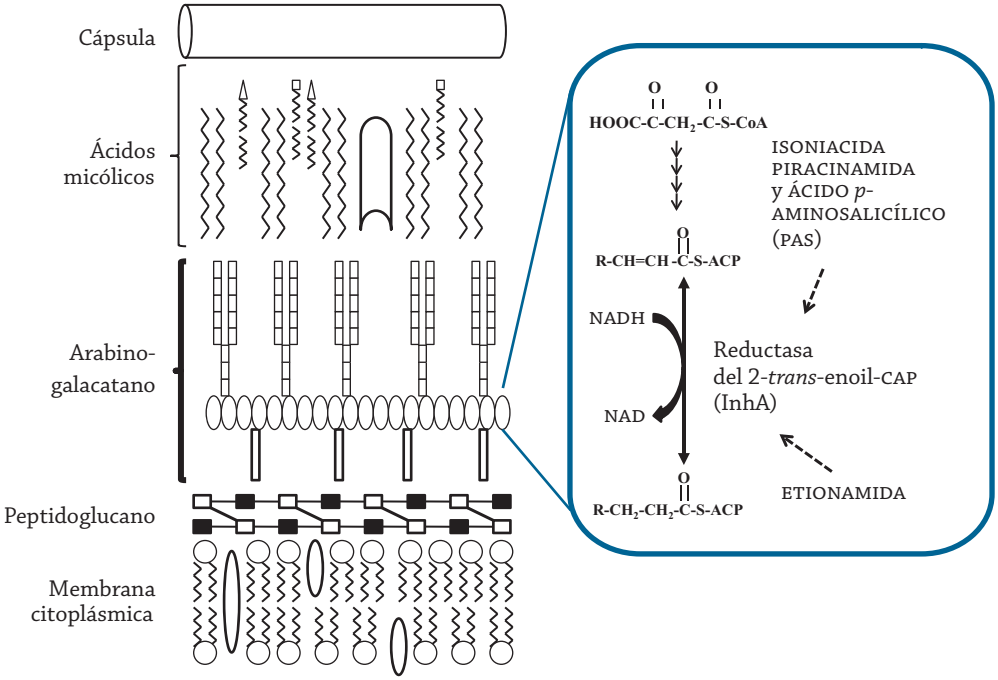


Figura 2. El sitio de acción de la mayoría de las antimicobacterias.

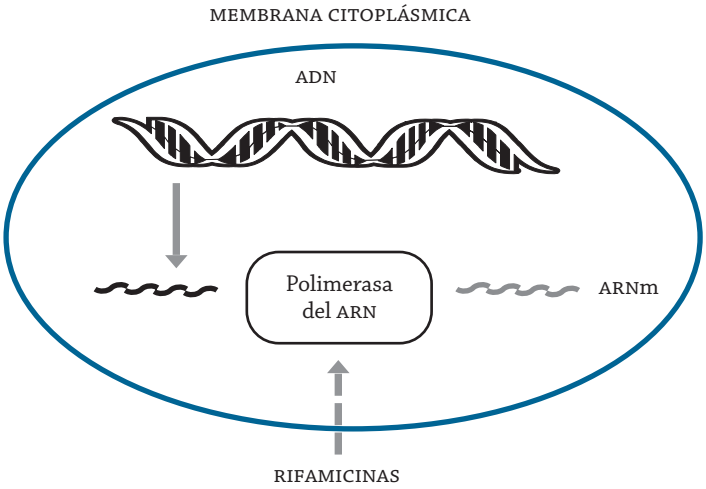


Figura 3. El sitio de acción de la mayoría de las rifamicinas.

La farmacocinética

Los antimicobacterias se administran oralmente (Cuadro 1). La biodisponibilidad varía de 16 % para la rifabutina a 100 % para la isoniacida. El porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas varía desde % (cicloserina) hasta 75 % (rifampicina). El volumen de distribución varía de 0.01 l/kg de la piracinamida a 9.3 l/kg de la rifabutina. La biotransformación es principalmente por hidrólisis (cicloserina, piracinamida, rifabutina, rifampicina y rifapentina) aunque el ácido p-Aminosalicílico y la isoniacida se inactivan por N-acetilación mientras el etambutol se metaboliza por deshidrogenación. La concentración máxima varía de 0.9 µg/ml de la rifabutina a 53 µg/ml de la piracinamida. El $T_{máx}$ varía de 1.1 h (isoniacida) a 4.0 h (rifapentina). La vida media varía desde 2.0 h para la isoniacida hasta 13 h de la rifapentina. El aclaramiento va desde 0.01 ml/min x kg para la piracinamida hasta 8.6 ml/min x kg para el etambutol.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Ácido p-AS	90	55	0.35	Acetilac	7.5	1.7	1.0	
Cicloserina	80	0		Hidrólisis	50.0	3.5	10.0	
Etambutol	77	18	1.6	Deshidrog	3.2	3.0	3.1	8.6
Isoniacida	100	0	0.7	Acetilac	6.0	1.1	2.0	6.0
Piracinamida		10	0.01	Hidrólisis	53.0	2.0	9.2	0.01
Rifabutina	16	71	9.3	Hidrólisis	0.9	2.5	17.0	2.4
Rifampicina	70	75	1.0	Hidrólisis	6.5	2.0	3.5	2.4
Rifapentina			0.3	Hidrólisis	23.0	4.0	13.0	5.6

Cuadro 1. La parámetros farmacocinéticos de los antimicobacterianos.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Ácido p-AS: Ácido para-Aminosalicílico. Acetilac: Acetilación; Deshidrog: Deshidrogenación.

La resistencia

El ácido para-Aminosalicílico y la cicloserina no generan resistencia cruzada con los otros antimicobacterianos. La resistencia al etambutol se debe a mutaciones en el sistema de salida (eflujo) del microorganismo; este fármaco tampoco presenta resistencia cruzada con los otros antimicobacterianos. La resistencia a la isoniacida se genera por mutaciones en los sistemas de salida del fármaco en el *M. tuberculosis*; este fármaco no tiene resistencia cruzada con los otros antimicobacterianos. La resistencia a la piracinamida se presenta por mutaciones de la misma enzima del *M. tuberculosis* que la activa; este fármaco tampoco tiene resistencia cruzada con los otros antimicobacterianos. La resistencia a las rifamicinas se debe a mutaciones en el gen que codifica la subunidad beta (subunidad β) de la polimerasa de ARN, que disminuye la afinidad de la enzima a estos fármacos; las rifamicinas tampoco presentan resistencia cruzada con los otros antimicobacterianos.

Los efectos colaterales

Los efectos secundarios más comunes del ácido para-Aminosalicílico son anorexia, náusea y dolor epigástrico. Los efectos secundarios principales de la cicloserina son neurotóxicos y se manifiestan esencialmente como cefalea, confusión, hiperirritabilidad, hiperreflexia, somnolencia y temblores. El efecto más serio del etambutol es la neuritis óptica con visión daltónica. Uno de los efectos secundarios de la isoniacida es la neuritis periférica (parestesias) por competencia con el piridoxal; sin embargo, el efecto secundario más severo es la hepatitis, producida por la hidracina y la acetilhidracina (metabolitos). El efecto secundario más severo de la piracinamida también es la hepatotoxicidad y la poliartralgia (hiperuricemia). La efectos secundarios principales de las rifamicinas son la coloración roja de la orina, la náusea y el vómito (esofagitis); también se han reportado hepatotoxicidad (ictericia), nefrotoxicidad (nefritis intersticial) y neurotoxicidad. Las rifamicinas son inductores de las monoxigenasas del intestino y del hígado así como de los sistemas intestinales del transporte de fármacos, por lo que puede haber interacciones deletéreas con algunos antibióticos y quimioterápicos que dependen de estos procesos para su absorción y su biotransformación; esto implica que se necesitarían dosis mayores de los antibióticos y quimioterápicos para conservar el efecto terapéutico óptimo.

Los antilepra

La lepra o enfermedad de Hansen es una enfermedad infecciosa crónica que tiene varias características comunes con los padecimientos neurodegenerativos y es producida por el *Micobacterium leprae*. Esta enfermedad se transmite por las gotas nasales de personas infectadas sin tratamiento, aunque la descamación de la piel también podría contribuir. Los fármacos principales para el tratamiento de la lepra son la diaminodifenilsulfona (dapsona) en combinación con la rifamicina y la clofazimine durante un año. La dapsona es **leprostático**.

El sitio y mecanismo de acción

La dapsona actúa como inhibidor de la sintasa del dihidroperoato, enzima indispensable para la síntesis del ácido fólico, al competir con el ácido para-Aminobenzoico, como se ilustra en la Figura 4.

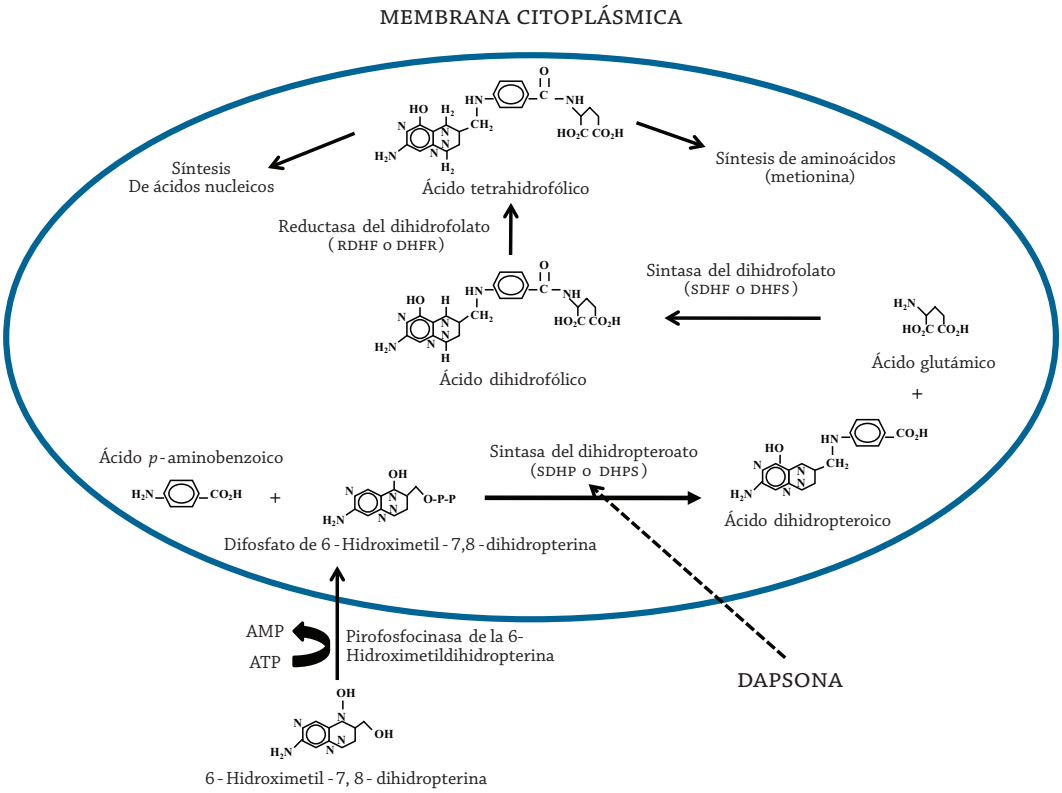


Figura 4. El sitio del efecto de la dapsona.

La farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de la dapsona se encuentran en el cuadro 2.

Nombre	Vía	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Dapsona	oral	93	73	1.0	N-Acetilac	1.6	2.1	22	0.6

Cuadro 2. La farmacocinética de la dapsona.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. N-Acetil: N-Acetilación.

La resistencia

La resistencia a la dapsona se produce por mutaciones de la sintasa del dihidroperoato.

Los efectos colaterales

El principal efecto secundario de la dapsona es la hemólisis.

Referencias

Arbex, M.A., de Castro Lima Varella, M., Ribeiro de Siqueira, H. y Fiúza de Mello, F.A. (2010). Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: Second-line drugs. *J Bras Pneumol*, 36(5): 641-656.

Baciewicz, A.M., Chrisman, C.R., Finch, C.K. y Self, T.H. (2008). Update on Rifampin and Rifabutin drug interactions. *Am J Med Sci*, 335: 126-136.

Baeyens, J.M. y del Pozo, E. (2009). Cap. 48. Antibióticos Aminoglucósidos, Tetraciclinas y Cloranfenicol. En Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. (Eds.), *Velázquez-Farmacología Básica y Clínica*. (18ª ed.). México: Editorial Médica Panamericana. Pp. 825-839.

Chiang, C-Y. y Schaaf, H.S. (2010). Management of Drug-Resistant Tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 14 (6):672-682.

Clark, M.A., Finkel, R., Rey, J.A., Harvey, R.A. y Whalen, K. (2012). Unit VII. 34. Antimycobacterials. En *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. (5ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins. Pp. 421-428.

Colangeli, R., Helb, D., Sridharan, S., Sun, J., Varma-Basil, M., Hazbon, M.H., Harbacheuski, R., Megjugorac, N.J., Jacobs, W.R., Holzenburg, A., Sacchettimi, J.C. y Alland, D. (2005). The *Mycobacterium tuberculosis iniA* gene is essential for activity of an efflux pump that confers drug tolerance to both Isoniazid and Ethambutol. *Mol Microbiol*, 55: 1829-1840.

Forrest, G.N. y Tamura, K. (2010). Rifampin combination therapy for Nonmycobacterial Infections. *Clin Microbiol Rev*, 23(1): 14-34.

Giessing, A.M., Jensen, S.S., Rasmussen, A., Hansen, L.H., Gondela, A., Long, K., Vester, B. y Kirpekar, F. (2009). Identification of 8-methyladenosine as the modification catalyzed by the radical SAM methyltransferase *Cfr* that confers antibiotic resistance in bacteria. *RNA* 15: 327-336.

Grayson, M.L. (2010). *Kucers's The Use of Antibiotics*. Washington, DC.: Hodder Arnold-ASM Press.

Ho, M.X., Hudson, B.P., Das, K., Arnold, E. y Ebright, R.H. (2009). Structures of RNA Polymerase-Antibiotic complexes. *Curr Opin Struct Biol*, 19(6): 715-723.

Lalloo, U.G. y Ambaram, A. (2010). New Antituberculous Drugs in Development. *Curr HIV/AIDS Rep*, 7: 143-151.

LoBue, P.A., Enarson, D.A. y Thoen, T.C. (2010). Tuberculosis in Humans and its epidemiology, diagnosis and treatment in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*, 14(10): 1226-1232.

Louw, G.E., Warren, R.M., Van Pittius, N.C.G., McEvoy, C.R.E, Van Helden, P.D. y Victor, T.C. (2009). A balancing act: Efflux/Influx in Mycobacterial Drug Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(8): 3181-3189.

Marshall, R.A., Echeverría Aitken, C., Dorywalska, M. y Puglisi, J.D. (2008). Translation at the Single-Molecule Level. *Annu Rev Biochem*, 77: 177-203.

Maviglia, R., Nestorini, R., Pennisi, M. (2009). Role of old Antibiotics in multidrug resistant bacterial infections. *Curr Drug Targets* 10: 895-905.

Pasipanodya, J.G. y Gumbo, T. (2010). Clinical and Toxicodynamic evidence that high-dose Pyrazinamide is not more Hepatotoxic than the low doses currently used. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(7):

2847-2854.
Pommerville, J.C. (2010). Parte 5. Cap. 24. Antimicrobial Drugs. En Sunbury, M.A. *Alcamos's Fundamentals of Microbiology*. Jones & Bartlett Publ. Pp. 767-788.
Preziosi, P. (2007). Isoniazid: Metabolic aspects and Toxicological correlates. *Curr Drug Metab*, 8: 839-851.
Ryan, K., Ray, C.G., Ahmed, N., Drew, W.L. (2010). *Sherris Medical Microbiology*. (5ª Ed.). Nueva York: McGraw-Hill Med.
Scollard, D.M., Adams, L.B., Gillis, T.P., Krahenbuhl, J.L., Truman, R.W. y Williams, D.L. (2006). The continuing challenges of Leprosy. *Clin Microbiol Rev*, 19(2): 338-381.
Sharma, D., Cukras, A.R., Rogers, E.J., Southworth, D.R., y Green, R. (2007). Mutational analysis of S12 Protein and implications for the accuracy of decoding by the Ribosome. *J Mol Biol*, 374(4): 1065-1076.
Shenoi, S. y Friedland, G. (2009). Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A new face to an old Pathogen. *Annu Rev Med*, 60:307-320.
Srivastava, S., Musuka, S., Sherman, C., Meek, C., Leff, R. y Gumbo, T. (2010). Efflux-pump-derived Multiple Drug Resistance to Ethambutol monotherapy in *Mycobacterium tuberculosis* and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ethambutol. *J Infect Dis*, 201:1225-1231.
Takayama K, Wang C, Besra GS (2005). Pathway to synthesis and processing of Mycolic Acids in *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev*, 18(1): 81-101.
Wallace, R.C., Griffith, D.E. (2009). Antimycobacterial agents. En Mandell, G.L., Bennett, J.E. y Dolin, R. (Eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier, pp. 533-548.
Walsh, D.S., Portaels, F. y Meyers, W.M. (2010). Recent advances in Leprosy and Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection). *Curr Opinion Infect Dis*, 23: 445-455.
Zhang, H., Deng, J-Y., Bi, L-J., Zhou, Y-F., Zhang, Z-P., Zhang, C-G., Zhang Y. y Zhang, X-E. (2008). Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* nicotinamidase/pyrazinamidase. *FEBS J*, 275: 753-762.

LOS ANTIMICÓTICOS

8

Dra. Alma Lilian Guerrero Barrera
Dr. Francisco Javier Avelar Rodríguez
Departamento de Morfología y Departamento de Fisiología y Farmacología-CCB.

Los hongos son diferentes a las bacterias porque son eucariotes y su pared celular está compuesta de quitinas y polisacáridos. Los hongos producen enfermedades conocidas como micosis, que son generalmente padecimientos crónicos.

Los fármacos que se utilizan en el tratamiento de las micosis son principalemente **micolíticos**: La fluocitosina es una pirimidina fluorada (5-fluorocitosina) que funciona como antimetabolito; la griseofulvina es un antimicótico que se administra principalmente por la vía tópica y se usa en el tratamiento de micosis superficiales; los azoles (fluoconazol, itraconazol, ketoconazol, pozaconazol y voriconazol) son antimicóticos que se administran oralmente y se utilizan en el tratamiento de micosis sistémicas y superficiales; la anfotericina B es un antibiótico macrólido poliénico (heptaénico) y la colistina es un antibiótico peptídico que contiene dos polimixinas. Las estructuras de los antimicóticos se ilustran en la figura 1.

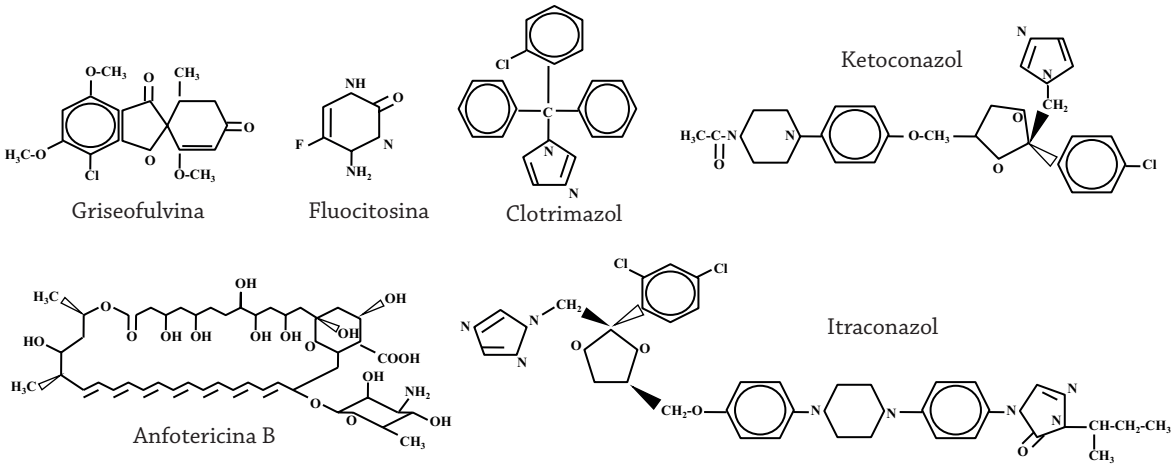


Figura 1. Las estructuras de los antimicóticos.

El sitio y mecanismo de acción

Los componentes estructurales de la pared celular de los hongos son: la quitina (poly-N-acetil-D-glucosamina), β(1-3)-β(1-6)-glucanos, β(1-4)-glucanos (celulosa) mannoproteínas, galacto-mannoproteínas, xylo-mannoproteínas, glucurono–mannoproteínas, y α(1-3)-glucanos (Figura 2). La fluocitosina penetra a los hongos por medio de una permeasa o transportador, se desamina y produce fluorouracilo (antimetabolito); este compuesto interfiere con la síntesis del ARN y también, al convertirse en ácido fluorodesoxiuridílico (inhibidor de la sintetasa del timidilato), interfiere con la síntesis del ADN. La griseofulvina también penetra a los hongos por medio de un trasportador y altera el uso mitótico del dermatofito, con lo que inhibe la mitosis. Los azoles inhiben a la 14α-Desmetilasa que participa en la biosíntesis del ergosterol (equivalente al colesterol de las células de los mamíferos), que es esencial para el funcionamiento de la membrana citoplásmica y el desarrollo del hongo. La anfotericina B aumenta la permeabilidad de la membrana celular del hongo al unirse al ergosterol y formar poros o canales, que aumentan la salida de electrolitos y metabolitos esenciales pequeños y producen la destrucción (lisis) de los hongos. La colistina interactúa con los fosfolípidos de la membrana citoplásmica de los hongos y aumenta la permeabilidad. Los sitios de acción de los antimicóticos se presentan en la Figura 1.

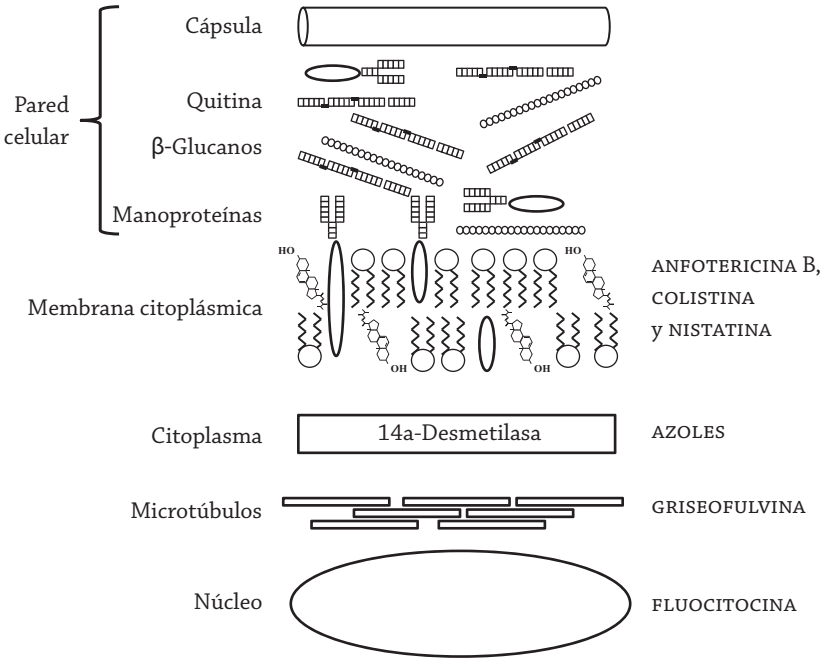


Figura 2. El sitio de acción de los antimicóticos.

La farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de los antimicóticos que se administran por la vía oral se presentan en el Cuadro 1. La biodisponibilidad varía de 55 % del itraconazol a >90 % del voriconazol. El porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas varía de 11 % (fluconazol) a 99 % (itraconazol, ketoconazol y pozaconazol). El volumen de distribución varía de 0.7 l/kg (fluconazol) a 6.6 l/kg (pozaconazol). Los antimicóticos se biotrans-

forman principalmente por glucuronidación (fluconazol, itraconazol, ketoconazol y pozaconazol) pero también por metilación (griseofulvina) y oxidación (voriconazol). La concentración máxima varía de 0.6 µg/ml del pozaconazol a 6.2 µg/ml del fluconazol. El tiempo al pico de concentración es de 1.6 h para el voriconazol hasta 7.8 h para el pozaconazol. La vida media: 3.3 h (ketoconazol) a 24 h (griseofulvina). El aclaramiento va desde 0.01 para el pozaconazol hasta 8.4 ml/min x kg para el ketoconazol.

Orales

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Fluconazol	>60	11	0.7	Glucur	6.2	3.0	22	0.4
Griseofulvina				Metilac	1.0	4.0	24	
Itraconazol	55	99	14.0	Glucur	0.65	4.0	21	23
Ketoconazol		99	2.4	Glucur	1.7	2.0	3.3	8.4
Pozaconazol		99	6.6	Glucur	0.6	7.8	22	0.01
Voriconazol	>90	58	27.0	N-Oxidac	4.9	1.6	7.5	5.4

Cuadro 1. Los parámetros farmacocinéticos de los antimicóticos que se administran oralmente.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Glucur: Glucuronidación; Metilac: Metilación; N-Oxidac: N-Oxidación.

Los parámetros farmacocinéticos de los antimicóticos que se administran endovenosamente están en el Cuadro 2. La unión a las proteínas plasmáticas es de 50 % (colistina) y de >90 % (anfotericina B). El volumen de distribución es de 2.7 l/kg para la colistina y de 12.3 l/kg para la anfotericina B. La $C_{máx}$ es similar, 3.6 µg/ml para la anfotericina B y de 3.7 µg/ml para la colistina. La vida media: 14 h (colistina) y 393 h (anfotericina B). El aclaramiento es igual a 0.095 para el anfotericina B y 2.2 ml/min x kg para la colistina.

Intravenosos

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Anfotericina B	>90 (LP)	12.3	3.7	2.2	393	0.095
Colistina	50	2.7	3.6		14	2.2

Cuadro 2. Los parámetros farmacocinéticos de los antimicóticos que se administran intravenosamente.
LP: Lipoproteínas.

La resistencia

La resistencia a la fluocitosina se genera por mutación que produce la deficiencia de un transportador o permeasa. La resistencia a la griseofulvina también se genera por mutación que produce la deficiencia de una permeasa. La resistencia a los azoles se produce por mutación, que disminuye

la concentración de la 14α-Desmetilasa. La resistencia a la anfotericina B se genera por mutación que produce menor cantidad de ergosterol en la membrana citoplásmica. La resistencia a la colistina, al igual que polimixinas se produce por alteraciones del lipopolisacárido (LPS), de la membrana externa, reducción del contenido de Ca_2+ y Mg_2+, disminución de la expresión de proteínas y modificaciones de los lípidos.

Los efectos colaterales

El efecto secundario más severo de la fluocitosina es la depresión de la médula ósea; también produce irritación gastrointestinal con náuseas, vómito y diarrea, así como hepatotoxicidad. Los efectos secundarios de la griseofulvina consisten de náusea, cefalea y hepatotoxicidad. Los efectos secundarios de los azoles son: anorexia, náusea y vómito, así como irregularidades menstruales, gynecomastia y disminución de la libido y la potencia sexual. El efecto secundario más severo de la anfotericina B es la nefrotoxicidad; también produce anemia, fiebre, hipotensión y neurotoxicidad. La nefrotoxicidad (hematuria, proteinuria, cilindruria y oliguria) y la neurotoxicidad son los efectos secundarios más comunes de la colistina.

Referencias

Abdel-Rahman, S.M., Jacobs, R.F., Massarella, J., Kauffman, R.E., Bradley, J.S., Kimko, H.C., Kearns, G.L., Shalayda, K., Curtin, C., Maldonado, S.D. y Blumer, J.L. (2007). Single-dose Pharmacokinetics of intravenous Itraconazole and Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin in Infants, Children, and Adolescents. *Antimicrob Agents Chemother*, 51(8): 2668-2673.

Bennett, J.E. (2003). Cap. 49. Antimicóticos. En Hardman, J.G., Limbird, L.E. (Eds.), *Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* (10ª Ed.), México: Vol. II, McGraw-Hill Co. Pp. 1311-1328.

Brooks, G.F., Carroll, K.C., Butel, J.S., Mrse, S.A. y Mietzner, T.A. (2010). Jawetz, Melnik & Adelberg's Medical Microbiology. Nueva York: McGraw-Hill-Lange.

Brunton, L.L., Parker, K., Blumenthal, D. y Buxton, I. (2008). 48. Antimicotic Agents. En *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacological Therapeutics.* Nueva York: McGraw-Hill Co. Pp. 800-813.

Clark, M.A., Finkel, R., Rey, J.A., Harvey, R.A. y Whalen, K. (2012). Unit VII. 35. Antifungal Drugs. En *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. (*5ª Ed.). Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins. Pp. 429-440.

Cuenca-Estrella, M., Gómez-López, A., Mellado, E., Buitrago, M.J., Monzón, A. y Rodriguez-Tudela, J.L. (2006). Head-to-head comparison of the Activities of currently available Antifungal Agents against 3,378 Spanish clinical isolates of Yeasts and Filamentous Fungi. *Antimicrob Agents Chemother*, 50(3): 917-921.

Engelkirk, P.G. y Duben-Engelkirk, J. (2010). *Burton´s Microbiology for the Health Sciences.* (9ª Ed.). Philadepphia, PA: Wolters Kulver-Lippincott Williams & Wilkins.

Esko, J.D., Doering, T.L. y Raetz, C.R.H. (2008). Fugal Diversity. Cap. 21. En Varki, A., Cummings, R.D., Esko, J.D., Freeze, H.H., Stanley, P., Bertozzi, C.R., Hart, A.W. y Etzler, M.E. (Eds.), *Essentials of Glycobiology.* (2ª Ed.). La Jolla, CA: CSH Press, CGG.

Feofilova, E.P. (2010). The Fungal Cell Wall: Modern concepts of its composition and biological function. *Microbiology* 79(6): 711-720.

Ghosal, A., Hapangama, N., Yuan, Y., Achanfuo-Yeboah, J., Iannucci, R., Chowdhury, S., Alton, K., Patrick, J.E. y Zbaida, S. (2004). Identification of Human UDP-Glucuronosyltransferase Enzyme(s) responsible for the Glucuronidation of Posaconazole (Noxafil). *Drug Metab Dispos*, 32(2): 267-271.

Hyland, R., Jones, B.C. y Smith, D.A. (2003). Identification of the Cytochrome P450 Enzymes involved in the N-Oxidation of Voriconazole. *Drug Metab Dispos*, 31(5): 540-547.

Jadon, P.S., Gajbhiye, V., Jadon, R.S., Gajbhiye, K.R. y Ganesh, N. (2009). Enhanced Oral Bioavailability of Griseofulvin via Niosomes. *AAPS PharmSciTech*, 10(4): 1186-1192.

Lignell, A., Löwdin, E., Cars, O., Chryssanthou, E. y Sjölin, J. (2011). Posaconazole in Human Serum: a Greater pharmacodynamic effect than predicted by the non-protein-bound serum concentration. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7): 3099-3104.

Lizasoain, I. y Aguado, J.M. (2009). Cap. 55. Fármacos Antifúngicos. En Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. (Eds.), *Velázquez-Farmacología Básica y Clínica.* (18ª Ed.). México: Editorial Médica Panamericana. Pp. 957-972.

Matsumoto, K., Ikawa, K., Abematsu, K., Fukunaga, N., Nishida, K., Fukamizu, T., Shimodozono, Y., Morikawa, N., Takeda, Y. y Yamada, K.

(2009). Correlation between Voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents* 34(1): 91-94.

Murayama, N., Imai, N., Nakane, T., Shimizu, M. y Yamazaki, H. (2007). Roles of CYP3A4 and CYP2C19 in methyl hydroxylated and N-oxidized metabolite formation from Voriconazole, a new antifungal agent, in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol*, 73(12): 2020-2026.

Plachouras, D., Karvanen, M., Friberg, L.E., Papadomichelakis, E., Antoniadou, A., Tsangaris, I., Karaiskos, I., Poulakou, G., Kontopidou, F., Armaganidis, A., Cars, O. y Giamarellou, H. (2009). Population Pharmacokinetic analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after intravenous administration in critically ill Patients with infections caused by Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(8): 3430-3436.

Ryan, K., Ray, C.G., Ahmed, N. y Drew, W.L. (2010). *Sherris Medical Microbiology*. 5ª Ed. Nueva York: McGraw-Hill Med.

Sabatelli, F., Patel, R., Mann, P.A., Mendrick, C.A., Norris, C.C., Hare, R., Loebenberg, D., Black, T.A. y McNicholas, P.M. (2006). *In vitro* activities of Posaconazole, Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole, and Amphotericin B against a large collection of clinically important Molds and Yeasts. *Antimicrob Agents Chemother*, 50(6): 2009-2015.

Shi, H-Y., Yan, J., Zhu, W-H., Yang, G-P., Tan, Z-R., Wu, W-H., Zhou, G., Chen, X-P. y Ouyang, D-S. (2010). Effects of erythromycin on Voriconazole Pharmacokinetics and association with CYP2C19 polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol*, 66: 1131-1136.

Tan, A.L. y Chan, K.S. (2008). *In vitro* Activities of Antifungal Drugs against Yeasts isolated from blood cultures and Moulds isolated from various clinically significant sites in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 37(10): 841-846.

Venisse, N., Grégoire, N., Marliat, M. y Couet, W. (2008). Mechanism-based Pharmacokinetic-Pharmacodynamic models of *in vitro* Fungistatic and Fungicidal Effects against *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(3): 937-943.

Weiss, J., Ten, Hoevel, M.M., Burhenne, J., Walter-Sack, I., Hoffmann M.M., Rengelshausen, J., Haefeli, W.E. y Mikus, G. (2009). CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable Pharmacokinetics of Voriconazole. *J Clin Pharmacol*, 49(2): 196-204

Würthwein, G., Groll, A.H., Hempel, G., Adler-Shohet, F.C., Lieberman, J.M. y Walsh, T.J. (2005). Population Pharmacokinetics of Amphotericin B Lipid Complex in Neonates. *Antimicrob Agents Chemother*, 49(12): 5092-5098.

LOS ANTIPARÁSITOS

9

Dr. Benjamín Madrigal Alonso
Departamento de Ginecología, Obstetricia y Pediatría-CCS

Dra. María Elena Montañez Martínez
Dr. Rigoberto Gómez Torres
Departamento de Microbiología-CCB

Las infestaciones por protozoarios son más frecuentes en países donde son inadecuados tanto los aspectos sanitarios como las condiciones higiénicas y el control de los vectores de transmisión.

Los antiamibianos

La amibiasis es principalmente una infestación del aparato digestivo causada por la *Entamoeba histolítica*, parásito microerofílico, que es un problema importante de salud pública en países tropicales y subtropicales.

Los fármacos antiamibianos se clasifican, de acuerdo con su sitio de acción (Figura 1), en:

a. Luminales, que actúan en la luz del intestino grueso como la nitazoxanida.
b. Sistémicos, que actúan en el intestino y el hígado como la emetina.
c. Mixtos, pues son efectivos en el tratamiento de los estadios luminal y sistémico como el metronidazol.

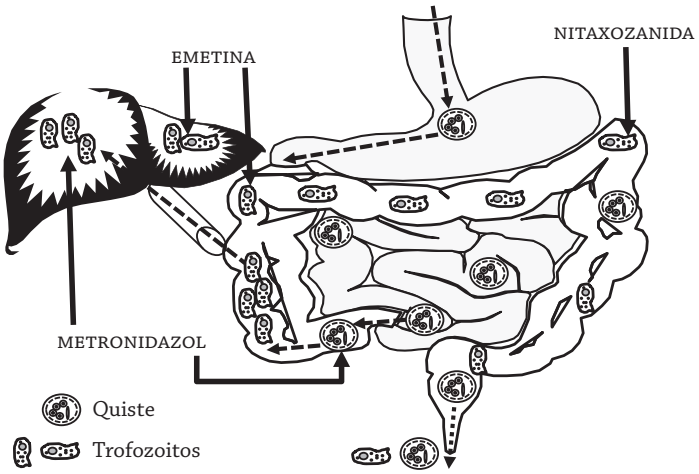


Figura 1. El sitio de acción de los antiamibianos.

La emetina es un alcaloide derivado de la ipecacuana, que es principalmente **amebicida**. El metronidazol es el 5-Nitroimidazol y es principalmente **parasiticida** y **bactericida**. Los gérmenes sensibles a este antibiótico son la *Entamoeba histolítica*, la *Tricomona vaginalis* y la *Giardia lamblia*; también son sensibles las bacterias anaeróbicas: *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium* y *Helicobacter*. El metronidazol, como otros nitroimidazoles, es un profármaco, pues require que se reduzca el grupo nitro para generar la forma activa, que es el radical; este radical es nuevamente reducido para producir un nitrosoimidazol, que reacciona con grupos sulfhidrilo, principalmente de las proteínas y con el ADN. El metronidazol es el fármaco de elección para la amibiasis que invade a los diferentes órganos del cuerpo.

La nitazoxanida es un derivado de la nitrotiazoil-salicilamida que tiene actividad contra protozoarios anaeróbicos (*Trichomonas*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba*, *Giardia* y *Blastocystis*). La estructura de estos tres antiamibianos se ilustra en la Figura 2.

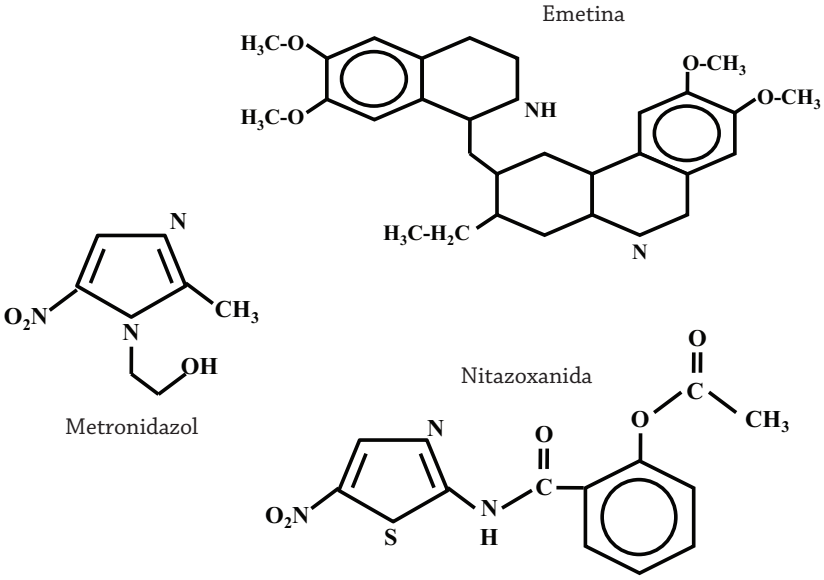


Figura 2. Las estructuras de algunos antiamibianos.

El sitio y mecanismo de acción

La emetina aniquila directamente a los trofozoítos. El metronidazol y la nitazoxanida interfieren importantemente en los procesos de oxidorreducción de los parásitos susceptibles.

La farmacocinética

Los únicos antiamibianos con los que podemos comparar su farmacocinética son el metronidazol y la nitazoxanida y solamente con algunos parámetros (Cuadro 1). El porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas es de 11 % (metronidazol) y de 99 % (nitazoxanida). La concentración máxima corresponde a 10 μg/ml para la nitazoxanida y 20 μg/ml para el metronidazol. El tiempo a la concentración máxima es similar para ambos (2.8 y 3.0 h), para el metronidazol y la nitazoxanida, respectivamente. La vida media es de 01 h (nitazoxanida) y de 8.5 h (metronidazol).

Nombre	Vía	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Emetina	s.c.				Desmetil				
Metronidazol	oral	99	11	0.7	Hidroxil	20	2.8	8.5	1.3
Nitazoxanida	oral		99		Hidrólisis	10	3.0	0.1	

Cuadro 1. Los parámetros farmacocinéticos de los antiamibianos.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Desmetil: Desmetilación; Hidroxil: Hidroxilación.

La resistencia

La resistencia a la emetina se genera por mutación. La resistencia al metronidazol y la nitazoxanida se produce principalmente por mutaciones de las nitrorreductasas.

Los efectos colaterales

Los efectos secundarios de la emetina son hipotensión, dolor precordial, taquicardia y disnea. Los efectos secundarios del metronidazol y de la nitazoxanida son cefalea, naúsea, neurotoxicidad, sabor metálico y reacciones de hipersensibilidad.

Los antipalúdicos

El paludismo es una infestación devastadora, causada por el protozoario *Plasmodium falciparum*, que es un parásito unicelular, con morbilidad anual de 300-500 millones de personas mundialmente y con una tasa de mortalidad de 1 millón; la mortalidad es mayor en niños de los llamados "países en desarrollo", cuya forma más letal es el paludismo cerebral. Este parásito es transmitido al ser humano por los mosquitos del género *Anopheles*.

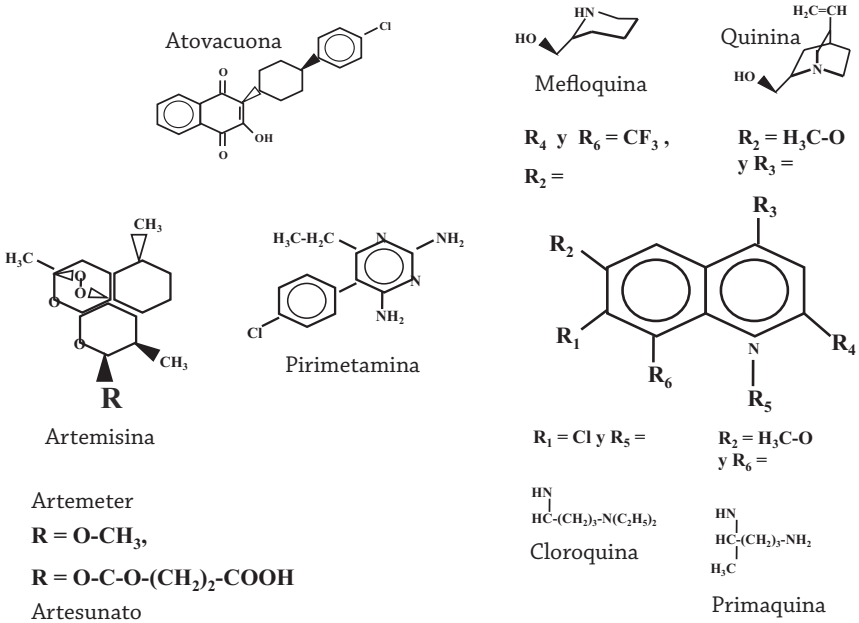


Figura 3. Las fórmulas de los principales fármacos antipalúdicos.

Los fármacos que se utilizan en el tratamiento del Paludismo tienen las estructuras que se ilustran en la Figura 3, y son:

La amodiaquina es una 4-aminoquinolina que tiene actividad antiparasitaria en la fase eritrocítica del *P. falciparum* y las cepas resistentes a la cloroquina, pero su uso está restringido por su toxicidad. Las artemisinas son productos naturales que corresponden a endoperóxidos de una lactona sesquiterpénica, son los principios activos de la *Artemisia annua* (*Asteraceae*) y tienen actividad antipalúdica contra el plasmodio resistente a los fármacos clásicos (cloroquina y quinina). La atovacuona es una naftoquinona con actividad antiparasitaria en la fase eritrocítica de la infestación y las cepas multirresistentes del parásito. La cloroquina es otra 4-aminoquinolina con actividad esquizonticida en la fase eritrocítica y gametocida. La fosmidomicina es un antibiótico derivado del ácido fosfónico y efectiva como esquizonticida en la fase eritrocítica. La mefloquina es un arilaminoalcohol trifluorado con actividad esquizonticida en la fase eritrocítica. La piperaquina es una bis-Quinolina inicilamente usada contra las cepas resistentes a la cloroquina. La pirimetamina es una 2,4-diaminopirimidina que tiene actividad antipalúdica tanto en la fase tisular (hepática) como en la fase eritrocítica. La primaquina es una 4-aminoquinolina que presenta actividad en la fase tisular (hepática) y en la fase eritrocítica. El proguanilo o cloroguanida es una arilbiguanida sintética que actúa como profármaco del cicloguanilo y que presenta actividad antipalúdica en la fase tisular (hepática) y en la fase eritrocítica. La quinina es un producto natural del árbol de cinchona, que crece en Los Andes y tiene actividad gametocida. La tafenoquina es una 8-aminoquinolina que tiene actividad esquizonticida en la fase eritrocítica.

El sitio y mecanismo de acción

La amodiaquine, la mefloquina, la piperaquina, la pirimetamina, la primaquina, el proguanilo y la tafenoquina son inhibidores de la biosíntesis del ácido fólico de los plasmodios. La artemisinin produce modificaciones de las reacciones de oxidoreducción con la hemozoína y alquila proteínas con la consiguiente alteración en la permeabilidad de la vacuola digestiva. La atovaquone inhibe el transporte de electrones en la mitocondria de los plasmodios. La cloroquina inhibe la polimerización de la hematina-β. La fosmidomicina inhibe a la reductoisomerasa del 1-Desoxi-D-xilulosa 5-fosfato y bloquea la biosíntesis de los isoprenoides. Estos sitos se esquematizan en la Figura 4.

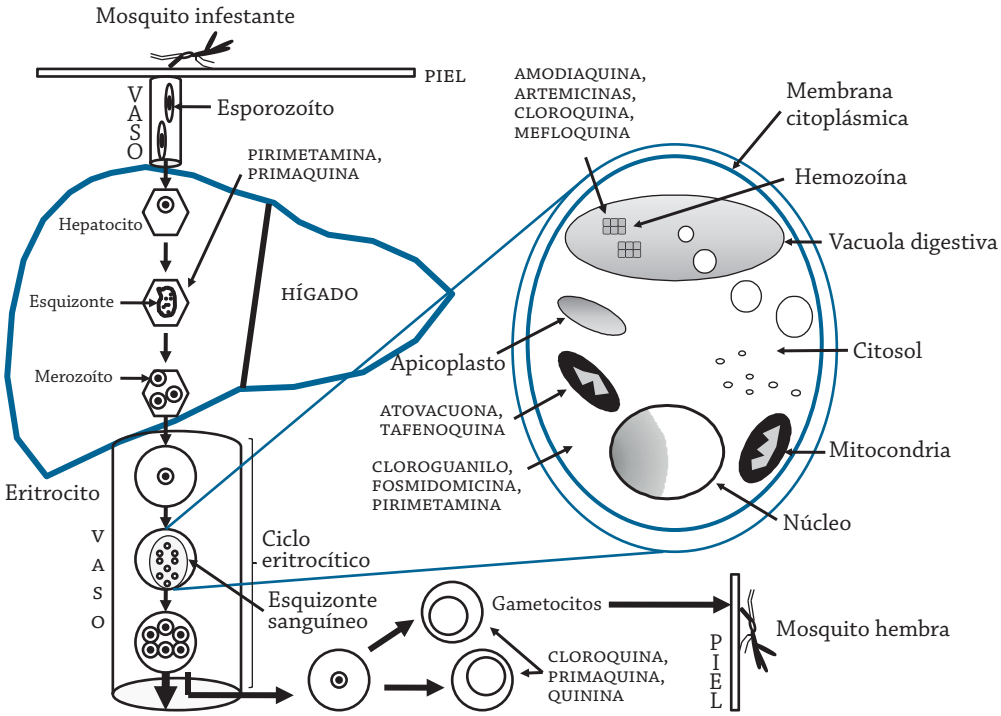


Figura 4. El sitio de acción de los antipalúdicos.

La farmacocinética

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Amodiaquina			11.7	Desetilac	0.03	2.4	118.0	233.0
Artemicinina	61	55	1.5	Glucuron	0.7	2.1	0.85	1.2
Atovacuona	23	99	0.6		24.2	2.0	65.0	0.15
Cloroquina	80	67	200.0	Desetilac	0.08	3.6	12.0	8.3
Fosmidomicina	30		3.0		4.6	2.0	3.4	9.5
Mefloquina	>85	98	19.0	Desmetil	0.8	13.0	20.0	0.4
Piperaquina			431.0		0.07	4.0	792.0	18.0
Pirimetamina	95	87	2.9		0.002	0.8	83.0	0.4
Primaquina	96	>70	281.0	Carboxil	0.1	6.0	3.0	3.2
Proguanilo			51.5	Ciclización	2.55	3.0	11.0	1.3
Quinina	76	85	1.8	Desetilac	8.3	6.0	11.0	2.0
Tafenoquina			30.0		90.0	14.0	300	1.4

Cuadro 2. Los parámetros farmacocinéticos de algunos antipalúdicos.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. LPs: Lipoproteínas. Glucur: Glucuronidación; Desmetil: Desmetilación; Desetilac: Desetilación; Carboxi: Carboxilación.

La mayoría de los antipalúdicos se administran oralmente (Cuadro 2). La biodisponibilidad varía de 23 % de la atovacuona a 96 % de la primaquina. La unión a las proteínas plasmáticas varía de 55 % (artemicinina) a 99 % (atovacuona). El volumen de distribución varía de 1.8 l/kg para la quinina a 431 l/kg de la piperaquina. Estos antipalúdicos se biotransforman por reacciones diferentes: la amodiaquina, la cloroquina y la quinina por desetilación; la artemicinina por glucuronidación; la mefloquina por desmetilación; la primaquina por carboxilación y el proguanilo por ciclización. La concentración máxima varía de 0.002 μg/ml (pirimetamina) a 90 μg/ml (tafenoquina). El tiempo al pico de concentración varía de 0.8 h de la pirimetamina a 6.0 h de la tafenoquina. La vida media ($t_{1/2}$) varía de 0.85 h para la artemicinina a 792 h para la piperaquina. El aclaramiento varía de 0.15 (atovacuona) a 233 ml/min x kg (amodiaquina).

La resistencia

La resistencia a las 4-aminoquinolines (amodiaquina, cloroquina y primaquina) y otras quinolinas (quinina, piperaquina y tafenoquina) se debe a mutaciones en el gen que codifica para el trasporte de estos antipalúdicos y reduce su acumulación en la vacuola digestiva del *Plasmodium falciparum*. La resistencia a la artemisinina es por reducción de la susceptibilidad de los esquizontes tisulares y eritrocíticos. La resistencia a la pirimethamine y al proguanilo es por mutaciones en el gen que codifica para la reductasa del ácido dihidrofólico que reduce la afinidad de esta enzima por estos antipalúdicos.

Los efectos colaterales

La amodiaquine genera principalmente hepatotoxicidad y agranulocitosis. Las artemisininas también producen hepatotoxicidad y neutropenia. La cloroquina produce edema (aumento de aldosterona) y ototoxicidad. La fosmidomicina genera principalmente cefalea, epistaxis, vértigo y diarrea. La piperaquina produce anorexia, cefalea, dolor abdominal y náusea.

Los antihelmínticos

Hasta esta época se calcula que una tercera parte de la población del mundo está infestada por helmintos (gusanos); los helmintos son parásitos que producen las infestaciones más comunes en los países tropicales y subtropicales. Los nematodos parasitan principalmente el intestino delgado de los humanos y son: el *Ancylostoma duodenale*, el *Ascaris lumbricoides*, el *Enterobius vermicularis* (oxiuro), el *Necator americanus*, la *Oncocercha volvulus*, el *Strongiloides stercoralis* y la *Trichuris trichiura* (gusano con látigo o triquina).

Los antihelmínticos se clasifican en cuatro tipos:

1. Los benzoimidazoles (albendazol, mebendazol y tiabendazol).
2. Los agonistas nicotínicos de la acetilcolina como el levamisol, el morantel y el pamoato de pirantel.
3. Las lactonas macrocíclicas (ivermectina).
4. La dietilcarbamacina.

LOS NEMATODOS

Los nematodos (gusanos redondos) causan infestaciones del intestino, la sangre y tejidos.

El *Ancylostoma duodenale* y el *A. lumbricoides* pueden vivir en el yeyuno de los seres humanos durante 1 a 2 años sin producir síntomas pero pueden emigrar al duodeno, a la vesícula biliar o al páncreas y generar síntomas. La triquina es un parásito que se localiza principalmente en el hígado de seres humanos. El *Ancylostoma duodenale* y el *Necator americanus* se prenden a las microvellosidades y se alimentan de la sangre del hospedero.

Los fármacos antinematodos más usados son el albendazol, el levamisol, mebendazol y el pamoato de pirantel para las infestaciones intestinales, la ivermectina para la oncocercosis, y la dietilcarbamacina sola o combinada con el albendazol, así como la ivermectina combinada con el albendazol para la filariasis. Las fórmulas de estos antinematodos se presentan en la Figura 5.

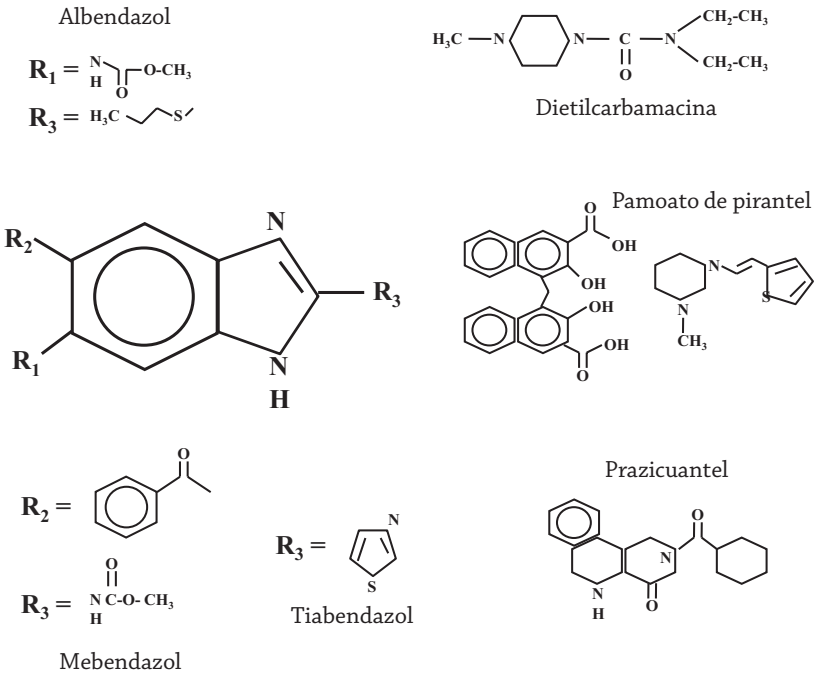


Figura 5. Las fórmulas de antihelmínticos.

El sitio y mecanismo de acción

Los benzoimidazoles alteran la agregación de los microtúbulos y disminuyen la absorción de la glucosa, lo que permite la expulsión de los parásitos en las heces. La dietilcarbamacina inmoviliza a las microfilarias y las hace susceptibles a los mecanismos de defensa del hospedero. La ivermectina aumenta la permeabilidad del parásito al cloro del tegumento externo y genera parálisis espástica. El pamoato de pirantel actúa como fármaco despolarizante y bloquedor de la placa neuromuscular del parásito, lo que activa permanentemente a los receptores nicotínicos y produce parálisis flácida y la expulsión de los parásitos en las heces.

La farmacocinética

Los fármacos que se utilizan para el tratamiento de infestaciones producidas por los nematodos se administran principalmente por la vía oral (Cua-

dro 3). La unión a las proteínas plasmáticas es similar para la ivermectina y el mebendazol (93 y 95 %). El volumen de distribución varía de 1.2 l/kg para el mebendazol a 9.9 l/kg de la ivermectina. La dietilcarbamacina se biotransforma principalmente por N-Oxidación mientras la ivermectina, el mebendazol y el tiabendazol se biotransforman principalmente por hidroxilación. La concentración máxima en sangre varía de 0.04 µg/ml (ivermectina) a 31 µg/ml (tiabendazol). El tiempo al pico de concentración varía de 2.0 h para el mebendazol a 4.7 h para la ivermectina. La vida media ($t_{1/2}$) varía de 7.4 h para el tiabendazol a 56 h para la ivermectina. El aclaramiento varía de 2.1 (ivermectina) a 153 ml/min x kg (mebendazol).

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
DEC			8.1	N-Oxidac	0.5	2.3	14.6	60.0
Ivermectina		93	9.9	Hidroxil	0.04	4.7	56.0	2.1
Mebendazol	2.5	95	1.2	Hidroxil	0.07	2.0	30.0	153.0
Tiabendazol				Hidroxil	31.0	2.1	7.4	

Cuadro 3. Los parámetros farmacocinéticos de los fármacos antinematodos.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. DEC: Dietilcarbamacina. N-Oxidac: N-Oxidación; Hidroxil: Hidroxilación; Sulfoxid: Sulfoxidación.

La resistencia

La resistencia a los antihelmínticos se ha demostrado en animales domésticos pero es controversial en los seres humanos.

Los efectos colaterales

Los efectos secundarios de los antihelmínticos se producen principalmente por las reacciones del hospedero a los parásitos aniquilados; en la dietilcarbamacina consisten en artralgias, cefalea, eritemas, leucocitosis y mialgias. La efectos secundarios de los benzoimidazoles son diarrea y dolor abdominal. La efectos secundarios de la ivermectina son cefalea, fiebre, hipotensión, mareos y somnolencia. El pamoato de pirantel produce diarrea, náusea y vómito.

LOS CESTODOS

Los cestodos o "gusanos planos verdaderos" tienen un cuerpo aplanado y segmentado, y parasitan el intestino delgado de los humanos: el *Diphylobotrum latum*, el *Equinococcus granulosus* y las *Taenias saginata* y *solium*. El *Diphylobotrum latum* (gusano plano de los peces), como adulto, puede medir hasta 15 metros y la infestación se adquiere al comer carne cruda o mal cocida de peces. La infestación del *Equinococcus granulosus* (gusano plano de los perros) se produce por la ingestión de huevecillos del parásito y genera quistes hidatídicos en el hígado, los pulmones y el cerebro. La *Taenia saginata* (gusano plano del ganado vacuno) produce la infestación al comer carne cruda o mal cocida del ganado vacuno y peces; la mayoría de los individuos permanecen asintomáticos y no producen cisticercosis. La infestación de la *Taenia solium* (gusano plano de los cerdos) se produce por

la ingestión de larvas del parásito en la carne de cerdo mal cocida o por la ingestión de huevecillos de las heces de humanos; también, la mayoría de los individuos permanecen asintomáticos pero puede producir neurocisticercosis, que es la infestación más frecuente del sistema nervioso central y la causa principal de la epilepsia adquirida en el mundo. Los fármacos anticestodos más usados son el albendazol, el mebendazol, la niclosamida y el prazicuantel (Figura 5). El albendazol es el fármaco de elección para la equinococosis. La niclosamida es el fármaco de elección para la teniasis y la difilobotriasis. El albendazol, el prazicuantel y/o la cirugía son los fármacos y procedimiento de elección para la neurocisticercosis.

El sitio y mecanismo de acción

El albendazol y el mebendazol alteran la agregación de los microtúbulos y disminuyen la absorción de la glucosa, lo que permite la expulsión de los parásitos, en las heces. La niclosamida inhibe la fosforilación oxidativa de la mitocondria y el metabolismo anaeróbico del parásito. El prazicuantel aumenta la permeabilidad del tegumento externo, al calcio, y produce parálisis espástica del parásito.

La farmacocinética

Los fármacos que tienen actividad contra los cestodos se administran por la vía oral. La biodisponibilidad varía de 2.5 % para el albendazol hasta >80 % para el prazicuantel. La unión a las proteínas plasmáticas es de 82 % (prazicuantel) y de 95 % (mebendazol). El volumen de distribución es de 1.2 l/kg para el albendazol y de 9.5 l/kg para el prazicuantel. El albendazol y el mebendazol se biotransforman principalmente por sulfoxidación y el prazicuantel por hidroxilación. La $C_{máx}$ varía de 0.07 µg/ml (mebendazol) a 300 µg/ml (albendazol). El $T_{máx}$ varía de 0.4 h para el mebendazol hasta 3.2 h para el albendazol. La vida media ($t_{1/2}$) es de 1.0 h para el mebendazol hasta 9.8 h para el albendazol. El aclaramiento varía de 14.4 ml/min x kg para el albendazol a 153 ml/min x kg (mebendazol). El resumen de estos parámetros farmacocinéticos se ilustra en el Cuadro 4.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Albendazol	2.5		2.9	Sulfoxid	300.0	3.2	9.8	14.4
Mebendazol	22	95	1.2	Sulfoxid	0.07	0.4	1.0	153.0
Prazicuantel	>80	82	9.5	Hidroxil	3.5	1.5	2.3	290.0

Cuadro 4. Los parámetros farmacocinéticos de los anticestodos.

PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. DEC: Dietilcarbamacina. N-Oxidac: N-Oxidación; Hidroxil: Hidroxilación; Sulfoxid: Sulfoxidación.

Los efectos colaterales

Los efectos colaterales del mebendazol se abordaron en los antihelmínticos y son similares para el albendazol. La niclosamida produce pocos efectos colaterales. El prazicuantel genera irritación gastrointestinal, anorexia, mareos y somnolencia.

Las contraindicaciones

El albendazol, el mebendazol y el prazicuantel están contraindicados en el primer trimestre del embarazo.

LOS TREMATODOS

Los trematodos son gusanos que tienen forma de hoja de árbol, se caracterizan por los órganos que infestan y son: el *Clonorchis sinensis* (gusano oriental hepático), el *Paragonimus westermani* (gusano pulmonar) y los *Schistosomas heamtobium* (gusano de la sangre), *japonicum* y *mansoni* (gusanos intestinales).

El prazicuantel es el fármaco más comúnmente usado en el tratamiento de la clonorchiasis, la paragonimiasis y la esquistosomiasis.

El sitio y mecanismo de acción

El mecanismo de efecto del prazicuantel se abordó en la sección de los cestodos.

La farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos del prazicuantel se encuentran en el cuadro 4.

Los efectos colaterales

Los efectos colaterales del prazicuantel se enumeran en la sección anterior.

Los antiprotozoarios

Los protozoarios de esta sección son la *Giardia lamblia*, la *Leishmania donovani*, el *Toxoplasma gondii* y los *Tripanosomas brucei, cruzi, gambiense* y *rhodesiense*.

La giardiasis es producida por un parásito anaeróbico que es la mayor causa de la diarrea en los humanos; esta infestación se adquiere a través del agua contaminada con quistes del parásito. La leishmaniasis es una infestación sistémica que puede ser fatal si no es diagnosticada y tratada a tiempo; esta infestación es de tres tipos: cutánea, mucocutánea y visceral, y es causada por la picadura de la mosca de la arena. La toxoplasmosis es la infestación que se adquiere al consumir carne cruda o mal cocinada. La tripanosomiasis (enfermedad del sueño) es un padecimiento crónico y eventualmente fatal producido por los tripanosomas, que son parásitos que inicialmente viven en la sangre pero invaden el sistema nervioso central y producen letargia y somnolencia, características de esta infestación.

El metronidazol es el fármaco de elección para la giardiasis. El estibogluconato es el fármaco de elección para la leishmaniasis. La combinación de pirimetamina con sulfadiacina es el tratamiento de elección para

la toxoplasmosis. El nifurtimox es el fármaco de elección para la tripanosomiasis producida por el *T. cruzi* mientras la pentamidine es el fármaco de elección para la tripanosomiasis, producida por los *T. brucei* y *gambiense*; otros fármacos usados en el tratamiento de esta infestación son el melarsoprol y la suramina. Las fórmulas de estos fármacos se encuentran en la Figura 6.

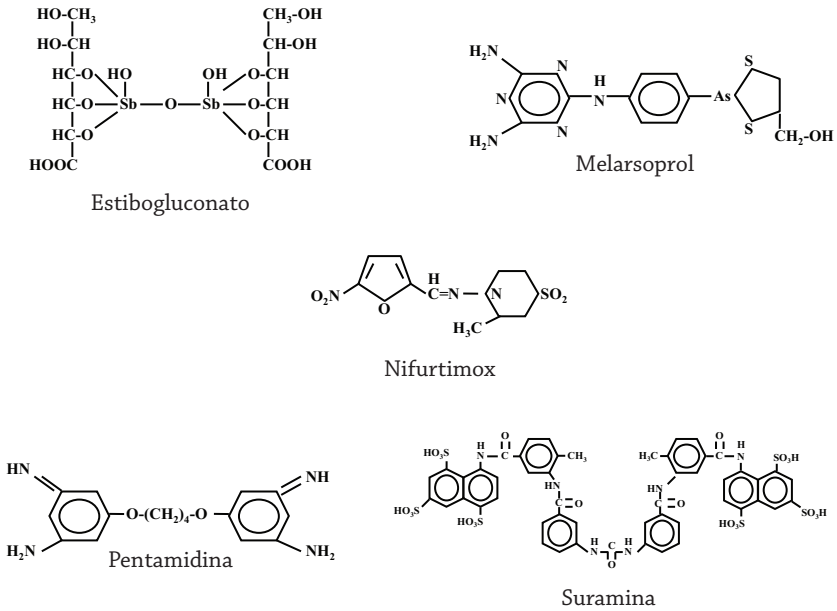


Figura 6. Los fármacos antiprotozoarios.

El sitio y mecanismo de acción

El estibogluconato es un compuesto con antimonio pentavalente (SbV) que se considera como profármaco porque necesita reducirse a la forma trivalente (SbIII) para tener actividad antileshmaniásica; esta forma inhibe la glucólisis e interacciona con los grupos sulfhidrilo de varias moléculas y genera radicales libres de oxígeno. El melarsoprol es un arsenical trivalente (AsIII) que reacciona con los grupos sulfhidrilo de varias enzimas del parásito y del hospedero. El nifurtimox es también un profármaco porque necesita reducirse para ejercer su acción tripanosomicida; el metabolito produce radicales libres de oxígeno que alteran el metabolismo de oxidorreducción. La pentamidine se une al ADN e inhibe la síntesis del ARN y de las proteínas. La suramina es un compuesto que inhibe principalmente a las enzimas involucradas con el metabolismo energético de los tripanosomas.

La farmacocinética

Los fármacos que se utilizan para el tratamiento de infestaciones producidas por protozaoarios se administran por vía oral (nifurtimox), intramuscular (estibogluconato) y endovenosa (pentamidine y suramina), como se presenta en el Cuadro 5. En este cuadro se presentan algunos de los parámetros farmacocinéticos de estos antiprotozoarios.

Nombre	Vía	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotrans-formación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min/kg)
Estibogluconato	i.m.						9.4	1.2
Nifurtimox	oral		11.0	Nitrored	0.75	3.5	0.95	15.0
Pentamidina	i.v.		16.0	Oxidac	0.25		6360.0	113.0
Suramina	i.v.	99	20.6	Poca	300.0		1176.0	30 ml/m2 x día

Cuadro 5. Los parámetros farmacocinéticos de los antiprotozoarios.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Nitrored: Nitrorredución; Oxidac: Oxidación; Hidroxil: Hidroxilación.

La resistencia

El mecanismo principal de la resistencia al estibogluconato es por la disminución del fármaco en el parásito que se explica por disminución de su captación y/o por aumento de su salida. La resistencia al nifurtimox se debe primordialmente a mutaciones de la nitrorreductasa del parásito, que es la enzima que lo activa por reducción.

Los efectos colaterales

El estibogluconato produce los efectos secundarios siguientes: cardiotoxicidad (arritmias), dolor en el sitio de administración, hepato- y nefrotoxicidad, así como irritación gastrointestinal. El efecto secundario más severo del melarsoprol es la toxicidad del sistema nervioso central (encefalopatía); también produce dolor abdominal y vómito. Los efectos secundarios más severos del nifurtimox son las reacciones de hipersensibilidad; también produce irritación gastrointestinal y neuropatía periférica. La pentamidina genera abscesos en el sitio de aplicación, cardiotoxicidad, hepatotoxicidad, hipoglucemia, hipotensión y nefrotoxicidad. La suramina produce irritación gastrointestinal (náusea y vómito), neuro- y nefrotoxicidad.

Referencias

Abernethy, R.D., Wesche, D.L., Barbey, J.T., Ohrt, C., Mohanty, S., Pezzullo, J.C. y Schuster, B.G. (2001). Stereoselective Halofantrine disposition and effect: Concentration-related QTc prolongation. *Br J Clin Pharmacol*, 51: 231-237.

Abdulla, M-H., Ruelas, D.S., Wolff, B., Snedecor, J., Lim, K-C., Xu, F., Renslo, A.R., Williams, J., McKerrow, J.H. y Caffrey, C.R. (2009). Drug discovery for Schistosomiasis: Hit and lead compounds identified in a library of known Drugs by medium-throughput Phenotypic screening. *PLoS Negl Trop Dis*, 3(7): e478.

Ali, V. y Nozaki, T. (2007). Current therapeutics, their problems, and Sulfur-containing-amino-acid Metabolism as a novel target against infections by "Amitochondriate" Protozoan Parasites. *Clin Microbiol Rev*, 20(1): 164-187.

Almond, D.S., Szwandt, I.S.F., Edwards, G., Lee, M.G. y Winstanley, P.A. (2000). Disposition of intravenous Pyrimethamine in healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 44(6): 1691-1693.

Anadón, A. y Martínez-Larrañaga, M.R. (2009). Cap. 53. Fármacos Antiparasitarios. En Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. (Eds.), *Velázquez-Farmacología Básica y Clínica.* (18ª Ed.). México: Editorial Médica Panamericana. Pp. 893-918.

Asano, T., Kushida, H., Sadakane, C., Ishihara, K., Wakui, Y., Yanagisawa, T., Kimura, M., Kamei, H. y Yoshida, T. (2001). Metabolism of Ipecac Alkaloids Cephaeline and Emetine by Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450s, and their inhibitory effects on P450 Enzyme activities. *Biol Pharm Bull*, 24(6): 678-682.

Baird, J.K. (2005). Effectiveness of Antimalarial Drugs. *N Engl J Med*, 352: 1565-1577.

Baird, J.K. (2009). Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. *Clin Microbiol Rev*, 22(3): 508-534.

Bansal, D., Sehgal, R., Chawla, Y., Mahajan, R.C. y Malla, N. (2004). *In vitro* activity of antiamoebic drugs against clinical isolates of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 3: 27.

Bansal, D., Sehgal, R., Chawla, Y., Malla, N., Mahajan, R.C. (2006). Multidrug resistance in amoebiasis Patients. *Indian J Med Res*, 124: 189-194.

Bansal, D., Malla, N. y Mahajan, R.C. (2006). Drug resistance in amoebiasis. *Indian J Med Res*, 123: 115-118.

Bethony, J., Brooker, S., Albonico, M., Geiger, S.M., Loukas, A., Diemert, D. y Hotez, P.J. (2006). Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, Trichuriasis, and Hookworm. *Lancet* 367(9521): 1521-1532.

Binh, V.Q., Chinh, N.T., Thanh, N.X., Cuong, B.T., Quang, N.N., Dai, B., Travers, T. y Edstein, M.D. (2009). Sex affects the steady-state Pharmacokinetics of Primaquine but not Doxycycline in healthy Subjects. *Am J Trop Med Hyg*, 81(5): 747-753.

Bortoli, R. y Santiago, M. (2007). Chloroquine ototoxicity. *Clin Rheumatol*, 26: 1809-1810.

Broekhuysen, J., Stockts, A., Lins, R.L., De Graeve, J. y Rossignol, J-F. (2000). Nitazoxanide: Pharmacokinetics and Metabolism in Man. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 38: 387-394.

Brooker, S., Clements, A.C.A., Bundy, D.A.P. (2006). Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted Helminth infections. *Adv Parasitol*, 62: 221-261.

Brunton, L.L., Parker, K., Blumenthal, D. y Buxton, I. (2008). 39. Chemotherapy of Protozoal Infections. Malaria. *Goodman & Gilman's*

Manual of Pharmacological Therapeutics. Nueva York: McGraw-Hill Co. Pp. 663-682.

Brunton, L.L., Parker, K., Blumenthal, D. y Buxton, I. (2008). 40. Chemotherapy of Protozoal Infections. Amebiasis, Giardiasis, Trichomoniais, Trypanosomiasis, Leishmaniasis and other Protozoal Infections. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacological Therapeutics*. Nueva York: McGraw-Hill Co. Pp. 683-696.

Brunton, L.L., Parker, K., Blumenthal, D. y Buxton, I. (2008). 41. Chemother of Helminth Infections. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacological Therapeutics*. Nueva York: McGraw-Hill Co. Pp. 697-717.

Buckner, F.S. y Navabi, N. (2010). Advances in Chagas disease Drug development: 2009-2010. *Curr Opin Infect Dis*, 23: 609-616.

Caffrey, C.R. (2007). Chemotherapy of Schistosomiasis: Present and future. *Curr Opin Chem Biol*, 11: 433-439.

Carlton, E.J., Hsiang, M., Zhang, Y., Johnson, S., Hubbard, A. y Spear, R.C. (2010). The impact of *Schistosoma japonicum* infection and treatment on ultrasound-detectable morbidity: A five-year cohort study in southwest China. *PLoS Negl Trop Dis*, 4(5): e685.

Castro, N., Medina, R., Sotelo, J. y Jung, H. (2000). Bioavailability of Praziquantel increases with concomitant administration of food. *Antimicrob Agents Chemother*, 44(10): 2903-2904.

Charles, B.G., Miller, A.K., Nasveld, P.E., Reid, M.G., Harris, I.E. y Edstein, M.D. (2007). Population Pharmacokinetics of Tafenoquine during Malaria prophylaxis in Healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*, 51(8): 2709-2715.

Chinh, N.T., Quang, N.N., Thanh, N.X., Dai, B., Geue, J.P., Addison, R.S., Travers, T. y Edstein, M.D. (2009). Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two fixed-dose tablet formulations of Dihydroartemisinin and Piperaquine in Vietnamese subjects. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(2): 828-831.

Chinh, N.T., Quang, N.N., Thanh, N.X., Dai, B., Travers, T. y Edstein, M.D. (2008). Pharmacokinetics of the antimalarial drug Piperaquine in Healthy Vietnamese subjects. *Am J Trop Med Hyg*, 79(4): 620-623.

Choi, G.Y., Yang, H.W., Cho, S.H., Kang, D.W., Go, H., Lee, W.C., Lee, Y.J., Jung, S.H., Kim, A.N. y Cha, S.W. (2008). Acute drug-induced hepatitis caused by albendazole. *J Korean Med Sci*, 23(5): 903-905.

Choowongkomon, K., Theppabutr, S., Songtawee, N., Day, N.P.J., White, N.J., Woodrow, C.J. y Imwong, M. (2010). Computational analysis of binding between malarial Dihydrofolate Reductases and Antifolates. *Malaria J*, 9: 65.

Clark, M.A., Finkel, R., Rey, J.A., Harvey, R.A. y Whalen, K. (2012). Unit VII. 36. Antiprotozoal Drugs. En *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. (5ª Ed.), Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins. Pp. 441-454.

Clark, M.A., Finkel, R., Rey, J.A., Harvey, R.A. y Whalen, K. (2012). Unidad VII. 37. Anthelmintic Drugs. En *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. (5ª Ed.), Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins. Pp. 455-460.

Cooper, R.G. y Magwere, T. (2008). Chloroquine: Novel uses & manifestations. *Indian J Med Res*, 127: 305-316.

Corti, N., Heck, A., Rentsch, K., Zingg, W., Jetter, A., Stieger, B. y Pauli-Magnus, C. (2009). Effect of Ritonavir on the Pharmacokinetics of the Benzimidazoles Albendazole and Mebendazole: An interaction study in healthy Volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 65: 999-1006.

Crespo, M.P., Avery, T.D., Hanssen, E., Fox, E., Robinson, T.V., Valente, P., Taylor, D.K. y Tilley, L. (2008). Artemisinin and a series of novel endoperoxide antimalarials exert early effects on digestive vacuole morphology. *Antimicrob Agents Chemother*, 52: 98-109.

Cuong, B.T., Binh, V.Q., Dai, B., Duy, D.N., Lovell, C.M., Rieckmann, K.H. y Edstein, M.D. (2006). Does gender, food or grapefruit juice alter the pharmacokinetics of Primaquine in Healthy Subjects? *Br J Clin Pharmacol*, 61(6): 682-689.

Del Brutto, O.H., Roos, K.L., Coffey, C.S. y García, H.H. (2006). Meta-analysis: Cysticidal drugs for neurocysticercosis: Albendazole and Praziquantel. *Ann Intern Med*, 145(1): 43-51.

Eastman, R.T., Dharia, N.V., Winzeler, E.A. y Fidock, D.A. (2011). Piperaquine Resistance is associated with a copy number variation on Chromosome 5 in drug-pressured *Plasmodium falciparum* Parasites. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(8): 3908-3916.

El Hage, S., Ane, M., Stigliani, J.L., Marjorie, M., Vial, H., Baziard-Mouysset, G. y Payard, M. (2009). Synthesis and antimalarial activity of new Atovaquone derivatives. *Eur J Med Chem*, 44(11): 4778-4782.

Fidock, D.A., Rosenthal, P.J., Croft, S.L., Brun, R. y Nwaka, S. (2004). Antimalarial drug discovery: Efficacy models for compound screening. *Nat Rev Drug Discov*, 3: 509-520.

Fox, L.M. y Saravolatz, L.D. (2005). Nitazoxanide: A new thiazolide antiparasitic agent. *Clin Infect Dis*, 40: 1173-1180.

García-Rubio, I., Martínez-Cócera, C., Santos Magadán, S., Rodríguez-Jiménez, B., Vázquez-Cortés, S. (2006). Hypersensitivity reactions to Metronidazole. *Allergol Immunopathol (Madr)* 34(2): 70-72.

Gardella, F., Assi, S., Simon, F., Bogreau, H., Eggelte, T., Ba, F., Foumane, V., Henry, M-C., Kientega, P.T., Basco, L., Trape, J-F., Lalou, R., Martelloni, M., Desbordes, M., Baragatti, M., Briolant, S., Almeras, L., Pradines, B., Fusai, T. y Rogier, C. (2008). Antimalarial drug use in general populations of tropical Africa. *Malaria J*, 7: 124.

Geerts, S. y Gryseels, B. (2000). Drug Resistance in Human Helminths: Current situation and lessons from livestock. *Clin Microbiol Rev*, 13(2): 207-222.

Gelb, M.H. (2007). Drug Discovery for Malaria: A very challenging and timely endeavor. *Curr Opin Chem Biol*, 11(4): 440-445.

González Canga, A., Sahagún Prieto, A.M., Diez Liébana, M.J., Fernández Martínez, N., Sierra Vega, M., García Vieitez, J.J. (2008). *Am Assoc Pharmaceut Scient J*, 10(1): 42-46.

Graebin, C.S., Uchoa, F.D., Bernardes, L.S.C., Campo, V.L., Carvalho, I., Eifler-Lima, V.L. (2009). Antiprotozoal Agents: An Overview. *Anti-Infective Agents Med Chem*, 8: 345-366.

Greenwood, B.M., Fidock, D.A., Kyle, D.E., Kappe, S.H.I., Alonso, P.L., Collins, F.H. y Duffy, P.E. (2008). Malaria: Progress, perils, and prospects for eradication. *J Clin Invest*, 118(4): 1266-1276.

Gutman, G., Green, M., Durand, S., Villalva Rojas, O., Ganguly, B., Marquiño Quezada, W., Utz, G.C., Slutsker, L., Ruebush, T.K. y Bacon, D.J. (2009). Mefloquine Pharmacokinetics and Mefloquine-Artesunate effectiveness in Peruvian patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Malaria J*, 8: 58.

Hartwig, C.L., Rosenthal, A.S., D'Angelo, J., Griffin, C.E., Posner, G.H. y Cooper, R.A. (2009). Accumulation of Artemisinin trioxane derivatives within neutral lipids of *Plasmodium falciparum* malaria parasites is endoperoxidedependent. *Biochem Pharmacol*, 77: 322-336.

Hemphill, A., Müller, J. y Esposito, M. (2006). Nitazoxanide, a broadspectrum thiazolide anti-infective agent for the treatment of gastrointestinal infections. *Expert Opin Pharmacother*, 7: 953-964.

Hoffman, P.S., Sisson, G., Croxen, M.A., Welch, K., Harman, W.D., Cremades, N. y Morash, M.G. (2007). Antiparasitic drug Nitazoxanide inhibits the pyruvate oxidoreductases of *Helicobacter pylori*, selected

anaerobic bacteria and parasites, and *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother*, 51: 868-876.
Hotez, P.J., Bethony, J., Bottazzi, M.E., Brooker, S. y Buss, P. (2005). Hookworm: "The great infection of mankind". *PLoS Med*, 2(3): e67.
Hotez, P.J., Bundy, D.A.P., Beegle, K., Brooker, S., Drake, L., De Silva, N., Montresor, A., Engels, D., Jukes, M., Chitsulo, L., Chow, J., Laxminarayan, R., Michaud, C., Bethony, J., Correa-Oliveira, R., Shuhua, X., Fenwick, A. y Savioli, L. (2006). Cap. 24. Helminth Infections: Soil-transmitted Helminth infections and Schistosomiasis. *Disease Control Priorities in Developing Countries.* Pp. 467-482.
Huang, D.B. y White, A.C. (2006). An updated review on *Cryptosporidium* and *Giardia*. *Gastroenterol Clin North Am*, 35: 291-314.
Hung, T-Y., Davis, T.M.E., Ilett, K.F., Karunajeewa, H., Hewitt, S., Denis, M.B., Lim, C. y Socheat, D. (2003). Population Pharmacokinetics of Piperaquine in Adults and Children with uncomplicated *falciparum* or *vivax* Malaria. *Br J Clin Pharmacol*, 57(3): 253-262.
Jackson, Y., Alirol, E., Getaz, L., Wolff, H., Combescure, C. y Chappuis, C. (2010). Tolerance and safety of Nifurtimox in Patients with chronic Chagas disease. *Clin Infect Dis*, 51(10): e69-e75.
John, D.T. y Petri, W.A. (2006). *Markell & Vogel´s Medical Parasitology*. (9ª Ed.), Philadepphia, PA: Saunders-Elsevier.
Karunajeewa, H.A., Ilett, K.F., Mueller, I., Siba, P., Law, I., Page-Sharp, M., Lin, E., Lammey, J., Batty, K.T. y M. E. Davis, T.M.E. (2008). Pharmacokinetics and efficacy of Piperaquine and Chloroquine in Melanesian children with uncomplicated Malaria. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(1): 237-243.
Keiser, J. y Utzinger, J. (2008). Efficacy of Current Drugs against soil-transmitted Helminth Infections. *J Am Med Assoc*, 299(16): 1937-1948.
Kudzi, W., Dodoo, A.N.O. y Mills, J.J. (2010). Genetic polymorphisms in MDR1, CYP3A4 and CYP3A5 genes in a Ghanaian population: A plausible explanation for altered metabolism of Ivermectin in Humans? *BMC Med Genetics* 11:111.
Kumar, A., Boggula, V.R., Sundar, S., Shasany, A.K. y Dube, A. (2009). Identification of genetic markers in sodium Antimony gluconate (SAG) sensitive and resistant Indian clinical isolates of *Leishmania donovani* through amplified fragment length polymorphism (AFLP). *Acta Trop*, 110(1): 80-85.
Leitsch, D., Kolarich, D., Wilson, I.B.H., Altmann, F. y Duchene, M. (2007). Nitroimidazole Action in *Entamoeba histolytica*: A central role for Thioredoxin Reductase. *PLoS Biol*, 5(8): e211.
Leitsch, D., Kolarich, D., Binder, M., Stadlmann, J., Altmann, F., Duchêne, M. (2009). *Trichomonas vaginalis*: Metronidazole and other nitroimidazole drugs are reduced by the flavin enzyme thioredoxin reductase and disrupt the cellular redox system. Implications for nitroimidazole toxicity and resistance. *Mol Microbiol*, 72: 518-536.
Li, Q., Cantilena, L.R., Leary, K.J., Saviolakis, G.A., Miller, R.S., Melendez, V. y Weina, P.J. (2009). Pharmacokinetic profiles of Artesunate after single intravenous doses at 0.5, 1, 2, 4, and 8 mg/kg in healthy Volunteers: A phase I study. *Am J Trop Med Hyg*, 81(4): 615-621.
Maltezou, H.C. (2010). Drug resistance in visceral leishmaniasis. *J Biomed Biotechnol*, 617521.
Mandal, G., Sarkar, A., Saha, P., Singh, N., Sundar, S. y Chatterjee, M. (2009). Functionality of drug efflux pumps in Antimonial resistant *Leishmania donovani* field isolates. *Indian J Biochem Biophys*, vol. 46(1). 86-92.

Mares, S.S., Jung, C.H., Temuchino López, A. y González-Esquivel, D.F. (2005). Influence of a Mexican diet on the Bioavailability of Albendazole. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 97: 122-124.

Martin, R.E., Marchetti, R.V., Cowan, A.I., Howitt, S.M., Broer, S. y Kirk, K. (2009). Chloroquine transport via the malaria parasite's Chloroquine resistance transporter. *Science* 325: 1680-1682.

Meshnick, S.R. (2002). Artemisinin: Mechanisms of action, resistance and toxicity. *Int J Parasitol*, 32: 1655-1660.

Miller, A.K., Bandyopadhyay, N., Wootton, D.G., Duparc, S., Kirby, P.L., Winstanley, P.A. y Ward, S.A. (2009). Pharmacokinetics of Chlorproguanil, Dapsone, Artesunate and their major metabolites in Patients during treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Eur J Clin Pharmacol*, 65: 977-987.

Mirghani, R.A., Elagib, I., Elghazali, G., Hellgren, U. y Gustafsson, L.L. (2010). Effects of *Plasmodium falciparum* infection on the Pharmacokinetics of Quinine and its metabolites in pregnant and non-pregnant Sudanese Women. *Eur J Clin Pharmacol*, 66: 1229-1234.

Muller, J., Ley, S., Felger, I., Hemphill, A. y Muller, N. (2008). Identification of differentially expressed genes in a *Giardia lamblia* WB C6 clone resistant to Nitazoxanide and Metronidazole. *J Antimicrob Chemother*, 62: 72-82.

Müller, J., Wastling, J., Sanderson, S., Müller, N. y Hemphill, A. (2007). A Novel *Giardia lamblia* Nitroreductase, GlNR1, Interacts with Nitazoxanide and Other Thiazolides. *Antimicrob Agents Chemother*, 51(6): 1979-1986.

Narain, J.P., Dash, A.P., Parnell, B., Bhattacharya, S.K., Barua, S., Bhatia, R. y Savioli, L. (2010). Elimination of Neglected Tropical Diseases in the South-East Asia Region of the World Health Organization. *Bull WHO* 88: 206-210.

Na-Bangchang, K., Ruengweerayut, R., Karbwang, J., Chauemung, A. y Hutchinson, D. (2007). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Fosmidomycin monotherapy and combination therapy with Clindamycin in the treatment of multidrug resistant *falciparum* Malaria. *Malaria J*, 6: 70.

Nduati, E., Diriye, A., Ommeh, S., Mwai, L., Kiara, S., Masseno, V., Kokwaro, G. y Nzila, A. (2008). Effect of folate derivatives on the activity of Antifolate drugs used against Malaria and cancer. *Parasitol Res*, 102: 1227-1234.

Nguyen, T.C., Nguyen, N.Q., Nguyen, X.T., Bui, D., Travers, T. y Edstein, M.D. (2008). Pharmacokinetics of the antimalarial drug Piperaquine in healthy Vietnamese subjects. *Am J Trop Med Hyg*, 79: 620-623.

Noedl, H. (2005). Artemisinin Resistance: How can we find it? *Trends Parasitol*, 21: 404-405.

Nogi, T., Zhang, D., Chan, J.D. y Marchant, J.S. (2009). A novel biological activity of Praziquantel requiring voltage-operated Ca_2+ Channel β subunits: Subversion of Flatworm regenerative polarity. *PLoS Negl Trop Dis*, 3(6): e464.

Olliaro, P.L. (2010). Drug combinations for visceral Leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis*, 23: 595-602.

Orrell, C., Little, F., Smith, P., Folb, P., Taylor, W., Olliaro, P., Barnes, K.I. (2008). Pharmacokinetics and tolerability of artesunate and amodiaquine alone and in combination in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 64: 683-690.

Pal, D., Banerjee, S., Cui, J., Schwartz, A., Ghosh, S.K. y Samuelson, J. (2009). *Giardia*, *Entamoeba*, and *Trichomonas* Enzymes Activate

Metronidazole (Nitroreductases) and Inactivate Metronidazole (Nitroimidazole Reductases). *Antimicrob Agents Chemother*, 53(2): 458-464.

Plowe, C.V. (2009). The evolution of drug-resistant malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 103: S11-S14.

Pukrittayakamee, S., Wanwimolruk, S., Stepniewska, K., Jantra, A., Huyakorn, S., Looareesuwan, S. y White, N.J. (2003). Quinine Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in uncomplicated *Falciparum* Malaria. *Antimicrob Agents Chemother*, 47(11): 3458-3463.

Rassi, A. Jr., Rassi, A. y Marin-Neto, J.A. (2010). Chagas disease. *Lancet* 375: 1388-1402.

Ray, S., Madrid, P.B., Catz, P., LeValley, S.E., Furniss, M.J., Rausch, L.L., Guy, R.K., DeRisi, J.L., Iyer, L.V., Green, C.E., Mirsalis, J.C. (2010). Development of a new generation of 4-Aminoquinoline Antimalarial compounds using predictive Pharmacokinetic and toxicology models. *J Med Chem*, 53(9): 3685-3695.

Rigter, I.M., Schipper, H.G., Koopmans, R.P., Van Kan, H.J.M., Frijlink, H.W., Kager, P.A. y Guchelaar, H-J. (2004). Relative bioavailability of three newly developed Albendazole formulations: A randomized crossover study with Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 48(3): 1051-1054.

Roberts, L.S., Janovy, J. y Schmidt, G.I. (2008). *Foundations of Parasitology*. (8ª Ed.). Nueva York: McGraw-Hill Sci.

Roepe, P.D. (2011). *Pf*CRT-Mediated Drug Transport in Malarial Parasites. *Biochemistry* 50(2): 163-171.

Saralamba, S., Pan-Ngum, W., Maude, R.J., Lee, S.J., Tarning, J., Lindegårdh, N., Chotivanich, K., Nosten, F., Day, N.P.J., Socheat, D., White, N.J., Dondorp, A.M. y White, L.S. (2011). Intrahost modeling of Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(1): 397-402.

Sim, I-K., Davis, T.M.E., Ilett, K.F. (2005). Effects of a high-fat meal on the relative Oral Bioavailability of Piperaquine. *Antimicrob Agents Chemother*, 49(6): 2407-2411.

Smith, J.L. y Brooker, S. (2010). Impact of Hookworm infection and deworming on Anaemia in Non-pregnant populations: A systematic review. *Trop Med Int Health* 15(7): 776-795.

Stepniewska, K., Ashley, E., Lee, S.J., Anstey, N., Barnes, K.I., Binh, T.Q., D'Alessandro, U., Day, N.P.J., De Vries, P.J., Dorsey, G., Guthmann, J-P., Mayxay, M., Newton, P.N., Olliaro, P., Osorio, L., Price, R.N., Rowland, M., Smithuis, F., Taylor, W.R.J., Nosten, F. y White, N.J. (2010). *In vivo* parasitological measures of Artemisinin susceptibility. *J Infect Dis*, 201: 570-578.

Sokolova, A.Y., Wyllie, S., Patterson, S., Oza, S.L., Read, K.D. y Fairlamb, A.H. (2010). Cross-Resistance to Nitro Drugs and implications for treatment of Human African Trypanosomiasis. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(7): 2893-2900.

Talisuna, A.O., Bloland, P. y D'Alessandro, U. (2004). History, dynamics, and public health importance of malaria parasite Resistance. *Clin Microbiol Rev*, 17(1): 235-254.

Thakur, C.P., Thakur, S., Narayan, S. y Sinha, A. (2008). Comparison of treatment regimens of Kala-azar based on culture & sensitivity of amastigotes to sodium Antimony Gluconate. *Indian J Med Res*, 127: 582-588.

Tracy, J.W. y Webster, L.T. (2003). Cap. 40. Fármacos usados en la quimioterapia de las infecciones causadas por protozoarios: paludismo. En Hardman, J.G., Limbird, L.E. (Eds.), *Goodman & Gilman's*

Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. (10ª Ed., Vol. II), México: McGraw-Hill Co. Pp. 1085-1112.

Tracy, J.W. y Webster, L.T. (2003). Cap. 41. Fármacos usados en la quimioterapia de las infecciones por protozoarios: amibiasis, giardiasis, tripanosomiasis, leishmaniasis y otras infecciones por protozoarios. En Hardman, J.G., Limbird, L.E. (Eds.), *Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* (10ª Ed., Vol. II), México: McGraw-Hill Co. Pp. 1113-1136.

Tracy, J.W. y Webster, L.T. (2003). Cap. 42. Fármacos utilizados en la Quimioterapia de Helmintiasis. En Hardman, J.G., Limbird, L.E. (Eds.), *Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* (10ª Ed., Vol. II), México: McGraw-Hill Co. Pp. 1137-1157.

Uhlemann, A.C., Yuthavong, Y. y Fidock, D. (2005). Mechanisms of antimalarial drug action and resistance. En Sherman, I.W. (Ed.), *Molecular Approaches to Malaria*. Washington, DC: ASM Press. Pp. 229-261.

Urbina, J.A. (2010). Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches. *Acta Trop*, 115: 55-68.

Van Hal, S.J., Stark, D.J., Fotedar, R., Marriott, D., Ellis, J.T. y Harkness, J.L. (2007). Amoebiasis: Current status in Australia. *Med J Australia* 186(8): 412-416.

Wassman, C., Hellberg, A., Tannich, E. y Bruchhaus, I. (1999). Metronidazole resistance in the protozoan parasite *Entamoeba histolytica* is associated with increased expression of iron-containing superoxide dismutase and peroxiredoxin and decreased expression of ferredoxin 1 and flavin reductase. *J Biol Chem*, 274: 26051-26056.

Weissbuch, I. y Leiserowitz, L. (2008). Interplay between Malaria, crystalline Hemozoin formation, and Antimalarial Drug Action and design. *Chem Rev*, 108(11): 4899-4914.

Wilkinson, S.R., Taylor, M.C., Horn, D., Kelly, J.M. y Cheeseman, I. (2008). A mechanism for cross-resistance to Nifurtimox and Benznidazole in trypanosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 5022-5027.

White, N.J. (2004). Antimalarial Drug Resistance. *J Clin Invest*, 113(8): 1084-1092.

WHO (2008). Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas, 2005. Buenos Aires, Argentina.

WHO (2009). World Malaria Report. Geneva, Switzerland.

Winstanley, P. y Ward, S. (2006). Malaria chemotherapy. *Adv Parasitol*, 61: 47-76.

Wright, C.W. (2005). Plant derived Antimalarial agents: New leads and challenges. *Phytochem Rev*, 4: 55-61.

Wright, J.M., Dunn, L.A., Kazimierczuk, Z., Burgess, A.G., Krauer, K.G., Upcroft, P. y Upcroft, J.A. (2010). Susceptibility in vitro of clinically Metronidazole-resistant Trichomonas vaginalis to Nitazoxanide, toyocamycin, and 2-fluoro-2′-deoxyadenosine. *Parasitol Res*, 107: 847-853.

Wyllie, S., Vickers, T.J. y Fairlamb, A.H. (2008). Roles of trypanothione S-transferase and tryparedoxin peroxidase in resistance to Antimonials. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(4): 1359-1365.

Yearick, K., Ekoue-Kovi, K., Iwaniuk, D.P., Natarajan, J.K., Alumasa, J., De Dios, A.C., Roepe, P.D. y Wolf, C. (2008). Overcoming Drug Resistance to Heme-Targeted Antimalarials by systematic Side Chain variation of 7-Chloro-4-aminoquinolines. *J Med Chem*, 51(7): 1995-1998.

Zeibig, E.A. (2010). *Clinical Parasitology. A Practical Approach*. Philadepphia, PA: Saunders,

Zucca, M. y Savoia, D. (2011). Current developments in the therapy of Protozoan Infections. *Open Med Chem J*, 5: 4-10.

LOS ANTICANCEROSOS

10

Dr. Hugo Moreno Canedo
Departamento de Medicina-CCS

Dra. Francisco Jaramillo González
Departamento de Morfología-CCB

Dra. María del Carmen Terrones Saldívar
Dr. Alejandro Rosas Cabral
Departamento de Ginecología, Obstetricia y Pediatría y Departamento de Medicina-CCS

Dra. María Consolación Ramírez Saldaña
Departamento de Morfología-CCB

M. en C. Martha Cristina González Díaz
M. en C. Rafael Urzúa Macías
Departamento de Química-CCB

Consideraciones generales

El cáncer es un conjunto de padecimientos en los que algún órgano o tejido produce un exceso de células malignas (cancerosas), con crecimiento y división más rápido que lo normal y que puede invadir los órganos circunvecinos y/o enviar las células cancerosas a sitios distantes (metástasis), generalmente por vía sanguínea o linfática y generar tumores nuevos; esta propiedad diferencia a los tumores malignos de los benignos (limitados y no invaden ni producen metástasis). El cáncer puede afectar a todas las edades, incluyendo a fetos, pero el riesgo de padecerlos se incrementa con la edad. El cáncer causa cerca de 13 % de todas las muertes. El cáncer es causado por anormalidades en el material genético de las células, provocado por agentes: A) químicos (algunos contaminantes ambientales, los desechos de la industria y el humo del tabaco, entre otros), B) físicos (radiación ionizante y ultravioleta) y C) naturales (infecciones). Las anormalidades genéticas de las células cancerosas pueden ser por: 1) amplificación, 2) deleción, 3) ganancia o pérdida de un cromosoma, 4) mutación puntual y 5) traslocación. Existen genes que son más susceptibles a sufrir mutaciones y desencadenar el cáncer; esos genes, en su estado natural, se conocen como protooncogenes, pero cuando mutan dan lugar a los oncogenes; estos genes codifican principalmente a los receptores de factores de crecimiento y su mutación permite que los receptores estén permanentemente activados; también codifican por los mismos factores de crecimiento y la mutación produce factores de crecimiento, en exceso y sin control. El tratamiento del cáncer se fundamenta en cinco tipos de terapias: 1) la cirugía, 2) la química, 3) las hormonas, 4) los anticuerpos y 5) las radiaciones. El propósito fundamental de estas terapias es generar un efecto citotóxico letal de células cancerosas que consiga disminuir o suprimir el progreso del tumor; idealmente, los fármacos anticancerosos deberían interferir, únicamente, con los procesos metabólicos de las células cancerosas; desafortunadamente, estos fármacos no reconocen solamente a las células tumorales sino que afectan a todas las células y, especialmente, a las células normales que proliferan más rápido. La quimioterapia está indicada principalmente cuando la cirugía tiene pocas posibilidades de resolver el problema, pero es útil para complementar la cirugía.

Los fármacos antitumorales se clasifican en:

a. Alquilantes.
b. Antimetabolitos.
c. Productos naturales.
d. Hormonas y antagonistas.
e. Enzimas.
f. Inhibidores de enzimas.
g. Inhibidores del ciclo celular.
h. Anticuerpos.

La quimioterapia con la combinación de anticancerígenos tiene varias ventajas:

i. Se obtienen resultados mejores que con la monoterapia, relacionados con la toxicidad tolerable.
ii. Son efectivos contra más células cancerosas diferentes en la población celular de los tumores.
iii. Disminuyen la aparición de la resistencia a los anticancerígenos.

La gran mayoría de los fármacos anticancerígenos tienen márgenes de seguridad (índices terapéuticos) reducidos.

Los fármacos antitumorales inhiben la reproducción de la célula en estadios diferentes del ciclo celular.

Fase M (mitosis): la colchicina, el paclitaxel y la vinblastina.
Fase G0 (reposo celular): el carboplatino y la carmustina.
Fase S (síntesis del ADN): la citaribina, la gemcitabina, la 6-mercaptopurina y el metotrexato.
Fase G2 (possíntesis del ADN): el busulfán, la ciclofosfamida y el melfalán.

Un esquema de los sitios del efecto de los fármacos anticancerígenos, en el ciclo de reproducción celular, se ilustra en la Figura 1.

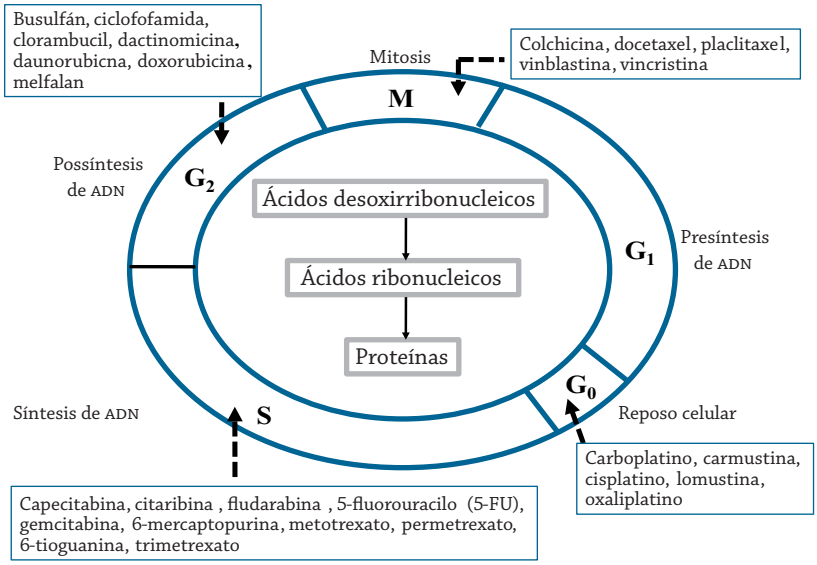


Figura 1. El sitio de acción de los fármacos antitumorales en el ciclo celular.

Por otra parte, los fármacos antitumorales inhiben vías metabólicas diferentes de la célula:

La síntesis de purinas: el metotrexato.
La síntesis de pirimidinas: la fludarabina.
La síntesis de ribonucleótidos: la 6-tioganina.
La síntesis de desoxirribonucleótidos: la capecitabina y la lomustina.
La síntesis del ADN: la gemcitabina.
La síntesis del ARN: el busulfán, el carboplatino, la ciclofosfamida, el clorambucil, el irinotecán y la dactinomicina.

También, interfieren con el ensamblaje de los microtúbulos (la cochicina, el docetaxel y la vincristina) e interactúan con receptores de las hormonas (la dexametasona, la flutamida y el tamoxifeno). De acuerdo con estos mecanismos, el sitio de acción de los fármacos anticancerígenos se presenta en la Figura 2.

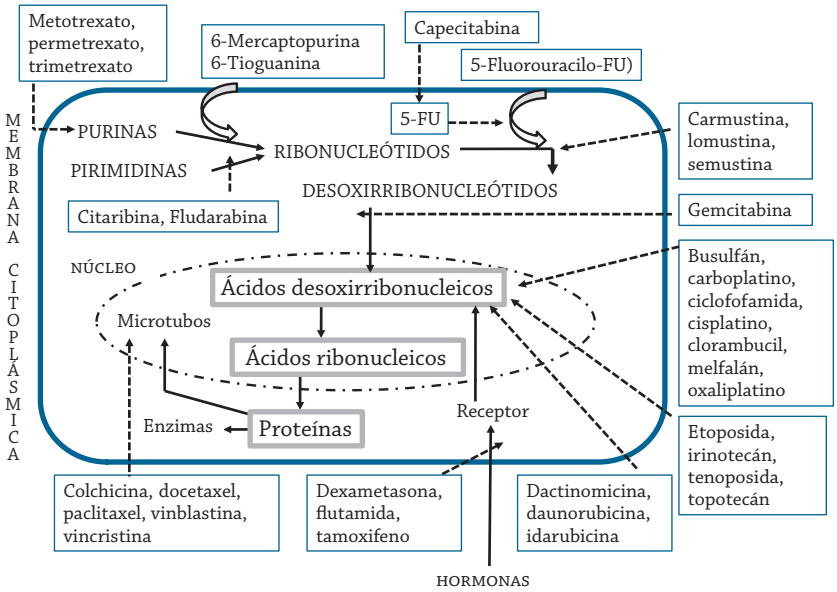


Figura 2. El sitio de acción de los fármacos antitumorales en las vías metabólicas.

Los fármacos alquilantes

Los fármacos alquilantes (Figura 3) son compuestos con átomos ricos en electrones (azufre, cloro, fosforo y oxígeno) que buscan átomos pobres en electrones (principalmente nitrógeno) para estabilizarse, a través de uniones covalentes, con la formación de "añadidos". Estos fármacos se pueden dividir en dos grupos: monofuncionales, que modifican una base del ADN (melfalán) y bifuncionales, que modifican dos bases del ADN (busulfán, clorambucilo, ifosfamida) y las entrecruzan en la misma cadena o cadenas diferentes del ADN; estas últimas inhiben los tenedores de duplicación; también pueden entrecruzar ADN con proteínas. Con ambos grupos, el añadido principal, que explica los efectos citotóxicos, se forma por la interacción del fármaco alquilante con el nitrógeno (N7) de la guanina (Figura 4), en la hendedura amplia del ADN.

Estos fármacos están contraindicados en el primer trimestre del embarazo.

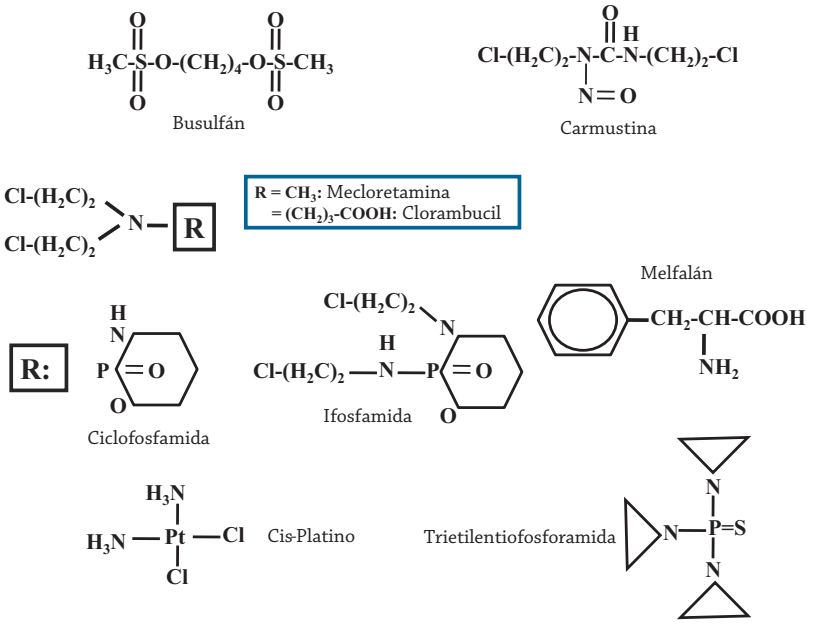


Figura 3. La estructura de varios fármacos alquilantes.

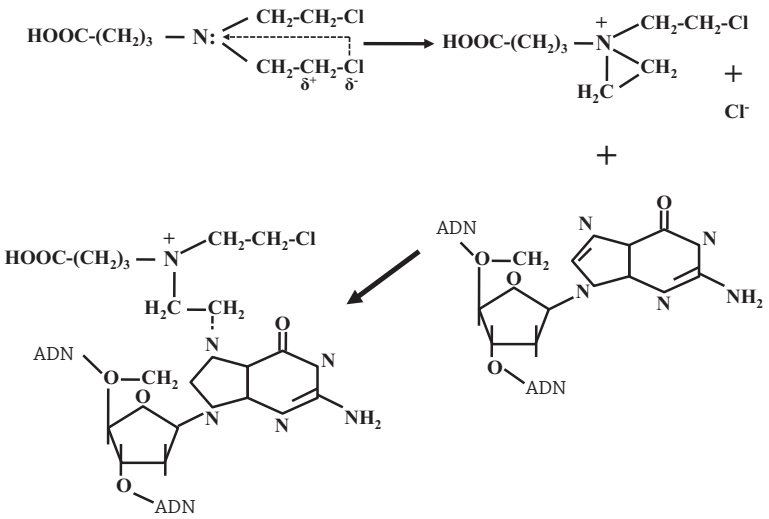


Figura 4. La formación del añadido del clorambucil al ADN.

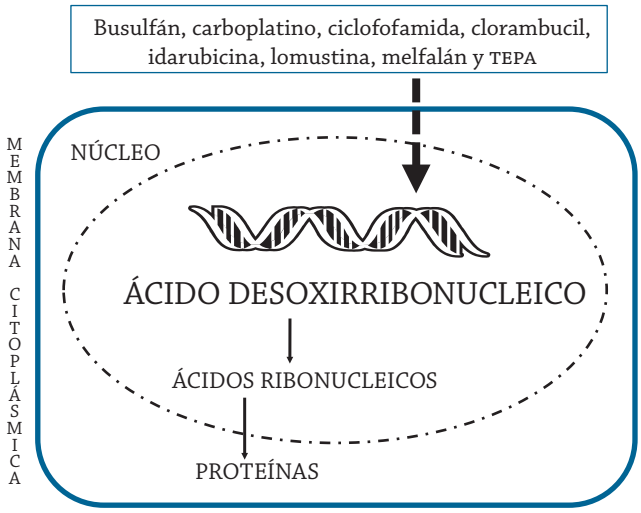


Figura 5. El sitio de acción de los fármacos alquilantes.

LAS ETILENIMIDAS

Las etilenimidas son fármacos relacionados con las mostazas nitrogenadas y son la tiotepa (trietilene tiofosforamida) que, al ser desulfurado, produce la tepa o trietilene fosforamida (ver Figura 3).

El sitio y mecanismo de acción

Estos antitumorales alquilan el ADN en forma similar a las mostazas nitrogenadas pero son menos reactivas.

La farmacocinética

Las etilenimidas se administran intravenosamente (Cuadro 1). La unión a las proteínas plasmáticas es mayor para la tepa que para la tiotepa (85 % contra <15 %). El volumen de distribución es de 0.71 l/kg para la tiotepa y 0.24 l/kg para la tepa. La tepa se biotransforma principalmente por conjugación con el glutatión (GSH) y la tiotepa por desulfuración, por lo que se considera como profármaco. La concentración máxima ($C_{máx}$) y la vida media ($t_{1/2}$) son de 1.2 µg/ml y 1.1 h, respectivamente, para la tiotepa. El aclaramiento (C_L) es de 1.7 ml/min x kg para la tepa y de 322 ml/min x kg para la tiotepa.

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Tepa	85	0.24	Conj-GSH			1.7
Tiotepa	<15	0.71	Desulfurac	1.2	2.1	322.0

Cuadro 1. Los parámetros farmacocinéticos de los etilenimidas.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Conj-GSH: Conjugación con glutatión; Desulfurac: Desulfuración.

La resistencia

La resistencia a las etilenimidas se debe principalmente a mutaciones de las enzimas que los biotransforman y al aumento y/o actividad de las enzimas que reparan el ADN.

Los efectos colaterales

El efecto secundario más serio de las etilenimidas es la depresión de la médula ósea.

LAS MOSTAZAS NITROGENADAS

Las mostazas nitrogenadas son los fármacos alquilantes más potentes; cinco de estos anticancerígenos son utilizados en la terapia del cáncer: el clorambucil, la ciclofosfamida, la ifosfamida (isómero de la ciclofosfamida) y el melfalán (ver Figura 3).

El sitio y mecanismo de acción

El clorambucil es un fármaco alquilante bifuncional y forma añadidos al interaccionar con el nitrógeno (N7) de la guanina (Figura 4). La ciclofosfamida y la ifosfamida son profármacos, pues requieren metabolizarse para formar la mostaza nitrogenada que alquila el ADN (Figura 2). El melfalán también alquila el ADN.

La farmacocinética

Las mostazas nitrogenadas se administran por la vía oral (Cuadro 2). La biodisponibilidad varía de 71 % para el melfalán a 97 % para la ifosfamida. La unión a las proteínas plasmáticas es de 0 % (ifosfamida) a 99 % (clorambucil). El volumen de distribución es de 0.2 l/kg para el clorambucil a 0.8 l/kg para la ciclofosfamida. El clorambucil y la ciclofosfamida se biotransforman principalmente por hidroxilación y la ifosfamida por desalquilación. La concentración máxima ($C_{máx}$) es de 0.3 µg/ml para el melfalán hasta 52 µg/ml para la Ifosfamida. El $T_{máx}$ o Tiempo en que se alcanza la concentración máxima es muy semejante (0.7 a 0.9 h). La vida media ($t_{1/2}$) varía de 1.2 h (clorambucil) a 5.6 h (ifosfamida). El aclaramiento (C_L) va desde 1.3 ml/min x kg para la ciclofosfamida hasta 282 ml/min x kg para la ifosfamida.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min/kg)
Clorambucil	97	99	0.2	Hidroxil	0.51	0.9	1.2	2.5
Ciclofosfamida	74	13	0.8	Hidroxil	32.0		7.5	1.3
Ifosfamida	92	0		Desalquil	52.0	0.7	5.6	282.0
Melfalán	71	90	0.45		0.3	0.75	1.4	5.2

Cuadro 2. Los parámetros farmacocinéticos de las mostazas nitrogenadas. PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Hidroxil: Hidroxilación; Desalquil: Desalquilación.

La resistencia

Las células tumorales adquieren resistencia a las mostazas nitrogenadas por disminución de la permeabilidad de la membrana citoplásmica, lo que disminuye su concentración intracelular; también por la interacción con tioles (sulfidrilos) celulares, principalmente con el GSH (el tiol más abundante en las células), así como por aumento de la reparación del ADN.

Los efectos colaterales

El efecto secundario más serio de las mostazas nitrogenadas es la depresión de la médula ósea. La ciclofosfamida y la ifosfamida producen diarrea, náusea y vómito así como cistitis hemorrágica.

LAS NITROSOUREAS

La bendamustina y la carmustina (Figura 3) y la laromustina son fármacos nitrosoureicos con actividad alquilante de tipo bifuncional que penetran el sistema nervioso central.

El sitio y mecanismo de acción

Las nitrosoureas producen compuestos alquilantes que interaccionan con el ADN (ver Figura 5), generando entrecruzamientos en las dos cadenas; también inhiben los puntos de regulación de la mitosis y producen la "catástrofe mitótica".

La farmacocinética

Las nitrosoureas se administran por la vía endovenosa (Cuadro 3). El volumen de distribución varía desde 0.2 l/kg para la bendamustina hasta 71 l/kg para la laromustina. Las nitrosoureas se biotransforman por hidrólisis. La $C_{máx}$ es de 5.8 µg/ml (bendamustina) a 17 µg/ml (carmustina). La vida media es similar para la laromustina y la bendamustina (0.4 a 0.6 h), respectivamente. El aclaramiento va de 7.5 ml/min x kg para la Bendamustina a 1,623 ml/min x kg para la laromustina.

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Bendamustina		0.2	Hidrólisis	5.8	0.6	7.5
Carmustina	77	5.1	Hidrólisis	17.0		78.0
Laromustina		71.0	Hidrólisis	7.2	0.4	1623.0

Cuadro 3. Los parámetros farmacocinéticos de las nitrosoureas.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Hidroxil: Hidroxilación.

La resistencia

Las células neoplásicas presentan resistencia a estas nitrosoureas por la interacción con tioles celulares y por el aumento de la reparación del ADN.

Los efectos colaterales

El efecto secundario más importante de las nitrosoureas es la depresión de la médula ósea; asimismo, producen hiperpirexia, náusea y vómito.

LOS PLATINATOS

Los fármacos antineoplásicos que contienen platino (Pt) en su molécula se usan principalmente en el tratamiento de tumores sólidos. Estos compuestos son el carboplatino, el cisplatino, el nedaplatino y el oxaliplatino (Figura 3).

El sitio y mecanismo de acción

Los platinatos sufren reacciones de sustitución en el interior de las células, en las que uno o más de los grupos desplazados son reemplazados por moléculas celulares que contienen azufre, oxígeno y nitrógeno (ADN, aminoácidos y proteínas); estos anticancerígenos forman enlaces covalentes con el nitrógeno 7 (N7) de las purinas del ADN (ver Figura 4) y generan, en mayor proporción, cruzamientos entre la misma cadena y entre las dos cadenas (purinas adyacentes), lo que se considera como el factor principal de su actividad antitumoral.

La farmacocinética

Estos fármacos se administran intravenosamente (Cuadro 4). El enlace a las proteínas plasmáticas va desde 0 % para el carboplatino y el nedaplatino hasta 81 % para el cisplatino. El volumen de distribución varía poco y es de 0.2 l/kg (carboplatino) a 1.8 l/kg (nedaplatino). Estos compuestos se biotransforman por hidrólisis (carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino) e hidratación (cisplatino). La $C_{máx}$ es de 0.1 µg/ml para el nedaplatino a 40 µg/ml para el carboplatino. La $T_{máx}$ es de 0.5 h para el carboplatino. La vida media varía de 0.5 h (cisplatino) a >200 h (oxaliplatino). El aclaramiento va de 0.14 ml/min x kg para el oxaliplatino a 44.5 ml/min x kg para el nedaplatino.

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotrans-formación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Carboplatino	0	0.2	Hidrólisis	40.0	0.5	2.0	1.2
Cisplatino	81	0.3	Hidratac	3.4		0.5	6.3
Nedaplatino	0	1.8	Hidrólisis	0.1		1.6	44.5
Oxaliplatino	30	0.26	Hidrólisis	85 mg/m2		>200	0.14

Cuadro 4. Los parámetros farmacocinéticos de los platinatos.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Hidratac: Hidratación; Hidroxil: Hidroxilación.

La resistencia

La resistencia a los platinatos se debe principalmente a mutaciones en los transportadores que disminuyen su penetración a la célula; también por aumento de los tioles celulares incluyendo el glutatión o GSH.

Los efectos colaterales

Los principales efectos secundarios de los platinatos son esencialmente nefrotoxicidad y, también, neurotoxicidad (sordera y neuritis periférica).

LOS SULFONATOS

El busulfán es un sulfonato alquílico (análogo de las mostazas nitrogenadas y con una fenilalanina en su molécula) que actúa como antitumoral bifuncional y se usa en el tratamiento de los tumores de la mama y el ovario así como en el tratamiento del mieloma múltiple; también penetra al sistema nervioso central y su fórmula se encuentra en la Figura 3.

El sitio y mecanismo de acción

El busulfán es fármaco alquilante del ADN (ver Figura 4) aunque con menor capacidad antitumoral que los anteriores.

La farmacocinética

El busulfán se administra oralmente y los parámetros farmacocinéticos se presentan en el Cuadro 5.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Busulfán	70	8	1.0	Conj-GSH	0.065	2.0	2.0	4.2

Cuadro 5. Los parámetros farmacocinéticos del busulfán.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Conj-GSH: Conjugación con el glutatión.

La resistencia

La resistencia al busulfán se debe principalmente a la disminución de permeabilidad de la membrana citoplásmica; también por aumentos de los tioles celulares y la reparación del ADN.

Los efectos colaterales

El efecto secundario más importante del busulfán es la depresión de la médula ósea; asimismo, se presentan esterilidad, diarrea, impotencia, náusea y vómito.

LAS ANTRACICLINAS (análogos de nucleósidos)

La idarubicina es un análogo sintético de la daunorrubicina (aislada del *Streptomyces peucetius*) que se utiliza en el tratamiento de leucemia aguda mielocítica, del linfoma diferente del tipo Hodgkin y el cáncer de mama.

El sitio y mecanismo de acción

El efecto anticancerígeno de las antraciclinas se debe a los mecanismos siguientes: a) inhibición de la síntesis del ADN al intercalarse en el ADN (ver Figura 4), al alquilarlo, producir entrecruzamientos o impedir la se-

paración de las cadenas, b) producción de radicales libres que dañan a los fosfolípidos y al ADN, c) inhibición de la topoisomerasa II.

La farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de la idarubicina se presentan en el Cuadro 6.

Nombre	Vía	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Idarubicina	oral	28	97	25	Reducción	0.007	5.4	25	29

Cuadro 6. Los parámetros farmacocinéticos de la idarubicina.

La resistencia

Las mutaciones de las macromoléculas que intervienen en los mecanismos de acción de las antraciclinas generaría resistencia a estos fármacos.

Los efectos colaterales

El principal efecto secundario de las antraciclinas es la toxicidad cardiaca.

Los antimetabolitos

Los antimetabolitos son fármacos con estructuras similares a los metabolitos naturales o endógenos de las células y que penetran generalmente a la célula por medio de transportadores. La estructura química de algunos antimetabolitos se ilustra en la Figura 6.

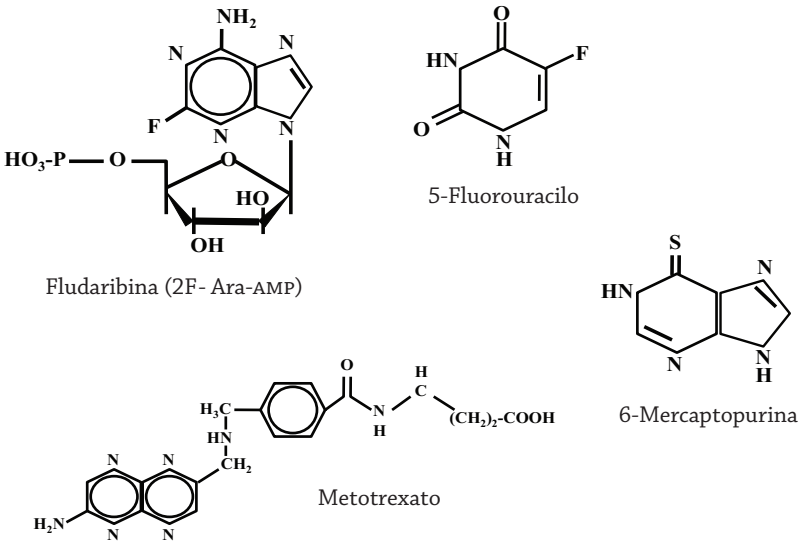


Figura 6. Las fórmulas de antimetabolitos.

El sitio y mecanismo de acción

El mecanismo básico del efecto de los antimetabolitos pirimidínicos y purínicos se debe a que son convertidos a los análogos correspondientes e

interfieren con la utilización de los precursores (los nucleótidos de las pirimidinas y las purinas), que son necesarios para la síntesis del ADN y del ARN (Figura 7), en la fase S del ciclo de reproducción celular.

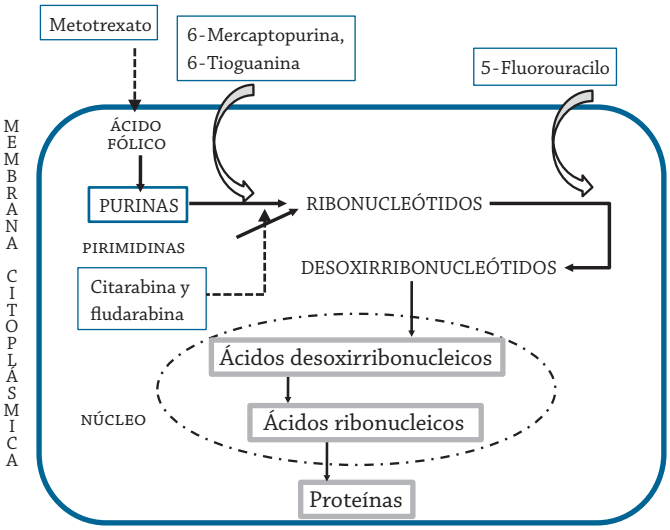


Figura 7. El sitio del efecto de los antimetabolitos.

LOS ANÁLOGOS DEL ÁCIDO FÓLICO

El metotrexato es un análogo del ácido fólico (Figura 6).

El sitio y mecanismo de acción

El metotrexato es convertido a un poliglutamato en la célula, e inhibe tres enzimas: la reductasa del dihidrofolato, la sintetasa de timidilato y la formiltrasferasa del glicinamido ribonucleótido.

La farmacocinética

El metotrexato se administra por la vía oral y sus parámetros farmacocinéticos se encuentran en el Cuadro 7.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min/kg)
Metotrexato	70	46	0.55	Hidroxil	0.05	0.9	7.2	2.1

Cuadro 7. Los parámetros farmacocinéticos del metotrexato.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Hidroxil: Hidroxilación.

La resistencia

El aumento de la síntesis y disminución de la actividad de la reductasa del dihidrofolato, así como la disminución del transporte del fármaco, son los mecanismos principales de la resistencia.

Los efectos colaterales

La depresión de la médula ósea es el principal efecto secundario del metotrexato; también produce diarrea, náusea, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, vómito y urticaria.

Las contraindicaciones

El metotrexato es abortígeno y teratogénico.

LOS ANÁLOGOS DE LAS PIRIMIDINAS

Los nucleótidos de las pirimidinas son biosintetizados de nuevo (*de novo*) o por vía metabólicas de salvamento, a partir de las pirimidinas (citosina, timina y uracilo), y su catabolismo genera compuestos que sirven como donadores de carbono y nitrógeno. Entre los análogos de las pirimidinas que son antitumorales se encuentran la citarabina, la fludarabina, la 6-Mercaptopurina y la tioguanina, entre otros (ver Figura 6).

La citarabina (araC) es un análogo de la 2-Desoxicitidina. La fludarabina (F-araA) es el arabinósido 5'-fosfato de la 5'-Fluoroadenina. El 5-Fluorouracilo (FUra) es un análogo fluorado del uracilo.

El sitio y mecanismo de acción

La citarabina (araC) es sustrato de la polimerasa de ADN (ver Figura 7) pues es incorporada en el 3′-terminal de una de las cadenas e inhibe el alargamiento de dicha cadena. La fludarabina (F-araA) inhibe la síntesis del ADN en la fase S del ciclo de celular. El 5-Fluorouracilo (FUra) es bioactivado al convertirlo al 5-Monofosfato de 5-fluoro-2´-desoxiuridina, que inhibe a la sintetasa de timidilato (ST) porque no puede quitarle el átomo de fluoro; en los humanos, la ST es la única vía para biosintetizar el timidilato (*de novo*), que se utiliza para la duplicación y reparación del ADN. El 5-Fluorouracilo (FUra) también es convertido al trifosfato de 5-fluorouridina, que es incorporado al ARN.

La farmacocinética

Estos antimetabolitos se administran por la vía oral, aunque la fludarabina también se administra por vía endovenosa (Cuadro 8). La biodisponibilidad varía de 28 % para el 5-Fluorouracilo a 58 % para la fludarabina. El volumen de distribución varía de 0.25 l/kg (5-Fluorouracilo) a 3.0 l/kg (citarabina). La citarabina se biotransforma principalmente por fosforilación, la fludarabina por desfosforilación y el 5-Fluorouracilo por fosforibosilación. La $C_{máx}$ varía de 0.28 μg/ml para la fludarabina a 1.4 μg/ml para el 5-Fluorouracilo. La vida media va de 0.2 h (5-Fluorouracilo) a 9.7 h (fludarabina). El aclaramiento es de 3.7 ml/min x kg para la fludarabina y 13 ml/min x kg para la citarabina.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Citarabina	<20	13	3.0	Fosforilac			2.6	13.0
Fludaribina	58		2.4	Desfosfor	0.28	2.0	9.7	3.7
5-Fluoruracilo	28	10	0.25	Fosforibos	1.4		0.2	16.0

Cuadro 40. Los parámetros farmacocinéticos de los análogos de las pirimidinas.
Fosforila: Fosforilación; Desfosfor: Desfosforilación; Fosforibos: Fosforibosilación.

La resistencia

Las células tumorales se vuelven resistentes a la citarabina por la disminución del transporte del fármaco, el aumento de la actividad de las enzimas que lo fosforilan. La resistencia a la fludarabina es debida a la disminución del transporte del fármaco y por disminución de la afinidad de la polimerasa del ADN a la disminución del fármaco.

Los efectos colaterales

Todos estos fármacos producen depresión de la médula ósea. Además, la citarabina es hepatotóxica; la fludarabina genera diarrea, náusea y vómito por irritación de la mucosa intestinal y también fiebre, edema y neurotoxicidad.

LOS ANÁLOGOS DE LAS PURINAS

La 6-Mercaptopurina es un análogo tiólico (grupo sulhidrilo o SH) de la hipoxantina. La 6-Tioguanina es un análogo tiólico de la guanina (ver Figura 6).

El sitio y mecanismo de acción

La 6-Mercaptopurina es convertida a 6 - Tio-2′ - deoxiguanosina - 5′ - trifosfato por la reductasa de los ribonucleótidos e incorporada al ADN (ver Figura 7). La 6-Tioguanina se incorpora al ADN e inhibe la síntesis del ARN.

La farmacocinética

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
6-Mercaptopurina	21	Fosforibos	0.0003	1.5	0.5
6-Tioguanina		Fosforibos	12.5	3.0	1.3

Cuadro 9. Los parámetros farmacocinéticos de los análogos de las purinas.
Fosforibos: fosforibosilación.

Estos fármacos se administran oralmente, aunque la 6-Tioguanina también se administra intravenosamente (Cuadro 9). La 6-Mercaptopurina y la 6-Tioguanina se metabolizan por fosforibosilación. La $C_{máx}$ es de 0.0003 µg/ml (6-Mercaptopurina) y de 12.5 µg/ml (6-Tioguanina). El $T_{máx}$ es de 1.5 h para la 6-Mercaptopurina y de 3.0 h para la 6-Tioguanina. La 6-Tioguanina tiene vida media de 0.5 h y la 6-Mercaptopurina de 1.3 h.

La resistencia

La resistencia a la 6-Mercaptopurina y a la 6-Tioguanina se debe al aumento de la actividad de las enzimas que lo desfosforilan y/o al aumento del metabolismo hacia el ácido tioúrico.

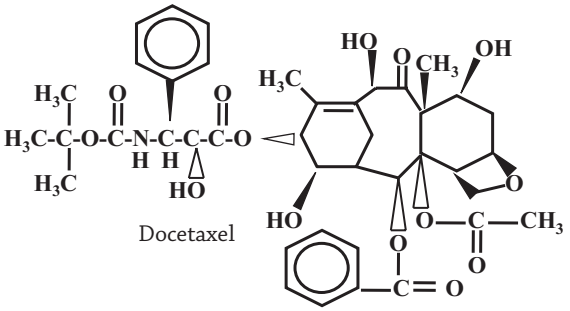
Los efectos colaterales

La 6-Mercaptopurina produce anorexia, náusea, diarrea y vómito. La 6-Tioguanina genera depresión de la médula ósea.

Los antimicrotúbulos

Los microtúbulos son filamentos del citoesqueleto de las células eucarióticas, que consisten de heterodímeros α/β de tubulín, e intervienen en un sinfín de funciones celulares como el mantenimiento de la forma, la motilidad, la polaridad, el transporte intracelular y la segregación de los cromosomas en división celular; durante la mitosis, los microtúbulos de la interfase desaparecen y son reemplazados por una red de microtúbulos nuevos, que interaccionan con el uso mitótico para distribuir, en forma igual, a las cromátidas en las dos células hijas.

La modificación de la dinámica de los microtúbulos, en especial con los que ya están ensamblados, suspende el ciclo de la división celular (fase G2M) y genera la apoptosis. La mayoría de los fármacos que interfieren con las funciones de los microtúbulos actúan ligándose a la tubulina. Estos fármacos se clasifican en tres tipos: 1) Los alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina y vinorelbina), 2) Los taxanos (docetaxel y paclitaxel), que son fármacos semisintéticos, y 3) Las colchicinas. Ejemplos de las estructuras de los dos primeros tipos se presentan en la Figura 8.



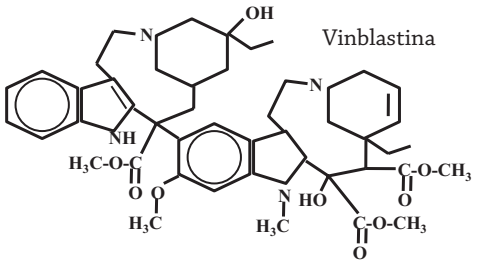


Figura 8. Las fórmulas de dos fármacos antimitóticos.

Los alcaloides de la vinca se utilizan principalmente en el tratamiento del cáncer metastásico de mama y el cáncer de los pulmones (células grandes).

Los taxanos se usan contra los carcinomas de la cabeza y cuello, mamarios, ováricos y pulmonares, así como en las etapas avanzadas del sarcoma de Kaposi.

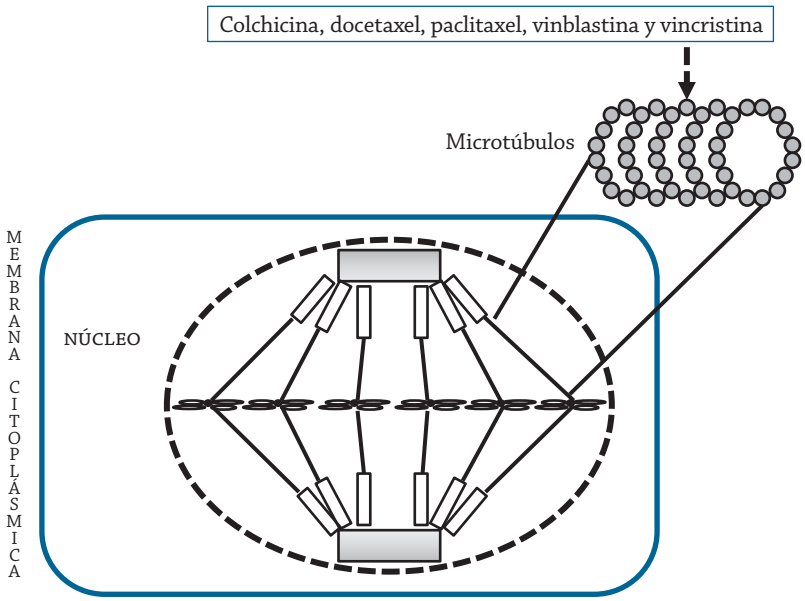


Figura 9. El sitio de acción de los fármacos antimitóticos.

El sitio y mecanismo de acción

Los alcaloides de la vinca se unen a la tubulina (Figura 9) y previenen su ensamble en los microtúbulos, por lo que paralizan la proliferación celular durante la metafase de la mitosis (Figura 10). Los taxanos se unen a uno o dos de los lugares que están en la luz (sitio interno de la tubulina β) y al poro (sitio interno de la tubulina α y β) de los microtúbulos, los estabilizan e inhiben la despolimerización de la tubulina.

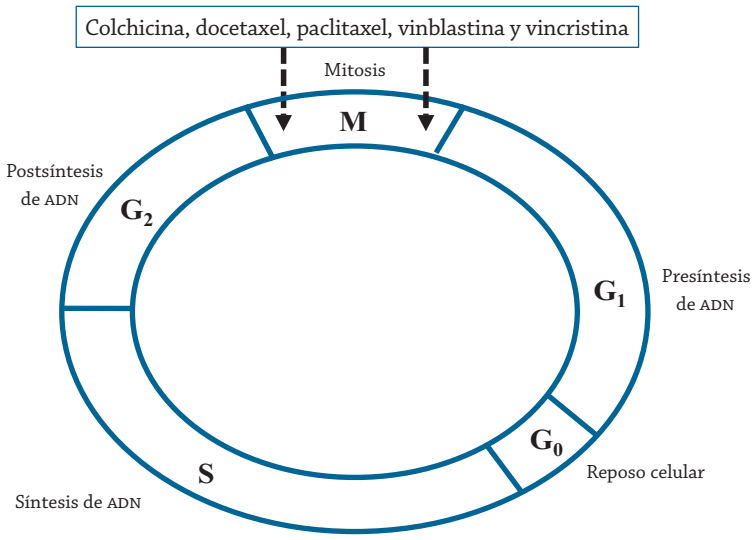


Figura 10. El sitio del efecto de los fármacos antimitóticos en el ciclo celular.

La farmacocinética

La vinblastina se administra generalmente por la vía oral y los parámetros farmacocinéticos se localizan en el Cuadro 10.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)
Vinblastina	80	40	Hidrólisis	0.1	2.0

Cuadro 10. Los parámetros farmacocinéticos de la vinblastina.
PP: Proteínas plasmáticas; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima.

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Docetaxel		72 l/m3	Hidroxil	24.0	13.6	652.0
Paclitaxel	93	2.0	Hidroxil	0.7	2.3	5.5
Vincristina	0	5.0	Desmetil	227.0	22.0	4.9

Cuadro 11. Los parámetros farmacocinéticos de los antimicrotúbulos.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; C_L: Aclaramiento. Hidroxil: Hidroxilación; Desmetil: Desmetilación.

De los fármacos antimitóticos que se administran intravenosamente (Cuadro 11): la vincristina prácticamente no se enlaza con las proteínas plsmáticas mientras el paclitaxel se une 93 %. El volumen de distribución varía de 2.0 l/kg (paclitaxel) a 72 l/m^3 (docetaxel). El docetaxel y el paclitaxel se biotransforman principalmente por hidroxilación y la vincristina por desmetilación. La concentración máxima varía de 0.7 µg/ml para el paclitaxel a 227 µg/ml para la vincristina. La vida media va de 2.3 h (paclitaxel) a 22 h (vincristina). El aclaramiento es similar (4.9 y 5.5 ml/min x kg) para la vincristina y el paclitaxel, respectivamente, y de 652 ml/min x kg para el docetaxel.

La resistencia

Las células tumorales se vuelven resistentes o refractarias a los taxanos y a los alcaloides de la vinca, principalmente por mutaciones en la tubulina y por aumento de la expresión de la proteína de la resistencia a multifármacos (MDR1 o glucoproteína P), que se encarga de estimular su salida de las células.

Los efectos colaterales

El efecto secundario más frecuente de los taxanos es la depresión de la médula ósea (neutropenia), en forma similar a los alcaloides de la vinca (granulocitopenia); los alcaloides de la vinca también producen anorexia, diarrea, náusea y vómito.

Las hormonas y sus antagonistas

La terapia con hormonas es útil, principalmente, en el tratamiento del carcinoma mamario y se lleva a cabo con fármacos que antagonizan alguna función de los estrógenos. Algunos de los fármacos que tienen esta propiedad son el panomifeno, el tamoxifeno y el toremifeno. El panomifeno y el tamoxifeno son antiestrógenos no esteroides del tipo trifeniletileno. El toremifeno es un benzotiofeno. Las fórmulas de algunos antiestrógenos se presentan en la Figura 11.

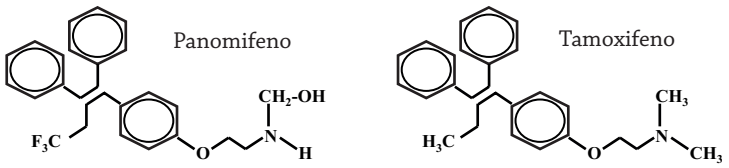


Figura 11. Las estructura de dos fármacos antiestrogénicos.

El sitio y mecanismo de acción

La mayoría de los efectos fisiológicos de las hormonas esteroides son mediados por receptores intracelulares que son relativamente específicos para cada hormona. Los fármacos antiestrogénos se unen al receptor de los estrógenos y lo inhiben al competir con los estrógenos endógenos (Figura 12), de manera tal que impiden los efectos proliferantes sobre el epitelio de la mama.

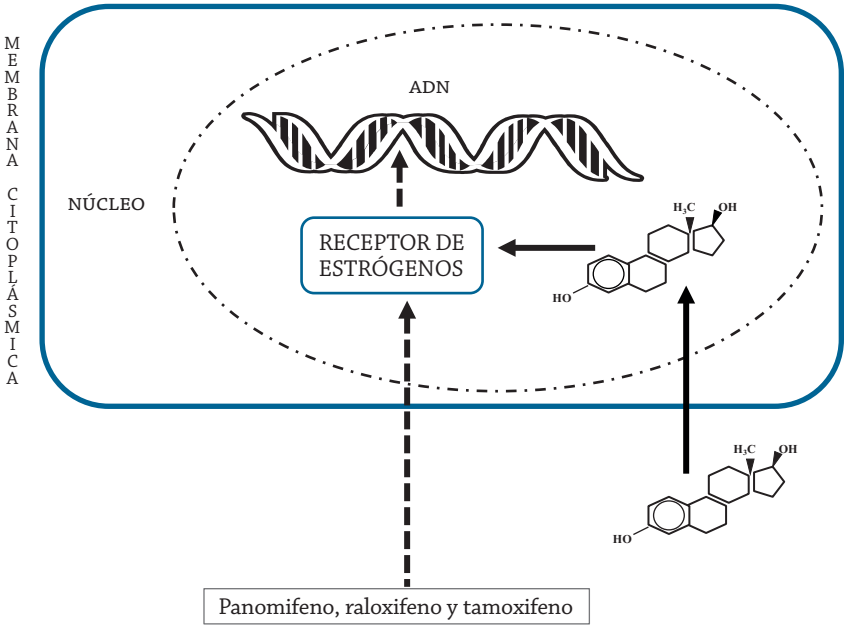


Figura 12. El mecanismo del efecto de los fármacos antiestrogénicos.

La farmacocinética

Los fármacos antiestrogénicos se administran oralmente. El enlace a las proteínas plasmáticas es de 99 % para el tamoxifeno y el toremifeno (Cua-

dro 12). El volumen de distribución es de 55 l/kg para el tamoxifeno. El panomifeno se biotransforma principalmente por desalquilación mientras el tamoxifeno y el toremifeno se biotransforman por desmetilación. La concentración máxima varía de 0.07 µg/ml para el panomifeno a 0.8 µg/ml para el toremifeno. La vida media va de 3.6 h (panomifeno) a 4.0 h (toremifeno). El aclaramiento es de 1.4 ml/min x kg para el tamoxifeno.

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotrans-formación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Panomifeno			Desalquil	0.07	3.6	70	
Tamoxifeno	99	55	Desmetil	0.12	5.0	168	1.4
Toremifeno	99		Desmetil	0.8	4.0	120	

Cuadro 12. Los parámetros farmacocinéticos de los fármacos antiestrogénicos.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Desalquil: Desalquilación; Desmetil: Desmetilación.

La resistencia

La resistencia a estos fármacos se produce esencialmente por mutaciones del receptor de los estrógenos, que disminuye su afinidad por ellos.

Los efectos colaterales

Los principales efectos secundarios de los antiestrógenos son aumento de la presión intraocular, depresión de la médula ósea, euforia, hiperglucemia, náusea, osteoporosis, sangrado vaginal y vómito.

Las contraindicaciones

La contraindicación principal es en las pacientes con glaucoma.

Los inhibidores de enzimas

Los fármacos inhibidores de enzimas que se usan como anticancerígenos interactúan con varias enzimas que son importantes en el metabolismo de moléculas naturales o endógenas:

1. Los inhibidores de la aromatasa.
2. Los inhibidores de las cinasas.
3. Los inhibidores de las desacetilasas de histonas.
4. Los inhibidores de la reductasa de ribonucleótidos.
5. Los inhibidores de la topoisomerasa.

LOS INHIBIDORES DE LA AROMATASA

La aromatasa. El complejo de la aromatasa contiene al citocromo p-450 y la reductasa del fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina (FDNA o NADPH). La aromatasa cataliza la conversión de andrógenos (androstenediona y testosterona) a estrógenos (estrona y estradiol) en la glándula mamaria, los huesos, los ovarios, la placenta, el sistema nervioso central, el tejido adiposo y los testículos. Los inhibidores de la aromatasa

se usan en la terapia del cáncer de la mama porque la mayoría de ellos son dependientes de los estrógenos.

El anastrozole, el letrozol y el vorozol son inhibidores no esteroideos de la aromatasa, mientras que el exemestano, el formestano y el fulvestranto son inhibidores esteroideos de la aromatasa y actúan como sustratos falsos de la enzima. Las fórmulas de algunos se presentan en la Figura 13.

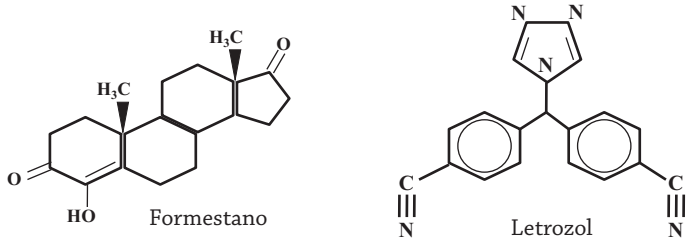


Figura 13. Las fórmulas de dos inhibidores de la aromatasa.

El sitio y mecanismo de acción

Los fármacos esteroideos inhiben a la aromatasa (Figura 14) porque se unen al sitio de unión del sustrato y estimulan la degradación del complejo fármaco-enzima; por otro lado, los fármacos no esteroideos inhiben a la aromatasa porque se unen al sitio del citocromo P-450 del complejo de la aromatasa e impiden su función.

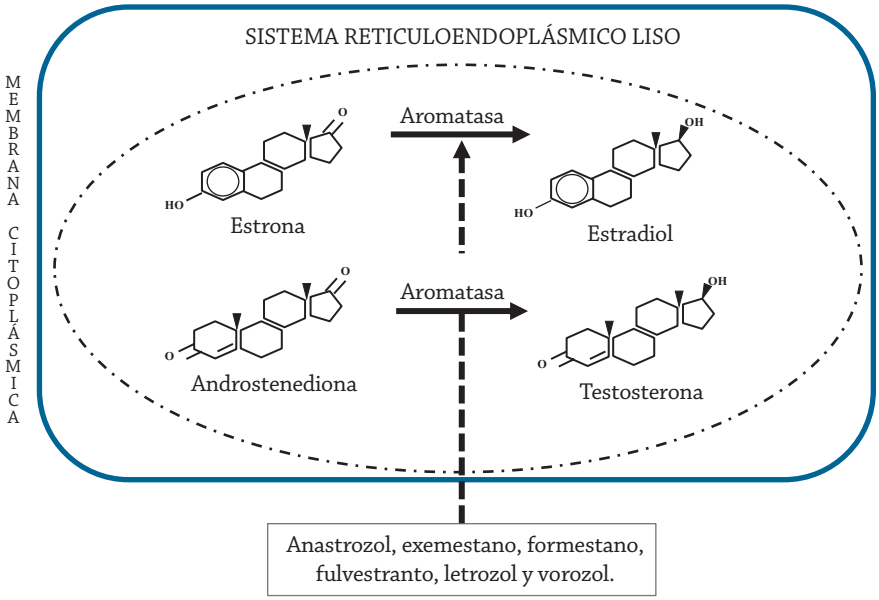


Figura 14. El mecanismo de los inhibidores de la aromatasa.

La farmacocinética

Los inhibidores de la aromatasa se administran por la vía oral y la parenteral (intramuscular e intravenosa). Los parámetros farmacocinéticos de estos inhibidores se localizan en los Cuadros 13 (orales) y 14 (paren-

terales). De los fármacos orales, el anastrozol se enlaza a las proteínas plasmáticas en 40 %. El volumen de distribución varía de 0.4 l/kg para el vorozol a 12 l/kg para el exemestano. El anastrozol se biotransforma principalmente por hidroxilación. La concentración máxima varía de 0.014 µg/ml (vorozol) a 0.04 µg/ml (anastrozol). La $T_{máx}$ va desde 1.0 h para el anastrozol a 3.0 h para el vorozol. La vida media va de 27 h para el Exemestano a 47 h para el anastrozol. El aclaramiento varía de 0.36 (anastrozol) a 154 ml/min x kg (exemestano).

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Anastrozol	40	1.4	Hidroxilación	0.04	1.0	47	0.36
Exemestano		12.0		0.02	1.7	27	154.0
Vorozol		0.4		0.014	3.0	45	2.05

Cuadro 13. Los parámetros farmacocinéticos de los inhibidores de la aromatasa (orales).
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento.

Nombre	Vía	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotrans-formación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Formestano	i.m.		1.8	Gucurón	0.015		0.35	70.0
Fulvestrano	i.m.		28.0	Sulfatación	8.2	6.0	168.0	12.0
Letrozol	i.v.	60	1.9	Desaquil			42.0	0.52

Cuadro 14. Los parámetros farmacocinéticos de los inhibidores de la aromatasa (parenterales).
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Glucuron: Glucuronidación; Desalquil: Desalquilación.

Los parámetros farmacocinéticos de los fármacos inhibidores de la aromatasa parenterales se presentan en el Cuadro 14. El formestano y el fulvestrano se administran intramuscularmente mientras el letrozol se administra por la vía intravenosa. El letrozol se une a las proteínas plasmáticas en un 60 %. El volumen de distribución varía de 1.8 l/kg (formestano) a 28 l/kg (fulvestrano). El formestano se biotransforma por glucuronidación, el fulvestrano por sulfatación y el letrozol se biotransforman por desalquilación. La concentración máxima es de 0.015 µg/ml para el formestano y de 8.2 µg/ml para el fulvestrano. La $T_{máx}$ es de 6.0 h para el fulvestrano. La vida media varía de 0.35 h para el formestano a 168 h para el fulvestrano. El aclaramiento varía de 0.52 ml/min x kg para el letrozol a 70 ml/min x kg para el formestano.

La resistencia

La resistencia a estos inhibidores se genera por mutaciones del complejo de la aromatasa que disminuyen su afinidad por estos fármacos.

Los efectos colaterales

Los efectos secundarios más relevantes de estos fármacos están relacionados con el metabolismo de los lípidos y de los huesos (osteoporosis).

LOS INHIBIDORES DE LAS CINASAS

Las cinasas de proteínas son la familia más ubicua de las moléculas de señales de la célula y corresponden a 2 % de las proteínas codificadas (518 cinasas) en el genoma de los humanos; estas enzimas pertenecen a la familia de las trasferasas y a la subclase de las trasfosforilasas y se caracterizan por catalizar la trasferencia del fosfato terminal del trifosfato de adenosina (TFA o ATP) a los sustratos que contienen serina, tirosina o treonina. La mayoría de los inhibidores de las cinasas de proteínas son inhibidores competitivos del TFA.

A. Los inhibidores de las cinasas de aurora

La separación adecuada de las cromátidas hermanas, durante la mitosis, depende de la segregación hacia los polos del uso mitótico. Las cinasas aurora son una familia de cinasas (serina/treonina) oncogénicas con actividad máxima en la fase mitótica (M) del ciclo celular y se necesitan para generar el uso mitótico, la segregación bipolar del mismo, la organización de los centrosomas y la citocinesis; por los anterior, estas enzimas intervienen en la división organizada y correcta de las cromátidas hermanas. Además, las cinasas aurora son de tres tipos (A, B y C) y son superexpresadas en las células tumorales. La cinasa aurora ABL2 (v-ABL, oncogene viral homólogo 2 de la leucemia de murinos abelson) es uno de los miembros de la familia abelson de cinasas. La actividad de las cinasas aurora está íntimamente regulada por el ciclo del trifosfato de adenosina (TPA o ATP), en el sitio de interacción del TPA en la enzima.

El danusertib es un derivado del 3-aminipirazol que se usa en el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica.

En la figura 15 se presentan las fórmulas de dos inhibidores de las cinasas aurora (danusertib) y las cinasas de tirosina (imatinib).

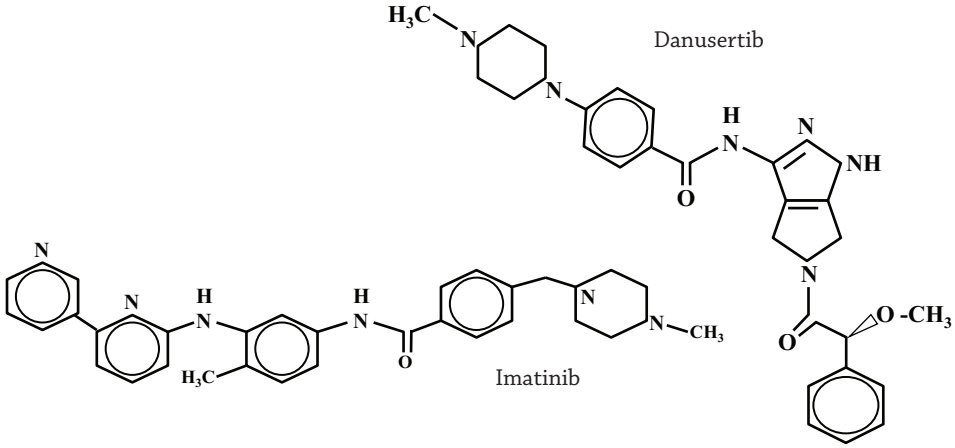


Figura 15. Las fórmulas de dos inhibidores de cinasas.

El sitio y mecanismo de acción

La inhibición de las cinasas aurora produce defectos en la separación y maduración del centrosoma así como alteraciones del uso mitótico, bloqueo del ciclo celular y apoptosis (Figura 16). El danusertib se une al sitio del TFA e inhibe la fosforilación de las cinasas de aurora A, B y C.

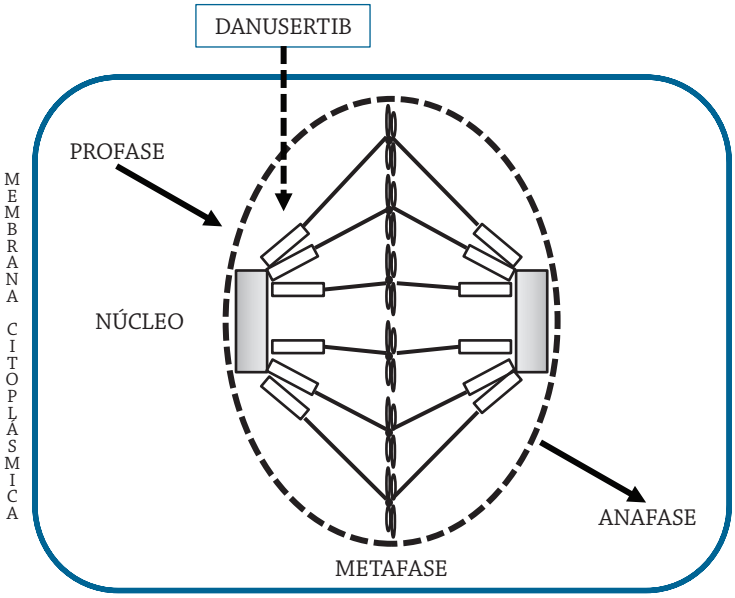


Figura 16. El mecanismo de acción de los inhibidores de las cinasas aurora.

La farmacocinética

El danusertib se administra por la vía endovenosa y sus parámetros farmacocinéticos se ilustran en el Cuadro 5.

Nombre	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Danusertib	14	Oxidación	2.2	23	6.7

Cuadro 15. Los parámetros farmacocinéticos del Danusertib.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento.

La resistencia

Los mecanismos más frecuentes de la resistencia al danusertib son mutaciones en el dominio de cinasa del ABL y superexpresión del BCR-ABL, generada por amplificación del gen o por aumento de la trascripción; también por superexpresión del gen de la resistencia a fármacos múltiples (RFM o MDR-1).

Los efectos colaterales

Los principales efectos secundarios del danusertib son anorexia, diarrea, fatiga, fiebre, náusea y neutropenia.

B. Los inhibidores de las cinasas de tirosina

La fosforilación de las proteínas de la célula que contienen tirosina es un mecanismo primordial para la traducción de las señales intracelulares, principalmente por los receptores de los factores de crecimiento y las citocinas. La interacción de los factores de crecimiento como el factor de crecimiento epitelial (FCE o EGF), el factor de crecimiento vascular (FCV o VGF) y otros, con sus receptores respectivos (receptor del factor de crecimiento epitelial o EGFR, receptor del factor de crecimiento vascular o VGFR), en la membrana citoplásmica de las células epiteliales, vasculares, produce la dimerización de dos receptores y la autofosforilación de cinasas, en la porción intracelular de los receptores, lo que desencadena la activación de una cascada de señales y estimula la proliferación celular.

La estructura química de uno de estos inhibidores (imatinib) se encuentra en la Figura 15.

Los inhibidores de las cinasas de tirosina se utilizan principalmente en el tratamiento de tumores sólidos, avanzados (metastásicos) y refractarios a otros fármacos.

El sitio y mecanismo de acción

Los inhibidores de las cinasas de tirosina interaccionan esencialmente con los receptores de los factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial (RFCE o VEGFR) 2 y 3, así como receptor β del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (RβFCDP o PDGFR-β) y otros, para finalmente disminuir la proliferación celular (Figura 17) de varios tipos de células tumorales.

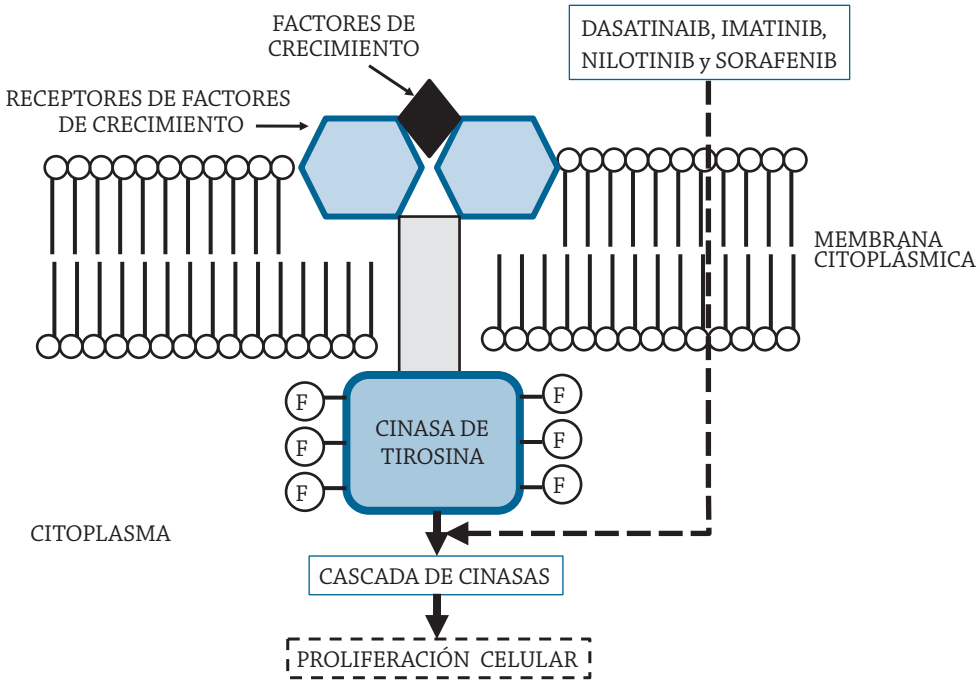


Figura 17. El mecanismo de acción de los inhibidores de las cinasas de tirosina.

La farmacocinética

Los inhibidores de las cinasas de tirosina se administran oralmente (Cuadro 16). El enlace a las proteínas plasmáticas es alto y varía de 93 % (erlotinib e imatinib) a 99 % (axitinib y sorefinib). El volumen de distribución varía de 2.8 l/kg para el axitinib a >253 l/kg para el imatinib. La mayoría de estos inhibidores se biotransforma principalmente por oxidación, que incluye la hidroxilación y la desmetilación pero el sorefinib se biotransforma principalmente por glucuronidación. La concentración máxima varía de 0.04 µg/ml para el axitinib a 6.15 µg/ml para el bribanib. La $T_{máx}$ varía de 0.5 h (dasatinib y sorefinib) a 9.2 h (erlotinib). La vida media varía de 3.4 h para el dasatinib a 50 h para el sunitinib. El aclaramiento varía de 0.06 ml/min x kg para el dasatinib a 16.1 ml/min x kg para el axitinib.

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Axitinib	99	2.8		0.04	1.5	3.5	16.1
Bribanib	96		Oxidación	6.15	1.0	13.8	3.5
Dasatinib	94	20	N-Oxidación	0.13	0.5	3.4	0.06
Erlotinib	93		Hidroxilación	2.3	9.2	20.0	
Imatinib	93	>253	Desmetilación	1.6	2.8	18.0	3.4
Lapatinib			Hidroxilación	1.0	4.0	13.0	
Nilotinib	98		Hidroxilación	1.6	2.8	17.0	8.5
Sorefenib	99		Glucuronidación	2.4	0.5	24.0	1.9
Sunitinib	95	32	Hidroxilación	3.6		50.0	

Cuadro 16. Los parámetros farmacocinéticos de los Inhibidores de la cinasa de tirosina.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento.

La resistencia

La mutación en los receptores de los diferentes factores de crecimiento es uno de los mecanismos de la resistencia a los inhibidores de las cinasas de tirosina.

Los efectos colaterales

Los inhibidores de las cinasas de tirosina producen artralgias, depresión de la médula ósea, dolor óseo, edema periorbital, eritema cutáneo y mialgias.

LOS INHIBIDORES DE LAS DESACETILASAS DE HISTONAS

Las histonas son las proteínas más conservadas y las más abundantes que se encuentran unidas al ADN; estas proteínas, que en los humanos son 18, se agrupan en dos familias y cuatro tipos: la familia "clásica", que consiste del tipo I (HDAC1, 2, 3 y 8), el tipo IIa (HDAC4, 5, 7 y 9), el tipo IIb (HDAC 6 y 10) y el tipo IV (HDAC11); el tipo III, las sertuínas (SIRT1-

7). Dos de las histones centrales forman la partícula que se conoce como nucleosoma (que comprende 147 pares de bases del ADN). Por otro lado, la cromatina se modifica por cambios de su estructura durante la diferenciación celular, que genera patrones diversos en la expresión de los genes, así como diferencias en la función de las células; estas modificaciones postraducción (procesos epigenéticos) son cambios heredables en la función de los genes, sin alteraciones de la secuencia de nucleótidos; las modificaciones mencionadas incluyen la adición de grupos acetilo, metilo y fosfato.

Varias proteínas que participan en la trascripción de ADN están desreguladas en las células tumorales, tanto en su expresión como en su actividad; una de estas familias de proteínas son las desacetilasas de histonas, cuya función es remover el grupo acetilo de las lisinas que se localizan en el amino terminal de las histonas centrales, lo que aumenta la afinidad de las histonas para envolver más al ADN; además, la desacetilación altera las interacciones entre las histonas y de otras proteínas con la cromatina, mediante la constricción de la cromatina, que disminuye la trascripción.

Los inhibidores de las desacetilasas de histonas (HDACIs) son de cuatro tipos:

a. Los ácidos grasos de cadena corta (el ácido valproico y el butirato).
b. Los hidroxamatos (el belinostat, el panobinostat, el oxamflatin, el tricostatin A y el vorinostat).
c. Las benzamidas.
d. Los tetrapéptidos cíclicos (la apicidina, la romidepsina y la trapoxina a).

Las fórmulas de algunos inhibidores de las desacetilasas de histonas se encuentran en la Figura 18.

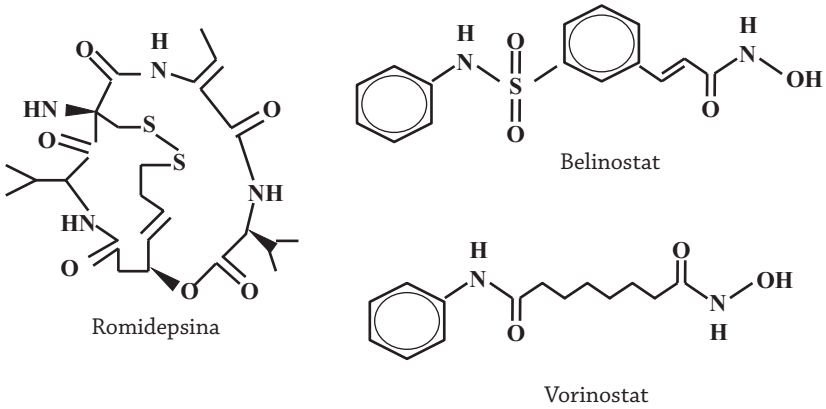


Figura 18. Las fórmulas de los inhibidores de las desacetilasas de histonas.

El sitio y mecanismo de acción

Los inhibidores de las desacetilasas de histonas permiten la acumulación de las histonas acetiladas en los nucleosomas (Figura 19), que disminuyen el crecimiento y la diferenciación celular.

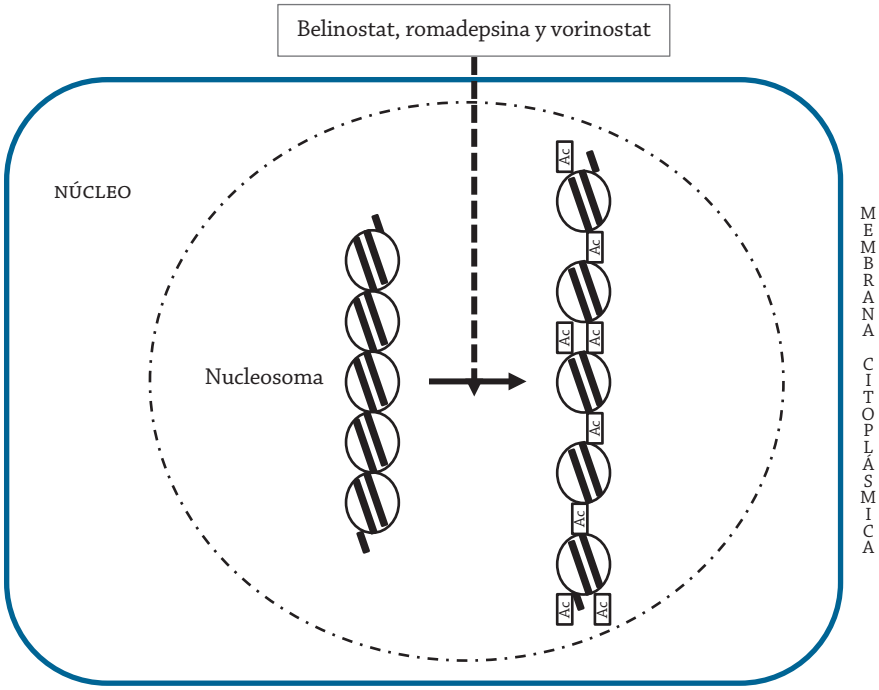


Figura 19. El mecanismo del efecto de los inhibidores de las desacetilasas de histonas.

La farmacocinética

Los inhibidores de las desacetilasas de histonas se administran por vía oral y parenteral: el belinostat y la romidepsina (endovenosa) y el vorinostat (oral). Los parámetros farmacocinéticos de estos inhibidores se encuentran en el Cuadro 17. El volumen de distribución es de 2.8 l/kg para el belinostat y de 26 l/kg para la romidepsina. La romidepsina se biotransforma principalmente por hidrólisis y el vorinostat por glucuronidación. La concentración máxima varía de 0.03 µg/ml (belinostat) a 1.8 µg/ml (vorinostat). La $T_{máx}$ es de 1.0 h para el vorinostat y de 1.9 h para el belinostat. La vida media varía de 0.64 h para el belinostat hasta 4.5 h para la romidepsina. El aclaramiento varía de 88 (vorinostat) hasta 3,187 ml/min x kg (belinostat).

Nombre	Vía	V_d (l/kg)	Biotrans-formación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ h	C_L (ml/min x kg)
Belinostat	i.v.	2.8		0.03	1.9	0.64	3187
Romidepsina	i.v.	26	Hidrólisis	0.8		4.5	394
Vorinostat	oral		Glucuron	1.8	1.3	1.45	88

Cuadro 17. Los parámetros farmacocinéticos de los inhibidores de las desacetilasas de histonas.

PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Glucuron: Glucuronidación.

La resistencia

El mecanismo principal de la resistencia a los inhibidores de las desacetilasas de histonas es la hipermetilación del ADN.

Los efectos colaterales

Los efectos secundarios más frecuentes de los inhibidores de las desacetilasas de histonas son diarrea, fatiga y náusea; el efecto más serio es la prolongación del segmento QT del electrocardiograma por inhibición de los canales de potasio.

LOS INHIBIDORES DE LA REDUCTASA DE RIBONUCLEÓTIDOS

La reductasa de ribonucleótidos (RRN o RNR) cataliza la conversión de nucleótidos a desoxinucleótidos. Las RRNs pertenecen al tipo Ia y están formadas por unidades α y β en estructura cuaternaria αn(β2)m (n = 2, 4 y 6; m = 1 y 3). La subunidad α contiene el sitio activo (reducción de los nucleótidos) y el sitio de unión del ATP/dNTP, que controla la especificidad y la velocidad de la reacción.

La capecitabina o N-1-[[5-Desoxi-β-D-ribofuranosil]-5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-4-piridinil]-n-pentil carbamato, la gemcitabina (2',2'-Difluoro-2'-Desoxicitidina o F2C) y la zalcitabina se usan en el tratamiento del cáncer pancreático avanzado y del cáncer pulmonar de células pequeñas.

Las fórmulas de la capecitabina y la gemcitabina se encuentran en la Figura 20.

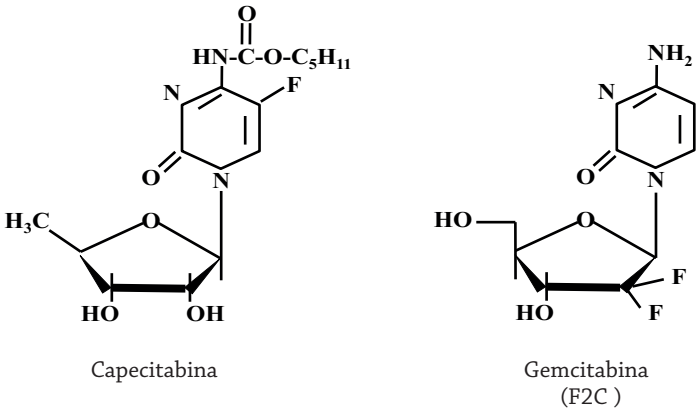


Figura 20. Las fórmulas de dos inhibidores de la reductasa de ribonucleótidos.

El sitio y mecanismo de acción

En los seres humanos, estos fármacos penetran a las células por medio de transportadores relativamente específicos, donde son mono-, di- y trifosforilados por la cinasa de la desoxicitidina y la cinasa de la desoxicitidina monofosfato; el fármaco trifosforilado es inhibidor irreversible de la reductasa de ribonucleótidos (Figura 21) al incorporarse al ADN, lo que genera la terminación de la síntesis del ADN.

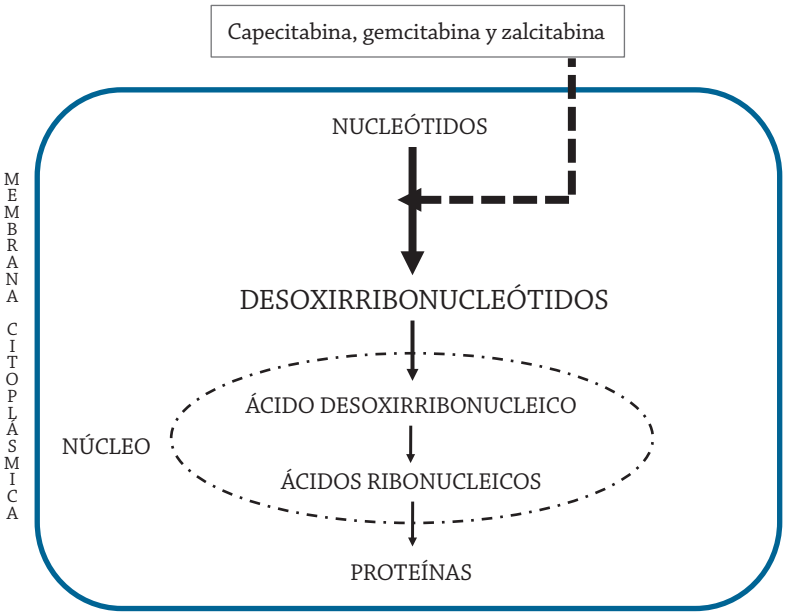


Figura 21. El mecanismo de acción de los inhibidores de la reductasa de ribonucleótidos.

La farmacocinética

La capecitabina y la zalcitabina se administran oralmente mientras la gemcitabina se administra por la vía endovenosa (Cuadro 18). La biodisponibilidad de la capecitabina es de 95 % y de la zalcitabina es de 88 %. El enlace a las proteínas plasmáticas varía de 0 % para la gemcitabina a <60 % para la capecitabina. El volumen de distribución varía de 0.5 l/kg (zalcitabina) a 6.7 l/kg (capecitabina). La capecitabina se biotransforma por hidrólisis y la gemcitabina por fosforilación. La concentración máxima varía de 0.025 µg/ml para la zalcitabina a 6.0 µg/ml para la capecitabina. La $T_{máx}$ es similar (0.75 h y 0.8 h) para la capecitabina y la zalcitabina. La vida media varía de 0.6 h (gemcitabina) a 2.0 h (zalcitabina). El aclaramiento varía de 0.34 ml/min x kg para la capecitabina a 38 ml/min x kg para la gemcitabina.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (ml/min x kg)
Capecitabina	95	<60	6.7	Hidrólisis	6.0	0.75	1.3	0.34
Gemcitabina		0	1.4	Fosforil	7.1		0.6	38.0
Zalcitabina	88	<4	0.5		0.025	0.8	2.0	4.1

Cuadro 18. Los parámetros farmacocinéticos de los inhibidores de la reductasa de ribonucleótidos.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima;
$t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Fosforil: Fosforilación.

La resistencia

La resistencia a estos fármacos se genera principalmente por mutaciones de los transportadores (disminución de la entrada de los inhibidores a la célula) y mutaciones de la reductasa de ribonucleótidos (disminución de la afinidad hacia los inhibidores).

Los efectos colaterales

Los inhibidores de la reductasa de ribonucleótidos producen los efectos secundarios siguientes: deshidratación, diarrea, espasmo coronario, fatiga, hepatotoxicidad, hipertensión, náusea, neutropenia, parestesias, síndrome mano-pie, trombocitopenia y vómito.

LOS PRODUCTOS NATURALES Y LOS ANÁLOGOS (INHIBIDORES DE LAS TOPOISOMERASAS)

Las topoisomerasas del ADN son enzimas que catalizan modificaciones de las relaciones espaciales del ADN por medio de rupturas reversibles en las porciones fosfodiéster del esqueleto; estas enzimas son de dos tipos: I y II, que se diferencian principalmente por el número de cintillas que rompen. Las topoisomerasas tipo I generan rupturas únicas en una de las cintillas de la hélice doble seguida por el paso de la cintilla opuesta (intacta), a través de la ruptura o controlando la rotación de la hélice doble alrededor de la ruptura. Las topoisomerasas tipo II generan dos rupturas en el esqueleto del ADN, pasando la hélice doble separada a través de la ruptura y resellando esta ruptura.

A. Las camptotecinas

La camptotecina es un alcaloide de un árbol de China (*Camptotheca acuminata*) y es un compuesto heterocíclico de cinco anillos. El diflometecan, el exatecan, gimatecan, el irinotecan, el lurtotecan y el topotecan son análogos de la camptotecina, solubles en agua, que se usan en la terapia de los cánceres de los ovarios y de los pulmones (células pequeñas); el irinotecan es un profármaco que también se utiliza en el tratamiento del cáncer del colon. El gimatecan se usa en la terapia de los gliomas.

Las fórmulas de tres camptotecinas se presentan en la Figura 22.

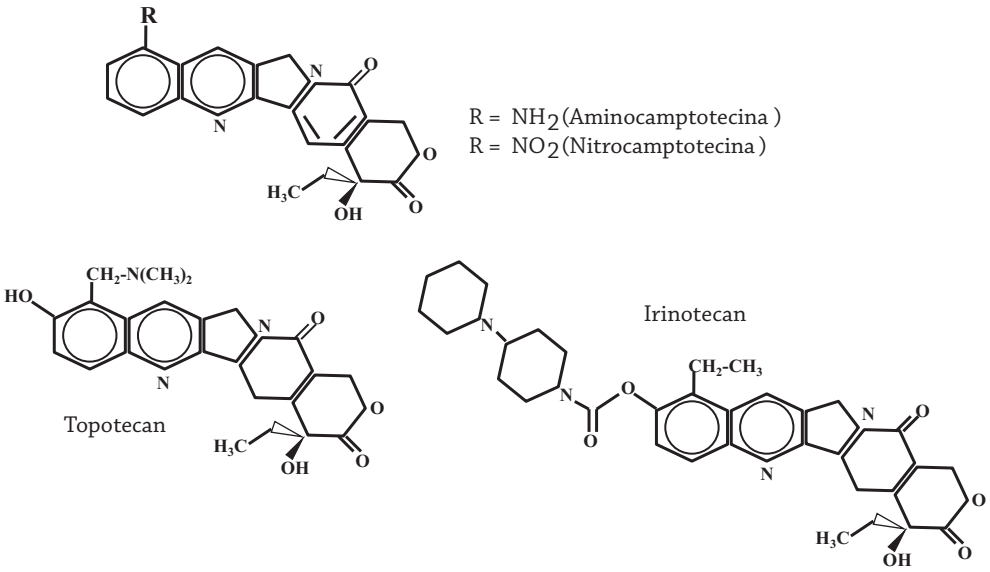


Figura 22. Las fórmulas de algunas camptotecinas.

El sitio y mecanismo de acción

Las camptotecinas se unen al complejo de las topoisomerasas tipo I con el ADN (Figura 23), durante la duplicación del ADN, generando rupturas de la hélice doble y muerte de las células.

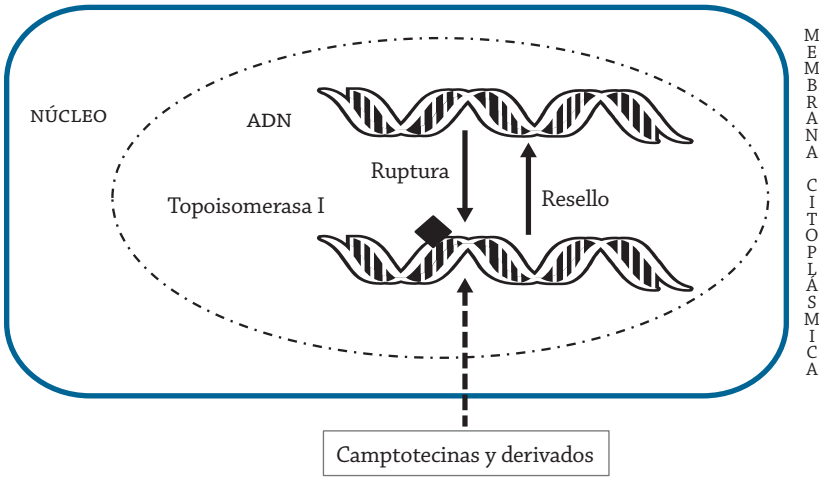


Figura 23. El sitio del efecto de las camptotecinas.

La farmacocinética

Las camptotecinas y análogos se administran principalmente por la vía oral y por la vía endovenosa (Cuadro 19). Los fármacos que se administran oralmente presentan biodisponibilidad que varía de 2 % del gimatecan a 72 % del diflometecan. El volumen de distribución es de 66 l/kg para el diflometecan. Estos fármacos se biotransforman por hidrólisis. La

concentración máxima varía de 0.003 µg/ml (diflometecan) a 2.6 µg/ml (9-Nitro-CT). La $T_{máx}$ varía de 0.5 h para el diflometecan y el gimatecan a 10.3 h para el 9-Amino-CT. La vida media varía de 2.5 h para el 9-Nitro-CT a 7.1 h para el 9-Amino-CT. El aclaramiento es de 1.0 ml/min x m^2 (9-Nitro-CT) y de 238 ml/min x m^2 (diflometecan).

Nombre	Biodisponibilidad (%)	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
9-Amino-CT	49		0.3	10.3	7.1	1.0 "/" x m^2
9-Nitro-CT			2.6	3.4	2.5	
Diflometecan	72	66	0.003	0.5	3.5	238 "/" x m^2
Gimatecan	2			0.5	6.8	

Cuadro 19. Los parámetros farmacocinéticos de los inhibidores orales de las topoisomerasas.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. C_T: Camptotecina.

De los fármacos que se administran por la vía intravenosa (Cuadro 20), el enlace a las proteínas plasmáticas varía de 12 % para el lurtotecan hasta 72 % para el diflometecan. El volumen de distribución varía de 16 l/m^2 (exatecan) a 741 l/m^2 (topotecan). Estos fármacos se biotransforman por hidrólisis. La concentración máxima varía de 0.0035 µg/ml para el lurtotecan a 6.0 µg/ml para el topotecan. La $T_{máx}$ varía de 0.5 h para el diflometecan y el gimatecan a 10.3 h para el 9-Amino-CT. La vida media varía de 2.4 h (topotecan) hasta 11 h (irinotecan). El aclaramiento varía de 1.0 ml/min x m^2 para el lurtotecan a 238 ml/min x m^2 para el diflometecan; el aclaramiento es de 4.0 ml/min x kg (topotecan) y de 4.0 ml/min x kg (irinotecan).

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/m^2)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Exatecan		16	0.21	3.5	1.4 "/" x m^2
Diflometecan	72	66	0.006	4.8	238 "/" x m^2
Irinotecan	49	150	1.7	11.0	15
Lurtotecan	12		0.0035	10.0	1.0 "/" x m^2
Topotecan	14	74l	6.0	2.4	4.0

Cuadro 20. Los parámetros farmacocinéticos de los inhibidores intravenosos de las topoisomerasas.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento.

La resistencia

Las células tumorales adquieren resistencia a estos fármacos por disminución del transporte hacia el interior de las células y por mutaciones en la carboxilesterasa que los biotransforma (inactiva) y en la topoisomerasa I.

Los efectos colaterales

Los principales efectos secundarios de los inhibidores de las topoisomerasa I son alopecia, depresión de la médula ósea, diarrea, náusea y vómito.

B. Las epidofilotoxinas

Las epidofilotoxinas son fármacos derivados de la podofilotoxina de plantas. La etoposida y la tenoposida son dos de estos fármacos y sus estructuras químicas se presentan en la Figura 24; estos fármacos se utilizan en la terapia de leucemias, linfomas y tumores sólidos.

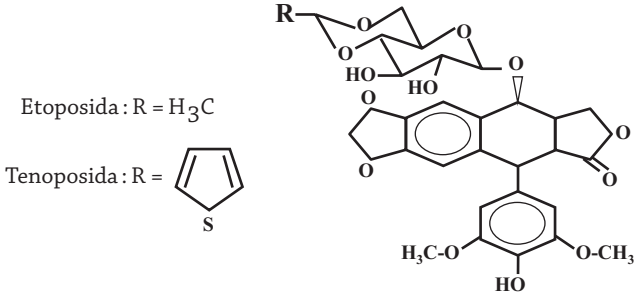


Figura 24. Las fórmulas de dos epidofilotoxinas.

El sitio y mecanismo de acción

Estos fármacos interactúan con la topoisomerasa tipo II (Figura 25) y modifican la reparación de las rupturas de la hélice doble con el aumento consiguiente de los complejos del ADN con la topoisomerasa II e inhibición de la duplicación del ADN; debido a las epidofilotoxinas no inhiben directamente a la topoisomerasa II, se les conoce como "venenos" de esta enzima.

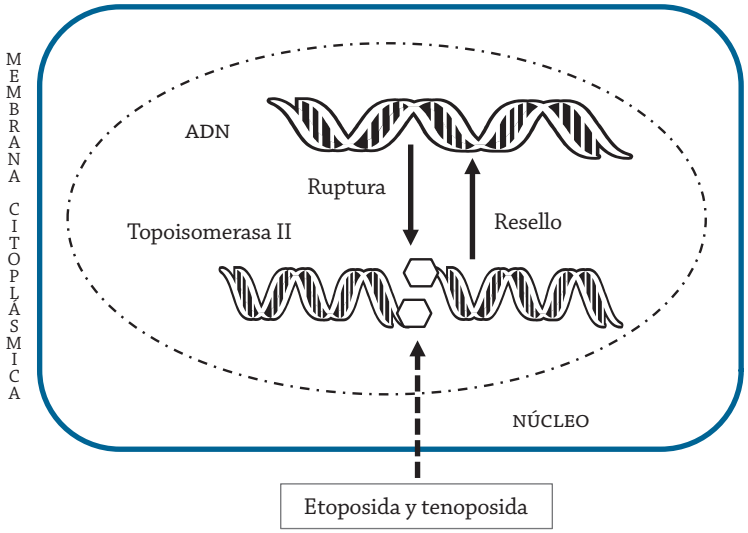


Figura 25. El sitio del efecto de las epidofilotoxinas.

La farmacocinética

La etoposida se administra por la vía oral y la tenoposida por la vía intravenosa y los parámetros farmacocinéticos de estas dos epidofilotoxinas se presentan en el Cuadro 21.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Etoposida	52	96	0.3	Gucuronid	2.7	1.3	8.1	0.7
Teniposida			8 l/m2	Gucuronid		6.6	0.9	14 "/" x m^2

Cuadro 21. Los parámetros farmacocinéticos de las Epidofilotoxinas.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Gucuronid: Gucuronidación.

La resistencia

La resistencia a las epidofilotoxinas se adquiere principalmente por mutaciones en la topoisomerasa II y/o la disminución del transporte de estos fármacos hacia el interior de las células tumorales.

Los efectos colaterales

Los principales efectos secundarios de los inhibidores de las topoisomerasa II son alopecia, depresión de la médula ósea, náusea, reacciones anafilácticas y vómito.

Los anticuerpos

Los anticuerpos que se utilizan en el tratamiento de neoplasias son principalmente anticuerpos mono y policlonados (mAbs), generados por los linfocitos B, de hámster y de ratón, y fusionados con linfocitos B inmortalizados de las células tumorales. Estas células híbridas pueden ser clonadas, individualmente; cada clon producirá anticuerpos dirigidos contra un solo tipo de antígeno. Asimismo, se han generado anticuerpos recombinantes y "humanizados" que disminuyen las reacciones inmunológicas que se presentan con los anticuerpos de las especies mencionadas.

El bevacizumab es un anticuerpo de inmunoglobulina G1 recombinante (IgG1) quimérico (ratón/humano) que se usa en el tratamiento de las metástasis del cáncer del colon. El catumáxomab es un anticuerpo híbrido (rata/ratón) trifuncional. El cetuximab es un anticuerpo IgG1 quimérico (ratón/humano) que se usa en la terapia del cáncer de cabeza y cuello. El denosumab es un anticuerpo IgG2 humanizado que se usa en el cáncer de mama. El matuzumab es un anticuerpo IgG1 (cadena $\varkappa$) quimérico (ratón/humano) que se usa en el cáncer del páncreas y del colon. El neptumomab es una inmunotoxina, que es una proteína recombinante que está integrada por una mutante del superantígeno (SAg) ligada a una porción del que une al antígeno (Fab) del anticuerpo monoclonado. El panitumumab es un anticuerpo IgG2 humanizado que es útil contra tumores sólidos, cáncer de colon, de pulmones (células grandes) y de riñones. El pertuzumab es un anticuerpo IgG1 quimérico (ratón/humano) que se usa en la terapia del cáncer de mama, del ovario y de tumores sólidos. El trastuzumab es un anticuerpo IgG1 quimérico (ratón/humano) que se usa en el cáncer de mama.

El sitio y mecanismo de acción

El bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio (VEGF) e inhibe la formación de vasos sanguíneos del tumor (antiangiogénico). El catumáxomab se une a la molécula epitelial de adhesión celular (EpCAM), al antígeno CD3 de las células T y a los receptores Fcγ (FcgR) I/IIa y III. El cetuximab se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) e inhibe el crecimiento del tumor. El denosumab se une al receptor activador del ligando (RANKL) del factor nuclear κB. El matuzumab se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y también inhibe el crecimiento del tumor. El neptumomab se une al antígeno 5T4 (glucoproteína) del trofoblasto oncofetal. El panitumumab se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y también inhibe el crecimiento del tumor. El pertuzumab se une al dominio de dimerización del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico de humanos (HER2) e inhibe la formación del heterodímero, con lo que inhibe el crecimiento del tumor. El trastuzumab se une al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico de humanos (HER2) (HER2). La Figura 26 es un esquema del sitio del efecto de los anticuerpos.

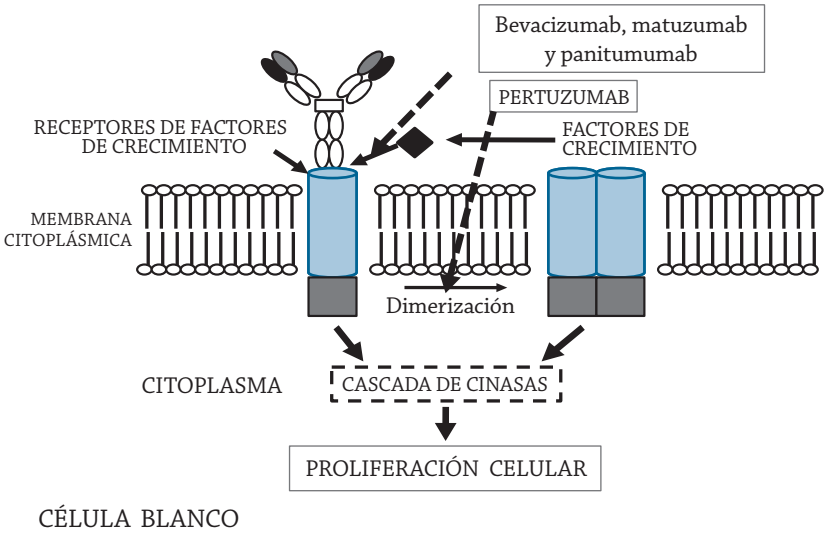


Figura 26. El sitio de acción de los anticuerpos.

La farmacocinética

La mayoría de los anticuerpos clonados que se usan en la clínica se administran intravenosamente (bevacizumab, cetuximab, matuzumab, neptumomab, panitumumab, pertuzumab y trastuzumab), aunque otros se administran por vía subcutánea (denosumab) e intramuscular (palivizumab).

Los parámetros farmacocinéticos del denosumab, que se administra por la vía subcutánea, se describen en el Cuadro 22.

Nombre	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Denosumab	0.05	0.008	8.0	25	0.005

Cuadro 22. Los parámetros farmacocinéticos del denosumab.
V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento.

Con los anticuerpos que se administran por la vía endovenosa (Cuadro 23): El volumen de distribución varía de 0.04 l/kg (bevacizumab) a 0.12 l/kg (neptumomab). La concentración máxima ($C_{máx}$) es de 0.16 µg/ml para el cetuximab a 500 µg/ml para el matuzumab. El $T_{máx}$ en el que se alcanza la concentración máxima es similar para los cuatro descritos (96 a 120 h). La vida media ($t_{1/2}$) varía de 1.4 h (neptumomab) a 684 h (trastuzumab). El aclaramiento (C_L) va desde 0.002 ml/min x kg para el bevacizumab y el trastuzumab hasta 1.9 ml/min x kg para el neptumomab.

Nombre	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Bevacizumab	0.04	120.0	120	477.0	0.002
Cetuximab	0.07	0.16	100	71.0	0.014
Matuzumab	0.08	500.0		96.0	0.003
Neptumomab	0.12	0.53		1.4	1.9
Panitumumab	0.09	150.0		120.0	0.003
Pertuzumab	0.04	300.0	96	437.0	0.0038
Trastuzumab	0.1	80.0	120	684.0	0.002

Cuadro 23. Los parámetros farmacocinéticos de los anticuerpos (intravenosos).
V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: vida media; C_L: Aclaramiento.

La resistencia

La resistencia a los anticuerpos se debe principalmente al impedimento para llegar a los diferentes factores con que interaccionan debido a la sobreexpresión de proteínas relacionadas con estos factores.

Los efectos colaterales

Los efectos secundarios de los anticuerpos son muy intensos y variables, por lo que se administran en combinación y a dosis bajas; a pesar de esto, los anticuerpos producen cefalea, diarrea, fiebre, escalofríos, fiebre, náusea, vómito y, en ocasiones, el síndrome de destrucción del tumor, que puede llegar a la insuficiencia renal.

La asparaginasa

La l-Asparaginasa (amidohidrolasa de L-asparagina, EC 3.5.1.1) es una enzima (tetrámero) aislada de la *Escherichia coli* o de la *Erwinia chrysanthemi*, que hidroliza la asparagina a ácido aspártico y amoniaco, y es importante para mantener el balance nitrogenado y las concentraciones de aminoácidos en las células. La *Escherichia coli* tiene dos l-Asparaginasas: la l-Asparaginasa tipo I (citoplásmica) y la l-Asparaginasa tipo II (periplásmica).

l-Asparaginasa tipo II se utiliza en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA o ALL) y del linfoma no-Hodgkin.

El sitio y mecanismo de acción

La administración de la l-Asparaginasa (L-asparagina amidohidrolasa o ASNasa) disminuye la concentración celular de la asparagina (ASN) en las células (Figura 27); este efecto disminuye importantemente la biosíntesis de aminoácidos y, en consecuencia, la biosíntesis de proteínas.

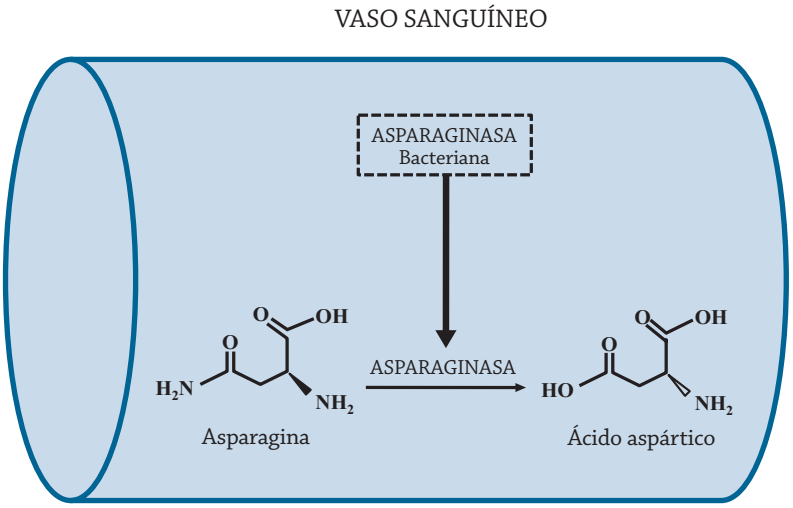


Figura 27. El mecanismo del efecto de la asparaginasa.

La farmacocinética

La asparaginasa se administra por la vía endovenosa y sus parámetros farmacocinéticos se presentan en el Cuadro 24.

Nombre	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (UI/ml)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
ASP-Recombin	0.014	3.5	17	0.05 l/h*

Cuadro 24. Los parámetros farmacocinéticos de la asparaginasa recombinante.
V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. ASP-Recombin: Asparaginasa Recombinante de la *E. Coli*.

La resistencia

Las células tumorales se convierten en resistentes a la asparaginasa por aumento de la capacidad para biosintetizar a la asparagina, así como la producción de anticuerpos a la asparaginasa bacteriana.

Los efectos colaterales

Los principales efectos secundarios a la asparaginasa están relacionados con la producción de anticuerpos a una proteína extraña: reacciones de hipersensibilidad inmediatas y mediatas; también convulsiones, hemorragias, pancreatitis y coma.

Referencias

Ang, C., Kornbluth, M., Thirlwell, M.P. y Rajan, R.D. (2010). Capecitabine-induced Cardiotoxicity: Case report and review of the literature. *Curr Oncol*, 17(1): 59-63.

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. y Walter, P. (2008). *Molecular Biology of the Cell.* (5ª Ed.), Garland Science. Nueva York: Taylor & Francis Group.

Alcindor, T. y Beauger, N. (2011). Oxaliplatin: A review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol*, 18(1): 18-25.

Artin, E., Wang, J., Lohman, G.J.S., Yokoyama, K., Yu, G., Griffin, R.G., Bar, G. y Stubbe, J.A. (2009). Insight into the Mechanism of Inactivation of Ribonucleotide Reductase by Gemcitabine 5'-Diphosphate in the presence or absence of reductant. *Biochemistry* 48(49): 11622-11629.

Avramis, V.I. y Spence, S.A. (2007). Clinical Pharmacology of Asparaginases in the United States: Asparaginase population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic (PK-PD) models (NONMEM) in adult and pediatric ALL Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*, 29(4): 239-247.

Awada, A., Hendlisz, A., Gil, T., Bartholomeus, S., Mano, M., de Valeriola, D., Strumberg, D., Brendel, E., Haase, C.G., Schwartz, B. y Piccart, M. (2005). Phase I safety and Pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in Patients with advanced, refractory solid Tumours. *Brit J Cancer* 92: 1855-1861.

Azarova, A.M., Lyu, Y.L., Lin, C.P., Tsai, Y.C., Lau, J.Y., Wang, J.C. y Liu, L.F. (2007). Roles of DNA topoisomerase II isozymes in chemotherapy and secondary malignancies. *Proc Natl Acad Sc. USA* 104: 11014-11019.

Bains, O.S., Karkling, M.J., Lubieniecka, J.M., Grigliatti, T.A., Reid, R.E. y Riggs, K.W. (2010). Naturally occurring variants of Human CBR3 alter Anthracycline *in vitro* Metabolism. *J Pharmacol Exp Ther*, 332(3): 755-763.

Ballard, J.E., Prueksaritanont, T. y Tang, C. (2007). Hepatic Metabolism of MK-0457, a potent Aurora Kinase Inhibitor: Interspecies comparison and role of Human Cytochrome P450 and Flavin-Containing Monooxygenase. *Drug Metab Dispos*, 35(9): 1447-145.

Balliet, R.M., Chen, G., Gallagher, C.J., Dellinger, R.W., Sun, D. y Lazarus, P. (2009). Characterization of UGTs active against SAHA and association between SAHA Glucuronidation activity Phenotype with UGT Genotype. *Cancer Res*, 69(7): 2981-2989.

Bandele, O.J. y Osheroff, N. (2008). The efficacy of Topoisomerase II-targeted Anticancer agents reflects the persistence of drug induced cleavage complexes in cells. *Biochemistry* 47: 11900-11908.

Bane, S. (2007). Molecular features of the interaction of Colchicine and related structures with Tubulin. En: Fojo, A. (Ed.), *Microtubule Targets in Cancer Therapy: The Role of Microtubules in Cell Biology, Neurobiology, and Oncology*. Totowa, NJ: Humana Press. Pp. 260-280.

Bannister, A.J. y Kouzarides, T. (2011). Regulation of Chromatin by Histone Modifications. *Cell Res*, 21: 381-395.

Barry, E., Alvarez, J.A., Scully, R.E., Miller, T.L. y Lipshultz, S.E. (2007). Anthracycline-induced cardiotoxicity: Course, pathophysiology, prevention and management. *Exp Opin Pharmacother*, 8: 1039-1058.

Bast, R.C., Zalutsky, M.R., Kreitman, R.J. y Frankel, A.E. (2010). Section 14. Biotherapeutic Agents. 56. Monoclonal Serotherapy. En Hong, W.K., Bast, R.C., Hait, W.N., Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Holland, J.F. y Frei E (Eds.), *Holland-Frei's Cancer Medicine* (8ª Ed.). People's Medical Publishing House-USA Ltd., BC Decker, AACR. Pp. 710-724.

Bender, R.P. y Osheroff, N. (2008). DNA topoisomerases as targets for the chemotherapeutic treatment of Cancer. En: Dai, W. (Ed.). *Checkpoint Responses in Cancer Therapy*. Totowa, NJ: Humana Press. Pp. 57-91.

Bender, R.P., Jablonksy, M.J., Shadid, M., Romaine, I., Dunlap, N., Anklin, C., Graves, D.E. y Osheroff, N. (2008). Substituents on Etoposide that interact with Human Topoisomerase IIα in the binary enzyme-drug complex: Contributions to Etoposide binding and activity. *Biochemistry* 47(15): 4501-4509.

Bell, D.N., Liu, J.J., Tingle, M.D., Rattel, B., Meyer, T.U. y McKeage, M.J. (2008). Comparative Protein Binding, stability and Degradation of Satraplatin, JM118 and Cisplatin in Human plasma *in vitro*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 35: 1440-1446.

Bergers, G., Hanahan, D. (2008). Modes of Resistance to Anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 8: 592-603.

Bergman, A.M., Pinedo, H.M. y Peters, G.J. (2002). Determinants of resistance to 2',2'-Difluorodeoxycytidine (Gemcitabine). *Drug Resist Updates* 5: 19-33.

Borghaei, H., Alpaugh, K., Hedlund, G., Forsberg, G., Langer, C., Rogatko, A., Hawkins, R., Dueland, S., Lassen, U. y Cohen, R.B. (2009). Phase I dose escalation, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic study of Naptumomab Estafenatox alone in Patients with advanced Cancer and with Docetaxel in Patients with advanced non-small-cell lung Cancer. *J Clin Oncol*, 27(25): 4116-4123.

Bosch, T.M. (2008). Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes and drug transporters in Chemotherapy. *Methods Mol Biol*, 448: 63-76.

Brennan, F.R., Morton, L.D., Spindeldreher, S., Kiessling, A., Allenspach, R., Hey, A., Muller, P.Y., Frings, W. y Sims, J. (2010). Safety and immunotoxicity assessment of immunomodulatory Monoclonal Antibodies. *mAbs* 2(3): 233-255.

Bromberg, K.D., Burgin, A.B. y Osheroff, N. (2003). A two-drug model for Etoposide Action against Human Topoisomerase IIα. *J Biol Chem*, 278(9): 7406-7412.

Brodie, A., Macedo, L. y Sabnis, G. (2010). Aromatase Resistance Mechanisms in model systems *in vivo*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 118(4-5): 283-287.

Bruno, R., Washington, C.B., Lu, J-F., Lieberman, G., Banken y L., Klein, P. (2005). Population Pharmacokinetics of Trastuzumab in Patients with HER2+ metastatic breast Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 56: 361-369.

Brunton, L.L., Parker, K., Blumenthal, D. y Buxton, I. (2008). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacological Therapeutics*. Nueva York: McGraw-Hill. Co. 51. Antineoneoplasic Agents. Pp. 855-910.

Brunton, L.L., Parker, K., Blumenthal, D. y Buxton, I. (2008). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacological Therapeutics*. Nueva York: McGraw-Hill Co. Section IX. Chemotherapy of Neoplasic Diseases. 51. Antineoneoplasic Agents. Pp. 855-910.

Burris, H.A., Taylor, C.W., Jones, S.F., Koch, K.M., Versola, M.J., Arya, N., Fleming, R.A., Smith, D.A., Pandite, L., Spector, N. y Wilding, G. (2009). A phase I and Pharmacokinetic study of Oral Lapatinib administered once or twice daily in Patients with solid malignancies. *Clin Cancer Res*, 15(21): 6702-6708.

Buzdar, A.U., Dawood, S., Harvey, H.A. y Jordan, V.C. (2010). Section 15. Endocrine Therapy. 58. Antiestrogens, Progestins and Aromatase Inhibitors. En Hong, W.K., Bast, R.C., Hait, W.N., Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Holland, J.F. y Frei E (Eds.), *Holland-Frei's Cancer Medicine* (8ª Ed.). People's Medical Publishing House-USA Ltd., BC Decker, AACR. Pp. 737-747.

Canales, A., Rodríguez-Salarichs, J., Trigili, C., Nieto, L., Coderch, C., Andreu, J.M., Paterson, I., Jiménez-Barbero, J. y Díaz, J.F. (2011). Insights into the interaction of Discodermolide and Docetaxel with Tubulin. Mapping the Binding Sites of Microtubule-stabilizing agents by using an integrated NMR and computational approach. *ACS Chem Biol*, 6(8): 789-799.

Cantor, J.R., Stone, E.M., Chantranupong, L. y Georgiou, G. (2009). The Human Asparaginase-like protein 1 hASRGL1 is an Ntn Hydrolase with β-aspartyl Peptidase Activity. *Biochemistry* 48(46): 11026-11031.

Calabresi, P. y Chabner, B.A. (2003). Quimioterapia de las enfermedades neoplásicas. Introducción. En Hardman, J.G. y Limbird, L.E. (Eds.), *Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (10ª Ed.), Vol. II, México: McGraw-Hill Co. Pp. 1397-1404.

Çelik, H. y Arinç, E. (2008). Bioreduction of Idarubicin and formation of ROS responsible for DNA cleavage by NADPH-Cytochrome P450 Reductase and its potential role in the Antitumor effect. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 11(4): 68-82.

Cepeda, V., Fuertes, M.A., Castilla, J., Alonso, C., Quevedo, C. y Pérez, J.M. (2007). Biochemical Mechanisms of Cisplatin Cytotoxicity. *Anti-Cancer Agents Med Chem*, 7(1): 3-18.

Cragg, G.M., Kingston, D.G. y Newman, D.J. (2005). *Anticancer Agents from Natural Products*, Boca Raton, FL: Taylor & Francis.

Chabner, B.A., Ryan, D.P., Paz-Ares, L., García-Carbonero, R., Calabresi, P. (2003). Cap. 52. Fármacos Antineoplásicos. En Hardman, J.G., Limbird, L.E. (Eds.), *Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* (10ª ed.). Vol. II, México: McGraw-Hill Co. Pp. 1405-1475.

Chabner, B.A., Ryan, D.P., Paz-Ares, L., García-Carbonero y R., Calabresi, P. (2003). Cap. 52. Fármacos Antineoplásicos. En Hardman, J.G., Limbird, L.E. (Eds.), *Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* (10ª ed.). Vol. II, México: McGraw-Hill Co. Pp. 1118-1206.

Chari, R.V. (2008). Targeted cancer therapy: Conferring specificity to cytotoxic drugs. *Acc Chem Res*, 41(1): 98-107.

Chaigneau, L., Royer, B., Montange, D., Nguyen, T., Maurina, T., Villanueva, C., Demarchi, M., Borg, C., Fagnoni-Legat, C., Kantelip, J-P. y Pivot, X. (2008). Influence of Capecitabine absorption on its metabolites Pharmacokinetics: A bioequivalence study. *Ann Oncol*, 19(11): 1980-1981.

Christopher, L.J., Cui, D., Li, W., Barros, A., Arora, V.K., Zhang, H., Wang, L., Zhang, D., Manning, J.A., He, K., Fletcher, A.M., Ogan, M., Lago, M., Bonacorsi, S.J., Humphreys, W.G. y Iyer, R.A. (2008). Biotransformation of [14C] Dasatinib: *In vitro* studies in Rat, Monkey, and Human and disposition after administration to Rats and Monkeys. *Drug Metab Dispos*, 36(7): 1341-1352.

Clark, M.A., Finkel, R., Rey, J.A. y Whalen, K. (2012). Unidad VII. 39. Anticancer Drugs. En *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. (5ª Ed.). Filadelfia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins. Pp. 481-512.

Cole, P.D., Kamen, B.A. y Bertino, J.R. (2010). Parte IV. Section 13. Chemotherapeutic Agents. 49. Folate Antagonists. En Hong, W.K., Bast, R.C., Hait, W.N., Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Holland, J.F., Frei, E. (Eds.), *Holland-Frei's Cancer Medicine* (8ª Ed.). People's Medical Publishing House-USA Ltd., BC Decker, AACR, pp. 611-620.

Colvin, M., Hait, W.N. (2010). Section 13. Chemotherapeutic Agents. 51. Alkylating agents and Platinum antitumor compounds. En

Hong, W.K., Bast, R.C., Hait, W.N., Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Holland, J.F. y Frei, E. (Eds.), *Holland-Frei's Cancer Medicine* (8ª ed.). People's Medical Publishing House-USA Ltd., BC Decker, AACR. Pp. 633-644.

Crivellari, D., Lombardi, D., Spazzapan, S., Veronesi, A. y Toffoli, G. (2004). New oral drugs in older patients: A review of Idarubicin in elderly Patients. *Crit Rev Oncol Hematol*, 49: 153-163.

Dar, A.A., Goff, L.W., Majid, S., Berlin, J., El-Rifai, W. (2010). Aurora Kinases' Inhibitors-Rising stars in Cancer therapeutics? *Mol Cancer Ther*, 9(2): 268-287.

Dearden, C.E. (2007). Role of Antibody Therapy in Lymphoid Malignancies. *Brit Med Bull*, 83: 275-290.

Deininger, M.W. (2008). Nilotinib. *Clin Cancer Res*, 14(13): 427-431.

Demetri, G.D., Casali, P.G., Blay, J-I., von Mehren, M., Morgan, J.A., Bertulli, R., Ray-Coquard, I., Cassier, P., Davey, M., Borghaei, H., Pink, D., Debiec-Rychter, M., Cheung, W., Bailey, S.M., Veronese, M.L., Reichardt, A., Fumagalli, E. y Reichardt, P. (2009). A phase I study of single-agent Nilotinib or in combination with Imatinib in Patients with Imatinib-Resistant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*, 15(18): 5910-5916.

Demetri, G.D., Lo Russo, P., MacPherson, I.R.J., Wang, D., Morgan, J.A., Brunton, V.G., Paliwal, P., Agrawal, S., Voi, M. y Evans, T.R.J. (2009). Phase I dose-escalation and Pharmacokinetic study of Dasatinib in Patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*, 15(19): 6232-6240.

Denmeade, S.R. (2010). Section 14. Biotherapeutic Agents. 59. Androgen deprivation strategies in the treatment of advanced Prostate Cancer. En Hong, W.K., Bast, R.C., Hait, W.N., Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Holland, J.F. y Frei, E. (Eds.). *Holland-Frei's Cancer Medicine* (8ª Ed.), People's Medical Publishing House-USA Ltd., BC Decker, AACR. Pp. 750-757.

Deweese, J.E., Osheroff, M.A. y Osheroff, N. (2008). DNA topology and Topoisomerases: Teaching a "knotty" subject. *Biochem Mol Biol Educ*, 37(1): 2-10.

Deweese, J.E. y Osheroff, N. (2009). The DNA cleavage reaction of Topoisomerase II: Wolf in sheep's clothing. *Nucleic Acids Res*, 37(3): 738-748.

Di Gion, P., Kanefendt, F., Lindauer, A., Scheffler, M., Doroshyenko, O., Fuhr, U., Wolf, J. y Ulrich, J. (2011). Clin Pharmacokin of Tyrosine Kinase Inhibitors: Focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles. *Clin Pharmacokin*, 50(9): 551-603.

Dirks, N.L., Nolting, A., Kovar, A. y Meibohm, B. (2008). Population pharmacokinetics of Cetuximab in Patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Pharmacol*, 48: 267-278.

Dirks, N.L. y Meibohm, B. (2010). Population Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Clin Pharmacokin*, 49(10): 633-659.

Doroshow, J.H. (2006). Anthracyclines and Anthracenediones. En Chabner BA, Longo DL (Eds.), *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practices*. Filadelfia, PA, Lippincott & Williams and Wilkins. Pp. 415-450.

Drummond, D.C., Noble, C.O., Guo Z, Hayes ME, Park JW, Ou C-J, Tseng Y-L, Hong K, Kirpotin DB (2009). Improved Pharmacokinetics and efficacy of a highly stable nanoliposomal Vinorelbine. *J Pharmacol Exp Ther*, 32881):321-330.

Duran, D., Hotte, S.J., Hirte, H., Chen, E.X., MacLean, M., Turner, S., Duan, L., Pond, G.R., Lathia, C., Walsh, S., Wright, J.J., Dancey, J. y Siu, L.L. (2007). Phase I targeted combinationtrial of Sorafenib and

Erlotinib in Patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*, 13(16): 4849-4857.
Dubois, E.A. y Cohen, A.F. (2009). Panitumumab. *Br J Clin Pharmacol*, 68(4): 482-483.
Ehrsson, H., Wallin, I. y Yachnin, J. (2002). Pharmacokinetics of Oxaliplatin in humans. *Med Oncol*, 19: 261-265.
Estrela, J.M., Ortega, A. y Obrador, E. (2006). Glutathione in cancer biology and therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 43(2): 143-181.
Fantin, V.R. y Richon, V.M. (2007). Mechanisms of resistance to Histone Deacetylase Inhibitors and their therapeutic implications. *Clin Cancer Res*, 13(24): 7237-7242.
Federico, M. y Bagella, L. (2011). Histone Deacetylase Inhibitors in the Treatment of Hematological Malignancies and Solid Tumors. *J Biomed Biotechnol*, 2011: Article ID 475641.
Finn, R.S. y Zhu, A.X. (2009). Targeting angiogenesis in hepatocellular carcinoma: Focus on VEGF and Bevacizumab. *Expert Rev Anticancer Ther*, 9: 503-509.
Frapolli, R., Zuchetti, M., Sessa, C., Marsoni, S., Vigano, L., Locatelli, A., Rulli, E., Compagnoni, A., Bello, E., Pisano, C., Carminati, P. y D'Incalci, M. (2010). Clinical Pharmacokinetics of the new oral camptothecin Gimatecan: The inter-patient variability is related to alpha1-acid glycoprotein plasma levels. *Eur J Cancer* 46(3): 505-516.
Frederick, A.M., Davis, M.L. y Rice, K.P. (2009). Inhibition of human DNA polymerase β activity by the anticancer prodrug Cloretazine. *Biochem Biophys Res Commun*, 378(3): 419-423.
Garg, D., Henrich, S., Salo-Ahen, O.M.H., Myllykallio, H., Costi, M.P., Wade, R.C. (2010). Novel approaches for targeting Thymidylate Synthase to overcome the Resistance and Toxicity of Anticancer Drugs. *J Med Chem*, 53(18): 6539-6549.
Garrison, M.A., Hammond, L.A., Geyer, C.E., Schwartz, G., Tolcher, A.W., Smetzer, L., Figueroa, J.A., Ducharme, M., Coyle, J., Takimoto, C.H., De Jager, R.L. y Rowinsky2, E.K. (2003). A phase I and Pharmocokinetic study of Exatecan Mesylate administered as a protracted 21-day infusion in Patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res*, 9: 2527-2537.
Geisler, J. (2011). Differences between the non-steroidal Aromatase inhibitors Anastrozole and Letrozole-of clinical importance? *Brit J Cancer* 104: 1059-1066.
Gelderblom, H., Salazar, R., Verweij, J., Pentheroudakis, G., de Jonge, M.J.A., Devlin, M., van Hooije, C., Seguy, F., Obach, T., Pruñonosa, J., Principe, P. y Twelves, C. (2003). Phase I Pharmacological and Bioavailability study of Oral Diflomotecan (BN80915), a novel e-ring-modified Camptothecin analogue in Adults with solid tumors. *Clin Cancer Res*, 9: 4101-4107.
Ghosh, D., Griswold, J., Erman, M., Pangborn, W. (2009). Structural basis for Androgen specificity and Oestrogen synthesis in Human Aromatase. *Nature* 457(7226): 219-223.
Gigant, B., Wang, C., Ravelli, R.B., Roussi, F., Steinmetz, M.O., Curmi, P.A., Sobel, A. y Knossow, M. (2005). Structural basis for the regulation of Tubulin by Vinblastine. *Nature* 435: 519-522.
Giles, F., Thomas, D., Garcia-Manero, G., Faderl, S., Cortes, J., Verstovsek, S., Ferrajoli, A., Jeha, S., Beran, M., Koller, C., Andreeff, M., Cahill, A., Clairmont, C., Sznol, M. y Kantarjian, H. (2004). A phase I and Pharmacokinetic study of VNP40101M, a novel sulfonylhydrazine alkylating agent, in Patients with refractory Leukemia. *Clin Cancer Res*, 10: 2908-2917.

Giles, F. (2009;). Laromustine: The return of alkylators to non-myeloablative therapy for AML. *Leukemia Res*, 33: 1022-1023.
Goetz, M.P., Kamal, A. y Ames, M.M. (2008). Tamoxifen pharmacogenomics: The role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther*, 83(1): 160-166.
Gold, B., Marky, L.M., Stone, M.P., Williams, L.D. (2006). A review of the role of the sequence-dependent electrostatic landscape in DNA Alkylation patterns. *Chem Res Toxicol*, 19(11): 1402-1414.
Goldsmith, Y.B., Roitacher, N. y Baum, M.S. (2008). Capecitabine-induced coronary vasospasm. *J Clin Oncol*, 17: 3802-3804.
Gotink, K.J. y Verheul, H.M.W. (2010). Anti-angiogenic Tyrosine Kinase Inhibitors: What is their mechanism of action? *Angiogenesis* 13: 1-14.
Gossage, L. y Eisen, T. (2010). Alterations in VHL as potential biomarkers in renal-cell carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*, 7:277-288.
Graham, M.A., Lockwood, G.F., Greenslade, D., Brienza, S., Bayssas y M., Gamelin, E. (2000). Clinical Pharmacokinetics of Oxaliplatin: A critical review. *Clin Cancer Res*, 6: 1205-1218.
Grant, S. (2009). New agents for AML and MDS. *Best Pract Res Clin Haematol*, 22(4): 501-507.
Green, M.R., Woolery, J.E. y Mahadevan, D. (2008). Update on Aurora Kinase targeted therapeutics in Oncology. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 3(3): 162-177.
Gschwind, H.P., Pfaar, U., Waldmeier, F., Zollinger, M., Sayer, C., Zbinden, P., Hayes, M., Pokorny, R., Seiberling, M., Ben-Am, M., Peng, B. y Gross, G. (2005). Metabolism and disposition of Imatinib mesylate in healthy Volunteers. *Drug Metab Dispos*, 33(10): 1503-1512.
Han, J.Y., Lim, H.S., Yoo, Y.K., et al. (2007). Associations of ABCB1, ABCC2, and ABCG2 polymorphisms with Irinotecan-Pharmacokinetics and clinical outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 110: 138-147.
Hande, K.R., Hagey, A., Berlin, J., Cai, Y., Meek, K., Kobayashi, H., Lockhart, A.C., Medina, D., Sosman, J., Gordon, G.B. y Rothenberg, M.L. (2006). The Pharmacokinetics and safety of ABT-751, a novel, orally bioavailable sulfonamide Antimitotic Agent: Results of a phase 1 study. *Clin Cancer Res*, 12(9): 2834-2840.
Hanigan, M.H., Townsend, D.M. y Cooper, A.J.L. (2009). Metabolism of Cisplatin to a Nephrotoxin. *Toxicology* 257(3): 174-177.
Hawwa, A.F., Collier, P.S., Millership, J.S., McCarthy, A., Dempsey, S., Cairns, C. y McElnay, J.C. (2008). Population Pharmacokinetic and pharmacogenetic analysis of 6-Mercaptopurine in paediatric Patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Clin Pharmacol*, 66(6): 826-837.
Heath, V.L. y Bicknell, R. (2009). Anticancer strategies involving the vasculature. *Nat Rev Clin Oncol*, 6: 395-404.
Hellberg, V., Wallin, I., Eriksson, S., Hernlund, E., Jerremalm, E., Berndtsson, M., Eksborg, S., Arnér, E.S., Shoshan, M., Ehrsson, H. y Laurell, G. (2009). Cisplatin and Oxaliplatin toxicity: Importance of cochlear kinetics as a determinant for Ototoxicity. *J Natl Cancer Inst*, 101(1): 37-47.
Helleday, T., Petermann, E., Lundin, C., Hodgson, B. y Sharma, R.A. (2008). DNA repair pathways as targets for Cancer therapy. *Nature Rev*, 8: 193-204.
Hong, Y., Yu, B., Sherman, M., Yuan, Y-C., Hou, D., Chen, S. (2007). Molecular basis for the aromatization reaction and Exemestane-mediated irreversible inhibition of Human Aromatase. *Mol Endocrinol*, 21(2): 401-414.

Hoskins, J.M., Marcuello, E., Altes, A., Marsh, S., Máxwell, T., Van Booven, D.J., Pare, L., Culverhouse, R., McLeod, H.L. y Baiget, M. (2008). Irinotecan pharmacogenetics: Influence of pharmacodynamic genes. *Clin Cancer Res*, 14(6): 1788-1796.

Jerremalm, E., Wallin, I., Ehrsson, H. (2009). New insights into the Biotransformation and Pharmacokinetics of Oxaliplatin. *J Pharm Sci*, 98(11): 3879-3885.

Jones, P.A., Baylin, S.B. (2007). The Epigenomics of Cancer. *Cell* 128: 683-692.

Jones, P. (2009). Histone Deacetylase Inhibitors. En Sippl, W. y Jung, M. (Eds.), *Epigenetic Targets in Drug Discovery*. Nueva York: Wiley VCH. Pp. 185-223.

Jordan, V.C. (2006). Tamoxifen (ICI 46,474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer. *Brit J Pharmacol*, 147: S269-S276.

Jordan, V.C. (2008). Tamoxifen: Catalyst for the change to targeted therapy. *Eur J Cancer* 44(1): 30-38.

Kang, S.P., Ramirez, J., House, L., Zhang, W., Mirkov, S., Liu, W., Haverfield, E. y Ratain, M.J. (2010). A pharmacogenetic study of Vorinostat Glucuronidation. *Pharmacogen Genom*, 20(10): 638-641.

Kajita, J., Kuwabara, T., Kobayashi, H., Kobayashi, S. (2000). CYP3A4 is mainly responsibile for the metabolism of a new vinca alkaloid, Vinorelbine, in Human Liver microsomes. *Drug Metab Dispos*, 28(9): 1121-1127. PDF. Cc. Hydroxylation, oxidation or demethylation of catharanthine and vindorine.

Kataoka Y, Mukohara T, Shimada H, Saijo N, Hirai M, Minami H (2010). Association between gain-of-function mutations in PIK3CA and resistance to HER2-targeted agents in HER2-amplified Breast Cancer cell lines. *Ann Oncol*, 21: 255-262.

Klimek, V.M., Fircanis, S., Maslak, P., Guernah, I., Baum, M., Wu, N., *et al*. (2008). Tolerability, pharmacodynamics, and Pharmacokinetics studies of Depsipeptide (Romidepsin) in Patients with acute myelogenous leukemia or advanced myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res*, 14(3): 826-832.

Kocabas, N.A., Aksoy, P., Pelleymounter, L.L., Moon, I., Ryu, J-S., Gilbert, J.A., Salavaggione, O.E., Eckloff, B.W., Wieben, E.D., Yee, V., Weinshilboum, R.M. y Ames, M.W. (2008). Gemcitabine pharmacogenomics: Deoxycytidine Kinase and Cytidylate Kinase gene resequencing and functional genomics. *Drug Metab Dispos*, 36(9): 1951-1959.

Kocanova, S., Mazaheri, M., Caze-Subra, S. y Bystricky, K. (2010). Ligands specify Estrogen Receptor alpha Nuclear localization and degradation. *BMC Cell Biol*, 11: 98.

Kostrhunova H, Kasparkova J, Gibson D, Brabec V (2010). Studies on Cellular Accumulation of Satraplatin and its major metabolite JM118 and their interactions with Glutathione. *Mol Pharmac*, 7(6):2093-2102.

Krippendorff, B-F., Kuester, K., Kloft, C. y Huisinga, W. (2009). Nonlinear Pharmacokinetics of therapeutic Proteins resulting from receptor mediated endocytosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 36: 239-260.

Kuester, K., Kovar, A., Lüpfert, C., Brockhaus, B. y Kloft, C. (2008). Population Pharmacokinetic data analysis of three phase I studies of Matuzumab, a humanised anti-EGFR monoclonal antibody in clinical cancer development. *Br J Cancer* 98: 900-906.

Kuo, M.T., Chen, H.H., Song, I.S., Savaraj, N. y Ishikawa, T. (2007). The roles of copper transporters in Cisplatin resistance. *Cancer Metastasis Rev*, 26: 71-83.

Kwon, Y.M., Lib, Y.T., Liang, J.F., Park, Y.L., Change, L-C. y Yang, V.C. (2008). PTD-modified *ATTEMPTS* system for enhanced Asparaginase Therapy: A proof-of-concept investigation. *J Control Release*, 130(3):252-258.

Lamba, J.K., Crews, K., Pounds, S., Schuetz, E.G., Gresham, J., Gandhi, V., Plunkett, W., Rubnitz, J., y Ribeiro, R. (2007). Pharmacogenetics of Deoxycytidine Kinase: Identification and characterization of novel genetic variants. *J Pharmacol Exp Ther*, 323: 935-945.

Liang, Z.D., Stockton, D., Savaraj, N. y Kuo, M.T. (2009). Mechanistic comparison of Human high-affinity copper transporter 1-mediated transport between copper ion and Cisplatin. *Mol Pharmacol*, 76(4): 843-853.

Lonning, P.E. (2011). The potency and clinical efficacy of Aromatase inhibitors across the Breast Cancer continuum. *Ann Oncol*, 22: 503-514.

Lu, J-F., Bruno, R., Eppler, S., Novotny, W., Lum, B. y Gaudreault, J. (2008). Clinical Pharmacokinetics of Bevacizumab in Patients with solid Tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 62: 779-786.

Ma, P., Yang, B-B., Wang, Y-M., Peterson, M., Narayanan, A., Sutjandra, L., Rodriguez, R. y Chow, A. (2009). Population Pharmacokinetic analysis of Panitumumab in Patients with advanced solid Tumors. *J Clin Pharmacol*, 49: 1142-1156.

Magnani, M., Maccari, G., Andreu, J.M., Diaz, J.F. y Botta, M. (2009). Possible binding site for Paclitaxel at Microtubule pores. *FEBS J*, 276: 2701-2712.

Martin, L.P., Hamilton, T.C. y Schilder, R.J. (2008). Platinum resistance: The role of DNA repair pathways. *Clin Cancer Res*, 14: 1291-1295.

McCormack, P. y Sapunar, F. (2008). Pharmacokinetic profile of the Fulvestrant loading dose regimen in postmenopausal Women with hormone receptor-positive advanced Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 8(4): 347-351.

Menna, P., Recalcati, S., Cairo, G., y Minotti, G. (2007). An introduction to the metabolic determinants of Anthracycline Cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*, 7: 80-85.

Menna, P., Salvatorelli, E. y Minotti, G. (2008). Cardiotoxicity of Antitumor Drugs. *Chem Res Toxicol*, 21(5): 978-989.

Mimeault, M., Hauke, R. y Batra, S.K. (2008). Recent advances on the Molecular Mechanisms involved in the Drug Resistance of Cancer Cells and novel targeting therapies. *Clin Pharmacol Ther*, 83(5): 673-691.

Minami, H., Kawada, K., Ebi, H., Kitagawa, K., Kim, Y-il., Araki, K., Mukai, H., Tahara, M., Nakajima, H. y Nakajima, K. (2008). Phase I and Pharmacokinetic study of Sorafenib, an oral Multikinase Inhibitor, in Japanese Patients with advanced refractory solid tumors. *Cancer Sci*, 99(7): 1492-1498.

Mini, E., Nobili, S., Caciagli, B., Landini, I., y Mazzei, T. (2006). Cellular pharmacology of Gemcitabine. *Ann Oncol*, 17 (Suppl 5): v7-v12.

Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G. y Gianni, L. (2004). Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*, 56(2): 185-229.

Modjtahedi, H. y Essapen, S. (2009). Epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer Treatment: advances, challenges and opportunities. *Anti-Cancer Drugs* 20: 851-855.

Monostory, K., Jemnitz, K., Vereczkey, L. y Czira, G. (1997). Species differences in Metabolism of Panomifene, an analogue of Tamoxifen. *Drug Metab Dispos*, 25(12): 1370-1378.

Mukohara, T. (2011). Mechanisms of Resistance to anti-Human epidermal growth factor receptor 2 agents in Breast Cancer. *Cancer Sci*, 102: 1-8.

Nakano, Y., Tanno, S., Koizumi, K., Nishikawa, T., Nakamura, K., Minoguchi, M., Izawa, T., Mizukami, Y., Okumura, T., y Kohgo, Y. (2007). Gemcitabine chemoresistance and molecular markers associated with Gemcitabine transport and metabolism in human pancreatic cancer cells. *Br J Cancer* 96: 457-463.

Nassar, A-EF., King, I. y Du, J. (2011). Characterization of short-lived electrophilic Metabolites of the anticancer agent Laromustine (VNP40101M). *Chem Res Toxicol*, 24: 568-578.

Nittiss, J.L. (2009). Targeting DNA Topoisomerase II in Cancer Chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 9(5): 338-350.

Ng, C.M., Lum, B.L., Gimenez, V., Kelsey, S. y Allison, D. (2006). Rationale for fixed dosing of Pertuzumab in cancer Patients based on population Pharmacokinetic analysis. *Pharm Res*, 23(6): 1275-1284.

Nordlund, N. y Reichard, P. (2006). Ribonucleotide Reductases. *Annu Rev Biochem*, 75: 681-706.

Oseni, T., Patel, R., Pyle, J. y Jordan, V.C. (2008). Selective Estrogen receptor modulators and Phytoestrogens. *Planta Med*, 74(13): 1656-1665.

Owen, J.S., Melhem, M., Passarell, J., D'Andrea, D., Darwish, M. y Kahl, B. (2010). Bendamustine Pharmacokinetic profile and exposure-response relationships in Patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol*, 66(6): 1039-1049.

Pabla, N. y Dong, Z. (2008). Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int*, 73(9): 994-1007.

Parker, L.J., Ciccone, S., Italiano, L.C., Primavera, A., Oakley, A.J., Morton, C.J., Hancock, N.C., Bello, M.L. y Parker, M.W. (2008). The anti-cancer drug Chlorambucil as a substrate for the human polymorphic enzyme glutathione transferase P1-1: Kinetic properties and crystallographic characterisation of allelic variants. *J Mol Biol*, 380: 131-144.

Parker, W.B. (2009). Enzymology of Purine and Pyrimidine Antimetabolites used in the treatment of Cancer. *Chem Rev*, 109(7): 2880-2893.

Patel, N., Krishnan, S., Offman, M.N., Krol, M., Moss, C.X., Leighton, C., Van Delft, F.W., Holland, M., Liu, J.Z., Alexander, S., Dempsey, C., Ariffin, H., Essink, M., Eden, T.O.B., Watts, C., Bates, P.A. y Saha, V. (2009). A dyad of lymphoblastic lysosomal cysteine proteases degrades the antileukemic drug L-Asparaginase. *J Clin Invest*, 119: 1964-1973.

Pigneux, A. (2009). Laromustine, a sulfonyl hydrolyzing alkylating prodrug for cancer therapy. *I Drugs* 12: 39-53.

Pires, M.M., Emmert D, Hrycyna CA, Chmielewski J (2009). Inhibition of P-Glycoprotein-mediated Paclitaxel Resistance by reversibly linked Quinine homodimers. *Mol Pharmacol*, 75(1): 92-100.

Pithavala, Y.K., Tortorici, M., Toh, M., Garrett, M., Hee, B., Kuruganti, U., Ni, G., Klamerus, K.J. (2010). Effect of Rifampin on the pharmacokinetics of Axitinib (AG-013736) in Japanese and Caucasian healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol*, 65: 563-570.

Pitts, S.L., Jablonksy, M.J., Duca, M., Dauzonne, D., Monneret, C., Arimondo, P.B., Anklin, C., Graves, D.E. y Osheroff, N. (2011). Contributions of the D-ring to the activity of Etoposide against Human Topoisomerase IIr: Potential interactions with DNA in the ternary Enzyme-Drug-DNA complex. *Biochemistry* 50: 5058-5066.

Pizzorno, G., Sharma, S., Cheng, Y-C. (2010). Section 13. Chemotherapeutic Agents. 50. Pyrimidine and Purine Antimetabolites. En: Hong WK, Bast RC, Hait WN, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E (Eds.), Holland-Frei's Cancer Medicine 8th ed., People's Medical Publishing House-USA Ltd., BC Decker, AACR, pp. 621-632.

Plebuch, M., Soldan, M., Hungerer, C., Koch, L., y Maser, E. (2007). Increased resistance of tumor cells to Daunorubicin after transfection

of cDNAs coding for Anthracycline inactivating enzymes. *Cancer Lett*, 255: 49-56.
Pollard, J.R. y Mortimore, M. (2009). Discovery and development of Aurora Kinase Inhibitors as Anticancer agents. *J Med Chem*, 52(9): 2629-2651.
Pommier, Y. (2006). Topoisomerase I inhibitors: Camptothecins and beyond. *Nat Rev Cancer* 6: 789-802.
Poonkuzhali, B., Lamba, J., Strom, S., Sparreboom, A., Thummel, K., Watkins, P. y Schuetz, E. (2008). Association of Breast Cancer Resistance Protein/ABCG2 Phenotypes and novel promoter and intron 1 single nucleotide Polymorphisms. *Drug Metabol Dispos*, 36(4): 780-795.
Powles, T., Chowdhury, S., Jones, R., Mantle, M., Nathan, P., Bex, A., Lim, L. y Hutson, T. (2011). Sunitinib and other targeted therapies for renal cell Carcinoma. *Brit J Cancer* 104: 741-745.
Powles, T.J., Ashley, S., Tidy, A., Smith, I.E. y Dowsett, M. (2007). Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded Tamoxifen Breast Cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst*, 99(4): 283-290.
Pytel, D., Sliwinski, T., Poplawski, T., Ferriola, D., Majsterek, I. (2009). Tyrosine kinase blockers: New hope for successful Cancer therapy. *Anti-Cancer Agents Med Chem*, 9: 66-76.
Rabik, C.A., Dolan, M.E. (2007). Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with Platinating agents. *Cancer Treat. Rev*, 33: 9-23.
Ramalingam, S.S., Parise, R.A., Ramanathan, R.K., Lagattuta, T.F., Musguire, L.A., Stoller, R.G., Potter, D.M., Argiris, A.E., Zwiebel, J.A., Egorin, M.J. y Belani, C.P. (2007). Phase I and Pharmacokinetic study of Vorinostat, a histone deacetylase inhibitor, in combination with Carboplatin and Paclitaxel for advanced solid Malignancies. *Clin Cancer Res*, 13(12): 3605-3610.
Reichert, J.M. (2011). Antibody-based therapeutics to watch in 2011. *mAbs* 3(1): 76-99.
Rivera, F., López-Tarruella, S., Vega-Villegas, M.E. y Salcedo, M. (2009). Treatment of advanced Pancreatic Cancer: From Gemcitabine single agent to combinations and targeted therapy. *Cancer Treat Rev*, 35: 335-339.
Rix, U., Hantschel, O., Dürnberger, G., Remsing Rix, L.L., Planyavsky, M., Fernbach, N.V., Kaupe, I., Bennett, K.L., Valent, P., Colinge, J., Köcher, T. y Superti-Furga, G. (2007). Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets. *Blood* 110(12): 4055-4063.
Robertson, J.F.R. y Harrison, M. (2004). Fulvestrant: Pharmacokinetics and Pharmacology. *Brit J Cancer* 90(Suppl 1): S7-S10.
Rowinsky, E.K. (2010). Section 13. Chemotherapeutic Agents. 53. Microtubule-Targeting Natural Products. En Hong, W.K., Bast, R.C., Hait, W.N., Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Holland, J.F. y Frei, E. (Eds.), *Holland-Frei's Cancer Medicine* (8ª Ed.). People's Medical Publishing House-USA Ltd., BC Decker, AACR, pp. 655-687.
Rubin, E.H. y Hait, W.N. (2010). Part IV. Section 13. Chemotherapeutic Agents. 52. Drugs that target DNA Topoisomerases. En Hong, W.K., Bast, R.C., Hait, W.N., Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Holland, J.F. y Frei, E. (Eds.). *Holland-Frei's Cancer Medicine (*8ª Ed.). People's Medical Publishing House-USA Ltd., BC Decker, AACR, pp. 645-654.
Ruf, P., Kluge, M., Jäger, M., Burges, A., Volovat, C., Heiss, M.M., Hess, J., Wimberger, P., Brandt, B. y Lindhofer, H. (2010). Pharmacoki-

netics, immunogenicity and bioactivity of the therapeutic antibody Catumáxomab intraperitoneally administered to cancer Patients. *Br J Clin Pharmacol*, 69(6): 617-625.

Safaei, R. y Howell, S.B. (2005). Copper transporters regulate the cellular pharmacology and sensitivity to Pt drugs. *Crit Rev Oncol Hematol*, 53: 13-23.

Salah, E., Ugochukwu, E., Barr, A.J., Von Delft, F., Knapp, S. y Elkins, J.M. (2011). Crystal structures of ABL-Related Gene (ABL2) in complex with Imatinib, Tozasertib (VX-680), and a type I Inhibitor of the Triazole Carbothioamide class. *J Med Chem*, 54:2359-2367.

Salazar, R., Bissett, D., Twelves, C., Breimer, L., DeMario, M., Campbell, C., Zhi, J., Ritland, S. y Cassidy, J. (2004). A phase I clinical and Pharmacokinetic study of Ro 31-7453 given as a 7- or 14-day oral twice daily schedule every 4 weeks in Patients with solid tumors. *Clin Cancer Res*, 10: 4374-4382.

Salines, P. (2009). Cap. 55. Fármacos Antineoplásicos. En Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. (Eds.). *Velázquez-Farmacología Básica y Clínica (*18ª Ed.). México: Editorial Médica Panamericana. Pp. 973-996.

Sanchez-Pedregal, V.M. y Griesinger, C. (2009). The Tubulin Binding mode of MT stabilizing and destabilizing agents. En Carlomagno, T. (Ed.). *Tubulin-Binding Agents. Synthetic, Structural and Mecanistic Insights.* Springer, Heidelberg. Pp. 151-208.

Santen, R.J., Brodie, H., Simpson, E.R. y Siiteri, P.K. y Bridie A. (2009). History of Aromatase: Saga of an Important Biological Mediator and Therapeutic Target. *Endocr Rev*, 30(4): 343-375.

Scheffler, M., Di Gion, P., Doroshyenko, O., Wolf, J., Uwe, F. (2011). Clinical Pharmacokinetics of Tyrosine Kinase Inhibitors: Focus on 4-Anilinoquinazolines. *Clin Pharmacokin*, 50(6): 371-403.

Shahbazian MD, Grunstein M (2007). Functions of site-specific Histone Acetylation and Deacetylation. *Annu Rev Biochem*, 76:75-100.

Sharma S, Abhyankar V, Burgess RE, Infante J, Trowbridge RC, Tarazi J, Kim S, Tortorici M, Chen Y, Robles RL (2010). A phase I study of Axitinib (AG-013736) in combination with Bevacizumab plus chemotherapy or chemotherapy alone in patients with metastatic colorectal cancer and other solid tumors. *Ann Oncol*, 21:297-304.

Shattuck, D.L., Miller, J.K., Carraway, K.L. y Sweeney, C. (2008). Met receptor contributes to Trastuzumab resistance of Her2-overexpressing breast Cancer cells. *Cancer Res*, 68: 1471-1477.

Shen, J. y Zhu Z (2008). Catumáxomab, a rat/murine hybrid trifunctional bispecific monoclonal antibody for the treatment of Cancer. *Curr Opin Mol Ther*, 10:273-284.

Shord, S.S., Faucette, S.R., Gillenwater, H.H., Pescatore, S.L., Hawke, R.L., Socinski, M.A. y Lindley, C. (2003). Gemcitabine Pharmacokinetics and interaction with Paclitaxel in patients with advanced non-smallcell lung Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 51: 328-336.

Shord, S.S. y Patel, S.R. (2009). Paclitaxel alters the expression and specific activity of Deoxycytidine Kinase and Cytidine Deaminase in non-small cell lung Cancer cell lines. *J Exp Clin Cancer Res*.

Smits, E.L.J., Lee, C., Hardwick, N., Brooks, S., Van Tendeloo, V.F.I., Orchard, K. y Guinn, B-a. (2011). Clinical evaluation of cellular immunotherapy in acute myeloid leukaemia. *Cancer Immunol Immunother*, 60: 757-769.

Song, L., Bevins, R., Anderson, B.D. (2006). Kinetics and mechanisms of activation of α-amino acid ester prodrugs of Camptothecins. *J Med Chem*, 49(14): 4344-4355.

Steele, N.L., Plumb, J.A., Vidal, L., Tjornelund, J., Knoblauch, P., Rasmussen, A., Ooi, C.E., Buhl-Jensen, P., Brown, R., Evans, T.R.J., De Bono, J.S. (2008). A phase 1 Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the Histone Deacetylase Inhibitor Belinostat in Patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*, 14(3): 804-810.

Steeghs, N., Eskens, F.A.L.M., Gelderblom, H., Verweij, J., Nortier, J.W.R., Ouwerkerk, J., Van Noort, C., Mariani, M., Spinelli, R., Carpinelli, P., Laffranchi, B. y De Jonge, M.J.A. (2009). Phase I Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the Aurora Kinase Inhibitor Danusertib in Patients with advanced or metastatic solid tumors. *J Clin Oncol*, 27(30): 5094-5101.

Steinitz, M. (2009). Three decades of human monoclonal antibodies: Past, present and future developments. *Hum Antibodies* 18(1):1-10.

Strevel, E.L., Ing, D.J. y Siu, L.L. (2007). Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol*, 25(22): 3362-3371.

Vladimir, R. y Muzykantov, V.R. (2010). Drug delivery by Red Blood Cells: Vascular carriers designed by Mother Nature. *Expert Opin Drug Deliv*, 7(4): 403-427.

Warangkar, S.C. y Khobragade, C.N. (2010). Purification, characterization, and effect of thiol compounds on Activity of the *Erwinia carotovora* L-Asparaginase. *Enzyme Res*, Volume 2010, Article ID 165878.

Yun, M-K., Nourse, A., White, S.W., Rock, C.O. y Heath, R.J. (2007). Crystal Structure and allosteric regulation of the cytoplasmic *Escherichia coli* L-Asparaginase I. *J Mol Biol*, 369(3): 794-811.

Tabrizi, M.A., Tseng, C.M. y Roskos, L.K. (2006). Elimination mechanisms of therapeutic Monoclonal Antibodies. *Drug Discov Today* 11 (1-2): 81-88.

Takimoto, C.H. y Calvo, E. (2008). Chap. 3. Principles of Oncology Pharmacotherapy. En Pazdur, R., Wagman, L.D., Camphausen, K.A. y Hoskins, W.J. (Eds.), *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. (11ª Ed.). UBM Medica.

Tan, A.E., Moore, D.F., Hidalgo, M., Doroshow, J.H., Poplin, E.A., Goodin, S., Mauro, D. y Rubin, E.H. (2006). Pharmacokinetics of Cetuximab after administration of escalating single dosing and weekly fixed dosing in Patients with solid Tumors. *Clin Cancer Res*, 12(21): 6517-6522.

Tan, J., Cang, S., Ma, Y., Petrillo, R.L. y Liu, D. (2010). Novel Histone Deacetylase Inhibitors in clinical trials as anti-Cancer agents. *J Hematol Oncol*, 3: 5.

Tan, S. y Davey, C.A. (2011). Nucleosome Structural Studies. *Curr Opin Struct Biol*, 21: 128-136.

Teichert, J., Baumann, F., Chao, Q., Franklin, C., Bailey, B., Hennig, L., Caca, K., Schoppmeyer, K., Patzak, U. y Preiss, R. (2007). Characterization of two phase I metabolites of Bendamustine in Human liver microsomes and in cancer Patients treated with Bendamustine hydrochloride. *Cancer Chemother Pharmacol*, 59: 759-770.

Teichert, J., Sohr, R., Hennig, L., Baumann, F., Schoppmeyer, K., Patzak, U. y Preiss, R. (2009). Identification and quantitation of the *N*-Acetyl-L-cysteine *S*-conjugates of Bendamustine and its Sulfoxides in Human bile after administration of Bendamustine hydrochloride. *Drug Metab Dispos*, 37(2): 292-301.

Thurber, G.M., Schmidt, M.M. y Wittrup, K.D. (2008). Factors determining Antibody Distribution in Tumors. *Trends Pharmacol Sci*, 29(2): 57-61.

Todd, R.C. y Lippard, S.J. (2009). Inhibition of transcription by Platinum antitumor compounds. *Metallomics* 1: 280-291.

Toffoli, G., Corona, G., Sorio, R., Robieux, I., Basso, B., Colussi, A.M. y Boiocchi, M. (2001). Population Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral Etoposide. *Br J Clin Pharmacol*, 52: 511-519.
Tost, J. (2008). *Epigenetics*. Norwich: Horizon Sci Press.
Tost, J. (2010). DNA Methylation: An introduction to the biology and the disease-associated changes of a promising biomarker. *Mol Biotechnol*, 44: 71-81.
Traina, T.A. (2009). Bevacizumab in the treatment of metastatic breast cancer. *Oncology* 23: 327-332.
Tran, L., Baars, J.W., Aarden, L., Beijnen, J.H. y Huitema, A.D.R. (2010). Pharmacokinetics of Rituximab in patients with CD20 positive B-cell malignancies. *Hum Antibodies* 19(1): 7-13.
Trevaskis, N.L., Charman, W.N. y Porter, C.J.H. (2010). Targeted drug delivery to Lymphocytes: A route to site-specific Immunomodulation? *Mol Pharmac*, 7(6): 2297-2309.
Valle, M., Di Salle, E., Jannuzzo, M.G., Poggesi, I., Rocchetti, M., Spinelli, R. y Verotta, D. (200). A predictive model for Exemestane Pharmacokinetics/pharmacodynamics incorporating the effect of food and formulation. *Br J Clin Pharmacol*, 59(3): 355-364.
Venditto, V.J. y Simanek, E.E. (2010). Cancer Therapies utilizing the Camptothecins: A review of the *in vivo* literature. *Mol Pharmac*, 7(2): 307-349.
Wagner, J.M., Hackanson, B., Lübbert, M. y Jung, M. (2010). Histone deacetylase (HDAC) inhibitors in recent clinical trials for Cancer therapy. *Clin Epigenet*, 1: 117-136.
Walkinshaw, D.R. y Yang, X.J. (2008). Histone Deacetylase Inhibitors as novel Anticancer therapeutics. *Curr Oncol*, 15(5): 237-243.
Wang, D. y Lippard, S.J. (2005). Cellular processing of Platinum anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 4: 307-320.
Wang, J., Lohman, G.J.S. y Stubbe, J.A. (2007). Enhanced subunit interactions with Gemcitabine-5'-diphosphate inhibit Ribonucleotide Reductases. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(36): 14324-14329.
Wang, J., Lohman, G.L.S. y Stubbe, J.A. (2009). Mechanism of inactivation of Human Ribonucleotide Reductase with p53R2 by Gemcitabine 5'-Diphosphate. *Biochemistry* 48(49): 11612-11621.
Weimer, L.H. y Sachdev, N. (2009). Update on medication-induced peripheral neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 9(1): 69-75.
Widmer, N., Decosterd, L.A., Csajka, C., Leyvraz, S., Duchosal, M.A., Rosselet, A., Rochat, B., Eap, C.B., Henry, H., Biollaz, J. y Buclin, T. (2006). Population Pharmacokinetics of Imatinib and the role of α1-Acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol*, 62(1): 97-112.
Wilstermann, A.M., Bender, R.P., Godfrey, M., Choi, S., Anklin, C., Berkowitz, D.B., Osheroff, N. y Graves, D.O. (2007). Topoisomerase II-drug interaction domains: Identification of substituents on Etoposide that interact with the enzyme. *Biochemistry* 46: 8217-8225.
Wu, B., Dröge, P. y Davey, C.A. (2008). Site selectivity of Platinum anticancer therapeutics. *Nat Chem Biol*, 4: 110-112.
Yamamoto, N., Yamada, Y., Fujiwara, Y., Yamada, K., Fujisaka, Y., Shimizu, T. y Tamura, T. (2009). Phase I and Pharmacokinetic study of HER2-targeted rhuMAb 2C4 (Pertuzumab, RO4368451) in Japanese Patients with solid tumors. *Jpn J Clin Oncol*, 39(4): 260-266.
Yang, X.J. y Seto, E. (2008). The Rpd3/Hda1 family of lysine Deacetylases: From bacteria and yeast to mice and men. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9: 206-218.
Yao, D., Ding, S., Burchell, B., Wolf, C.R. y Friedberg, T. (2000). Detoxication of Vinca Alkaloids by Human P450 CYP3A4-mediated me-

tabolism: Implications for the development of drug Resistance. *J Pharmacol Exp Ther*, 294(1): 387-395.
Yeung, S.C., Gully, C. y Lee, M.H. (2008). Aurora-B kinase Inhibitors for Cancer Chemotherapy. *Mini Rev Med Chem*, 8(14): 1514-1525.
Yin, W., Karyagina, E.B., Lundberg, A.S., Greenblatt, D.J. y Lister-James, J.L. (2010). Pharmacokinetics, Bioavailability and effects on Electrocardiographic parameters of Oral Fludarabine Phosphate. *Biopharm Drug Dispos*. 31: 72-81.
Yonemori, K., Fujiwara, Y., Minami, H., Kitagawa, K., Fujii, H., Arai, T., Sohn, W., Ohkura, M. y Ohtsu, T. (2008). Phase 1 trial of Denosumab safety, Pharmacokinetics, and pharmacodynamics in Japanese women with breast Cancer-related bone metastases. *Cancer Sci*, 99(6): 1237-1242.
Yonezawa, A., Masuda, S., Yokoo, S., Katsura, T. y Inui, K-i. (2006). Cisplatin and Oxaliplatin, but not Carboplatin and Nedaplatin, are substrates for Human Organic Cation Transporters (SLC22A1-3 and Multidrug and Toxin Extrusion Family). *J Pharmacol Exp Ther*, 319(2): 879-886.
Zain J, O'Connor OA (2010). Targeting Histone Deacetyalses in the treatment of B- and T-cell Malignancies. *Invest New Drugs* 28(Suppl 1):S58-S78.
Zamboni, W.C., Goel, S., Iqbal, T., Parise, R.A., Strychor, S., Reoinski, T.V., Egorin, M.J. y Mani, S. (2006). Clinical and pharmacokinetic study evaluating the effect of food on the disposition of 9-Nitrocamptothecin and its 9-Aminocamptothecin metabolite in Patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 57(5): 631-639.
Zhang, J., Yang, P.L. y Gray, N.S. (2009). Targeting Cancer with small molecule Kinase Inhibitors. *Nat Cancer Rev*, 9: 28-39.
Zhang, S., Lovejoy, K.S., Shima, J.E., Lagpacan, L.L., Shu, Y., Lapuk, A., Chen, Y., Komori, T., Gray, J.W., Chen, X., Lippard, S.J. y Giacomini, K.M. (2006). Organic cation transporters are determinants of Oxaliplatin cytotoxicity. *Cancer Res*, 66: 8847-8857.

LOS ANTIVÍRICOS

11

Dr. Rafael Gutiérrez Campos
Departamento de Química-CCB

Consideraciones generales

Los virus son parásitos intracelulares obligatorios y utilizan varias vías metabólicas porque su reproducción depende de la maquinaria de la célula hospedadora (infectada). Los virus pueden ser clasificados en dos grupos: los que contienen ADN (DNA) y los que contienen ARN (RNA), como su información génica.

El ciclo vital de un virus comprende cinco etapas (Figura 1):

1. La adhesión.
2. La penetración en la célula hospedadora con pérdida de su revestimiento.
3. La duplicación del genoma viral y síntesis de las proteínas virales.
4. El ensamblaje de sus componentes virales.
5. La salida de la célula infectada.

Los fármacos antivirales pueden actuar en algunas de las etapas mencionadas.

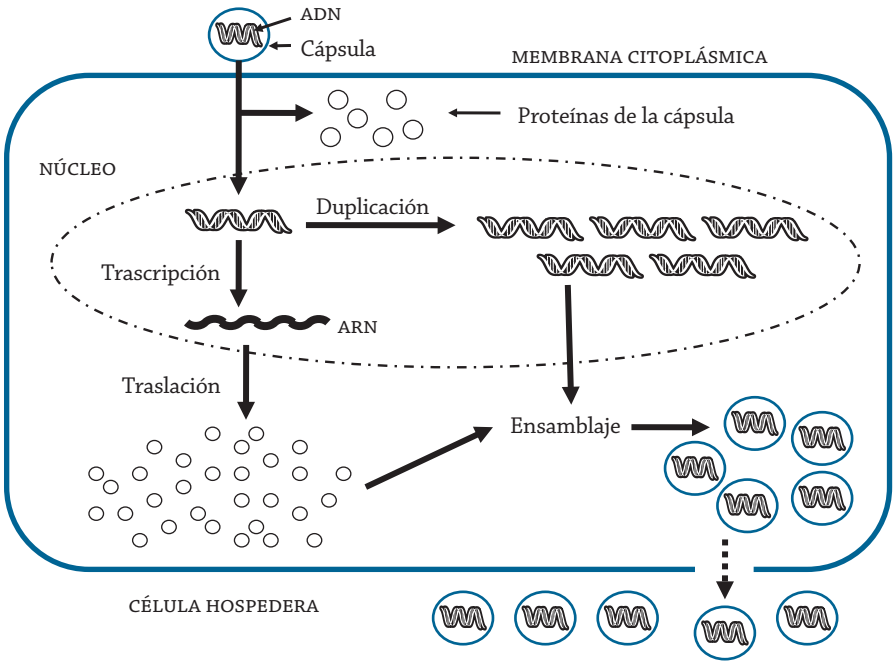


Figura 1. Los sitios de acción de los fármacos antivíricos.

Los fármacos antivirales pueden clasificarse de acuerdo con su uso contra los virus más sensibles en:

1. Fármacos antihepatitis.
2. Fármacos antiherpes.
3. Fármacos antiinfluenza.
4. Fármacos anti-SIDA.

Los efectos secundarios

Los fármacos antivirales son generalmente cardiotóxicos, hematotóxicos, hepatotóxicos, nefrotóxicos y neurotóxicos.

Los antihepatitis

La hepatitis vírica es causada por tres clases de virus de la familia *Flaviviridae*: A, B y C. El genoma del virus de la hepatitis B (HBV) es de ácido desoxirribonucleico (ADN), circular y parcialmente de doble cadena. El genoma del virus de la hepatitis C (HCV) es de ácido ribonucleico (ARN) de una cadena; este ARN del virus codifica para una sola proteína, que es procesada por peptidasas de la célula hospedera y por proteasas del virus para generar las proteínas necesarias para la duplicación del virus (Figura 2); además, este virus es el causante de la mayor incidencia de la cirrosis hepática y del carcinoma hepatocelular, en el mundo.

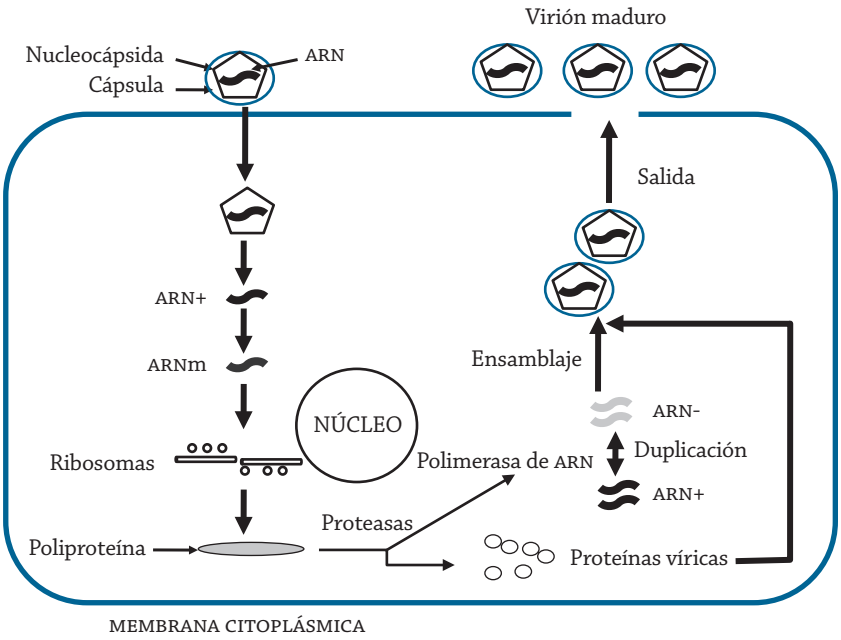


Figura 2. El ciclo vital del virus de la hepatitis C.

La terapia actual para la hepatitis C es una combinación del interferón alfa pegilado (PEG-INTα) y la ribavirina.

Los interferones (IFN) son una familia de glucoproteínas que se producen como respuesta del organismo a infecciones de bacterias o virus y tienen un papel importante como defensas del hospedero; estas moléculas se clasifican de acuerdo con el tipo de células que los generan y sus receptores: las células dendríticas, las células epiteliales, los fibroblastos, los leucocitos y los macrófagos producen IFN-α, IFN-β y las células T activadas y las células naturalmente "asesinas" (*natural killer cells*) producen IFN-γ. En los seres humanos, los IFNs están codificados por genes que se localizan en sitios de los cromosomas 4 y 9. Los IFNs tienen actividad autócrina y paracrina e interaccionan con receptores relativamente específicos en la superficie de las células.

El interferón alfa (IFN-α), también conocido como interferón leucocitario o linfoblastoide, es producido por linfocitos, macrófagos y monocitos en respuesta a virus y otros estímulos antigénicos.

El sitio y mecanismo de acción

Los interferones no tienen una acción antivírica directa sino que actúan estimulando a la célula hospedadora para la producción de proteínas con actividad antivírica que inhiben la duplicación del virus; para esto, se unen a sus receptores y estimulan la formación de dímeros, que inician fosforilación de cinasas y la estimulación de un factor regulador del interferón; este factor se traslada a núcleo e induce a varios genes que codifican y generan proteínas antivíricas, que inhiben la duplicación del virus, como se ilustra en la Figura 3.

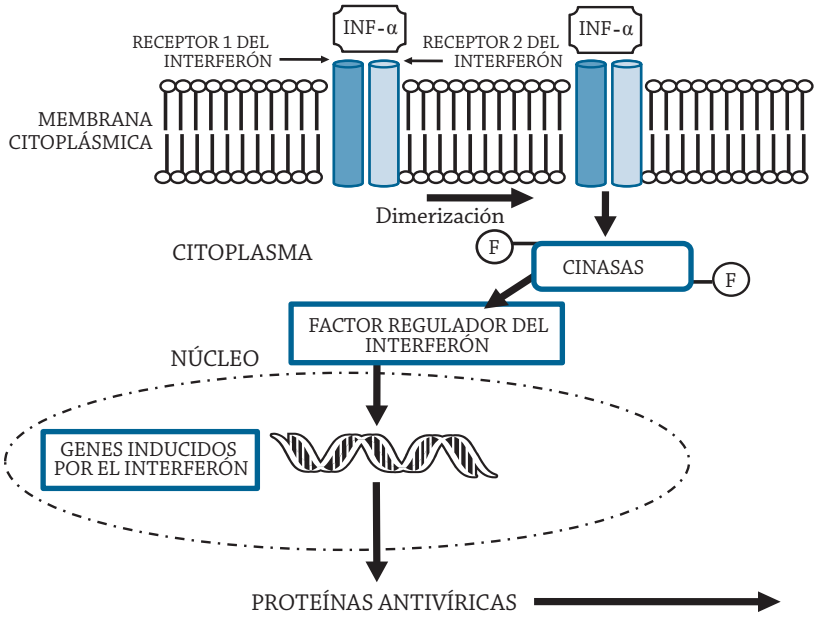


Figura 3. El sitio de acción del interferón alfa.

La farmacocinética

Los interferones se administran por la vía subcutánea. La administración del interferón alfa conjugado con polietilenglicol (PEG) disminuye el volumen de distribución (28 *versus* 10.3 l/kg) y el aclaramiento (6.3 *versus* 1.88 ml/min x kg), lo que aumenta la concentración máxima (0.047 *versus* 0.333 µg/ml), el tiempo al pico de concentración máxima (6.0 *versus* 54 h) y la vida media (6.0 *versus* 72 h), como se ilustra en el Cuadro 1.

Nombre	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
INF α	28.0	0.047	6.0	6.0	6.3
PEG-INF α2b	10.3	0.333	54.0	72.0	1.88

Cuadro 1. La comparación de los parámetros farmacocinéticos de dos preparados del interferón alfa.
V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento.

La resistencia

El mecanismo principal de generación de la resistencia a los interferones es la disminución en la fosforilación de las cinasas.

Los efectos colaterales

Los efectos secundarios más frecuentes del interferón alfa son cefalea, escalofríos, dolores de las articulaciones, fatiga, fiebre, malestar generalizado y mialgias (síntomas de la influenza).

Los antiherpes

La familia *Herpesviridae está* constituida por 130 herpesvirus de diferentes especies de animales. Ocho herpesvirus infectan a los seres humanos: herpesvirus-α (virus del herpes simple 1 and 2 o HSV-1 and -2) y el virus de la varicela zóster (VZV); herpesvirus-β (citomegalovirus o HCMV) y los herpesviruses 6 and 7 o HHV-6 and -7) y herpesvirus-γ (virus de Epstein-Barr o EBV) y el virus asociatedo al sarcoma de Kaposi (KSHV).

EL HERPES SIMPLE

Los virus del herpes simple poseen una cubierta que en el centro tiene un ADN de doble cinta envuelto por una cápsida eicosahédrica y un tegumento (Figura 3); la cubierta contiene a las glucoproteínas del virus y éstas se unen a receptores y se fusionan con la membrana citoplásmica, durante la entrada del virus a la célula. Las nucleocápsidas, que contienen el genoma del virus, liberan al ADN del virus en el citoplasma y el ADN es introducido al núcleo de la célula, donde se lleva a cabo la duplicación.

Los virus del herpes generan lesiones mucocutáneas (vesículas o úlceras) principalmente orofaríngeas, que es la forma sintomática más común de esta virosis. Después del periodo de incubación de 4 días, la virosis progresa en 15 días, generalmente acompañada de dolor intenso y complicada con autoinoculación del área genital, los dedos, la nariz, los ojos y la piel. La virosis genital puede complicarse con meningitis. Al mismo tiempo y después de afectar a las mucosas, el virus es transportado al núcleo de los nervios cercanos donde se establece el ADN del virus y provoca una virosis latente, que persiste toda la vida.

En la actualidad se cuenta con tres tipos de fármacos para el tratamiento de las virosis producidas por los virus del herpes simple: 1) el acilovir y sus análogos (famciclovir y valacyclovir), 2) el cidofovir y 3) el foscarnet. Las fórmulas del acilovir y del foscarnet se presentan en la Figura 4.

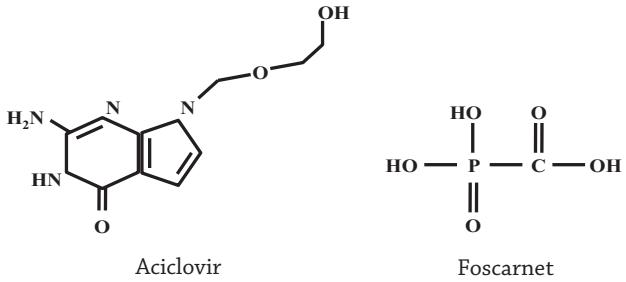


Figura 4. Las fórmulas de dos antiherpéticos.

El aciclovir se utiliza en el tratamiento del herpes simple y de la varicela-zóster. El valganciclovir es profármaco (éster de valina) del aciclovir y el famciclovir es un profármaco del penciclovir. El ganciclovir también se usa en la terapia de la virosis producida por el citomegalovirus. El foscarnet (ácido fosfonofórmico) se usa como antiherpético contra los virus resistentes a los otros fármacos.

El sitio y mecanismo de acción

Todos estos antivíricos son fosforilados antes de su incorporación al ADN del virus e inhiben la duplicación del ADN y, por lo tanto, la reproducción del virus del herpes simple (Figura 5).

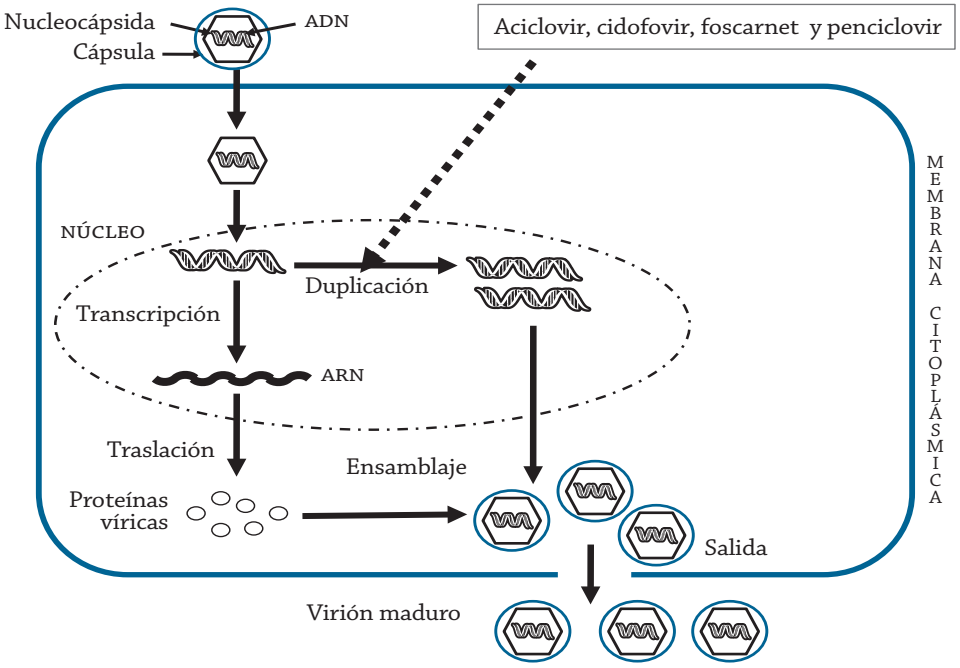


Figura 5. El sitio de acción de los fármacos antiherpes.

La farmacocinética

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Aciclovir	20.0	21.0	0.7	Oxidación	1.0	1.7	2.7	<25
Cidofovir	<5.0	<6.0	0.36	Oxidación	20.0		2.3	>55
Foscarnet	13.0	15.0		Oxidación			6.0	<58
Ganciclovr	4.0	1.5	1.1	Oxidación	1.2	3.0	4.3	4.6
Penciclovir	72.0	15.0	29.0	Oxidación	3.3	0.6	2.2	520
Valganciclovir	61.0			Hidrólisis	3.0		3.0	

Cuadro 2. Los parámetros farmacocinéticos de los fármacos antiherpes. PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. N-Oxidac: N-Oxidación.

Los fármacos antiherpéticos se administran por la vía oral. La biodisponibilidad varía de 4 % para el ganciclovir a 72 % para el penciclovir (Cuadro 2). La unión a las proteínas plasmáticas es de 1.5 % (ganciclovir) a 21 % (aciclovir). El volumen de distribución varía de 0.36 l/kg para el cidofovir a 29 l/kg para el penciclovir. El valganciclovir se activa por hidrólisis y después, como todos los otros antiherpéticos, se biotransforma por oxidación. La concentración máxima ($C_{máx}$) es de 1.0 µg/ml para el aciclovir hasta 20 µg/ml para el cidofovir. El $T_{máx}$ o tiempo a alcanzar la concentración máxima es de 0.7 h para el penciclovir a 3.0 para el ganciclovir. La vida media ($t_{1/2}$) varía de 2.2 h (penciclovir) a 6.0 h (foscarnet). El aclaramiento (C_L) va desde 4.6 ml/min x kg para el ganciclovir hasta 520 ml/min x kg para el penciclovir.

La resistencia

La resistencia a estos antivíricos se genera por mutaciones de las cinasas que fosforilan a estos fármacos y de la polimerasa del ADN.

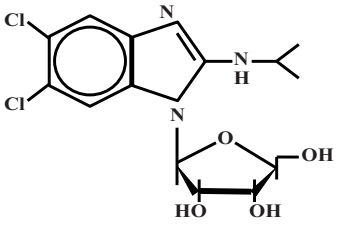
Los efectos secundarios y contraindicaciones

La neurotoxicidad es el principal efecto secundario de los antiherpéticos y se manifiesta por alucinaciones, ataxia, confusión, disartria, hiperreflexia, letargo y movimientos involuntarios; también se ha descrito nefrotoxicidad reversible. El foscarnet produce arritmias, convulsiones e hipocalcemia por su efecto de tipo quelante.

LOS ANTICITOMEGALOVIRUS

El citomegalovirus de humanos es un herpesvirus beta del tipo 5 y el virión consiste de una doble cadena de ADN, en una nucleocápsida eicosahédrica y envuelta por una matriz proteinácea (tegumento). Los viriones matures tienen diámetros de 200-300 nm. Este virus es transmitido por el contacto sexual, la leche materna, la placenta, la saliva, las transfusiones y los trasplantes.

El maribavir o 1-(β-L-ribofuranosil)-2-isopropilamino-5, 6-diclorobencimidazol (Figura 6) se utiliza en las virosis producidas por el citomegalovirus.



Maribavir

Figura 6. La fórmula del maribavir.

El sitio y mecanismo de acción

El efecto antiviral del maribavir se debe a que inhibe la cinasa de la proteína UL97 y bloquea el ensamblaje del ADN viral así como la salida de las cápsidas virales del núcleo de la célula infectada, como se presenta en la Figura 7.

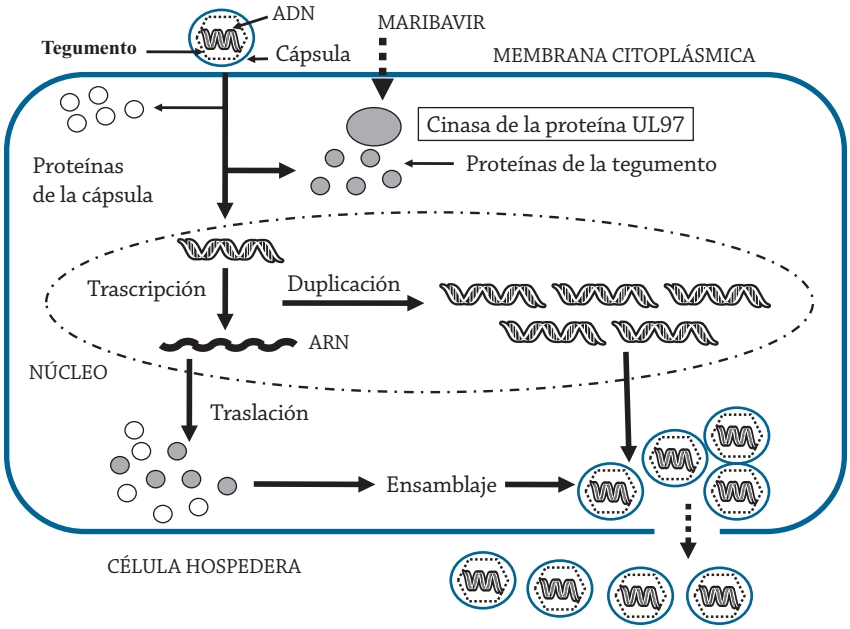


Figura 7. El sitio de acción del maribavir.

La farmacocinética

El maribavir se administra oralmente y sus parámetros farmacocinéticos se describen en el Cuadro 3.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Maribavir	35	35	3.4	N-Desalq	1.6	2.0	6.0	5.7

Cuadro 3. Los parámetros farmacocinéticos del Maribavir.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. N-Desalq: N-Desalquilación.

La resistencia

El cambio de un nucleótido en el gen que codifica para la proteína del tegumento UL27 es la responsable de la resistencia al maribavir.

Los efectos colaterales

Los efectos secundarios más comunes del maribavir son cefalea, disgeusea, dolor abdominal, náusea y vómito.

Los antiinfluenza

Los virus de la influenza son de tres tipos, A, B y C, dependiendo de su nucleocápsida y de las proteínas de la matriz; sin embargo, el virus de la influenza tipo A es el que se presenta con más frecuencia en la influenza. Los virus de la influenza A son virus con cintilla negativa de ARN (ARN-) que codifica para las proteínas víricas; tres de estas proteínas (la gluco-

proteína de la superficie llamada hemaglutinina o HA, la neuraminidasa o NA y la proteína M2 del canal iónico) están inmersas en la capa bilipídica de la envoltura del virus. La hemaglutinina se une a los receptores que contienen el ácido siálico de la superficie de la membrana citoplásmica, en la célula hospedera, y estimula la fusión de la envoltura del virus con la membrana del endosoma, después de la endocitosis del virus mediada por el receptor; por otra parte, la neuraminidasa actúa en las fases tardías del ciclo del virus, pues elimina el ácido siálico de los sialiloligosacáridos y libera a los viriones nuevos de la superficie de la membrana citoplásmica de la célula hospedera. Además de las especies del virus que se encuentran en los humanos (H1N1 y H3N2), las especies H5N1, H7 y H9 producen virosis en los seres humanos, pues cruzan la barrera de las especies y se reproducen en ellos. Solamente dos clases de fármacos se recomiendan en la profilaxis y la terapia de la influenza: los adamantanos (amantadina y rimantadina) y los análogos del ácido siálico (oseltamivir y zanamivir), cuyas fórmulas se presentan en la Figura 8.

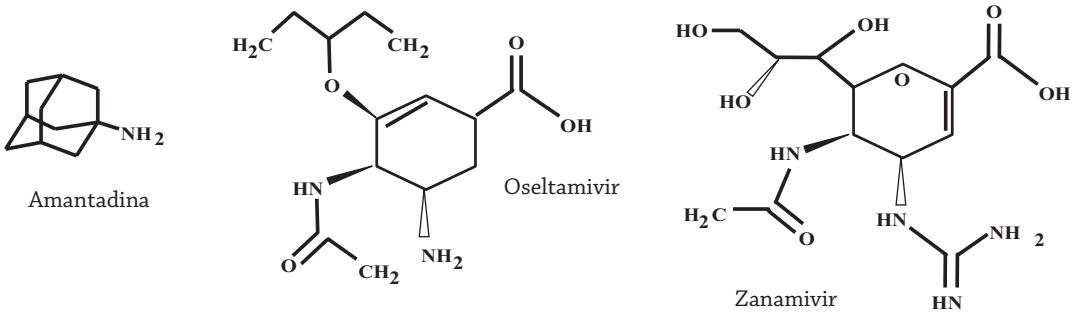


Figura 8. Las fórmulas de tres fármacos antiinfluenza.

La amantadina (L-Adamantanamina) es un antivírico sintético con una actividad contra el virus de la influenza de tipo A pero inactiva contra el virus de la influenza de tipo B ni contra los virus parainfluenza. Este fármaco se usa en la profilaxis y el tratamiento de la gripe en pacientes con riesgo. La rimantadina es un análogo de la amantadina y también solamente tiene actividad contra el virus de la influenza de tipo A.

El oseltamivir y el zanamivir son profármcos y análogos del ácido siálico, que necesitan hidrolizarse para generar el fármaco antivírico y son efectivos en la terapia de la influenza tipo A y B.

El sitio y mecanismo de acción

La amantadina y la rimantadina inhiben a la proteína M2 del canal de protones e impiden la acidificación del endosoma, con lo que disminuyen la desencapsulación del ARN de su envoltura vírica, su liberación al citoplasma, su entrada al núcleo de la célula hospedera y, por lo tanto, la duplicación del ARN del virus.

El oseltamivir y el zanamivir inhiben competitivamente a la neuraminidasa e impiden, principalmente la salida de los viriones de la célula hospedera.

Los sitios del efecto de estos fármacos antiinfluenza se presentan en la Figura 9.

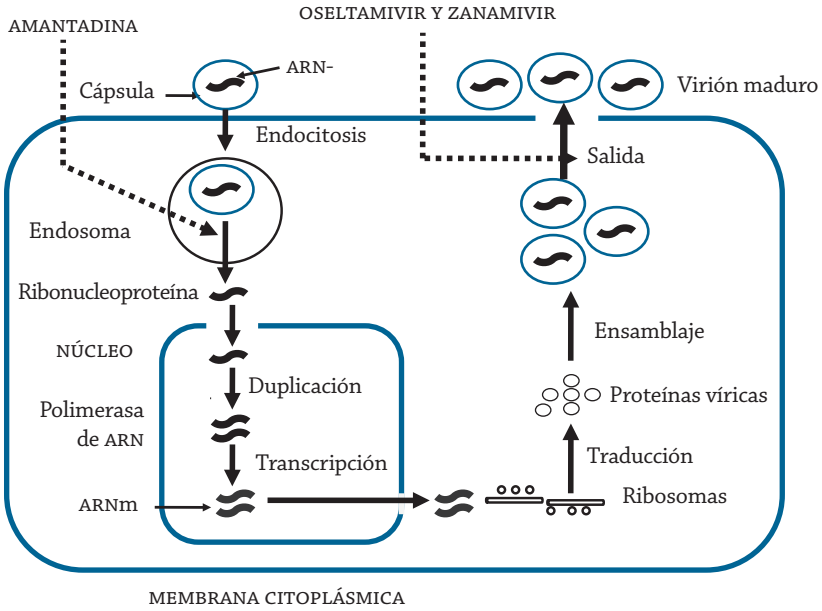


Figura 9. Los sitios de acción de los fármacos antiinfluenza.

La farmacocinética

La amantadina, la rimantadina y el oseltamivir se administran oralmente mientras el zanamivir se administra por inhalación. La biodisponibilidad es similar para la amantadina y el oseltamivir (Cuadro 4). La unión a las proteínas plasmáticas varía de < 3.0 % (oseltamivir) a 67 % (amantadina). El volumen de distribución varía de 0.23 l/kg para el zanamivir a 6.6 l/kg para la amantadina. El oseltamivir y el zanamivir se bioactivan por hidrólisis. La concentración máxima ($C_{máx}$) es de 0.28 µg/ml para el zanamivir a 1.1 µg/ml para el oseltamivir. El tiempo al que se alcanza la concentración máxima es de 2.5 h para la amantadina a 4.0 h para el zanamivir. La vida media varía de 1.8 h (oseltamivir) a 16 h (amantadina). El aclaramiento es similar para la amantadina y el oseltamivir.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Amantadina	70	67.0	6.6		0.5	2.5	16.0	4.8
Oseltamivir	79	<3.0	0.37	Hidrólisis	1.1	2.7	1.8	4.9
Zanamivir		<10.0	0.23	Hidrólisis	0.28	4.0	2.0	

Cuadro 4. Los parámetros farmacocinéticos de los fármacos antiinfluenza. PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento.

La resistencia

Los virus de la influenza generan resistencia a la amantadina y a la rimantadina por mutaciones en el gen que codifica para la proteína M2 (región transmembrana) del canal de protones. Por otra parte, los virus de la in-

fluenza generan resistencia al oseltamivir y al zanamivir por mutaciones en la neuraminidasa, que disminuyen la sensibilidad de esta enzima a sus inhibidores.

Los efectos colaterales

La amantadina y la rimantadina producen principalmente náusea, pero los efectos secundarios más serios son la neurotoxicidad (dificultad de concentración, confusión, ansiedad, insomnio, temblores, depresión y, excepcionalmente, alucinaciones).

El oseltamivir y el zanamivir producen principalmente náusea y vómito, aunque los efectos secundarios más serios son la neurotoxicidad, principalmente en los adolescentes.

Los antiSIDA

Los virus que generan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA o HIV) son principalmente del tipo 1 y 2 (HIV-1 y HIV-2): el virus del SIDA tipo 1 se detecta en todo el mundo mientras el virus del SIDA tipo 2 es más prevalente en el oeste de África. Los virus del SIDA se encuentran en todos los líquidos y secreciones de los individuos infectados, independientemente de que sean o no asintomáticos; la dispersión de estos virus puede ocurrir cuando las secreciones contactan la mucosa del ano, la boca, los ojos o la vagina o por una herida de la piel. Las vías de contagio más comunes son por el contacto sexual, por el intercambio de agujas y por la transmisión de la madre al producto, durante el embarazo, el parto o la lactancia.

Los virus del SIDA, como la mayoría de los lentivirus, se duplican durante la virosis. El ciclo vital del virus del SIDA se inicia cuando este virus se une al receptor CD4 y a uno de los correceptores (CXCR4 o CCR5), en la superficie del linfocito T con CD4+; la envoltura del virus se funde con la membrana citoplásmica de la célula hospedera y la cápsida del virus es liberada al citoplasma; la transcriptasa inversa (TI o RT) convierte la cintilla única del ARN del virus en ADN de doble cintilla (ADNdc o DNAds); el ADNdc provírico se integra al genoma de la célula hospedera, mediada por la integrasa del virus; la duplicación y transcripción del provirus así como la síntesis del ADNm se producen por la maquinaria adecuada de la célula hospedera; el ADNm se utiliza para sintetizar proteínas víricas; estas proteínas se añaden a dos copias del ARN del virus para generar los viriones inmaduros, que salen de la célula hospedera y se convierten en viriones maduros por la actividad de la proteasa del virus sobre las proteínas mencionadas del virus. Lo anterior se esquematiza en la Figura 10.

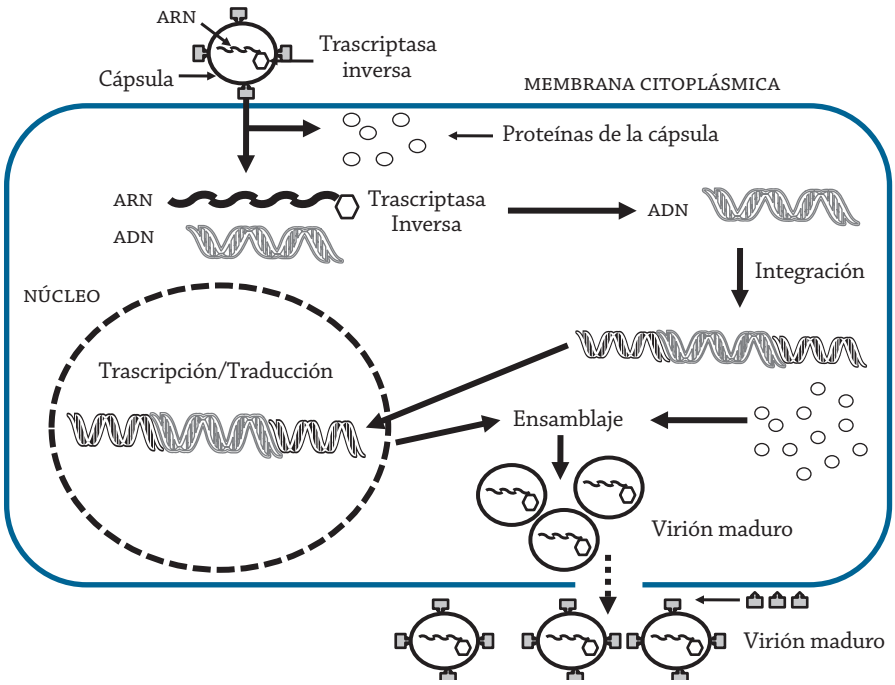


Figura 10. El ciclo vital de virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Los fármacos que se utilizan en la terapia de la virosis del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA o HIV) se agrupan en las categorías siguientes:

a. Los anticuerpos como el ibalizumab.
b. Los inhibidores de la fusión de los virus como la enfuvirtida.
c. Los inhibidores de los receptores de quimocinas como el mariviroc y el vicriviroc.
d. Los inhibidores de la transcriptasa reversa que son análogos de los nucleósidos o los nucleótidos (ITRNs o NRTIs) como la didanosina, el tenofovir y la zidovudina y los que no son nucleósidos o nucleótidos (ITRNNs o NNRTIs) como la delavirdina, el efavirenz y la nevirapine.
e. Los inhibidores de la integrasa como el raltegravir.
f. Los inhibidores de la proteasa de maduración como el amprenavir, el lopinavir, el nelfinavir, el ritonavir y el saquinavir.

LOS ANTICUERPOS

El ibalizumab es un anticuerpo monoclonado y humanizado de la inmunoglobulina g4 que reduce la concentración del ARN del virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida HIV-1.

El sitio y mecanismo de acción

El ibalizumab impide la entrada del virus del SIDA porque se une a la parte extracelular del grupo de desarrollo 4 (CD4), que es el receptor principal del virus en los linfocitos t con CD4+ (Figura 11).

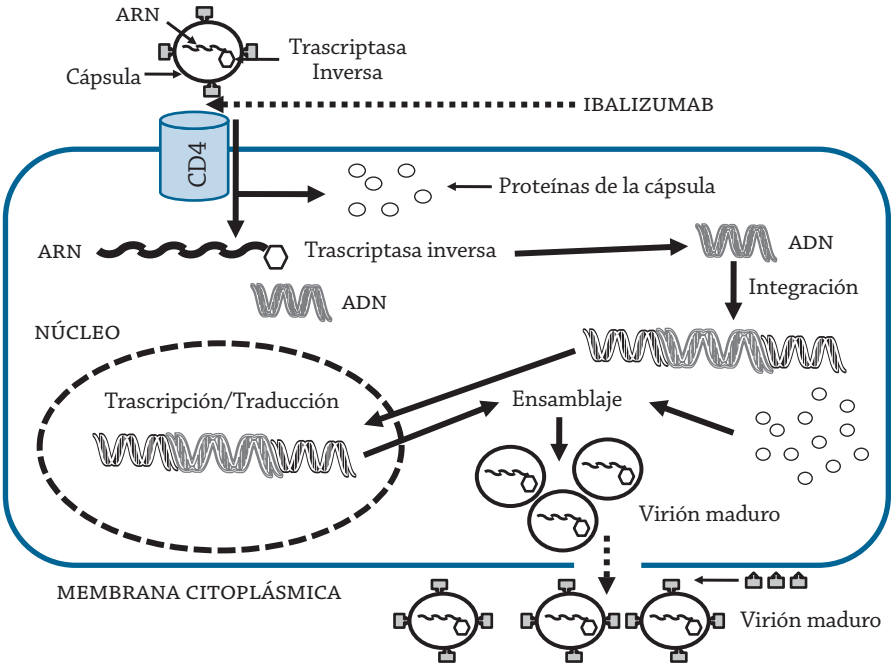


Figura 11. El sitio de acción del ibalizumab en los linfocitos T.

La farmacocinética

El ibalizumab se administra intravenosamente y sus parámetros farmacocinéticos se presentan en el Cuadro 5.

Nombre	V_d (l/kg)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Ibalizumab	50	564	3.1	0.006

Cuadro 5. Los parámetros farmacocinéticos del ibalizumab.
V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: vida media; C_L: Aclaramiento.

La resistencia

El virus del SIDA se hace resistente al ibalizumab por mutaciones del grupo de desarrollo 4 (CD4).

Los efectos colaterales

Los efectos secundarios más frecuentes del ibalizumab son cefalea, náusea y tos.

LOS INHIBIDORES DE LA FUSIÓN DEL VIRUS

Las proteínas de la cápsula o envoltura del virus del SIDA como la glucoproteína 41 (gp41) y la glucoproteína 120 (gp120) son importantes para la interacción (fusión) del virus con la membrana citoplásmica de la célula hospedera, en asociación con el grupo de desarrollo 4 y el receptor de la quimocina.

La enfuvirtida es un péptido de 36 aminoácidos (Figura 12).

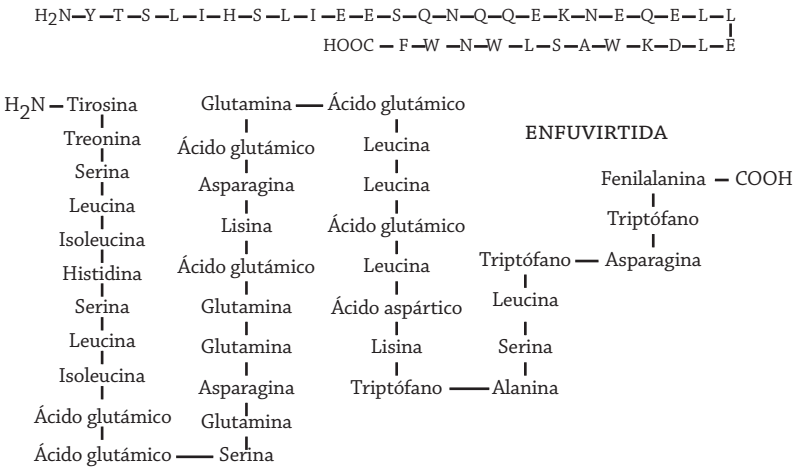


Figura 12. Los aminoácidos que constituyen la enfuvirtida.

El sitio y mecanismo de acción

La enfuvirtida impide la interacción de la glucoproteína 41 de la cápsula del virus y el grupo de desarrollo 4 de la célula hospedera que son indispensables para la fusión del virus con la membrana citoplásmica de la célula hospedera, como se ilustra en la Figura 13. La enfuvirtida realmente mimetiza una porción de la glucoproteína 41.

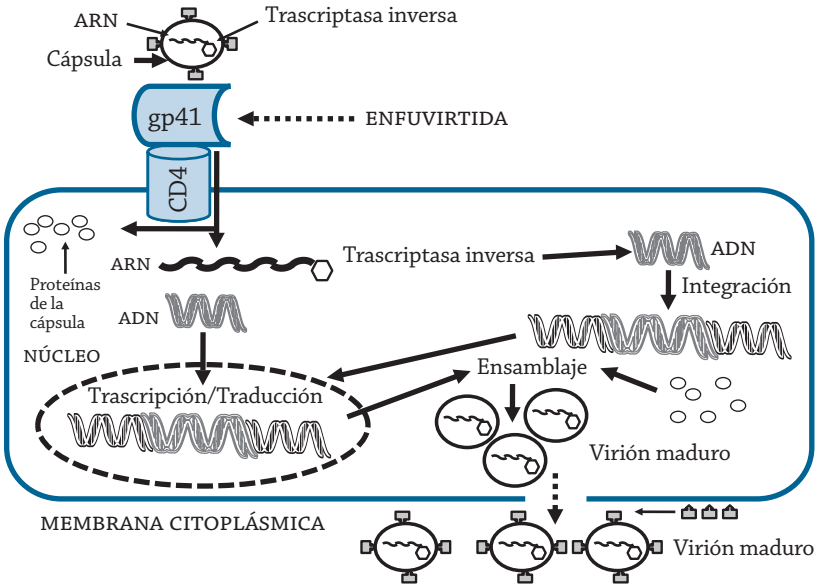


Figura 13. El sitio del efecto de la enfuvirtida.

La farmacocinética

La enfuvirtida se administra por la vía subcutánea y los parámetros farmacocinéticos se presentan en el Cuadro 6.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Enfuvirtida	28	92	0.18	Hidrólisis	3.7	1.75	0.51

Cuadro 6. Los parámetros farmacocinéticos de la enfuvirtida.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento.

La resistencia

El virus del SIDA se convierte en resistente a la enfuvirtida por simples y dobles mutaciones en la glucoproteína 41 de la cápsula del virus.

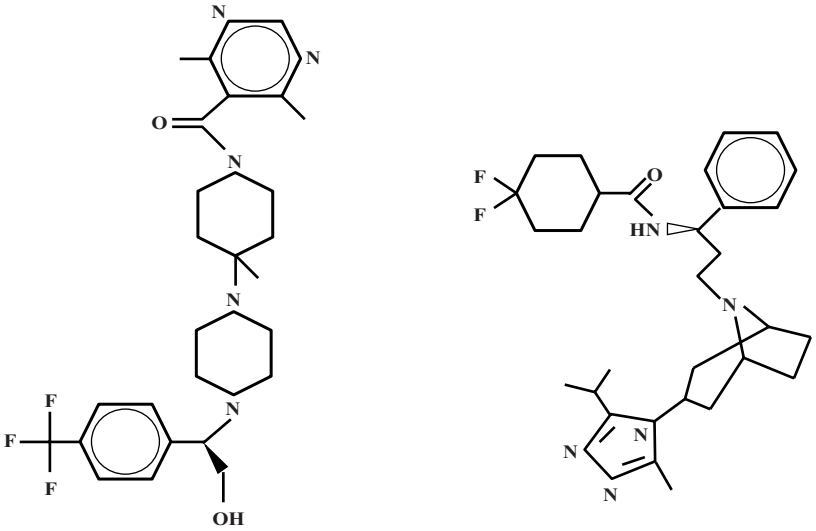
Los efectos colaterales

Los principales efectos secundarios de la enfuvirtida se presentan en el sitio de administración (comezón, dolor, enrojecimiento y nódulos; también produce diarrea, eosinofilia, fatiga y náusea.

LOS INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES DE QUIMOCINAS

Las quimocinas son una familia de citocinas con pesos moleculares que oscilan de 8 a 15 kilodaltones (8-15 kDa), cuya estructura se estabiliza por dos puentes disulfuro (S-S) y que regulan el tráfico de leucocitos hacia las regiones en peligro de daño inflamatorio. En los seres humanos se han identificado al menos 50 quimocinas pero sólo 20 receptores de quimocinas (RQCs o CKRs); los receptores de quimocinas se localizan en las células dendríticas, los eosinófilos, los linfocitos T, los monocitos y las células naturalmente "asesinas" (CNAs o NKCs), pero no en los neutrófilos. La mayoría de los genes que codifican estos compuestos endógenos se localizan en el cromosoma 17. El receptor de la quimocina 5 (RQC5 o CCR5) es una molécula que se localiza, principalmente, en la membrana citoplásmica (siete dominios), de las células dendríticas, los linfocitos T y los macrófagos, y está acoplado a un receptor de proteínas G; la activación del RQC5 genera señales, tanto por medio de las proteínas G como por rutas independientes de proteínas G. El receptor de la quimocina 5 es el correceptor principal, junto con el grupo de desarrollo 4 o CD4, del virus del SIDA. La interacción del receptor de la quimocina 5 con el grupo de desarrollo 4 aumenta la concentración del RQC5, en la membrana citoplásmica de las células mencionadas.

El maraviroc y el vicriviroc se usan, junto con otros fármacos antiretrovíricos, en la terapia del SIDA. Las fórmulas de estos fármacos se describen en la Figura 14.



Vicriviroc Maraviroc

Figura 14. Las formulas de los antagonistas del RQC5.

El sitio y mecanismo de acción

El maraviroc y el vicriviroc son antagonistas del receptor de la quimocina 5 e impiden la interacción de este receptor con el grupo de desarrollo 4 y la entrada del virus a la célula (Figura 15).

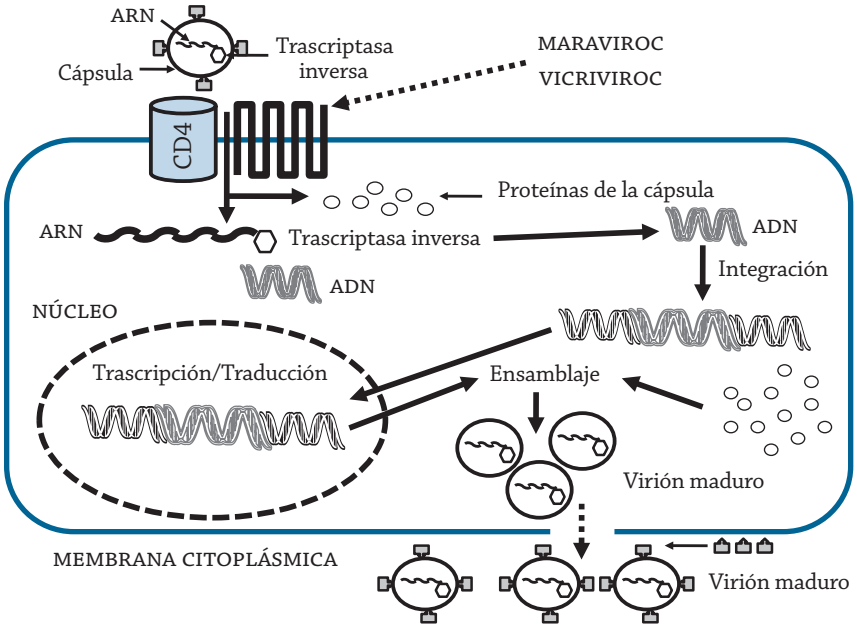


Figura 15. El sitio de acción de los antagonistas del RQC5.

La farmacocinética

El maraviroc y el vicriviroc se administran oralmente (Cuadro 61). La biodisponibilidad es de 28 % para el maraviroc y de 100 % para el vicriviroc. La

unión a las proteínas plasmáticas es similar para ambos (75 % y 84 %) para el maraviroc y el vicriviroc, respectivamente. El volumen de distribución es menor para el maraviroc (2.8 l/kg) que para el vicriviroc (11 l/kg). Ambos fármacos se biotransforman por reacciones de oxidación. La concentración máxima es de 0.003 mg/ml para el vicriviroc y 0.5 mg/ml para el maraviroc. El $T_{máx}$ es de 2.2 h para el maraviroc y de 1.5 h para el vicriviroc. La vida media va de 23 h (maraviroc) a 28 h (vicriviroc). El aclaramiento es de 10.5 ml/min x kg para el maraviroc.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Maraviroc	28	75	2.8	Hidroxil	0.5	2.2	23	10.5
Vicriviroc	100	84	11.0	Oxidación	0.003	1.5	28	

Cuadro 7. Los parámetros farmacocinéticos de los antagonistas del receptor de la quimocina 5.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Hidroxil: Hidroxilación.

La resistencia

La resistencia a estos fármacos se genera por mutaciones en el receptor de la quimocina 5, pues disminuyen la afinidad de estos medicamentos al receptor.

Los efectos colaterales

Los principales efectos secundarios de estos fármacos son astenia, cefalea y dolor abdominal.

LOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA O REVERSA

La transcriptasa reversa o inversa (TR o RT) del virus del SIDA cataliza la conversión del ARN del virus a DNA de doble cintilla por medio de sus actividades de ribonucleasa y polimerasa (polimerasa de ARN dirigida por el ADN) y forma un híbrido RNA/ADN; este híbrido es copiado a DNA de doble cintilla del virus del SIDA y este ADN se incorpora al ADN de la célula hospedera por efecto de la integrasa del virus.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa del virus del SIDA tienen efecto durante la fase aguda de la virosis y son de dos clases:

1. Los fármacos nucleótidos

Los fármacos nucleótidos son: el aciclovir, que es el fármaco de elección en la encefalitis del SIDA, el abacavir, la didanosina, la estaduvina, la lamibudina, la zalcitabina y la zidovudina. La Figura 16 presenta las fórmulas de algunos de estos fármacos.

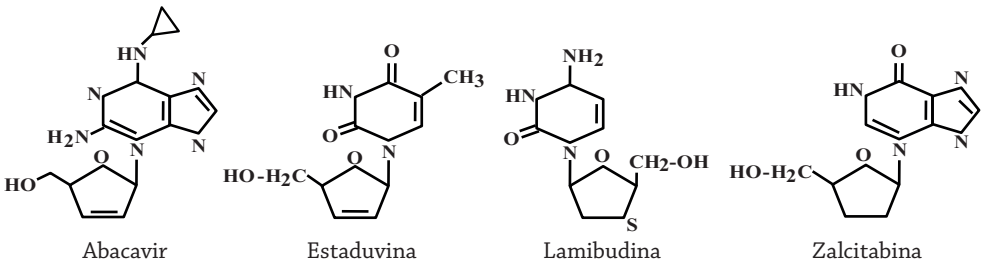


Figura 16. Las formulas de cuatro Inhibidores Nucleótidos.

2. Los fármacos no nucleótidos

Los fármacos no nucleótidos más usados son la capravirina, la delaviradina, el efanvirenz, la etravirina y la nevirapina. Las fórmulas de algunos de estos fármacos se presentan en la Figura 17.

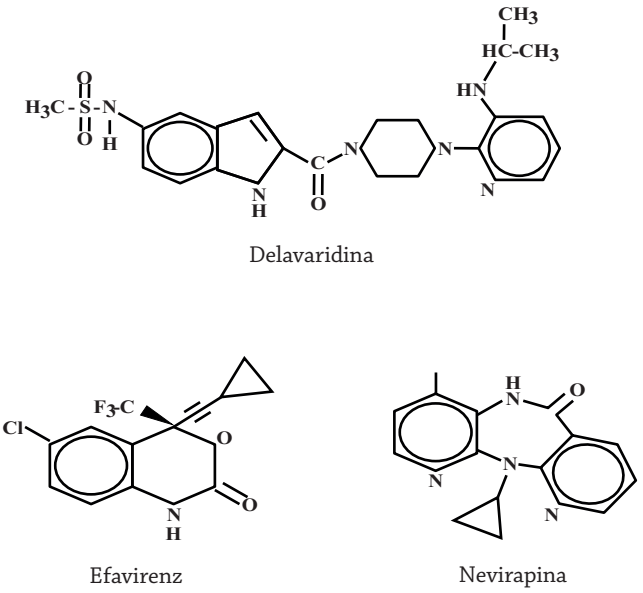


Figura 17. Las fórmulas de tres inhibidores no nucleótidos.

El sitio y mecanismo de acción

Los fármacos nucleótidos penetran a la célula hospedera y son fosforilados por las cinasas respectivas; estos compuestos trifosforilados interactúan con el sitio activo de la polimerasa de la transcriptasa reversa y compiten con los sustratos endógenos (los desoxynucleótidos y desonucleósidos trifosforilados) e impiden la reacción de polimerización. Los fármacos nucleótidos también interactúan con el sitio activo de la polimerasa de la transcriptasa reversa pero alteran su función como inhibidores alostéricos. El sitio de acción de estos inhibidores de la transcriptasa reversa se presenta en la Figura 18.

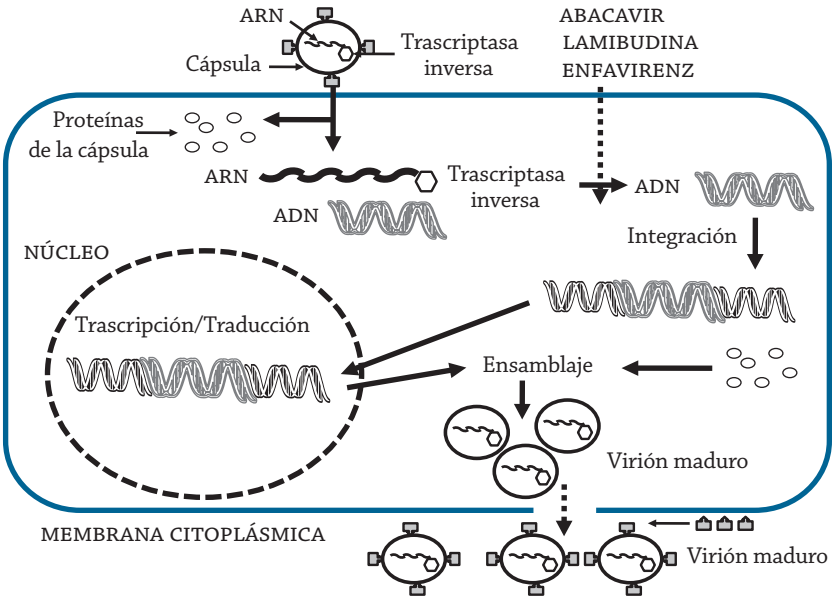


Figura 18. El sitio del efecto de los inhibidores de la transcriptasa inversa.

La farmacocinética

Los fármacos nucleótidos se administran por la vía oral. La biodisponibilidad varía de 40 % para la didanosina a 90 % para la zalcitabina (cuadro 8). La unión a las proteínas plasmáticas va de <5 % para la didanosina, la estaduvina y la zalcitabina a >50 % para el abacavir. El volumen de distribución varia de 0.44 l/kg (abacavir) a 1.4 l/kg (zidovudina). La estaduvina se biotransforma principalmente por oxidación y la zidovudina por glucuronidación. La $C_{máx}$ va de 0.055 µg/ml para el abacavir hasta 17 µg/ml para la zalcitabina. El $T_{máx}$ varía de 0.6 h para la estaduvina a 1.2 h para la didanosina. La vida media va de 0.16 h (abacavir) a 9.1 h (lamibudina). El aclaramiento va de 5.0 ml/min x kg para la lamibudina a 26 ml/min x kg para la zidovudina.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Abacavir	60	>50.0	0.44		0.055		0.16	57.0
Didanosina	40	<5.0	1.0		2.1	1.2	0.7	16.0
Estaduvina	85	<5.0	0.5	Oxidac	1.0	0.6	1.1	8.2
Lamibudina	80	<35.0	1.3		1.0	1.0	9.1	5.0
Zalcitabina	90	<5.0	0.5		17.0	0.8	2.0	4.1
Zidovudina	60	29.0	1.4	Glucuron	1.6	0.7	1.1	26.0

Cuadro 8. Los parámetros farmacocinéticos de los inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Oxidac: Oxidación; Glucur: Glucuronidación.

Los fármacos no nucleótidos que inhiben la transcriptasa reversa del virus del SIDA se administran oralmente. La biodisponibilidad es de 85 % para la delaviradina y 90 % para la nevirapina (Cuadro 19). La unión a las proteínas plasmáticas va de 60 % para la nevirapina a 99 % para el efavirenz y la etravirina. El volumen de distribución es de 1.2 L/kg para la nevirapina y de 2.7 l/kg para la delaviradina. La capravirina, delaviradina y la etravirina se biotransforman principalmente por oxidación, el efavirenz por glucuronidación y la nevirapina por conjugación con el glutatión. La $C_{máx}$ va de 0.13 µg/ml (etravirina) a 14.5 µg/ml (capravirina). El $T_{máx}$ varía de 1.2 h para la delaviradina a 4.1 h para el efavirenz. La vida media va de 5.4 h para la capravirina a 63 h para el efavirenz. El aclaramiento varía de 0.5 ml/min x kg (nevirapina) a 14 ml/min x kg (delaviradina).

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Capravirina				Oxidac	14.5	2.5	5.4	
Delaviradina	85	98	2.7	Desalqui	3.3	1.2	6.5	14.0
Efavirenz		99		Glucurón	4.0	4.1	63.0	3.1
Etravirina		99		Oxidac	0.13		35.0	
Nevirapina	90	60	1.2	Conj-GSH	2.0	3.0	45.0	0.5

Cuadro 9. Los parámetros farmacocinéticos de los inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Oxidac: Oxidación; Desalqui: Desalquilación, Glucur: Glucuronidación; Conj-GSH: Conjugación con glutatión.

La resistencia

El virus del SIDA se convierte en resistente a los inhibidores de la transcriptasa reversa, principalmente por mutaciones en los procesos de la conversión de dos copias del ARN de cintilla sencilla del virus al ADN de cintilla doble del virus y durante la transcripción del ARN del virus por la polimerasa del ADN dependiente del ARN de la célula hospedera.

Los efectos colaterales

Los fármacos nucleótidos producen generalmente depresión de la médula ósea, diarrea, hiperlipidemia, lipodistrofia, neuropatías periféricas y vómito.

Los fármacos no nucleótidos generan principalmente cefalea, fiebre, eritema y hepatotoxicidad.

LOS INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

Después de que el ARN del virus del SIDA es retrotranscrito a ADN por la transcriptasa inversa, la integrasa quita un dinucleótido de ambas partes 3' terminales del ADN vírico; a continuación, los multímeros del ADN del virus se internan en el núcleo de la célula hospedera. Además, la integrasa inserta (transferencia de las cintillas) ambas partes 3' terminales del ADN vírico en el ADN de la célula hospedera.

El raltegravir y el elvitegravir se utilizan como fármacos de elección, así como en los pacientes que han recibido otros medicamentos, en el tratamiento del SIDA, pero el elvitegravir se encuentra en la fase III de los ensayos clínicos. Las fórmulas de ambos fármacos se presentan en la Figura 19.

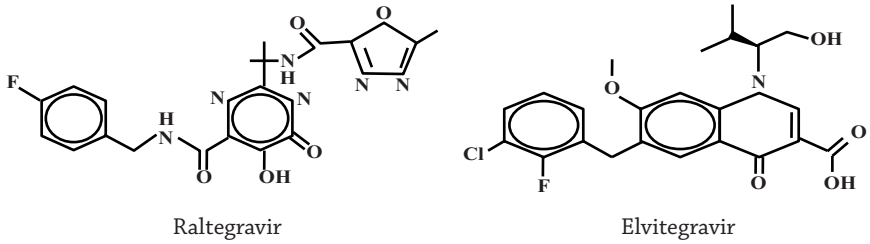


Figura 19. Las fórmulas de los inhibidores de la integrasa.

El sitio y mecanismo de acción

El raltegravir inhibe la transferencia de las cintillas por su interacción con cationes divalentes del sitio activo de la integrasa. El elvitegravir también tiene un mecanismo de acción similar al raltegravir (Figura 20).

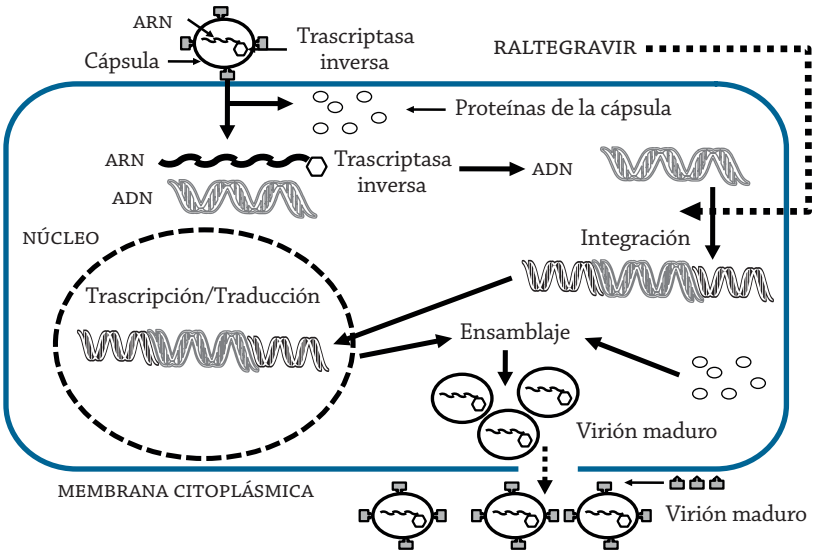


Figura 20. El sitio de acción del raltegravir.

La farmacocinética

El raltegravir se administra por la vía oral y sus parámetros farmacocinéticos se presentan en el Cuadro 10.

Nombre	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotrans-formación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Raltegravir	83	2.8	Glucurón	0.002	3.0	9.0	0.45

Cuadro 10. Los parámetros farmacocinéticos de los inhibidores de la integrasa.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Glucurón: Glucuronidación.

La resistencia

La resistencia al raltegravir está asociada a las mutaciones de la integrasa del virus del SIDA.

Los efectos colaterales

Los efectos secundarios más frecuentes de la terapia con el raltegravir son cefalea, escalofríos, fiebre, mareos, náuseas y úlceras en la boca.

LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA DE MADURACIÓN

La proteasa de aspartato del virus del SIDA cataliza la activación, por hidrólisis, de los polipéptidos glucosaminoglucanos (Gag), que son esenciales para la maduración de las partículas víricas. La inhibición de esta proteasa de aspartato genera la producción de partículas víricas inmaduras y no infecciosas, con lo que se bloquea la virosis posterior del SIDA.

Los inhibidores de la proteasa de aspartato del virus del SIDA (PR) que se utilizan en la práctica clínica son el amprenavir, el atazanavir, el darunavir, el fosaprenavir, el indinavir, el lopinavir, el nafinavir, el ritonavir, el saquinavir y el tipranavir. Las fórmulas de algunos de estos fármacos se presentan en la Figura 21.

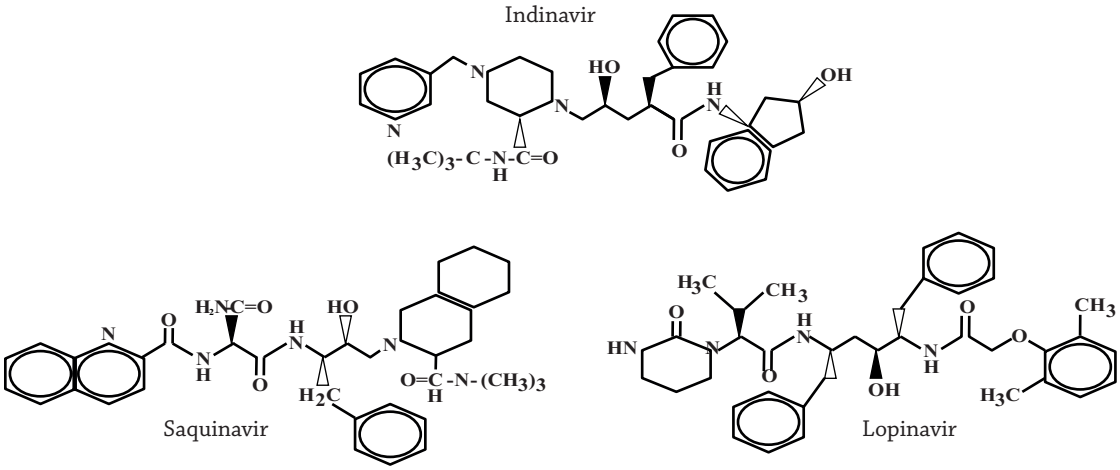


Figura 21. Las fórmulas de algunos inhibidores de la proteasa de aspartato.

El sitio y mecanismo de acción

Los inhibidores de la proteasa de aspartato del virus de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA o HIV) inhiben competitiva y reversiblemente a esta enzima e impiden la hidrólisis, de los polipéptidos Gag, como se ilustra en la Figura 22.

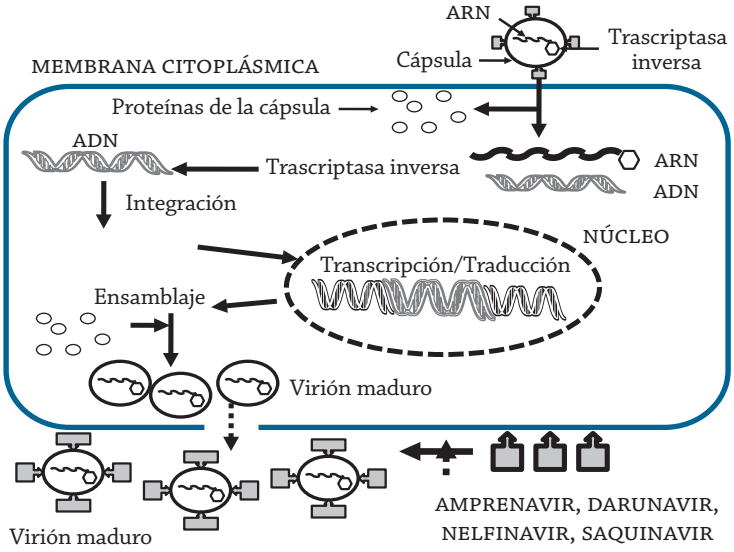


Figura 22. El sitio de acción de los inhibidores de la proteasa de aspartato.

La farmacocinética

Los inhibidores de la proteasa de aspartato se administran por la vía oral. La biodisponibilidad varía de 4 % (saquinavir) a 97 % (valaciclovir) como se aprecia en el Cuadro 11. La unión a las proteínas plasmáticas va de <6 % para el amprenavir a 100 % para el bevirimat. El volumen de distribución varía de 0.33 l/kg para el amprenavir a 6.5 l/kg para el raltegravir. Estos fármacos se biotransforman principalmente por las reacciones descritas en el mismo cuadro. La $C_{máx}$ va de 0.2 μg/ml (saquinavir) a 32 μg/ml (bevirimat). El $T_{máx}$ varía de 1.0 h para el valaciclovir a 4.0 h para el lopinavir. La vida media va de 2.2 h para el ritonavir a 62 h para el bevirimat. El aclaramiento varía de 0.04 ml/min x kg (bevirimat) a 19 ml/min x kg (saquinavir).

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotransformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Amprenavir	<5	<6	0.33	Deshidrogenación	22.0		2.4	2.2
Bevirimat		100		Glucuronidación	32.0	2.0	62.0	0.04
Darunavir	37	95	1.9	Hidroxilación	2.7		15.0	
Fosamprenavir			2.5	Hidrólisis		3.0	7.2	4.0
Ganciclovir	4	1.5	1.1		1.2	3.0	4.3	4.6
Indinavir	85	98	2.7	Glucuronidación	7.2	1.2	2.4	13.7
Lopinavir		99		Hidroxilación	4.0	4.0	64.0	3.1
Nelfinavir	50	98	4.5	Hidroxilación	3.2	3.0	4.0	12
Raltegravir	30	83	6.5	Glucuronidación		3.0	9.0	8.3
Ritonavir		98	0.4	Hidroxilación	11.0	3.0	2.2	12.3
Saquinavir	4	98	10.0	Hidroxilación	0.2	3.0	9.5	19.0
Valaciclovir	97			Hidrólisis	2.0	1.0	3.0	

Cuadro 11. Los parámetros farmacocinéticos de los inhibidores de la proteasa de aspartato.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima;
$t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Deshidrog: Deshidrogenación; Hidroxil: Hidroxilación; Glucur: Glucuronidación.

La resistencia

La resistencia a estos fármacos se genera por mutaciones del gen de la proteasa de aspartato.

Los efectos colaterales

Los principales efectos secundarios de estos fármacos son diarrea, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, náusea, parestesias y vómito.

Referencias

Abe, M., Smith, J., Urae, A., Barrett, J., Kinoshita, H. y Rayner, C.R. (2006). Pharmacokinetics of Oseltamivir in young and very elderly Subjects. *Ann Pharmacother*, 40(10): 1724-1730.

Abel, S., Dan der Ryst, E., Rosario, M.C., Ridgway, C.E., Medhurst, C.G., Taylor-Worth, R.J. y Muirhead, G.J. (2008). Assessment of the pharmacokinetics, safety and tolerability of Maraviroc, a novel CCR5 antagonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 65(Suppl. 1): 5-18.

Abel, S., Russell, D., Whitlock, L.A., Ridgway, C.E., Nedderman, A.N.R. y Walker, D.K. (2008). Assessment of the absorption, metabolism and absolute bioavailability of Maraviroc in healthy male subjects. *Br J Clin Phamacol*, 65(Suppl. 1): 60-67.

Achour, L., Scott, M.G.H., Shirvani, H., Thuret, A., Bismuth, G., Labbé-Jullié, C. y Marullo, S. (2009). CD4-CCR5 interaction in intracellular compartments contributes to receptor expression at the cell surface. *Blood* 113(9):1938-1947.

Afdhal, N.H., McHutchison, J.G., Zeuzem, S., Mangia, A., Pawlotsky, J-M., Murray, J.S., Shianna, K.V., Tanaka, Y., Thomas, D.L., Booth, D.R. y Goldstein, D.B. (2011). Hepatitis C Pharmacogenetics: State of the art in 2010. *Hepatology* 53: 336-345.

Alkhatib, G. (2009). The biology of CCR5 and CXCR4. *Curr Opin HIV AIDS* 4: 96-103.

Bazzoli, C., Bénech, H., Rey, E., Retout, S., Salmon, D., Duval, X., Tréluyer, J.M., Mentré, F., COPHAR2-ANRS 111 Study Group (2011). Joint population Pharmacokinetic analysis of Zidovudine, Lamivudine, and their active intracellular metabolites in HIV Patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7): 3423-3431.

Bélanger, A.S., Caron, P., Harvey, M., Zimmerman, P.A., Mehlotra, R.K. y Guillemette, C. (2009). Glucuronidation of the Antiretroviral Drug Efavirenz by UGT2B7 and an *in vitro*. investigation of drug-drug interaction with Zidovudine. *Drug Metab Dispos*, 37(9): 1793-1796.

Bekisz, J., Baron, S., Balinsky, C., Morrow, A. y Zoon, K.C. (2010). Antiproliferative Properties of Type I and Type II Interferon. *Pharmaceuticals (Basel)* 3(4): 994-1015.

Bertozzi, C.R. y Sasisekharan, R. (2008). Cap. 48. Glycomics. En Varki, A., Cummings, R.D., Esko, J.D., Freeze, H.H., Stanley, P., Bertozzi, C.R., Hart, G.W. y Etzler, M.E. (Eds.), *Essentials of Glycobiology*. Nueva York: Plainview.

Boffito, M. (2006). Pharmacokinetic implications of resistance. En Geretti, A.M. (Ed.) *Antiretroviral resistance in clinical practice*. Londres: Mediscript Ltd.

Bouazza, N., Hirt, D., Blanche, S., Frange, P., Rey, E., Tréluyer, J-M. y Urien, S. (2011). Developmental Pharmacokinetics of Lamivudine in 580 pediatric Patients ranging from neonates to adolescents. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7): 3498-3504.

Bouvier, N.M. y Palese, P. (2008). The biology of influenza viruses. *Vaccine* 26 Suppl 4: D49-D53.

Bu, H-Z., Ping, Z., Kang, P., Pool, W.F. y Wu, E.Y. (2006). Identification of enzymes responsible for primary and sequential Oxygenation reactions of Capravirine in Human Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos*, 34(11): 1798-1802.

Brehm, J.H., Mellors, J.W. y Sluis-Cremer, N. (2008). Mechanism by which a glutamine to leucine substitution at residue 509 in the Ribonuclease H Domain of HIV-1 Reverse Transcriptase confers Zidovudine Resistance. *Biochemistry* 47: 14020-14027.

Braz, V.A., Barkley, M.D., Jockusch, R.A. y Wintrode, P.L. (2010). Efavirenz Binding Site in HIV-1 Reverse Transcriptase Monomers. *Biochemistry* 49(49): 10565-10573.

Brunton, L.L., Parker, K., Blumenthal, D. y Buxton, I. (2008). 49. Antiviral Agents (No retroviral) y 50. Antiretroviral Agents and Treatment of HIV Infection. En *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacological Therapeutics.* Nueva York: McGraw-Hill Co. Pp. 814-838 y 839-854.

Cattoli, G., Monne, I., Fusaro, A., Joannis, T.M., Lombin, L.H., Aly, M.M., Arafa, A.S., Sturm-Ramirez, K.M., Couacy-Hymann, E., Awuni, J.A., Batawui, K.B., Awoume, K.A., Aplogan, G.L., Sow, A., Ngangnou, A.C., El Nasri Hamza, I.M., Gamatié, D., Dauphin, G., Domenech, J.M. y Capua, I. (2009). Highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1 in Africa: A comprehensive phylogenetic analysis and molecular characterization of isolates. *PLoS ONE* 4(3): e4842.

CDC (2009). Update: Influenza activity-United States, September 28, 2008-January 31, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58(5):115-119.

CDC (2009). Update: Influenza activity-United States, September 28, 2008-April 4, 2009, and composition of the 2009-10 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58(14):369-374.

Chayama, K. y Hayes, C.N. (2011). Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 26(Suppl. 1): 83-95.

Chou, M., Bertrand, J., Segeral, O., Verstuyft, C., Borand, L., Comets, E., Le Tiec, C., Becquemont, L., Ouk, V., Mentre, F. y Taburet, A.M. (2010). Population Pharmacokinetic-Pharmacogenetic Study of Nevirapine in HIV-Infected Cambodian Patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(10): 4432-4439.

Clark, M.A., Finkel, R., Rey, J.A., Harvey, R.A. y Whalen, K. (2012). Unit VII. 38. Antiviral Drugs. En *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology.* (5ª Ed.), Filadelfia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins. Pp. 461-480.

Collier, L. y Oxford, J. (2006). Parte I. General principles. 5. Resistance to virus infections. 39-50. Parte IV. 38. *Antiviral Chemotherapy, Human Virology*. (3ª Ed.). Oxford University Press. Reino Unido: Oxford. Pp. 277-285.

Colobran, R., Pujol-Borrell, R., Armengol, M.P. y Juan, M. (2007). The Chemokine network. I. How the genomic organization of Chemokines contains clues for deciphering their functional complexity. *Clin Exp Immunol*, 148: 208-217.

Crawford, K.W., Li, C., Keung, A., Su, Z., Hughes, M.D., Greaves, W., Kuritzkes, D., Gulick, R., Flexner, C., ACTG A5211 Study Team (2010). Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antiretroviral activity of the CCR5 antagonist Vicriviroc in treatment experienced HIV-infected Subjects (ACTG Protocol 5211). *J Acquir Immune Defic Syndr*, 53(5): 598-605.

Crough, T. y Khanna, R. (2009). Immunobiology of Human Cytomegalovirus: From bench to bedside. *Clin Microbiol Rev*, 22(1): 76-98.

Croxtall, J.D., Lyseng-Williamson, K.A. y Perry, C.M. (2008). Raltegravir. *Drugs* 68: 131-138.

Daud, A.I., Xu, C., Hwu, W.J., Urbas, P., Andrews, S., Papadopoulos, N.E., Floren, L.C., Yver, A., Deconti, R.C. y Sondak, V.K. (2011). Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of adjuvant pegylated Interferon α-2b in patients with resected high-risk melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol*, 67(3): 657-666.

De Jesus, E., Berger, D., Markowitz, M., Cohen, C., Hawkins, T., Ruane, P., Elion, R., Farthing, C., Zhong, L., Cheng, A.K., McColl, D., Kearney, B.P., for the 183-0101 Study Team (2006). Antiviral activity, phar-

macokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naive and treatment-experienced patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1: 1-5.

Dimmock, N., Easton, A. y Lepperd, K. (2007). Introduction to Modern Virology. (6ª Ed.). Malden, MA: Wiley-Blackwell.

Duque, M.D., Ma, C., Torres, E., Wang, J., Naesens, L., Juárez-Jiménez, J., Camps, P., Luque, F.J., DeGrado, W.F., Lamb, R.A., Pinto, L.H. y Vázquez, S. (2011). Exploring the size limit of templates for Inhibitors of the M2 Ion Channel of Influenza A Virus. *J Med Chem*, 54: 2646-2657.

Engelman, A. (2010). Reverse transcription and integration. En Kurth, A. y Bannert, N. (Eds.), *Retroviruses: Molecular Biology, Genomics and Pathogenesis*. Norfolk, Reino Unido: Caister Academic Press. Pp. 129-159.

Ferguson, M.C. (2011). Current Therapies for Chronic Hepatitis C. *Pharmacotherapy* 31(3): 92-111.

Flint, S.J., Enquist, L.W., Racaniello, V.R. y Skalkos, A.M. (2009). *Principles of Virology*. (3ª Ed.). Washington, DC: ASM Press.

Fitzsimmons, M.E. y Collins, J.M. (1997). Selective Biotransformation of the human immunodeficiency virus protease inhibitor Saquinavir by human small-intestinal cytochrome P4503A4. Potential contribution to high first-pass metabolism. *Drug Metab Dispos*, 25(2): 256-266.

Friedman, R.M. (2007). Clinical Uses of Interferons. *Br J Clin Pharmacol*, 65(2): 158-162.

García-García, I., González-Delgado, C.A., Valenzuela-Silva, C.M., Díaz-Machado, A., Cruz-Díaz, M., Nodarse-Cuní, H., Pérez-Pérez, O., Bermúdez-Badell, C.H., Ferrero-Bibilonia, J., Páez-Meireles, R., Bello-Rivero, I., Castro-Odio, F.R., López-Saura, P.A., FarmaPEG Study Group (2010). Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two "pegylated" Interferon alpha-2 formulations in healthy Male volunteers: A randomized, crossover, double-blind study. *BMC Pharmacol*, 10: 15.

Gallo, S., Finnegan, C., Viard, M., Raviv, Y., Dimitrov, A., Rawat, S., Puri, A., Durrell, S. y Blumenthal, R. (2003). The HIV Env-mediated fusion reaction. *Biochim Biophys Acta* 1614: 36-50.

Ganser-Pornillos, B.K., Yeager, M. y Sundquist, W.I. (2008). The structural biology of HIV assembly. *Curr Opinion Struct Biol*, 18: 203-217.

Ghany, M.G., Strader, D.B., Thomas, D.L. y Seeff, L.B. (2009). Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 49(4): 1335-1374.

Ghosh, R.K, Ghosh, S.M y Chawla, S. (2011). Recent advances in antiretroviral drugs. *Expert Opin Pharmacother*, 12(1): 31-46.

Goldwater, D.R., Dougherty, C., Schumacher, M. y Villano, S.A. (2008). Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Maribavir in healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(5): 1794-1798.

Greco, A., Diaz, J-J., Thouvenot, D. y Morfin, F. (2007). Novel targets for the development of Anti-Herpes compounds. *Infectious Disorders-Drug Targets* 7:11-18.

Grinsztejn, B., Nguyen, B., Katlama, C., Gatell, J.M., Lazzarin, A., Vittecoq, D., Gonzalez, C.J., Chen, J., Harvey, C.M. y Isaacs, R.D. (2007). Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor Raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: A phase II randomized controlled trial. *Lancet* 369: 1261-1269.

Gulati, S., Smith, D.F. y Air, G.M. (2009). Deletions of Neuraminidase and resistance to Oseltamivir may be a consequence of restricted receptor specificity in recent H3N2 influenza viruses. *Virol J*, 6: 22.

Gupta, S.K., Swan, S.K., Marbury, T., Smith, W., Schwartz, S., Kolz, K. y Cutler, D.L. (2007). Multiple-dose pharmacokinetics of Peginterferon alfa-2b in patients with renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol*, 64(6): 726-732.

Harrod, M.E., Emery, S. y Dwyer, D.E. (2006). Antivirals in the management of an influenza pandemic. *Med J Aust*, 185(10 Suppl): S58-S61.

Hasler-Nguyen, N., Shelton, D., Ponard, G., Bader, M., Schaffrik, M. y Mallefet, P. (2009). Evaluation of the *in vitro* skin permeation of antiviral drugs from Penciclovir 1 % cream and Acyclovir 5 % cream used to treat herpes Simplex Virus infection. *BMC Dermatol*, 9: 3.

Hata, K., Koseki, K., Yamaguchi, K., Moriya, S., Suzuki, Y., Yingsakmongkon, S., Hirai, G., Sodeoka, M., Von Itzstein, M. y Miyagi, T. (2008). Limited inhibitory effects of oseltamivir and zanamivir on human sialidases. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(10): 3481-3491.

Hauge, S.H., Dudman, S., Borgen, K., Lackenby, A. y Hungnes, O. (2009). Oseltamivir-resistant influenza viruses A (H1N1), Norway, 2007-08. *Emerg Infect Dis*, 15(2): 155-162.

Hayden, F.G. (2003). Cap. 50. Antivirales (No Retrovirales) y Cap. 51. Antiretrovirales. En Hardman, J.G. y Limbird, L.E. (Eds.), *Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (10ª Ed., Vol. II). México: McGraw-Hill Co. Pp. 1329-1363 y 1365-1396.

Hayden, F. (2009). Developing new antiviral agents for influenza treatment: What does the future hold? *Clin Infect Dis*, 48 Suppl 1: S3-S13.

Hazuda, D., Iwamoto, M. y Wenning, L. (2009). Emerging pharmacology: Inhibitors of human immunodeficiency virus integration. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 49: 377-394.

Helldén, A., Lycke, J., Vander, T., Svensson, J.O., Odar-Cederlof, I. y Stahle, L. (2006). The Aciclovir metabolite CMMG is detectable in the CSF of Subjects with neuropsychiatric symptoms during Aciclovir and Valaciclovir treatment. *J Antimicrob Chemother*, 57: 945–949.

Hou, T. y Yu, R. (2007). Molecular dynamics and free energy studies on the Wild-type and Double Mutant HIV-1 Protease complexed with Amprenavir and two Amprenavir-related inhibitors: Mechanism for Binding and Drug Resistance. *J Med Chem*, 50(6): 1177-1188.

Howell, C.D., Dowling, T.C., Paul, M., Wahed, A.S., Terrault, N.A., Taylor, M., Jeffers, L., Hoofnagle, J.H., Virahep-C Study Group (2008). Peginterferon Pharmacokinetics in African American and Caucasian American Patients with Hepatitis C Virus genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6(5): 575-583.

Ichinohe, T., Lee, H.K., Ogura, Y., Flavell, R. y Iwasaki, A. (2009). Inflammasome recognition of influenza virus is essential for adaptive immune responses. *J Exp Med*, 206(1): 79-87.

Iwamoto, M., Hanley, W.D., Petry, A.S., Friedman, E.J., Kost, J.T., Breidinger, S.A., Lasseter, K.C., Robson, R., Lunde, N.M., Wenning, L.A., Stone, J.A. y Wagner, J.A. (2009). Lack of a Clinically Important Effect of Moderate Hepatic Insufficiency and Severe Renal Insufficiency on Raltegravir Pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(5): 1747-1752.

Jacobson, J.M., Kuritzkes, D.R., Godofsky, E., De Jesus, E., Larson, J.A., Weinheimer, S.P. y Lewis, S.T. (2009). Safety, Pharmacokinetics, and Antiretroviral Activity of Multiple Doses of Ibalizumab (formerly TNX-355), an Anti-CD4 Monoclonal Antibody, in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(2): 450-457.

Jamison, D.T., Breman, J.G., Measham, A.R., Alleyne, G., Claeson, M., Evans, D.B., Jha, P., Mills, A. y Musgrove, P. (Eds.). 35.1. H5N1 Influenza. En *Disease Control Priorities in Developing Countries*. Washington, DC: IBRD/The World Bank and Oxford University Press. 2006.

Kagan, L., Abraham, A.K., Harrold, J.M. y Mager, D.E. (2010). Interspecies scaling of receptor-mediated pharmacokinetics and pharmacodynamics of type I interferons. *Pharm Res*, 27(5): 920-932.

Kakuda, T.N., Wade, J.R., Snoeck, E., Vis, P., Schöller-Gyüre, M., Peeters, M.P., Corbett, C., Nijs, S., Vingerhoets, J., Leopold, L., De Smedt, G., Woodfall, B.J. y Hoetelmans, R.M. (2010). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor Etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected Patients. *Clin Pharmacol Ther*, 88(5): 695-703.

Kalliolias, G.D. y Ivashkiv, L.B. (2010). Overview of the biology of type I Interferons. *Arthritis Res Ther*, 12(Suppl 1): S1-S9.

Khanna, M., Kumar, P., Choudhary, K., Kumar, B. y Vijayan, V.K. (2008). Emerging influenza virus: A global threat. *J Biosci*, 33(4): 475-482.

Kiser, J.J., Bumpass, J.B., Meditz, A.L., Anderson, P.L., Bushman, L., Ray, M., Predhomme, J.A., Rower, J., MaWhinney, S. y Brundage, R. (2010). Effect of Antacids on the Pharmacokinetics of Raltegravir in Human Immunodeficiency Virus-Seronegative Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(12): 4999-5003.

Kitchen, C.M.R., Nuño, M., Kitchen, S.G. y Krogstad, P. (2008). Enfuvirtide antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Ther Clin Risk Manag*, 4(2):433-439.

Knipe, D.M., Howley, P.M., Griffin, D.E., Lamb, R.A., Martin, W.A., Roizman, B. y Straus, S.E. (2006). *Fields Virology*. (5ª Ed.). Vol. 1 y 2. Philadepphia, PA: Wolters Kulver-Lippincott Williams & Wilkins

Kovalevsky, A.Y., Louis, J.M., Aniana, A., Ghosh, A.K. y Weber, I.T. (2008). Structural evidence for effectiveness of Darunavir and two related Antiviral Inhibitors against HIV-2 Protease. *J Mol Biol*, 384:178-192.

Kuritzkes, D.R., Jacobson, J., Powderly, W.G., Godofsky, E., De Jesus, E., Haas, F., Reimann, K.A., Larson, J.L., Yarbough, P.O., Curt, V., Shanahan, W.R. (2004). Antiretroviral activity of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in patients infected with HIV type 1. *J. Infect. Dis*, 189: 286-291.

Lackenby, A., Thompson, C.I. y Democratis, J. (2008). The potential impact of neuraminidase inhibitor resistant influenza. *Curr Opin Infect Dis*, 21(6): 626-638.

Lansdon, E.B., Brendza, K.M., Hung, M., Wang, R., Mukund, S., Jin, D., Birkus, G., Kutty, N. y Liu, X. (2010). Crystal Structures of HIV-1 Reverse Transcriptase with Etravirine (TMC125) and Rilpivirine (TMC278): Implications for drug design. *J Med Chem*, 53: 4295-4299.

Larocque, L., Bliu, A., Xu, R., Diress, A., Wang, J., Lin, R., He, R., Girard, M. y Li, X. (2011). Bioactivity determination of native and variant forms of therapeutic Interferons. *J Biomed Biotech*, ID 174615.

Lipsitch, M., Cohen, T., Murray, M. y Levin, B.R. (2007). Antiviral resistance and the control of pandemic influenza. *PLoS Medicine* 4(1): e15.

Lurain, N.S. y Chou, S. (2010). Antiviral Drug Resistance of Human Cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*, 23(4): 689-712.

Marchand, C., Maddali, K., Metifiot, M. y Pommier, Y. (2009). HIV-1 IN inhibitors: 2010 update and perspectives. *Curr Top Med Chem*, 9(11): 1016-1037.

Margeridon-Thermet, S. y Shafer, R.W. (2010). Comparison of the Mechanisms of Drug Resistance among HIV, Hepatitis B, and Hepatitis C. *Viruses* 2(12): 2696-2739.

Markowitz, M., Morales-Ramirez, J.O., Nguyen, B.Y., Kovacs, C.M., Steigbigel, R.T., Cooper, D.A., Liporace, R., Schwartz, R., Isaacs, R., Gilde, L.R., Wenning, L., Zhao, J., Teppler, H., the Protocol 004 Study Team (2006). Antiretroviral Activity, Pharmacokinetics, and Tole-

rability of MK-0518 a Novel Inhibitor of HIV-1 Integrase, Dosed As Monotherapy for 10 Days in Treatment-Naive HIV-1-Infected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 5: 509-515.

Mbisa, J.L., Martin, S.A. y Cane, P.A. (2011). Patterns of Resistance development with Integrase Inhibitors in HIV. *Infect Drug Res*, 4: 65-76.

Mocarski, E.S., Shank, T. y Pass, R.F. (2007). Cytomegaloviruses. En Knipe, M., Howley, P.M., Griffin, D.E., Lamb, R.A., Martin, M.A., Roizman, B. y Straus, S.E. (Eds.), *Fields Virology*. (5ª Ed., Vol. 2). Filadelfia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins. Pp. 2701-2772.

Morrison, D., Roy, S., Rayner, C., Amer, A., Howard, D., Smith, J.R. y Eva, T.G. (2008). A randomized, crossover study to evaluate the Pharmacokinetics of Amantadine and Oseltamivir administered alone and in combination. *PLoS ONE* 2(12): e1305.

Munir, S., Saleem, S., Idrees, M., Tariq, A., Butt, S., Rauff, B., Hussain, A., Badar, S., Naudhani, M., Fatima, Z., Ali, M., Ali, L., Akram, M., Aftab, M., Khubaib, B. y Awan, Z. (2010). Hepatitis C Treatment: Current and future perspectives. *Virol J*, 7: 296.

Nijhuis, M., Van Maarseveen, N., De Jong, D., Schipper, P., Goedegebuure, I. y Boucher, C. (2006). Substitutions within Gag but outside the cleavage sites can cause Protease Inhibitor Resistance. *Antivir Ther*, 11: S149.

Ogburn, E.T., Jones, D.R., Masters, A.R., Xu, C., Guo, Y. y Desta, Z. (2010). Efavirenz primary and secondary Metabolism *in vitro* and *in vivo*: Identification of Novel Metabolic Pathways and Cytochrome P450 2A6 as the principal catalyst of Efavirenz 7-Hydroxylation. *Drug Metab Dispos*, 38(7): 1218-1229.

Ogungbenro, K., Matthews, I., Looby, M., Kaiser, G., Graham, G. y Aarons, L. (2009). Population Pharmacokinetics and optimal design of Paediatric studies for Famciclovir. *Br J Clin Pharmacol*, 68(4): 546-560.

Otomo, K., Toyama, A., Miura, T. y Takeuchi, H. (2009). Interactions between histidine and tryptophan residues in the BM2 proton channel from influenza B virus. *J Biochem*, 145(4): 543-554.

Perrottet, N., Decosterd, L.A., Meylan, P., Pascual, M., Biollaz, J. y Buclin, T. (2009). Valganciclovir in Adult solid organ transplant recipients: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and clinical interpretation of plasma concentration measurements. *Clin Pharmacokin*, 48(6): 399-418.

Peiris, J.S.M., De Jong, M.D. y Guan, Y. (2007). Avian influenza virus (H5N1): A threat to human health. *Clin Microbiol Rev*, 20(2): 243-267.

Pendri, A., Meanwell, N.A., Peese, K.M. y Walker, M.A. (2011). New first and second generation inhibitors of human immunodeficiency virus-1 integrase. *Expert Opin Ther Pat*, 21(8): 1173-1189.

Poordad, F. y Chee, G.M. (2010). Viral Resistance in Hepatitis B: Prevalence and Management. *Curr Gastroenterol Rep*, 12: 62-69.

Powderly, W.G. (2010). Integrase inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother*, 65: 2485-2488.

Prada, N. y Markowitz, M. (2010). Novel integrase inhibitors for HIV. *Expert Opin Investig Drugs* 19(9): 1087-1098.

Puthavathana, P., Sangsiriwut, K., Korkusol, A., Pooruk, P., Auewarakul, P., Pittayawanganon, C., Sutdan, D., Kitphati, R., Sawanpanyalert, P., Phommasack, B., Bounlu, K. y Ungchusak, K. (2009). Avian influenza virus (H5N1) in human, Laos. *Emerg Infect Dis*, 15(1): 127-129.

Rameix-Welti, A-M., Enouf, V., Cuvelier, F., Jeannin, P., Van der Werf, S. (2008). Enzymatic properties of the neuraminidase of seasonal

H1N1 influenza viruses provide insights for the emergence of natural resistance to oseltamivir. *PLoS Pathog*, 4(7): e1000103.
Ramkumar, K. y Neamati, N. (2009). Raltegravir: The evidence of its therapeutic value in HIV-1 infection. *Core Evidence* 4: 131-147.
Reece, P.A. (2007). Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses. *J Med Virol*, 79(10): 1577-1586.
Reina, J. (2008). Analysis of decrease in sensitivity in influenza A (H5N1) avian and human strains to neuraminidase inhibitors. *Rev Esp Quimioter*, 21(1): 32-36.
Ren J, Stammers DK (2008). Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Virus Res*, 134:157-170.
Rhee, S-Y., Taylor, J., Fessel, W.J., Kaufman, D., Towner, W., Troia, P., Ruane, P., Hellinger, J., Shirvani, V., Zolopa, A. y Shafer, R.W. (2010). HIV-1 Protease Mutations and Protease Inhibitor Cross-Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(10): 4253-4261.
Richman, D.D., Whitley AC, Hayden FG (2009). *Clinical Virology*. (3ª Ed.). Washington, DC: ASM Press.
Rijckborst, V. y Janssen, H.L. (2010). The Role of Interferon in Hepatitis B Therapy. *Curr Hepat Rep*, 9(4): 231-238.
Rong, L. y Perelson, A.S. (2010). Treatment of Hepatitis C Virus infection with interferon and small molecule direct antivirals: Viral kinetics and modeling. *Crit Rev Immunol*, 30(2): 131-148.
Rubio, R. y Lumbreras, C. (2009). Cap. 54. Fármacos Antivíricos. En Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. (Eds.), *Velázquez-Farmacología Básica y Clínica*. (18ª Ed.). México: Editorial Médica Panamericana. Pp. 919-955.
Savarino, A. (2007). *In-silico* docking of HIV-1 Integrase Inhibitors reveals a novel drug type acting on an enzyme/DNA reaction intermediate. *Retrovirology* 4: 21.
Schentag, J.J., Hill, G., Chu, T. y Rayner, C.R. (2007). Similarity in pharmacokinetics of Oseltamivir and Oseltamivir carboxylate in Japanese and Caucasian subjects. *J Clin Pharmacol*, 47(6): 689-696.
Sen, J., Jacobs, A. y Caffrey, M. (2008). Role of the HIV gp120 Conserved Domain 5 in Processing and Viral Entry. *Biochemistry* 47(30): 7788-7795.
Serra, D.B., Sun, H., Karwoswka, S., Praestgaard, J., Halabi, A. y Stein, D.S. (2011). Single-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of Albinterferon alfa-2b in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis compared to those in matched healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(2): 473-477.
Sharma, M., Li, C., Busath, D.D., Zhou, H.X. y Cross, T.A. (2011). Drug sensitivity, drug-resistant mutations, and structures of three conductance domains of viral porins. *Biochim Biophys Acta* 1808(2): 538-546.
Shi, D., Yang, J., Yang, D., Le Cluyse, E.L., Black, C., You, L., Akhlaghi, F. y Yan, B. (2006). Anti-influenza prodrug Oseltamivir is activated by carboxylesterase human carboxylesterase 1, and the activation is inhibited by antiplatelet agent Clopidogrel. *J Pharmacol Exp Ther*, 319(3): 1477-1484.
Shobugawa, Y., Saito, R., Sato, I., Li, D., Suzuki, Y., Sasaki, A., Sato, M. y Suzuki, H. (2008). Recurrence and persistence of fever in children who developed amantadine-resistant influenza viruses after treatment. *Tohoku J Exp Med*, 214(2): 129-138.
Singh, M., Arora, R. y Jawad, E. (2010). HIV Protease Inhibitors induced prolongation of the QT Interval: Electrophysiology and clinical implications. *Am J Ther*, 17: e193-e201.

Smith, J.P., Weller, S., Johnson, B., Nicotera, J., Luther, J.M. y Haas, D.W. (2010). Pharmacokinetics of Acyclovir and its metabolites in Cerebrospinal Fluid and Systemic Circulation after administration of high-dose Valacyclovir in Subjects with normal and impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(3): 1146-1151.

Srivastava, A., Lian, L-Y., Maggs, J.L., Chaponda, M., Pirmohamed, M., Williams, D.P. y Park, B.K. (2010). Quantifying the Metabolic activation of Nevirapine in Patients by integrated applications of NMR and Mass Spectrometries. *Drug Metab Dispos*, 38(1): 122-132.

Stocker, H., Kloft, C., Plock, N., Breske, A., Kruse, G., Herzmann, C., Schulbin, H., Kreckel, P., Weber, C., Goebel, F., Roeling, J., Staszewski, S., Plettenberg, A., Moecklinghoff, C., Arastéh, K. y Kurowski, M. (2006). Pharmacokinetics of Enfuvirtide in patients treated in typical routine clinical settings. *Antimicrob Agents Chemother*, 50(2): 667-673.

Stransfeld, L., Chou, S. (2010). Antiviral Drug Resistance: Mechanisms and Clinical Implications. *Infect Dis Clin North Am*, 24(2): 413–437.

Swan, S.K., Smith, W.B, Marbury, T.C, Schumacher, M., Dougherty, C., Mico, B.A. y Villano, S.A. (2007). Pharmacokinetics of maribavir, a novel oral anticytomegalovirus agent, in subjects with varying degrees of renal impairment. *J Clin Pharmacol*, 47: 209-217.

Tai, A.W. y Chung, R.T. (2009). Treatment failure in Hepatitis C: Mechanisms of Nonresponse. *J Hepatol*, 50(2): 412-420.

Tehler, U., Nelson, C.H., Peterson, L.W., Provoda, C.J., Hilfinger, J.M., Lee, K-D., McKenna, C.E. y Amidon, G.L. (2010). Puromycin-Sensitive Aminopeptidase: An Antiviral Prodrug Activating Enzyme. *Antiviral Res*, 85(3): 482-489.

Ter Heine, R., Hillebrand, M.J.X., Rosing, H., Van Gorp, E.C.M., Mulder, J.W., Beijnen, J.H. y Huitema, A.D.R. (2009). Identification and profiling of circulating Metabolites of Atazanavir, a HIV Protease inhibitor. *Drug Metab Dispos*, 37(9): 1826-1840.

Tilton, J.C., Doms, R.W. (2010). Entry inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *Antiviral Res*, 85: 91-100.

Urban, M., Joubert, N., Hocek, M., Alexander, R.E. y Kuchta, R.D. (2009). Herpes Simplex Virus-1 DNA Primase: A remarkably inaccurate yet selective Polymerase. *Biochemistry* 48(46): 10866-10881.

Von Itzstein, M. (2007). The war against influenza: Discovery and development of sialidase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*, 6(12): 967-974.

Vermeir, M., Lachau-Durand, S., Mannens, G., Cuyckens, F., Van Hoof, B. y Raoof, A. (2009). Absorption, metabolism, and excretion of Darunavir, a new protease inhibitor, administered alone and with low-dose Ritonavir in healthy subjects. *Drug Metab Dispos*, 37(4): 809-820.

Vourvahis, M., Gleave, M., Nedderman, A.N.R., Hyland, R., Gardner, I., Howard, M., Kempshall, S., Collins, C. y La Badie, R. (2010). Excretion and Metabolism of Lersivirine (5-{[3,5-Diethyl-1-(2-hydroxyethyl)(3,5-14C2)-1H-pyrazol-4-yl]oxy}benzene-1,3-dicarbonitrile), a next-generation Non-Nucleoside Reverse Transcriptase inhibitor, after administration of [14C]Lersivirine to Healthy Volunteers. *Drug Metab Dispos*, 38(5): 789-800.

Wagner, E.K., Martinez, J.H., Bloom, D.C. y Camerini, C. (2007). Basic principles of virus and virus-cell interaction. 63-144. Acyclovir and the herpes virus. 132. Blocking influenza virus entry and virus maturation. 132. Multiple drug therapies to reduce or eliminate mutation to drug resistance. 134. *Virology*. 3ª Ed. Blackwell, Malden, MA. Part II. Watanabe, T., Watanabe, S. y Kawaoka, Y. (2010).

Cellular networks involved in the Influenza Virus life cycle. *Cell Host Microbe* 7(6): 427-439.

Wattanagoon, Y., Stepniewska, K., Lindegårdh, N., Pukrittayakamee, S., Silachamroon, U., Piyaphanee, W., Singtoroj, T., Hanpithakpong, W., Davies, G., Tarning, J., Pongtavornpinyo, W., Fukuda, C., Singhasivanon, P., Day, N.P. y White, N.J. (2009). Pharmacokinetics of high-dose Oseltamivir in healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(3): 945-952.

Westby, M., Smith-Burchnell, C., Mori, J., Lewis, M., Mosley, M., Stockdale, M., Dorr, P., Ciaramella, G. y Perros, M. (2007). Reduced máximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist Maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol*, 81: 2359-2371.

Zeng, L., Nath, C.E., Blair, E.Y.L., Shaw, P.J., Stephen, K., Earl, J.W., Coakley, J.C. y McLachlan, A.J. (2009). Population Pharmacokinetics of Acyclovir in Children and Young People with malignancy after administration of intravenous Acyclovir or oral Valacyclovir. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(7): 2918-2927.

Zeisel, M.B., Fofana, I., Fafi-Kremer, S., Baumert, T.F. (2011). Hepatitis C virus entry into Hepatocytes: Molecular mechanisms and targets for antiviral therapies. *J Hepatol*, 54: 566-576.

Zeuzem, S., Welsch, C. y Herrmann, E. (2003). Pharmacokinetics of Peginterferons. *Semin Liver Dis*, 23(Suppl. 1): 23-28.

Zhou, L., Kaul, S., Liu-Kreyche, P., Tran, S.B., Espina, R.R., Warrack, V.M., Roongta, V.A. y Iyer, R.A. (2010). Disposition of [1′-14C] Stavudine after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*, 38(4): 655-666.

LOS INMUNODEPRESORES

12

Dra. Rosa María Chávez Morales
Departamento de Fisiología y Farmacología-CCB

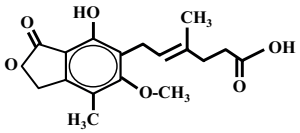
La activación de la cascada del sistema inmune comprende tres eventos principales:

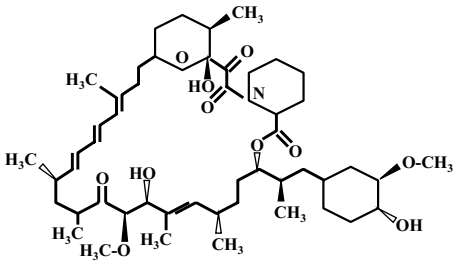
1. Los linfocitos T activan el complejo del receptor del grupo de desarrollo 3 (CD3), en la superficie de la célula presentadora del antígeno (CPA o APC), del grupo de desarrollo 80 (CD80) célula.
2. Coestimulación del grupo de desarrollo 80 (CD80) y del grupo de desarrollo 86 (CD86), en la superficie de la célula presentadora del antígeno, que comprometen al grupo de desarrollo de los linfocitos T.
3. Los dos eventos anteriores activan varias vías de traducción de señales por medio de la calcineurina y aumentan la producción de citocinas como los interleucinas (ILs 12 y 15 y los grupos de desarrollo 154 y 25); la Interleucina 2 (IL2) interactúa con el grupo de desarrollo 25, que es el receptor de la IL2, en la superficie de otros linfocitos T y estimula la proliferación de estos linfocitos.

El objetivo principal de los fármacos inmunodepresores o inmunomoduladores es modificar las funciones de los linfocitos. La ciclosporina es un polipéptido cíclico de 11 aminoácidos que se obtiene del hongo *Tolypocladium inflatum gams*. El everolimo, sirolimo, el tacrolimo y el tenserolimo (profármaco del sirolimo) son compuestos macrólidos que se extraen de los hongos *Streptomyces hygroscopicus* (sirolimo) y *Streptomyces tsukabaensis* (tacrolimo). El micofenolato de mofetilo es un éster morfolinoetílico del micofenolato, es profármaco del micofenolato y es producto de varias especies del *Penicillium*. Las fórmulas de dos inmunodepresores se encuentran en la Figura 1.

Todos estos fármacos mejoran la supervivencia de los pacientes transplantados y previenen el rechazo de los transplantes del corazón, del hígado y de los riñones.

Ácido micofenólico





Sirolimo

Figura 1. Las fórmulas de dos inmunodepresores.

El sitio y mecanismo de acción

De acuerdo con su mecanismo de acción, los inmunodepresores se clasifican como:

1. Los fármacos que inhiben la activación de las células T por interacción con la calcineurina evitando que éstas ataquen al órgano transplantado o generador de estímulos antigénicos: la ciclosporina y los macrólidos naturales (el everolimo, el sirolimo y el tacrolimo).
2. Los fármacos que inhiben reversiblemente la deshidrogenasa del monofosfato de inosina (DHMPI), en los linfocitos activados y consecuentemente la síntesis de DNA y RNA, y la división celular (micofenolato). El sitio del efecto de los fármacos inmunodepresores se ilustra en la Figura 2.

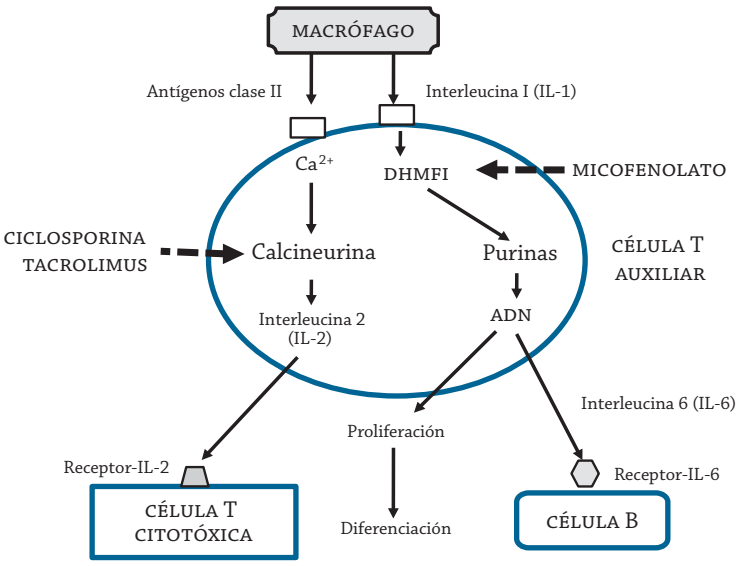


Figura 2. El sitio de acción de los inmunodepresores.

La farmacocinética

Los inmunomoduladores se administran por la via oral pero el tenserolimo se administra intramuscularmente. La biodisponibilidad (Cuadro 1) varía de 15 % para el sirolimo a 94 % para el micofenolato. El enlace a las proteínas plasmáticas va desde 40 % (sirolimo) hasta 99 % (ciclosporina). El volumen de distribución varía de 0.91 l/kg (tacrolimo) a 12 l/kg (sirolimo). El micofenolato se biotransforma principalmente por glucuronidación, el tenserolimo por hidrólisis y la ciclosporina, el sirolimo y el tacrolimo por oxidación. La concentración máxima ($C_{máx}$) varía de 0.0013 µ/ml para la ciclosporina a 9.0 µ/ml para el micofenolato. El tiempo a que se alcanza a concentración máxima ($T_{máx}$) va desde 0.8 h (sirolimo) hasta 2.8 h (tenserolimo). La vida media ($t_{1/2}$) varía de 1.0 h para el micofenolato a 62 h para el sirolimo. El aclaramiento (C_L) va desde 0.9 ml/min x kg para el tacrolimo hasta 120 ml/min x kg para el micofenolato.

Nombre	Biodisponibilidad (%)	Unión a PP (%)	V_d (l/kg)	Biotrasformación	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_L (ml/min x kg)
Ciclosporina	28	99	4.5	Hidroxil	0.0013	1.7	11	5.7
Micofenolato	94	98	3.8	Glucuron	9.0	1.0	1.0	120.0
Sirolimo	15	40	12.0	Hidroxil	0.07	0.8	62	3.5
Tacrolimo	25	87	0.91	Desmetil	0.03	1.4	12	0.9
Tenserolimo			1.6	Hidrólisis	0.33	2.8	14	1.8

Cuadro 1. Los parámetros farmacocinéticas de los inmunodepresores.
PP: Proteínas plasmáticas; V_d: Volumen de distribución; $C_{máx}$: Concentración máxima; $t_{máx}$: Tiempo a la concentración máxima; $t_{1/2}$: Vida media; C_L: Aclaramiento. Glucur: Glucuronidación; Hidroxil: Hidroxilación; Desmetil: Desmetilación.

La resistencia

La resistencia a la cyclosporina y el tacrolimo se genera por mutaciones de la calineuurina, mientras la resistencia al micofenolato se presenta por mutaciones de la deshidrogenasa de la Inosina-5-monofosfato (DHIMP o IMPDH).

Los efectos colaterales

La cyclosporina y el tacrolimo producen nefrotoxicidad, hipertensión e hiperlipidemia. El tenserolimo también produce diarrea, formación de linfoceles, hiperlipidemia, retardo de la cicatrización y trombocitopenia. Los principales efectos secundarios del micofenolato son: anemia, anorexia, diarrea, dolor epigástrico, gastritis, leucopenia y trombocitopenia.

Referencias

Arns, W. (2007). Noninfectious gastrointestinal (GI) complications of Mycophenolic Acid therapy: A consequence of local GI toxicity? *Transplant Proc*, 39: 88-93.

Bowman, L.J. y Brennan, D.C. (2008). The role of Tacrolimus in renal transplantation. *Expert Opin Pharmacother*, 9(4): 635-643.

Brunton, L.L., Parker, K., Blumenthal, D. y Buxton, I. (2008). 52. Immunosuppresants, Tolerogens and Immunostimulants. En *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacological Therapeutics.* Nueva York: McGraw-Hill Co. Pp. 911-927.

Budde, K., Bauer, S., Hambach, P., Hahn, U., Röblitz, H., Mai, I., Diekmann, F., Neumayer, H.H. y Glander, P. (2007). Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of enteric-coated Mycophenolate sodium and Mycophenolate Mofetil in maintenance renal transplant Patients. *Am J Transplant*, 7: 888-898.

Cai, P., Tsao, R. y Ruppen, M.E. (2007). *In vitro* Metabolic Study of Temsirolimus: Preparation, isolation, and identification of the Metabolites. *Drug Metab Dispos*, 35(9): 1554-1563.

Clark, M.A., Finkel, R., Rey, J.A., Harvey, R.A. y Whalen, K. (2012). Unit VII. 40. Immunosuppressants. En *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. (5ª Ed.). Filadelfia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins. Pp. 513-524.

Cummins, C.L., Jacobsen, W., Christians, U. y Benet, L.Z. (2004). CYP3A4-transfected Caco-2 Cells as a tool for understanding biochemical Absorption Barriers: Studies with Sirolimus and Midazolam. *J Pharmacol Exp Ther*, 380(1): 143-155.

Dansirikul, C., Morris, R.G., Tett, S.E. y Duffull, S.B. (2005). A Bayesian approach for population Pharmacokinetic modelling of Sirolimus. *Br J Clin Pharmacol*, 62(4): 420-434.

De Winter, B.C.M., Van Gelder, T., Sombogaard, F., Shaw, L.M., Van Hest, R.M., Mathot, R.A.A. (2009). Pharmacokinetic role of protein binding of Mycophenolic Acid and its glucuronide metabolite in renal transplant Recipients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 36: 541-564.

Fort, M.M. y Narayanan, P.K. (2010). Manipulation of regulatory T-Cell function by Immunomodulators: A boon or a curse? *Toxicol Sci*, 117(2): 253-262.

Fukuda, T., Goebel, J., Thogersen, H., Maseck, D., Cox, S., Logan, B., Sherbotie, J., Seikaly, M. y Vinks, A.A. (2011). Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) activity as a pharmacodynamic biomarker of Mycophenolic Acid effects in pediatric kidney transplant Recipients. *J Clin Pharmacol*, 51(3): 309-320.

Gaumann, A., Schlitt, H.J. y Geissler, E.K. (2008). Immunosuppression and tumor development in organ transplant recipients: The emerging dualistic role of Rapamycin. *Transpl Int*, 21(3): 207-217.

Gulley, J.L., Arlen, P.M., Hodge, J.W. y Slom, J. (2010). Section 14. Biotherapeutic Agents. 57. Vaccines and Immunostimulants. En Hong, W.K., Bast, R.C., Hait, W.N., Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Holland, J.F. y Frei, E. (Eds.). *Holland-Frei's Cancer Medicine* (8ª Ed.). People's Medical Publishing House-USA Ltd., BC Decker, AACR. Pp. 725-736.

Hidalgo, M., Buckner, J.C., Erlichman, C., Pollack, M.S., Boni, J.P., Dukart, G., Marshall, B., Speicher, L., Moore, L. y Rowinsky, E.K. (2006). A phase I and Pharmacokinetic study of Temsirolimus (CCI-779) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to Patients

with advanced cancer. *Clin Cancer Res*, 12(19): 5755-5763

Jiao, Z., Zhong, J.Y., Zhang, M., Shi, X.J., Yu, Y.Q. y Lu, W.Y. (2007). Total and free Mycophenolic Acid and its 7-O-glucuronide metabolite in Chinese adult renal transplant patients: pharmacokinetics and application of limited sampling strategies. *Eur J Clin Pharmacol*, 63(1): 27-37.

Keunsky, A.M., Strom, T.B. y Bluestone, J.A. (2003). Cap. 53. Inmunorreguladores: inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes. En Hardman, J.G. y Limbird, L.E. (Eds.), *Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (10ª Ed., Vol. II). México: McGraw-Hill Co. Pp. 1479-1500.

Laverdière, I., Caron, P., Harvey, M., Lévesque, E. y Guillemette, C. (2011). *In vitro* investigation of Human UDP-Glucuronosyltransferase Isoforms responsible for Tacrolimus Glucuronidation: Predominant contribution of UGT1A4. *Drug Metab Dispos*, 39(7): 1127-1130.

Mukherjee, S. y Mukherjee, U. (2009). A comprehensive review of Immunosuppression used for Liver Transplantation. *J Transplant*, Article ID 701464.

Naito, T., Mino, Y., Otsuka, A., Ushiyama, T., Ozono, S., Kagawa, Y. y Kawakami, J. (2008). Influence of metal cations on plasma trough concentration of Mycophenolic Acid and its glucuronide in Tacrolimus-treated and Cyclosporine-treated kidney transplant Recipients. *Biol Pharm Bull*, 31(6): 1292-1296.

Pascual, J. (2009). The use of Everolimus in renal-transplant Patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2: 9-21.

Ritter, M.L. y Pirofski, L. (2009). Mycophenolate mofetil: Effects on cellular immune subsets, infectious complications, and antimicrobial activity. *Transpl Infect Dis*, 11(4): 290-297.

Rodríguez, A., Roy, J., Martínez-Martínez, S., López-Maderuelo, M.A., Niño-Moreno, P., Ortí, L., Pantoja, D., Pineda-Lucena, A., Cyert, M.S., Redondo JM (2009). A conserved docking surface on Calcineurin mediates interaction with substrates and Immunosuppressants. *Mol Cell*, 33(5): 616-626.

Ross, H., Pflugfelder, P., Haddad, H., Cantarovich, M., White, M., Ignaszewski, A., Howlett, J., Vaillancourt, M., Dorent, R., Burton, J.R.; CADENCE Study Group (2008). Cyclosporine reduction in the presence of Everolimus: 3-month data from a Canadian pilot study of maintenance cardiac allograft recipients. *J Heart Lung Transplant*, 27(2): 197-202.

Tepperman, E., Ramzy, D., Prodger, J., Sheshgiri, R., Badiwala, M., Ross, H., Rao, V. (2010). Vascular Effects of Immunosuppression. *Can J Surg*, 53(1): 57-63.

Ting, L.S., Partovi, N., Levy, R.D., Riggs, K.W. y Ensom, M.H. (2008). Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid and its phenolic-glucuronide and ACYl glucuronide metabolites in stable thoracic transplant recipients. *Ther Drug Monit*, 30(3): 282-291.

Yu, S., He, X., Yang, L., Ma, Y., Zhu, X., Ju, W. y Huang, J. (2008). A retrospective study of conversion from Tacrolimus-based to Sirolimus-based Immunosuppression in orthotopic liver transplant recipients. *Exp Clin Transplant*, 6(2): 113-117.

Zeng, L., Blair, Y.L., Nath, C.E., Shaw, P.J., Earl, J.W., Stephen, K., Montgomery, K., Coakley, J.C., Hodson, E., Stormon, M., McLachlan, A.J. (2010). Population Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid in Children and young people undergoing blood or marrow and solid organ transplantation. *Br J Clin Pharmacol*, 70(4): 567-579.

LOS ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES

13

MVZ José Luis Ponce Muñoz
Departamento de Fisiología y Farmacología-CCB

Los germicidas son compuestos biocidas que inactivan a los microorganismos y pueden ser de tres clases: los antisépticos, que reducen la flora microbiana de las mucosas y la piel de las personas que trabajan en los servicios de salud para disminuir la transmisión de patógenos entre las personas que intervienen en procesos quirúrgicos; los desinfectantes, que matan a los microorganismos que contaminan utensilios que se usan en la práctica clínica y los descontaminantes que se utilizan para destruir microorganismos patógenos de utensilios que se reutilizan o se descartan.

Los antisépticos y desinfectantes más utilizados son los alcoholes (etanol o alcohol etílico), la clorhexidina, los compuestos de amonio cuaternario (CACs o QACs) como el cloruro de benzalconio y compuestos orgánicos de cloro (triclosan). Las fórmulas de algunos antisépticos y desinfectantes se presentan en la Figura 1.

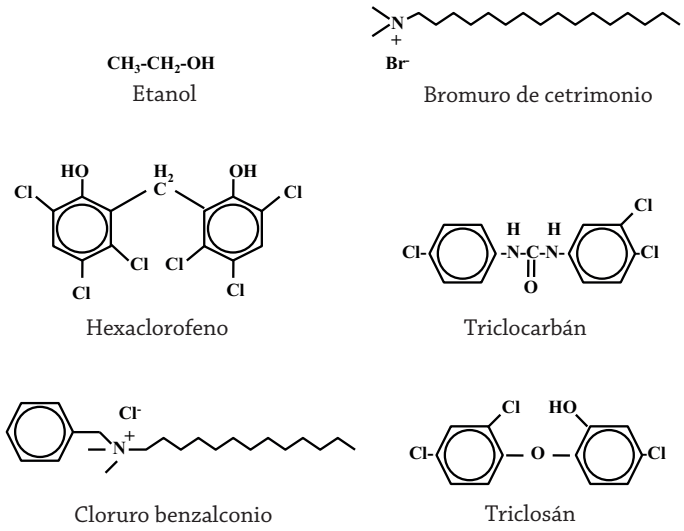


Figura 1. Las fórmulas de antisépticos y desinfectantes.

Los sitios y mecanismos de acción

Los antisépticos y desinfectantes penetran con relativa facilidad (difusión pasiva) tanto la membrana externa como lapared celular de los microorganismos e interaccionan principalmente con la membrana citoplásmica (Figura 2); esta interacción genera alteraciones de la permeabilidad y salida de componentes intracelulares de peso molecular bajo, lo que produce la lisis de los microorganismos por la acción de enzimas autolíticas. Los compuestos de amonio cuaternario, debido a su estructura anfipática (una porción cargada del nitrógeno y otra porción neutra de la cadena hidrocarbonada), se integran a la membrana citoplásmica y también producen alteraciones de permeabilidad, seguidas de la pérdida de componentes intracelulares esenciales para la supervivencia de los microorganismos.

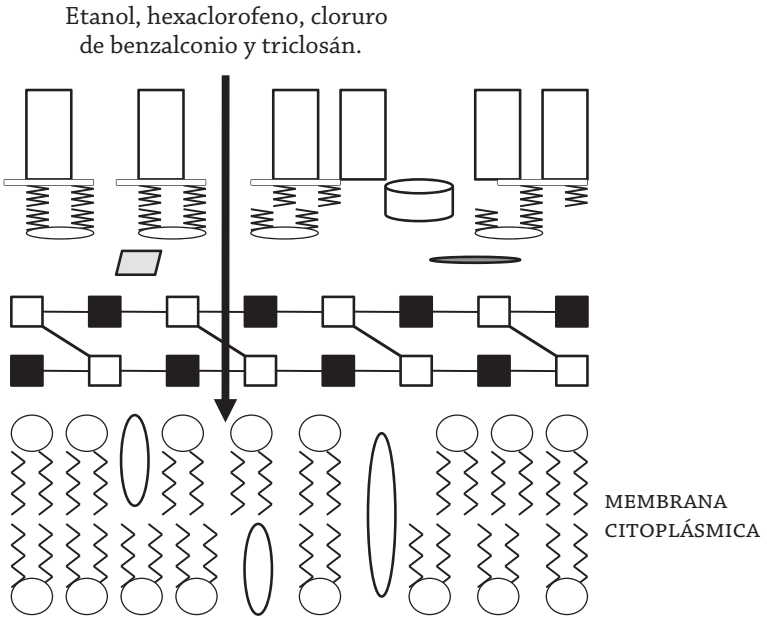


Figura 2. El sitio del efecto de los antisépticos y desinfectantes.

La resistencia

Los mecanismos principales de la resistencia a los antisépticos y desinfectantes son por mutaciones de las estructuras que alteran estos fármacos, así como el aumento de la expresión de los transportadores de salida (eflujo) que disminuyen la concentración de los antisépticos y desinfectantes, en el sitio del efecto.

Los efectos colaterales

Los principales efectos secundarios de los antisépticos y desinfectantes son irritación en el sitio de la aplicación y menos comunes son las reacciones de hipersensibilidad.

Referencias

Alp, S. (2007). Bacterial resistance to antiseptics and disinfectants. *Mikrobiyol Bul*, 41(1): 155-161.

Delpón, E. y Tamargo, J. (2009). Cap. 52. Antisépticos. En Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. (Eds.), *Velázquez-Farmacología Básica y Clínica.* (18ª Ed.). México: Editorial Médica Panamericana. Pp. 883-892.

Ioannou, C.J., Hanlon, G.W. y Denyer, S.P. (2007). Action of Disinfectant Quaternary Ammonium compounds against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 51(1): 296-306.

Jarral, O.A., McCormack, D.J., Ibrahim, S. y Shipolini, A.R. (2011). Should Surgeons scrub with Chlorhexidine or iodine prior to surgery? *Interact CardioVasc Thorac Surg*, 12: 1017-1021.

Kampf, G. y Hollingsworth, A. (2008). Comprehensive bactericidal activity of an ethanol-based hand gel in 15 seconds. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 7: 2.

Karatzas, K.A.G., Webber, M.A., Jorgensen, F., Woodward, M.J., Piddock, L.J.V. y Humphrey, T.J. (2007). Prolonged treatment of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium with commercial Disinfectants selects for multiple antibiotic resistance, increased efflux and reduced invasiveness. *J Antimicrob Chemother*, 60: 947-955.

Karatzas, K.A.G., Randall, L.P., Webber, M., Piddock, L.J.V., Humphrey, T.J., Woodward, M.J. y Coldham, N.G. (2008). Phenotypic and proteomic characterization of Multiply Antibiotic-Resistant variants of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium selected following exposure to Disinfectants. *Applied Environ Microbiol*, 74(5): 1508-1516.

Karpanen, T.J., Worthington, T., Conway, B.R., Hilton, A.C., Elliott, T.S.J. y Lambert, P.A. (2008). Penetration of Chlorhexidine into Human skin. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(10): 3633-3636.

Mangalappalli-Illathu, A.K., D.R. (2006). Adaptive resistance and differential protein expression of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis biofilms exposed to Benzalkonium chloride. *Antimicrob Agents Chemother*, 50: 3588-3596.

Milstone, A.M., Passaretti, C.L. y Perl, T.M. (2008). Chlorhexidine: Expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clin Infect Dis*, 46(2): 274-281.

Montville, R. y Schaffner, D.W. (2011). A meta-analysis of the published literature on the effectiveness of Antimicrobial Soaps. *J Food Prod*, 74(11): 1875-1882.

Pratt, R.J., Pellowe, C.M., Wilson, J.A., Loveday, H.P., Harper, P.J., Jones S.R.L.J., McDougall, C. y Wilcox, M.H. (2007). Epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect*, 65(Suppl. 1):S1-S64.

Randall, L.P., Cooles, S.W., Piddock, L.J.V. y Woodward, M.J. (2004). Effect of Triclosan or a phenolic farm disinfectant on the selection of antibiotic-resistant *Salmonella enterica*. *J Antimicrob Chemother*, 54: 621-627.

Romanova, N.A., Wolffs, P.F.G., Brovko, L.Y. y Griffiths, M.W. (2006). Role of Efflux Pumps in Adaptation and Resistance of *Listeria monocytogenes* to Benzalkonium Chloride. *Applied Environ Microbiol*, 72(5): 3498-3503.

Widmer, A.F., Conzelmann, M., Tomic, M., Frei, R. y Stranden, A.M. (2007). Introducing alcohol-based hand rub for hand hygiene: The critical needfor training. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28: 50-54.

**Manual de farmacología de las infecciones,
micosis, parasitosis y neoplasias**

Primera edición 2013

El cuidado de la edición estuvo a cargo del Departamento Editorial
de la Dirección General de Difusión y Vinculación
de la Universidad Autónoma de Aguascalientes