

FARMACOLOGÍA

BÁSICA 2008

Este libro está dedicado a Materna

(P) Carmine Pascuzzo - Lima. 2008. Todos los derechos reservados

© Carmine Pascuzzo - Lima. HECHO EL DEPÓSITO DE LEY.

DEPÓSITO LEGAL: Ifi25220086151710

ISBN: 978 - 980 - 12 - 3246 - 9

Autor - Editor: Pascuzzo - Lima, Carmine

Colaboradores: Colmenares Rodríguez, Netty

Lugo - Vallín, Nelly del Valle

Maradei - Irastorza, Idania

Pascuzzo - Lima María

Ramírez Segundo, Manuel

Virgilio Segnini, Nicola

Prefacio

Carmine Pascuzzo - Lima

El contenido de este libro puede parecer muy breve a primera vista, antes de que se tome en cuenta cuál es el propósito del mismo. No es el de proveer de una enciclopedia de Farmacología con los conocimientos acerca de cada fármaco conocido ni tampoco es el de minimizar esta parte tan importante de las Ciencias de la Salud, llenando página tras página de lugares comunes y simplezas.

El verdadero propósito es el de proveer al lector con un conocimiento *básico*, que podrá ampliar en otros textos más avanzados de serle necesario. En este libro se hallará lo suficiente para obtener un conocimiento básico acerca de los principios de la Farmacología, con suficiente información adicional como para que la misma pudiera después extrapolarse al ejercicio clínico.

Así pues, este libro no está escrito para farmacólogos o científicos, sino para estudiantes, profesores y quizás para profesionales de las Ciencias de la Salud que deseen una breve y rápida actualización de algún tema en particular.

El formato original en el que se basó el presente libro es el programa de Farmacología Básica del Decanato de Ciencias de la Salud “Dr. Antonio María Pineda”, de la Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado”, sin embargo, trata de cumplir completamente los tópicos de cualquier otro curso básico de Farmacología, por lo que es mi más ferviente deseo el que pueda ser útil a la población más amplia posible, la cual, si este libro tiene algún éxito formará parte de los autores de la siguiente edición, a través de sus comentarios, buenos o malos.

Por lo que pueda significar, este libro tiene un pequeño valor agregado: Hay un pequeño trocito del alma del firmante en cada capítulo.

¡Qué interesante! No creo que nunca *haya pensado en ello*. ¿Por qué a uno le gusta enseñar? ¿Acaso porque le hace sentirse a uno grande e importante? No, no... No es nada de eso. No, es más bien como pescar, me parece. No se sabe lo que se va a coger cuando se echa el anzuelo, lo que se va a extraer del mar. Es la cualidad de la respuesta. Es tan excitante cuando surge...

Agatha Christie (“El gato entre las palomas”)

Tabla de Contenido

PREFACIO	4
VOLUMEN 1. NOCIONES BÁSICAS EN FARMACOLOGÍA	12
INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LA FARMACOLOGÍA	13
FARMACOCINÉTICA I: MECANISMOS DE PASO A TRAVÉS DE MEMBRANAS	19
FARMACOCINÉTICA II: ABSORCIÓN.....	28
FARMACOCINÉTICA III: DISTRIBUCIÓN.....	40
FARMACOCINÉTICA IV: METABOLISMO	50
FARMACOCINÉTICA V: EXCRECIÓN.....	57
FARMACOCINÉTICA VI: FARMACOCINÉTICA CLÍNICA	61
FARMACODINÁMICA.....	79
MECANISMOS MOLECULARES DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS.....	94
FARMACOLOGÍA EN GRUPOS ESPECIALES DE POBLACIÓN.....	104
PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS.....	111
VOLUMEN 2. PRINCIPIOS DE TOXICOLOGÍA	117
REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS.....	118

ESTUDIO DE NUEVOS FÁRMACOS	134
FARMACOVIGILANCIA.....	146
MECANISMOS DE ACCIÓN TÓXICA.....	158
PRINCIPIOS DE LA TERAPIA ANTIDÓTICA.....	167
VOLUMEN 3. FARMACOLOGÍA AUTONÓMICA Y AUTACOIDEA	174
INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA AUTONÓMICA	175
FÁRMACOS COLINOMIMÉTICOS.....	183
FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS	192
FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS.....	201
FÁRMACOS ANTIADRENÉRGICOS.....	209
INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA AUTACOIDEA. FARMACOLOGÍA HISTAMINÉRGICA	217
FARMACOLOGÍA SEROTONINÉRGICA	228
FARMACOLOGÍA DE LAS PROSTAGLANDINAS.....	238
ANALGÉSICOS - ANTIINFLAMATORIOS - ANTIPIRÉTICOS	245
VOLUMEN 4. QUIMIOTERAPIA	261
INTRODUCCIÓN A LA QUIMIOTERAPIA.....	262

INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.	
PENICILINAS	280
CEFALOSPORINAS. INHIBIDORES DE LAS BETALACTAMASAS. MONOBACTAMS.	
CARBAPENEMS. GLUCOPÉPTIDOS.....	293
AMINOGLUCÓSIDOS.....	306
MACRÓLIDOS. LINCOSAMIDAS. CETÓLIDOS.....	316
TETRACICLINAS.....	321
CLORANFENICOL. ESTREPTOGRAMINAS. OXAZOLIDINONAS.....	326
QUINOLONAS	333
SULFAMIDAS. DIAMINOPIRIMIDINAS.....	339
FARMACOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS.....	345
ANTIMICÓTICOS.....	364
ANTIVIRALES.....	373
PRIONOSTÁTICOS	384
ANTIPARASITARIOS I: INTRODUCCIÓN. ANTIHELMÍNTICOS	389
ANTIPARASITARIOS II: ANTIAMIBIANOS	398
ANTIPARASITARIOS III: ANTIMALÁRICOS	405
ANTIPARASITARIOS IV: FARMACOTERAPIA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS.....	417

ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES.....	423
PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA.....	437
VOLUMEN 5. FARMACOLOGÍA DE ÓRGANOS Y SISTEMAS: FARMACOLOGÍA DIGESTIVA, UTERINA Y RESPIRATORIA	447
INTRODUCCIÓN A LA FARMACOTERAPIA DIGESTIVA. FARMACOTERAPIA DE LA ENFERMEDAD ÁCIDO - PÉPTICA	448
LAXANTES. ANTIDIARREICOS. ANTIEMÉTICOS.....	460
FARMACOLOGÍA DE LA MOTILIDAD UTERINA: INTRODUCCIÓN. TOCOLÍTICOS	470
FARMACOLOGÍA DE LA MOTILIDAD UTERINA: OXITÓCICOS	479
FARMACOTERAPIA DEL ASMA I: INTRODUCCIÓN. AGENTES ANTIINFLAMATORIOS	485
FARMACOTERAPIA DEL ASMA II: BRONCODILATADORES	500
FARMACOTERAPIA DEL ASMA III: AGENTES DE ACCIÓN MIXTA.....	514
ANTITUSÍGENOS Y EXPECTORANTES	519
VOLUMEN 6. FARMACOLOGÍA DE ÓRGANOS Y SISTEMAS: FARMACOLOGÍA NEUROLÓGICA.....	525
HIPNÓTICOS Y SEDANTES.....	526
ANTIEPILÉPTICOS.....	547
ANESTÉSICOS GENERALES.....	555

MEDICACIÓN PREANESTÉSICA	564
ANESTESICOS LOCALES	571
OPIOIDES	580
INTRODUCCIÓN A LA PSICOFARMACOLOGÍA. ANSIOLÍTICOS.....	591
ANTIDEPRESIVOS	597
ANTIPSIÓTICOS	603
ANTIMANÍACOS. LITIO.....	611
FARMACOTERAPIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	616
ANTIPARKINSONIANOS.....	626
USO NO MÉDICO DE DROGAS.....	640
VOLUMEN 7. FARMACOLOGÍA DE ÓRGANOS Y SISTEMAS: FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR.....	665
DIURÉTICOS.....	666
INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA RENINA - ANGIOTENSINA....	683
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA.....	691
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (ARA II).....	699
CALCIOANTAGONISTAS	703
VASODILATADORES DE ACCIÓN DIRECTA.....	711

TERAPIA FARMACOLÓGICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	720
ANTIARRÍTMICOS.....	728
INOTRÓPICOS.....	747
ANTIANGINOSOS: NITRATOS Y NITRITOS	759
ANTIAGREGANTES	769
ANTICOAGULANTES Y FIBRINOLÍTICOS.....	775
VOLUMEN 8. FARMACOLOGÍA DE ÓRGANOS Y SISTEMAS: FARMACOLOGÍA ENDOCRINA Y METABÓLICA	787
HIPOLIPEMIANTES.....	788
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD.....	799
FARMACOLOGÍA TIROIDEA	806
FARMACOTERAPIA DE LA DIABETES I: INSULINA Y SUS ANÁLOGOS.....	818
FARMACOTERAPIA DE LA DIABETES II: HIPOGLICEMIANTE ORALES	835
ESTRÓGENOS. PROGESTÁGENOS. ANTICONCEPTIVOS ORALES	846
GLUCOCORTICOIDES	855
ANDRÓGENOS. ANABOLIZANTES	865
DISFUNCIÓN ERÉCTIL	872
ANTIANÉMICOS	877

PRINCIPIOS BÁSICOS DE FLUIDOTERAPIA.....	885
VITAMINAS Y OLIGOELEMENTOS.....	896
PREPARADOS HERBALES.....	916

Volumen 1. Nociones Básicas en Farmacología

Introducción al Estudio de la Farmacología

Carmine Pascuzzo - Lima
Nelly del Valle Lugo de Vallín

La farmacología (del griego, *pharmacon*, fármaco, y *logos*, ciencia) es la ciencia que se encarga del estudio de los medicamentos, en forma mucho más general “estudia todas las facetas de la interacción de sustancias químicas con los sistemas biológicos”; esta última definición se refiere en forma especial, aunque no exclusiva, a aquellas que son introducidas desde el exterior de dichos sistemas.

Por lo tanto, se puede considerar que la farmacología comprende el conocimiento de la historia, fuente, propiedades físicas y químicas, componentes, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismos de acción, absorción, distribución, biotransformación, excreción, usos terapéuticos y efectos adversos de tales sustancias, a las cuales, en conjunto, se les conoce como fármacos o drogas.

Dado lo anterior, los fármacos podrían definirse como cualquier agente químico capaz de interactuar con un sistema biológico, afectando el proceso de la vida. Estos agentes químicos serían entonces estudiados y/o utilizados en tres contextos diferentes pero relacionados:

- a) Estudio de mecanismos fisiológicos (drogas como herramientas de investigación)
- b) Uso en Medicina (*Medicamentos*, ver más adelante)
- c) Efectos biológicos de químicos ambientales (*Toxicología*, ver más adelante)

La relación entre la dosis de una droga dada a un paciente y su utilidad en el tratamiento de una enfermedad son aspectos que se describen por las dos áreas principales de la Farmacología: La Farmacocinética y la Farmacodinámica. La primera puede definirse como el enfoque *cuantitativo* del comportamiento de los fármacos en el organismo, abarcando los mecanismos por los cuales este último influye en la concentración de aquellos, sea introduciéndolos y distribuyéndolos por el sistema (absorción y distribución), modificándolos (metabolismo, biotransformación) y/o desechándolos (excreción); estos procesos farmacocinéticos son descritos frecuentemente con el acrónimo ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción). Expresando el concepto de una manera algo

diferente, la farmacocinética puede considerarse como la descripción cuantitativa de una droga y de su concentración en el organismo o en sus compartimientos a lo largo del tiempo.

La Farmacodinámica, en contraste, incluye el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de las drogas, así como el de sus mecanismos de acción. Estudia el efecto y mecanismo de acción de los fármacos sobre el organismo. Por EFECTO se entiende toda modificación bioquímica o fisiológica que produce una droga sobre el organismo. Los medicamentos no crean nuevas funciones sino que modifican funciones existentes. Como MECANISMO DE ACCIÓN se considera a las modificaciones que ocurren a nivel molecular. Puede entenderse, entonces, que la Farmacocinética estudia lo que “el organismo le hace a la droga” y la Farmacodinámica, “el efecto que el fármaco tiene sobre el organismo” (lo que “la droga le hace al organismo”). Aparte de las dos grandes divisiones que se han mencionado, la farmacología tiene múltiples ramas, como las siguientes:

- **Farmacoterapia:** La terapéutica es el *arte* de tratar las enfermedades; para esto, se usan diversas modalidades de tratamiento, siendo los medicamentos sólo una modalidad. Se define entonces la farmacoterapia como la ciencia que estudia las sustancias empleadas para prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades. También puede definirse como la ciencia que se encarga del estudio del uso médico de los fármacos, de la aplicación de los fármacos al tratamiento de enfermedades. La farmacoterapia se basa racionalmente en la correlación de acciones y efectos de los principios medicamentosos, con los aspectos fisiológicos, bioquímicos, microbiológicos, inmunológicos y conductuales de la enfermedad.
- **Farmacología clínica:** Se encarga del estudio de las drogas en el hombre, tanto sano como enfermo. Se refiere directamente a las acciones de los fármacos en los seres humanos. La Farmacología clínica proporciona métodos para la determinación de la utilidad, potencia y toxicidad de los nuevos fármacos en el ser humano.
- **Terapéutica médica:** Se encarga de establecer las pautas de tratamiento racional que deben seguirse en los diversos procesos patológicos.
- **Farmacoepidemiología:** Puede definirse como la aplicación del razonamiento, métodos y conocimiento epidemiológico al estudio de los usos y los efectos de los medicamentos en las poblaciones humanas y surge de la fusión de la Farmacología Clínica (que presta el contenido: Uso de medicamentos en el ser humano) con la Epidemiología (que presta su método). Estudia pues los efectos beneficiosos y adversos de los medicamentos cuando se usan en grupos de población,

caracterizando, controlando y prediciendo los efectos y usos de las modalidades de tratamiento farmacológico.

- **Farmacografía:** Es la rama de la farmacología que estudia las normas de prescripción de los medicamentos.
- **Farmacología comparada:** Estudia los efectos medicamentosos en diferentes especies de animales. Sus resultados no siempre son extrapolables al hombre.
- **Farmacía:** Se ocupa de la preparación y fraccionamiento de los fármacos.
- **Farmacognosia:** Estudia el origen de los medicamentos. Estos pueden tener origen natural (animal, vegetal o mineral) o ser producto de la síntesis química: medicamentos sintéticos. Cuando a un medicamento de origen natural se le hacen modificaciones químicas y se obtiene un nuevo medicamento, éste se denomina semisintético. Estudia la descripción de las drogas o medicamentos, considerando su origen, características organolépticas físicas y químicas.
- **Farmacometría:** Se encarga de la cuantificación de las acciones y efectos farmacológicos en relación con la cantidad de fármaco que se aplique, tanto *in vitro* como *in vivo*.
- **Farmacotecnia:** Estudia la preparación de los medicamentos en formas de presentación adecuadas (Formas farmacéuticas) para ser administradas a los pacientes. Estudia la elaboración de los medicamentos desde el punto de vista farmacéutico. Es, por tanto, una rama de interés para el Farmacéutico.
- **Farmacogenética:** Se relaciona, en general, con las influencias genéticas sobre la sensibilidad a los fármacos y, por tanto, en la respuesta terapéutica. Esto se relaciona en particular, con aquellos casos en los cuales pueden identificarse diferentes sub - poblaciones. Las variaciones de origen genético en la susceptibilidad influyen en gran medida sobre los efectos de los fármacos. Esta rama de la farmacología estudia las variaciones en la respuesta farmacológica, las cuales se manifiestan por alteraciones o variaciones genéticas (polimorfismos).
- **Farmacogenómica:** Es la ciencia que examina las variaciones genéticamente heredadas que dictan la respuesta a un fármaco y explora cómo tales variaciones pueden ser usadas para predecir si un paciente tendrá una buena, mala o nula respuesta a una droga. Aunque los dos términos no son sinónimos estrictamente hablando, muchas veces farmacogenética y farmacogenómica se usan intercambiabilmente.

- **Farmacoeconomía:** Es la rama de la Farmacología que se encarga del estudio de la *eficiencia* de los fármacos, en el sentido de expresar una relación entre los recursos invertidos y los resultados obtenidos, o sea, definir cuál fármaco y cuál forma de utilización producen mejores resultados para la salud, según los recursos invertidos, una vez identificados, medidos y comparados los costos, riesgos y beneficios de los programas, servicios o terapias donde se usen.
- **Toxicología:** Es la rama de la farmacología que estudia los venenos; sin embargo, no solo los venenos causan intoxicaciones, sino también los medicamentos y otros agentes, incluyendo numerosas sustancias de uso moderno. Por esto la toxicología se considera hoy una ciencia independiente que se encarga del estudio, prevención, diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones, vinculándose con los efectos deletéreos de las sustancias químicas y físicas en todos los sistemas vivos. Sin embargo, en el área biomédica, los toxicólogos se interesan básicamente en los efectos adversos en los seres humanos producidos por exposición a fármacos y otros compuestos químicos, así como la demostración de la seguridad y los peligros relacionados con su uso. Se ocupa de los efectos perjudiciales o adversos de los fármacos y otras sustancias químicas responsables de intoxicaciones domésticas, ambientales o industriales, así como los mecanismos y circunstancias que favorecen su aparición. Trata de los efectos indeseables de las sustancias químicas sobre los sistemas vivos, desde las células individuales hasta los ecosistemas complejos. Se ocupa no solo de los fármacos usados en terapéutica, sino también de otras sustancias químicas que pueden causar intoxicación en el hogar, en el ambiente o en la industria.
- **Quimioterapia:** Se encarga de estudiar el uso de agentes químicos en el tratamiento de enfermedades producidas por agentes externos (Ej. Bacterias, hongos, virus, etc.) Se ocupa de los compuestos capaces de destruir microorganismos invasores sin destruir al huésped. Estudia los fármacos capaces de destruir o eliminar células o microorganismos patógenos con efectos mínimos en el organismo. Sobre la base de su eficacia clínica (y toxicidad) pueden mencionarse algunos tipos. Igualmente, se aplica este término al grupo de agentes utilizables para tratar el cáncer.

Disciplinas relacionadas con la Farmacología

La farmacología es una ciencia híbrida. Se sirve libremente de los recursos intelectuales de todas las ciencias médicas básicas y contribuye con todos los aspectos de la medicina clínica y podría considerarse como una aplicación *química* de una mezcla entre la biología molecular, la fisiología, la fisiopatología, la biología celular y la bioquímica.

Muchos principios básicos de bioquímica y enzimología y otros de tipo físico y químico que rigen la transferencia activa y pasiva y la distribución de sustancias, medicamentos, de moléculas pequeñas y proteínas a través de las membranas biológicas, se aplican a la comprensión de la farmacocinética.

La farmacodinámica se basa en los principios intrínsecos de la farmacología y de técnicas experimentales de campos como la fisiología, la bioquímica, la biología celular, la biología molecular, la microbiología, la inmunología, la epidemiología, la genética y la patología.

Conceptos Básicos en Farmacología

- **Droga:** De la palabra holandesa “Droog”: Seco. La definición estricta sería la de un medicamento tal como lo ofrece la naturaleza o sujeto solamente a sencillas operaciones de preparación; sin embargo, esta palabra podría considerarse como sinónimo de *fármaco* (ver siguiente definición). De manera *coloquial*, este término se utiliza para describir una sustancia de abuso o de uso ilícito, generalmente asociada a un riesgo más o menos grande de dependencia.
- **Fármaco:** Un fármaco puede definirse como cualquier sustancia que ocasiona un cambio en la acción biológica a través de sus acciones químicas. También se puede definir como una sustancia activa capaz de modificar la actividad celular en el organismo. Sustancia química que interacciona con un sistema biológico modificando su comportamiento. Los fármacos pueden ser sintetizados dentro del cuerpo (como las hormonas) o ser sustancias químicas no sintetizadas en el cuerpo; esto es, xenobióticas (del griego *xenos*, extranjero). En muchos textos se usa la palabra fármaco como sinónimo de medicamento, pero esto obedece más a las posibilidades alternativas de traducción de la palabra inglesa *Drug*, que incluyen los términos fármaco, medicamento y droga en español.
- **Medicamento:** Se trata de una sustancia química que al interactuar con los sistemas biológicos es capaz de curar o mejorar las enfermedades médicas. Toda sustancia a ser utilizada en personas o animales, con propiedad de prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades. Sobre la base de su eficacia clínica y/o toxicidad) se puede considerar una clasificación clínicamente útil, de la cual se deriva el concepto de *medicamento de elección* (o fármaco de elección), el cual sería el agente más confiable y más efectivo para una patología dada; también se conocen como de fármacos de primera línea, lo que implica la existencia de agentes de segunda (o incluso de tercera) línea, que son inferiores al compuesto *de elección*
- **Tóxico:** Sustancia química que aún careciendo de uso terapéutico, puede ser causa frecuente de intoxicaciones en el hogar y en la industria, así como de contaminación ambiental. El término

incluye toda sustancia que interactúa con un ente vivo modificando desfavorablemente su comportamiento. Adicionalmente pueden considerarse como agentes tóxicos ciertas condiciones físicas no - biológicas, como la radiación.

BIBLIOGRAFÍA

- Birkett DJ. 1998. **Pharmacokinetics made easy**. McGraw - Hill. Sidney, Australia.
- Buxton ILO. 2007. **Farmacocinética y Farmacodinámica**. En: Brunton LL; Lazo JS, Parker KL, ed. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11^{ma} Edición. McGraw - Hill. México. pp: 1 - 39.
- Chowta MN, Adhikari PM, Ramesh KV, Shenoy AK. 2007. **Pharmacogenomics in clinical trials: An analysis**. Indian J Med Sci; 61: 574 - 6
- De Abajo FJ. 2001. **El Medicamento como solución y como problema para la Salud Pública. Una breve incursión a los objetivos de la Farmacoepidemiología**. Rev Esp Salud Pública; 75(4): 281 - 4.
- Flexner C. 1999. **Pharmacokinetics for Physicians - A Primer**. Medscape HIV/AIDS 5(3) (<http://www.medscape.com/Medscape/HIV/journal/1999/v05.n03/mha0507.01.flex/mha0507.01.flex - 01.html>)
- Gallo MA, Doull J. 1991. **History and scope of toxicology**. In Casarett and Doull's Toxicology, ed. **MO Amdur, J Doull, CD Klaassen**, p. 3. New York: Pergamon. 4th ed.
- Katzung BG. 2004. **Introducción**. En: Katzung BG, ed. Farmacología Básica y Clínica. 9^{na} edición. Manual Moderno. México. pp: 1 - 40
- Lanfear DE, Mcleod HL. 2007. **Pharmacogenetics: Using DNA to Optimize Drug Therapy**. Am Fam Physician; 76: 1179 - 82.
- Pérez - Peña J. 2003. **Eficiencia en el Uso de los Medicamentos**. Rev Cubana Farm; 37(1): 27 - 33
- The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 1999. **Factors Affecting Drug Response**. Section 22. Clinical Pharmacology. Chapter 301. Beers MH, Berkow R, eds. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories.
- Uriarte Bonilla V. 2005. **Psicopharmacology**. 4^o Editorial Trilla. México
- Winters J. 1993. **Introducción a la Farmacología: Receptores**. En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 21 - 6.

Los descubrimientos más interesantes [*en farmacología*] son los imprevistos y a pesar de que la investigación está mucho más organizada hoy que antaño, todavía se hacen descubrimientos inesperados

Sir John Henry Gaddum

La Medicina es una ciencia siempre cambiante. Según nuevas investigaciones y nuevas experiencias clínicas expanden nuestro conocimiento, se requieren cambios en los tratamientos y en la terapia con fármacos

Bertram Katzung

El poder de *uno* comienza *al creer*, brota del corazón y luego fluye con el alma

Mervin Warren - Mark Chajt ("The power of one" Second Pokemon Movie)

No necesito esperar para acometer una empresa, ni triunfar para perseverar

Guillermo de Orange

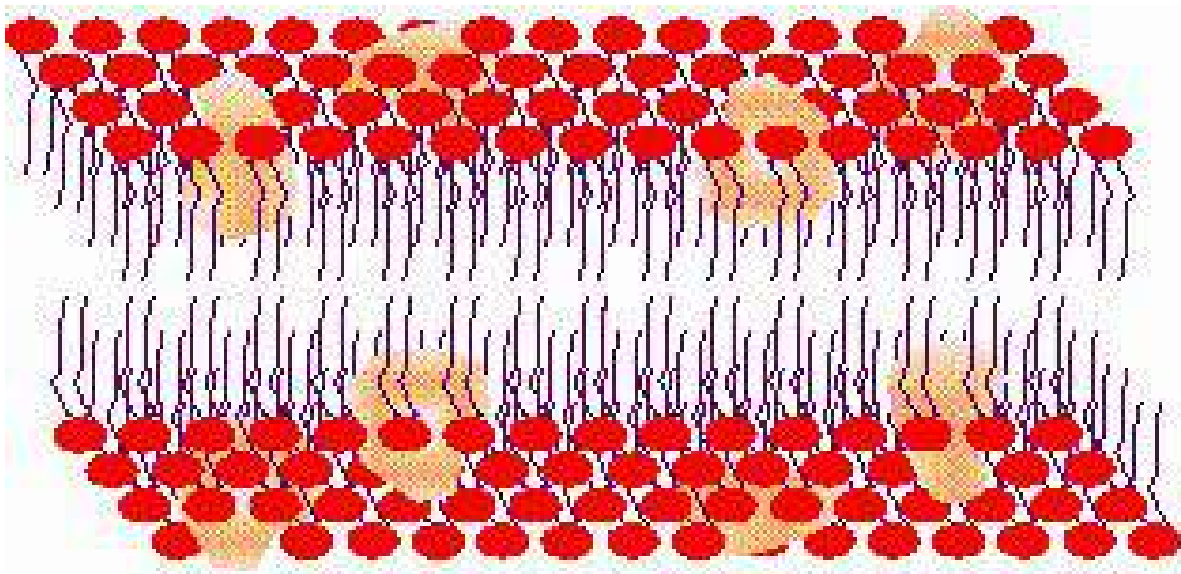
Farmacocinética I: Mecanismos de Paso a través de Membranas

Carmine Pascuzzo - Lima

Habitualmente un fármaco debe atravesar una serie de barreras para que pueda acceder al sitio en el que el efecto ha de ser realizado, así como también para que pueda llegar a producirse su posterior eliminación. El principal “componente” de tales barreras está representado por las membranas celulares.

Composición de las Membranas celulares

En general (ver gráfico), las membranas biológicas están compuestas por una matriz de fosfolípidos en la que se encuentra, más o menos inmersas, cierta cantidad de proteínas (y glicoproteínas).



Los fosfolípidos son sustancias anfipáticas, compuestas por una “cabeza” polar y una “cola” apolar, que tienden, respectivamente a mantener o a rechazar la interacción con el medio acuoso que las circunda. Dada esta composición especial, estas sustancias tienden, de manera espontánea, a asumir una conformación en la cual la exposición de los grupos apolares al medio hidrofílico se minimice, mientras que la de los extremos polares con dicho medio se favorece tanto como sea posible.

Esto puede lograrse a través de la formación de pequeñas estructuras esféricas conocida como micelas, pero también, como muestra la figura de la página anterior, se puede conseguir por la inducción de una configuración en bicapa fosfolipídica, en la cual los extremos apolares quedan separados del medio acuoso, mientras que las cabezas polares, quedan expuestas “hacia fuera”. El tipo de estructura que se forma tiende a cerrarse por los extremos (“autorreparación”), asumiendo una forma esférica, circunstancia por la cual el medio relacionado con la membrana respectiva queda dividido en dos compartimientos: Un medio interno (o “intracelular”) y un medio externo (“extracelular”).

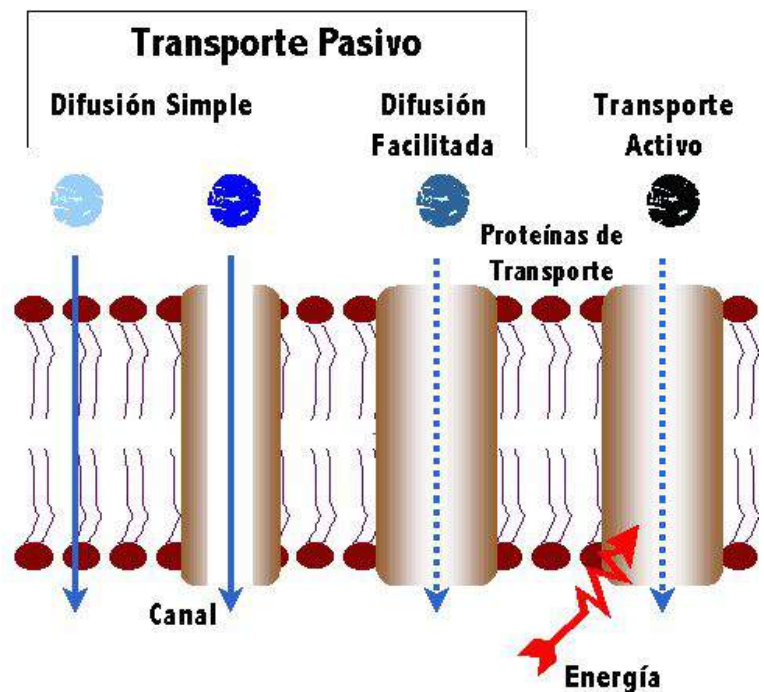
Las proteínas que se encuentran formando parte de la membrana celular son las que le confieren sus propiedades, ya que estas estructuras no forman barreras estáticas, sino que favorecen un intercambio continuo y selectivo de sustancias entre los medios interno y externo, amén de presentar otras funciones. Como se estudiará a continuación, con respecto a este intercambio, las proteínas pueden presentar una función canalicular o de transporte propiamente dicho.

Transporte a través de membranas

El proceso de paso a través de las membranas celulares recibe el nombre genérico de Permeación y puede estar o no mediado por el uso de energía, a través de la ruptura hidrolítica del Trifosfato de Adenosina (ATP). En el primer caso, se habla de procesos de transporte activo, mientras que, en el segundo los procesos se denominan de transporte pasivo (gráfico adjunto). En general, pueden describirse estos procesos:

Transporte Pasivo: llamado así porque el paso de la sustancia implicada se produce sin gasto de energía, a favor de gradientes de concentración. Puede producirse a través de la membrana propiamente dicha o a través de ciertas proteínas que forman poros. Las formas más comunes son:

- ♦ **Difusión Simple**: Este mecanismo depende mucho del tamaño molecular (las moléculas grandes no difunden de esta manera) y puede ocurrir a través de una fase acuosa o una fase lipídica. La



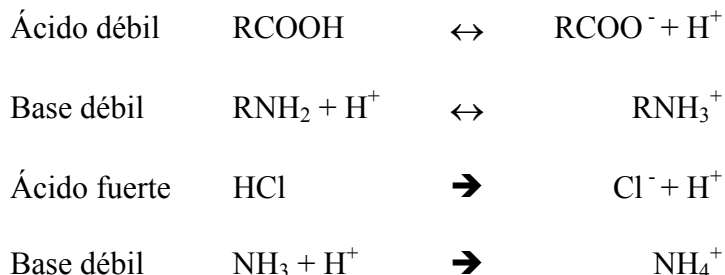
primera ocurre a través de poros acuosos formados por proteínas que atraviesan la membrana (ver gráfico), además de las uniones estrechas de ciertos epitelios. La difusión lipídica ocurre por movimiento simple de sustancias relativamente hidrofóbicas a través de la capa formada por los fosfolípidos; este paso depende del coeficiente de partición lípido: agua, en otras palabras, de la solubilidad relativa de cada sustancia en un medio oleoso con relación a la que presenta en un medio acuoso (mientras mayor es el coeficiente, mayor es la solubilidad en medio oleoso y, por lo tanto, mayor la capacidad de flujo a través de membranas lipídicas). En el caso de ácidos y bases débiles, los cuales pueden asumir formas cargadas (“iones”) o no, son las formas no ionizadas las que tienen mayor capacidad de atravesar las membranas (véase luego). Los procesos de difusión en general se rigen por la Ley de Fick:

$$\text{Flujo} = \frac{(C_M - C_m) \times \text{Área} \times \text{coeficiente de permeabilidad}}{\text{Espesor}}$$

En la cual se pone manifiesto que el flujo a través de una membrana es:

- Directamente proporcional al gradiente de concentración, representado por la diferencia $C_M - C_m$: Concentración Mayor menos Concentración menor → implica que cuando las concentraciones se igualen, el flujo cesa.
- Directamente proporcional al área de intercambio, a mayor superficie, mayor velocidad de flujo
- Directamente proporcional al coeficiente de permeabilidad, que es una forma de resumir las características físicas y químicas de los fármacos relacionadas a su capacidad para atravesar membranas (liposolubilidad, peso molecular).
- Inversamente proporcional al espesor de la membrana por atravesar; mientras mayor sea este, menor es la velocidad de flujo.

Como se dijo anteriormente, en el caso de sustancias con la capacidad de ionizarse, la difusión puede supeditarse radicalmente al pH del medio. Se tiene como representantes principales a los ácidos y a las bases, considerando a los primeros como potenciales donadores de protones y a las segundas como receptores de los mismos. Su ionización puede representarse como sigue:



Puede observarse que ambos procesos son esencialmente similares, convirtiéndose, los ácidos en sus bases conjugadas y las bases en sus ácidos conjugados (“formas iónicas”). Sin embargo, la ionización de sustancias “fuertes” es prácticamente unidireccional, mientras que la de las sustancias “débiles” es ampliamente reversible, propiedad que, como se adelantó ya, depende del pH, según una relación descrita por la ecuación de Henderson - Hasselbach:

$$pH = pKa + \log \frac{B}{A}$$

que también puede escribirse de la siguiente forma:

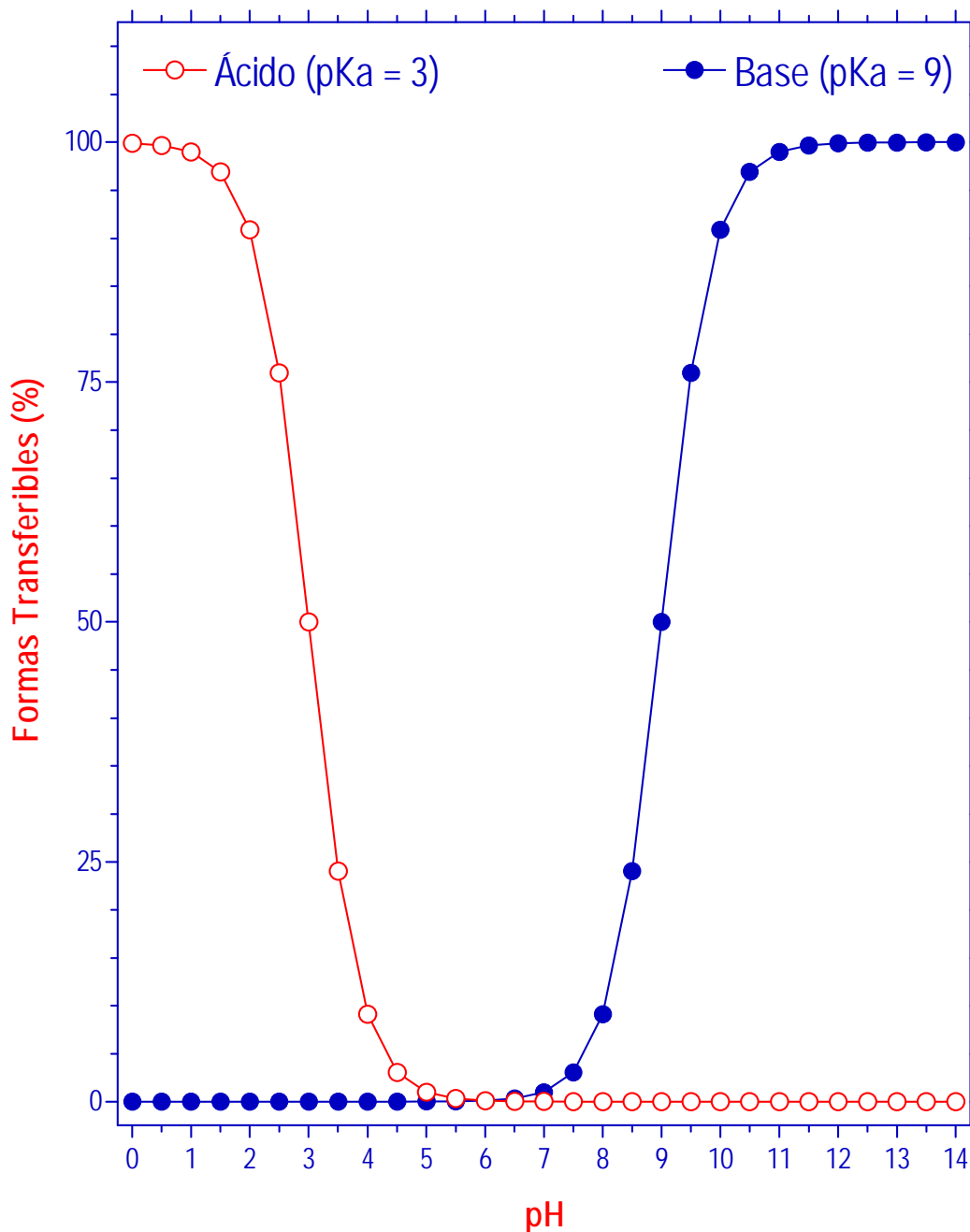
$$\frac{B}{A} = \text{antilog}(pH - pKa)$$

en la que se aprecia que la relación entre las formas ácidas (“A”) y básicas (“B”) de una sustancia ionizable débil depende del pH del medio en el que se encuentre, según las conclusiones siguientes:

- Un ácido débil tiende a retener su(s) protón(es) cuando el medio es rico en ellos, en otras palabras, cuando el medio es ácido.
- Un ácido débil tiende a donar su(s) protón(es) cuando el medio es pobre en ellos, en otras palabras, cuando el medio es básico.
- Una base débil tiende a captar protón(es) cuando el medio es rico en ellos, en otras palabras, cuando el medio es ácido.
- Una base débil tiende a **no** captar protón(es) cuando el medio es pobre en ellos, en otras palabras, cuando el medio es básico.

Así, una sustancia tiende a ionizarse cuando el medio exhibe un pH “contrario” al de su naturaleza (los ácidos se ionizan a pH básico, las bases se ionizan a pH ácido). Esta relación es fundamental, toda vez que al producirse un flujo transmembrana debe considerarse siempre la interacción de dos medios que potencialmente pueden mostrar diferencias de pH, por lo que el grado de ionización de la sustancia implicada puede variar de manera considerable en cada uno de tales medios.

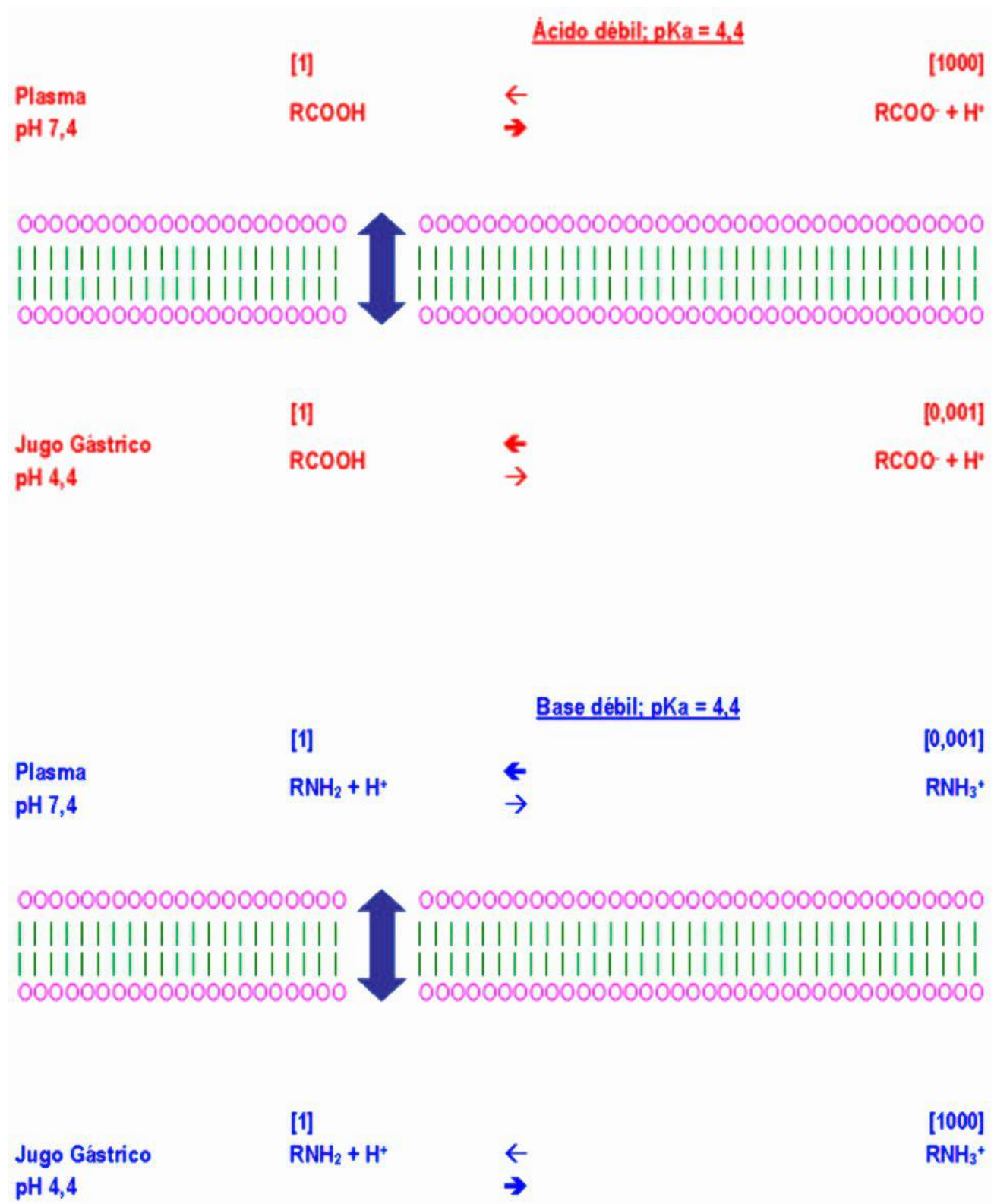
El siguiente gráfico muestra un ejemplo de las formas transferibles (no ionizadas) de una base y un ácido débil según el pH del medio en el que se encuentran.



Obsérvese que, efectivamente, la fracción transferible de una sustancia básica es tanto mayor cuanto mayor el pH, mientras que las formas transferibles de un ácido débil predominan a niveles bajos de pH. Los liposomas son una forma farmacéutica especial, en la que fármacos muy polares pueden administrarse con una cobertura lipídica, lo que permite el paso a las células.

Dado que sólo la forma no ionizada (no cargada) de una sustancia en particular puede difundir *libremente*, entonces la misma tenderá a acumularse en el medio en el cual se concentre mayor cantidad de su forma ionizada (que no tiene “libre tránsito”).

Esto se ejemplifica en el siguiente esquema para dos sustancias (una base y un ácido débil) que difunden entre el medio gástrico (ácido) y el plasma (*relativamente* básico).



Puede observarse que se produce una efectiva acumulación de ácidos en el plasma, mientras que las bases tienden a permanecer en el medio gástrico, por ser en ambos casos, las condiciones en las que cada sustancia respectiva presenta su forma ionizada, que tiene poca capacidad de transferencia.

- ♦ **Difusión Facilitada:** Existen moléculas portadoras especiales para ciertas sustancias que no poseen la suficiente liposolubilidad y/o no son de un peso molecular lo suficientemente pequeño para atravesar la membrana con facilidad, pero que, no obstante, han de ser transportadas. Este tipo de transportador es también dependiente del gradiente de concentración (lo cual explica el hecho de que no se requiera suministro de energía). Dada la presencia de un transportador, este mecanismo puede llegar a ser saturable (por existir un número limitado de sitios) y es además susceptible de sufrir competición por ligandos semejantes. A menos que existan moléculas transportadoras como las descritas en este apartado, las sustancias altamente polares tienden muy poco a pasar de la luz intestinal a la circulación sistémica; en otras palabras, tienden a una menor biodisponibilidad (*ver Farmacocinética II: Absorción*). En la actualidad se ensayan métodos capaces de crear disrupción en las uniones estrechas del epitelio intestinal, lo que podría favorecer el paso paracelular de drogas hidrosolubles que de otra manera tendrían que ser utilizadas por vías parenterales; también se prueban métodos como el uso antes señalado de los liposomas.

Transporte Activo: El transporte activo requiere energía para transportar la molécula de un lado al otro de la membrana, siendo por tal razón el único que puede transportar moléculas contra un gradiente de concentración. El gasto energético de la transferencia está dado por uso de moléculas de ATP.

- ♦ **Transporte Activo (propriadamente dicho):** Se da la contribución de proteínas similares a las descritas para la difusión facilitada, pero el proceso no depende de gradientes de concentración, ya que la energía que lo dirige proviene de la hidrólisis de moléculas de alta energía (ATP). Este proceso también es saturable y puede sufrir competición.
- ♦ **Procesos de Endocitosis:** Es el proceso mediante el cual la sustancia es transportada al interior de la célula a través de la membrana, lo cual implica un transporte más o menos “masivo”, pero con gran gasto de energía. Hay tres tipos básicos de endocitosis:
 - Fagocitosis: En este proceso, la célula crea proyecciones de la membrana y el citosol llamadas pseudópodos que rodean la partícula sólida. Una vez que se ha rodeado la citada partícula, los pseudópodos se fusionan conformando una vesícula que se denomina vesícula

fagocítica o fagosoma. El material sólido dentro de la vesícula es luego ulteriormente digerido por enzimas lisosomales. Los glóbulos blancos constituyen el ejemplo más notable de células que fagocitan sólidos, como microorganismos y otras sustancias extrañas (mecanismo de defensa).

- **Pinocitosis:** En este proceso, la sustancia que ha de ser transportada es una gotita o una vesícula de líquido extracelular, naturalmente con todo su contenido de solutos. En este caso, no se forman pseudópodos, sino que la membrana se repliega creando lo que se conoce como una vesícula pinocítica. Una vez que el contenido de la vesícula ha sido procesado, la membrana de la vesícula vuelve a la superficie de la célula.
- **Endocitosis mediada por receptor:** Similar a la pinocitosis, con la salvedad que la invaginación de la membrana sólo tiene lugar cuando una determinada molécula se une al receptor de en la membrana. Una vez formada la vesícula endocítica está se une a otras vesículas para formar una estructura mayor llamada endosoma. Dentro del endosoma se produce la separación del ligando y del receptor: Los receptores son separados y devueltos a la membrana, mientras que el ligando se fusiona con un lisosoma siendo digerido por las enzimas de este último. El proceso opuesto a la endocitosis se denomina exocitosis.
- ♦ **Procesos de Filtración:** La filtración a favor de hendiduras intercelulares se observa en la pared de los capilares, permitiéndose el pase de fármacos a través de las mismas. Naturalmente, la velocidad de este proceso depende del peso molecular de la droga, del diámetro de los intersticios, de los gradientes de concentración y de las presiones hidrostáticas y osmótica.

BIBLIOGRAFÍA

- Armijo JA. 2003. **Farmacocinética: Absorción, Distribución y Eliminación de los Fármacos.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. *Farmacología Humana*, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 51 - 79.
- Barrett KE. 2003. **Loosening the Ties That Bind. Novel Strategy to Enhance Oral Bioavailability.** *Mol Pharmacol*; 64: 1279 - 82.
- Birkett DJ. 1998. **Pharmacokinetics made easy.** McGraw - Hill. Sidney, Australia.
- Buxton ILO. 2007. **Farmacocinética y Farmacodinámica.** En: Brunton LL; Lazo JS, Parker KL, ed. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11^{ma} Edición. McGraw - Hill. México. pp: 1 - 39.
- Flexner C. 1999. **Pharmacokinetics for Physicians - A Primer.** *Medscape HIV/AIDS* 5(3) (<http://www.medscape.com/Medscape/HIV/journal/1999/v05.n03/mha0507.01.flex/mha0507.01.flex - 01.html>).

- Giacomini FJ, Sugiyama S. 2007. **Transportadores de Membrana y Respuesta a Fármacos**. En: Brunton LL; Lazo JS, Parker KL, ed. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11^{ma} Edición. McGraw - Hill. México. pp: 41 - 70.
- Holford NHG. 2004. **Farmacocinética y Farmacodinámica: Selección Racional de Dosis y Secuencia de Acción del Fármaco**. En: Katzung BG, ed. Farmacología Básica y Clínica. 9^{na} edición. Manual Moderno. México. pp: 45 - 50
- Olson J. 1998. **Clinical Pharmacology made ridiculously simple**. 9^o reimpresión. medMaster. Miami, USA.
- Raisman JS. 1999. **Mecanismos de Transporte**. [<http://www.biologia.edu.ar/>]
- Winters JC. 1993. **Absorción, distribución y terminación de la acción de los fármacos**. En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 40 - 7.

El amor tiene fácil la *entrada* y difícil la *salida*

Lope de Vega

En verdad, os digo que más fácil es a un camello *pasar* por el ojo de una aguja, que aun rico *entrar* en el reino de Dios

Mateo; 19: 23

Nuestro intelecto no obtiene sus leyes de la naturaleza, sino que impone sus leyes sobre la naturaleza

Immanuel Kant

La vida es como una cebolla. La vas pelando capa por capa y de vez en cuando lloras

Carl Sandburg

La Naturaleza y sus leyes se escondían en los oscuro; Dios dijo: ¡Hágase Newton! y todo se iluminó.

Alexander Pope

No duró: El Diablo, gritando “Eh, hágase Einstein” y restauró el statu quo.

J. C. Squire

Farmacocinética II: Absorción

Carmine Pascuzzo - Lima

La absorción puede definirse de una manera sencilla como el paso de una droga desde el sitio de administración al torrente sanguíneo.

ADMINISTRACIÓN:

En la definición del concepto de absorción, se pone de manifiesto una “fase” previa, que corresponde a lo que se conoce como la administración. La administración implica la manera por la cual un fármaco es *introducido* al organismo y puede darse por medio de diferentes vías, que se mencionan a continuación:

ENTERAL: Se usa el tracto gastrointestinal para dar entrada a la droga.

- Oral: Es la más mas utilizada de todas las vías enterales y es la de elección para el tratamiento ambulatorio. El fármaco se ve sometido al proceso digestivo, de manera semejante al que sufren los alimentos. Entre las presentaciones (o formas farmacéuticas) más comunes para administración oral se encuentran los comprimidos, las grageas y las cápsulas. Dado que el fármaco ha de pasar por la circulación portal, existe la posibilidad de que sea parcialmente metabolizado por el hígado antes de llegar a la circulación sistémica, siendo esto lo que se conoce como “*Efecto de Primera Pasada*” o “*Efecto de Primer Paso Hepático*”. Toda vez que algunos alimentos pueden llegar a interferir con la absorción de los fármacos, suele ser conveniente tomar estos solamente con agua, preferentemente fresca para evitar en lo posible la destrucción de las drogas termolábiles; si se desea un efecto relativamente rápido, resulta más conveniente administrar el fármaco con el estómago vacío. En algunos casos, pueden administrarse drogas por vía oral que no son absorbidas, para lograr un efecto limitado a la luz intestinal. En general, las partículas con diámetro de 1,1 mm o menos pasan rápidamente del estómago al intestino delgado, pero las mayores no lo hacen sino hasta que la fase gástrica de la digestión ha terminado.

- **Sublingual**: Se refiere a la colocación de ciertas presentaciones de fármacos bajo la lengua, de tal manera que los mismos atraviesen la rica red venosa de esa zona, pasando a la circulación. Generalmente, se trata de drogas que sean relativamente liposolubles (ver paso a través de membranas).
- **Rectal**: Se refiere a la colocación de ciertas presentaciones de fármacos en el recto, para que las mismas puedan pasar a la circulación por la red venosa hemorroidal. La absorción suele ser errática y alrededor de la mitad pasa a la circulación portal y la otra mitad pasa a la circulación sistémica directamente.

PARENTERAL: Se refiere a todas aquellas vías en las que se evita el paso por el aparato digestivo, con especial referencia a los “inyectables”.

- **Intravenosa**: Vía parenteral por excelencia, dado que existe suficiente cantidad de venas superficiales de buen calibre que son muy accesibles (debido a que hay una red venosa superficial y una profunda, lo que no ocurre con las arterias). Implica la previa disolución del fármaco en un líquido (generalmente agua) o vehículo, junto con el cual se administra directamente en la circulación, por lo que no se produce el proceso de absorción. Hay dos formas básicas de administración, que son la inyectable y la perfusión continua (a través de equipos especiales). El tipo, cantidad y velocidad de la perfusión están determinados por los requerimientos fisiológicos del paciente.
- **Intramuscular**: Aprovechando la amplia vascularización del tejido muscular, puede administrarse en el mismo una droga, la cual pasará a la circulación por los capilares. Esta administración suele retardar un poco la absorción, por lo que se considera la posibilidad de formación de depósitos de las drogas administradas, las cuales se van liberando lentamente a la sangre. No suelen administrarse más de 3 mililitros de volumen por esta vía (de hecho, ya la administración de tal cantidad genera un dolor bastante notable).
- **Subcutánea**: Se explota la existencia de una rica red capilar en el tejido subcutáneo; suele ser más rápida que la intramuscular. El medicamento se inyecta en el tejido conjuntivo laxo situado debajo de la piel. La cantidad usualmente oscila entre 0,5 y 2 mililitros.
- **Epidural - Intratecal**: Vías especiales, de uso más localizado, cuando se quiere evitar el paso por la barrera hematoencefálica para causar un efecto en el SNC (se accede directamente al líquido cefalorraquídeo). Puede usarse para la administración de antimicrobianos, pero lo más común es la administración de anestésicos locales.

- Intradérmica: El medicamento se inyecta en la dermis, inmediatamente debajo de la epidermis. El volumen a administrar tiene que ser sumamente pequeño (hasta 0,1 ml) y la absorción definitiva suele resultar bastante lenta. Tras la inyección debe aparecer una pequeña ampolla o roncha en el sitio de aplicación.
- Otras Vías Intravasculares: Las mismas se pueden considerar como equivalentes a la vía intravenosa desde el punto de vista de la biodisponibilidad, pero poseen las arterias poseen una menor accesibilidad a la punción y una mayor presión dentro de las mismas, que confiere una mayor importancia relativa a la lesión que se origina (y una ligeramente mayor resistencia a la inyección). La administración intraarterial se usa muy poco, casi siempre en relación con patología vascular a ese nivel, como por ejemplo el uso del *alprostadil* en el tratamiento de la enfermedad oclusiva arterial severa. La administración intracardiaca es una forma especial de la intraarterial, usada muy raramente, mientras que la administración intralinfática es solamente teórica.

OTRAS:

- Tópica: El sitio de administración de las drogas es el mismo sitio en el que se pretende lograr su efecto terapéutico. Naturalmente, para que esta administración pueda ser utilizada, el blanco de la droga debe ser relativamente accesible, por lo que dicha administración es particularmente útil en relación con preparados oftálmicos, dermatológicos y del árbol bronquial, aunque pueden utilizarse otros.
- Respiratoria: O inhalatoria. En este caso, se administran las drogas a través del árbol respiratorio, bien sea para obtener un efecto localizado (uso de broncodilatadores para el asma) o para que el fármaco difunda la barrera alveolo - capilar y pase a la circulación (anestésicos generales: Gases o líquidos volátiles).
- Percutánea: Ciertos fármacos pueden atravesar la piel, pero aún en condiciones muy favorables, lo hacen muy lentamente; de esta manera, al administrar fármacos sobre la piel se puede mantener un flujo más o menos continuo de la droga al organismo, si bien la magnitud de dicho flujo puede ser muy variable (como por ejemplo, los parches de nicotina para calmar los síntomas de abstinencia del tabaco).
 - Iontoforética: Es un método relativamente novedoso de administración de medicamentos en el que se utiliza una corriente eléctrica directa o alterna para poder conducir moléculas cargadas a través de las membranas biológicas, especialmente para alcanzar tejidos más profundos a través de la piel. Básicamente, una droga se coloca bajo un electrodo que tenga el mismo tipo de carga

que ella, colocando en otro lugar un electrodo con una carga opuesta. El empleo eficaz de esta administración transdérmica depende crucialmente de las propiedades del fármaco, que ha de ser hidrosoluble, ionizable con una alta densidad de carga y administrable en dosis bajas; aunque los fármacos de bajo peso molecular son los ideales para el uso de esta técnica, la misma puede aplicarse también a ciertas drogas de tamaño importante. Aún se carece de los ensayos clínicos necesarios para la recomendación formalmente de esta técnica, si bien se han realizado diversas pruebas con fármacos como la insulina, la vidarabina, la hialuronidasa, algunos corticoides, ciertos antimicrobianos y la lidocaína. Para el examen de ciertas sustancias presentes en la piel, se puede revertir la corriente eléctrica habitual para lograr lo que se conoce como “*iontoforesis reversa*”, misma que ha sido comprobada por ejemplo para medir los niveles de glucosa subdérmica en pacientes con diabetes.

- Fonoforética: Es también conocida como administración sonoforética, y se basa en el uso del ultrasonido, bien sea de manera continua o por medio de pulsos, para lograr que ciertos medicamentos, especialmente anti - inflamatorios o analgésicos, puedan llegar a atravesar la piel intacta, llegando entonces al tejido subcutáneo (administración transdérmica). Este método se basa aparentemente en la desagregación de los estratos superficiales de la piel, lo que permite que se produzca el paso de sustancias a través de los mismos.

Puede observarse que, a excepción de los casos en los que se utilice una vía intravascular, no siempre llegará toda la droga a la circulación sistémica, antes bien, es común que cierta cantidad de la administrada se pierda → la parte que “no se pierde”, es decir la que sí llega a la circulación sistémica, se conoce como fracción biodisponible (*biodisponibilidad*), que puede alcanzar valores teóricos de 0 (0 %) a 1 (100 %). Por definición, las vías de administración intravasculares permiten siempre una biodisponibilidad igual a 1 (100 %). Algunos autores prefieren limitar el término a la fracción de fármaco que llega a la circulación mayor (luego del paso por los pulmones).

Dado lo expuesto, la fracción biodisponible de una droga puede definirse de un modo más riguroso como la fracción de la dosis administrada de una sustancia que pasa a la circulación sistémica de manera inalterada, sin ser metabolizada o excretada (“*sin ser eliminada*”) antes de que llegue a ejercer su efecto terapéutico. Dado que los preparados farmacéuticos generalmente presentan otras sustancias aparte del fármaco que se desea administrar, algunos autores restringen explícitamente la definición a la “*forma o principio activo del fármaco*”. Con la lógica excepción de las vías intravasculares, para llegar a la circulación sistémica desde el sitio de administración, la droga debe atravesar múltiples barreras, que están compuestas básicamente por las membranas biológicas.

En general, el uso de las vías parenterales hace que el tratamiento sea más costoso, agregándose las desventajas de que es más doloroso y menos seguro (después de todo, se da origen a una lesión, aunque la misma pueda ser pequeña); sin embargo, las vías parenterales suelen permitir un control mucho mejor de la dosificación.

Debe señalarse que la biodisponibilidad de una droga está altamente influenciada por la forma farmacéutica de la misma, por lo que no se debe dar por descontado que dos preparados diferentes de un mismo fármaco sean idénticos a este respecto. Cuando la biodisponibilidad sí es igual se dice que ambos preparados son *bioequivalentes*, aunque esta afirmación requiere también de que se cumplan otras condiciones (ver Farmacocinética VI: Farmacocinética Clínica).

En el siguiente esquema se comparan las principales vías de administración:

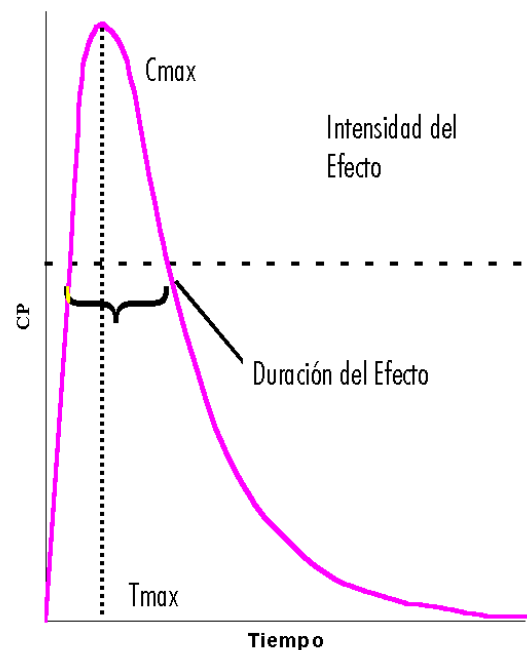
Vía	Absorción	BD *	Características
Intravenosa (IV)	Se evita → Efectos casi inmediatos.	100%	<u>Muy rápida</u> : Útil en emergencias. Permite administrar gran volumen líquido y titular dosis. Mayor riesgo de efectos adversos. Dolorosa. Poco adecuada para administrar soluciones oleosas
Subcutánea (SC)	Muy rápida de soluciones acuosas. Lenta y sostenida con preparaciones de depósito.	≤ 100 %	Muy conveniente para preparaciones de depósito. No pueden administrarse grandes volúmenes de líquido. Posible dolor o necrosis por irritación
Intramuscular (IM)	Rápida de soluciones acuosas. Lenta y sostenida con preparaciones de depósito	≤ 100 %	Permite administrar volúmenes moderados, así como sustancias oleosas. Dolorosa.
Oral (VO)	Variable, depende del estado funcional del tracto gastrointestinal, el pH, la ingestión de alimentos, etc.	< 100%	Segura, económica. Requiere que el paciente esté consciente. La absorción puede ser muy variable

BD: Biodisponibilidad.

ABSORCIÓN

Como ya se ha indicado, la absorción implica el paso de una droga desde el sitio de su administración hasta el torrente sanguíneo. Este proceso está implícito en prácticamente cualquier uso de medicamentos, con las excepciones ya mencionadas de las vías intravasculares y del uso de ciertos preparados de los que se espera obtener un efecto local, en el mismo sitio de su administración (“preparados tópicos”).

En cuanto a la absorción, cabe destacar dos parámetros de importancia, que se refieren a la velocidad (ver gráfico) y al grado de absorción (en parte relacionado con la *biodisponibilidad*, ver antes). La primera es un paso limitante del *inicio* del efecto terapéutico, mientras que el segundo se relaciona con la *magnitud* de dicho efecto, ya que, en la gran mayoría de los casos, hay una correlación directa entre la cantidad de droga que llega a la sangre y la cantidad que llega al sitio de acción, habiendo, por ende, concordancia con el efecto a lograr (relación dosis - efecto).



Los determinantes de la absorción son los que ya han sido descritos para cualquier paso de sustancias a través de membranas biológicas. Sin embargo, a manera de resumen, se presentan a continuación:

a) Sitio de Absorción

- *Superficie*: En general, como está descrito por la Ley de Fick, la absorción será tanto mayor cuanto mayor sea el área implicada en el proceso de intercambio: por eso, luego de la administración oral, la mayor fracción de la absorción se da a nivel del intestino delgado, el cual, gracias a la peculiar disposición de su mucosa, presenta una superficie luminal sumamente grande.
- *Flujo sanguíneo*: Ya que una gran vascularización permite el paso más rápido a la circulación, en especial en los casos en los que los vasos implicados presenten una gran permeabilidad

b) Droga:

- *Solubilidad*: Aparte de la propia del fármaco como tal, debe señalarse la influencia de la preparación farmacológica (“forma farmacéutica”); misma que puede implicar cambios

importantes en la absorción por permitir, entre otras cosas, grados diversos de solubilidad y de dispersión de los fármacos.

➤ *Concentración*: Aspecto ya mencionado antes en relación con la transferencia a través de membranas, que es descrita por la Ley de Fick → Un mayor gradiente de concentración favorecerá los procesos de transferencia.

c) Ruta de administración: Descritas anteriormente, aunque cabe destacar entre ellas lo correspondiente a la velocidad del vaciamiento gástrico y al flujo portal en la administración oral.

d) Transferencia de sustancias a través de membranas: Mediada por procesos ya conocidos:

➤ *Difusión*

➤ *Transporte Activo*

➤ *Factores Físico - químicos*

Estos determinantes de la absorción lo son también de la *Biodisponibilidad* de una droga. Sin embargo, la biodisponibilidad también depende de otro factor importante, como lo es la posibilidad de que el fármaco se elimine y/o destruya antes de llegar a la circulación sistémica (*Eliminación Presistémica*). Esto se debe a que tras la administración oral de un fármaco, parte del mismo puede eliminarse por las heces sin ser absorbido (por ejemplo si es quelado por otras sustancias intraluminales), puede ser degradado (pH gástrico, metabolismo de los enterocitos, enzimas digestivas, bacterias intestinales). Luego de que el fármaco es tomado de la luz del tracto gastrointestinal, el mismo puede metabolizarse en el epitelio intestinal, en el hígado (*Primer Paso*) o a nivel pulmonar.

Absorción y Efecto Farmacológico

La absorción representa un proceso positivo, que aumenta la concentración plasmática de la droga, en contraposición a mecanismos de metabolismo, excreción y, en algunos casos, de distribución. Como puede verse en el gráfico anexo, esto conlleva a que siempre se presente una suma algebraica entre procesos positivos y negativos, llevando a la consecución de una curva que posee una rama ascendente, que representa el período de tiempo en el cual los procesos positivos sobrepasan a los negativos; esta “fase” termina al alcanzar un máximo que se denomina justamente **Concentración Plasmática Máxima** ($C_{p_{max}}$ o CP_0), momento a partir del cual comienza la rama descendente de la curva. A este respecto, es de notar que, como se ha mencionado anteriormente, en general (aunque no siempre) hay una buena correlación entre los niveles que un fármaco alcanza en la sangre y los que se logran en el sitio específico de acción; por esta razón, es bastante común que el momento en el que se alcanza la

concentra la CP_0 coincide con el máximo efecto del fármaco. Por otra parte, no todos los niveles plasmáticos de una droga son necesariamente suficientes para promover la aparición de una respuesta, necesiándose un mínimo de concentración para que tal cosa ocurra; esta concentración mínima requerida para la producción de un efecto significativo se conoce como **Concentración Umbral**; el rango de efecto que media entre el primero mostrado (al alcanzar el umbral) y el máximo posible determina la **Intensidad del Efecto**. La **Duración del Efecto** farmacológico se obtiene por la determinación del tiempo que media entre el momento que se rebasa la concentración umbral al subir la concentración plasmática y el momento en el que, tras haber alcanzado ya el máximo, la concentración de la droga en plasma disminuye por debajo del umbral gracias a procesos secundarios de distribución o a procesos de eliminación (ver capítulos correspondientes). Entre los determinantes de la concentración plasmática, hay factores fisiológicos (causas genéticas, edad, sexo, embarazo, dieta, etc.), hábitos (sobre todo el alcohólico y el tabáquico), factores patológicos (enfermedad hepática, renal, cardíaca, etc.) y factores iatrogénicos (dependiente de la administración de fármacos en condiciones en las que las concentraciones plasmáticas no sean del todo predecibles).

Estos aspectos generales de correlación del efecto con la concentración plasmática de la droga son aplicables a un gran número de drogas, pero existen notables excepciones, como lo es el caso de los fármacos que producen metabolitos activos, aquellos que causan un efecto irreversible, o aquellos que “desaparecen” del plasma, pero siguen concentrados en el sitio de acción (como sucede por ejemplo con las drogas esteroideas).

FORMAS FARMACÉUTICAS

A continuación se presenta la descripción resumida de algunas formas farmacéuticas importantes; sin embargo, antes de esto, debe aclararse que muy pocos medicamentos se administran en su forma pura, sino que son acompañados de sustancias que se denominan *excipientes*; en general, cualquier componente, distinto del principio o principios activos, presente en un medicamento o utilizado en su fabricación se considera como un excipiente.

La función de un excipiente es servir como soporte (vehículo o base) o como componente del soporte del principio o principios activos contribuyendo así a propiedades tales como estabilidad, perfil biofarmacéutico, aspecto y aceptación por el paciente, y para facilitar su fabricación. Frecuentemente, en una forma farmacéutica se utiliza más de un excipiente.

Las siguientes son formas farmacéuticas comunes:

Enterales

Vía Oral

Formas farmacéuticas líquidas: Mezclas de variable homogeneidad de solutos (líquidos o sólidos) en solventes (líquidos). Son disoluciones, emulsiones o suspensiones que pueden contener uno o más principios activos en un vehículo adecuado. Entre estas formas destacan los jarabes, que son preparaciones acuosas caracterizadas por una consistencia viscosa y un sabor dulce, ya que contienen sacarosa u otros carbohidratos a una concentración importante. Entre las formas no - acuosas se encuentran los elixires (vehículo hidro - alcohólico) y las emulsiones (suspensiones de moléculas lipofílicas).

Formas farmacéuticas sólidas:

- Tabletas o Comprimidos: Aglomeración de fármacos en fase sólida, mezclados con sustancias determinadas que son denominadas excipientes. Algunos comprimidos se ingieren enteros, otros se mastican y otros se disuelven o dispersan en agua antes de administrarlos. La tableta recibe el nombre especial de gragea si está recubierta (por ejemplo, con resinas naturales o sintéticas, gomas, gelatina, azúcares, etc.). Si el recubrimiento de una gragea es resistente a la acción del jugo gástrico, se permite la disolución de la misma solamente en el intestino, por lo que las formulaciones se conocerán como “preparados con recubrimiento entérico”.
- Cápsulas: Preparados en los cuales el medicamento (en forma sólida o líquida) se presenta recubierto por una envoltura cilíndrica o esférica, dura o blanda. Aunque la cubierta es elaborada generalmente a base de gelatina, esta puede contener aditivos, como el glicerol o el sorbitol, que permiten el cambio de consistencia. Al igual que sucede con las tabletas o comprimidos, también puede haber cápsulas gastrorresistentes.

Las formas farmacéuticas para administración sublingual son muy semejantes a las descritas para la vía oral.

Vía Rectal

- Supositorios: El fármaco se incorpora a una base grasa que permite liberar la sustancia activa.

Parenterales

Inyectables: Preparados líquidos estériles para administración parenteral, envasados herméticamente hasta su uso. Son soluciones de drogas en agua destilada o, dependiendo de las características químicas del fármaco, en ciertos líquidos oleosos. Pueden administrarse directamente en la circulación o en

algún tejido ricamente vascularizado. Las tres vías principales para administración de preparaciones inyectables son la intravenosa, la subcutánea y la intramuscular.

Preparados de acción sostenida: Son preparaciones que permiten una liberación lenta y continua de muy pequeñas cantidades de fármaco desde el sitio de administración. Entre estos preparados podrían incluirse los pellets, que son pequeños comprimidos estériles de forma y tamaño adecuados que se implantan debajo de la piel y garantizan la liberación del principio activo por un tiempo prolongado; entre sus usos está la administración de anticonceptivos, que pueden mantener su acción hasta por varios años.

Otras

Polvos de administración cutánea: Son formas constituidas por partículas sólidas, libres, secas y más o menos finas, generalmente utilizados para su aplicación en heridas abiertas, o en la piel dañada.

Parches transdérmicos: Son formas farmacéuticas flexibles de tamaños variable, conteniendo el principio activo. Se aplican sobre la piel *intacta* para liberar y difundir el principio hacia la circulación general después de atravesar la barrera cutánea.

Aerosoles: Las preparaciones farmacéuticas en envase a presión son preparaciones que se presentan en envases especiales bajo la presión de un gas (o puede que de un líquido volátil). Son destinadas a la aplicación local sobre la piel, sobre las mucosas de diversas cavidades del cuerpo y, muy fundamentalmente para su administración inhalatoria.

Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada

Como ya se ha implicado antes al hablar de las tabletas y las cápsulas, se trata de formas farmacéuticas de liberación que son modificadas para garantizar una liberación más lenta de la(s) sustancia(s) activa(s) que la de una forma farmacéutica de liberación convencional administrada utilizando la misma vía.

Esta liberación se consigue por medio de una formulación particular y un método de fabricación especial.

Especialidades Farmacéuticas Complejas

Con este término se hace referencia a todos aquellos preparados farmacéuticos que requieran para su correcta administración una preparación extemporánea y/o una técnica de administración que pueda no serle familiar al paciente. Estas especialidades comprenden aproximadamente un 13 % de los medicamentos que son comercializados.

BIBLIOGRAFÍA

- Alegre JC, Parafioriti E, Rothlin RP. 2004. **Farmacología I. Guía de T. P. 1 y 2. Farmacocinética I Farmacocinética II.** Argentina.
- Armijo JA. 2003. **Farmacocinética: Absorción, Distribución y Eliminación de los Fármacos.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 51 - 79.
- Barclay L. 2007. **Physical Therapy Modalities Helpful for the Family Clinician to Know.** Am Fam Physician; 76: 1661 - 1666.
- Behar - Cohen F, El Aouni A, Le Rouic JF, Parel JM, Renard G, Chauvaud D. 2001. **Iontophorèse : revue de littérature et perspectives.** J Fr Ophtalmol. 2001; 24(3): 319 - 27.
- Birkett DJ. 1998. **Pharmacokinetics made easy.** McGraw - Hill. Sidney, Australia.
- Buxton ILO. 2007. **Farmacocinética y Farmacodinámica.** En: Brunton LL; Lazo JS, Parker KL, ed. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11^{ma} Edición. McGraw - Hill. México. pp: 1 - 39.
- Caicedo EG. 2004. **Administración de medicamentos parenterales.** En: FEPAFEM, Guías para el Manejo de Urgencias. Bogotá. pp: 1484 - 96 [<http://www.fepafem.org.ve/guiaurgencias.php>].
- Chereson R. **Bioavailability, Bioequivalence, and Drug Selection.** 1996 - 2000. En: Makoid MC, Vuchetich PJ, Banakar UV, eds. Basic Pharmacokinetics. The Virtual University. Nebraska, USA.
- Flexner C. 1999. **Pharmacokinetics for Physicians - A Primer.** Medscape HIV/AIDS 5(3) [<http://www.medscape.com/Medscape/HIV/journal/1999/v05.n03/mha0507.01.flex/mha0507.01.fl ex - 01.html>].
- García de Bicuña Landa. 2004. **Las Especialidades Farmacéuticas Complejas: Puede que para ti sea obvio, pero ¿es obvio para el paciente?** SEMERGEN, 30(10): 485 - 6.
- Holford NHG. 2004. **Farmacocinética y Farmacodinámica: Selección Racional de Dosis y Secuencia de Acción del Fármaco.** En: Katzung BG, ed. Farmacología Básica y Clínica. 9^{na} edición. Manual Moderno. México. pp: 45 - 50
- Kwan 1997. Oral Bioavailability and First - Pass Effects. Drug Metab Dispos; 25(12): 1329 - 336
- Kostyniak P. 1993. **Farmacocinética.** En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 75 - 87.
- Masson P. 2002. **Food and Medicines.** Pharm J; 269: 571 - 3.
- Olson J. 1998. **Clinical Pharmacology made ridiculously simple.** 9^o reimpression. medMaster. Miami, USA.
- Paliwal S, Menon GK, Mitragotri S. 2006. **Low - frequency sonophoresis: Ultrastructural basis for stratum corneum permeability assessed using quantum dots.** J Invest Dermatol; 126(5): 1095 - 101.
- Rai R, Srinivas CR. 2005. **Iontophoresis in dermatology.** Indian J Dermatol Venereol Leprol; 71(4): 236 - 41.
- Ruiz - Martínez MA. 2002. **Formas Farmacéuticas RFE.** [<http://www.ugr.es/~adolfina/>]
- Santojanni P, Nino M, Calabro G. 2004. **Intradermal drug delivery by low - frequency sonophoresis (25 kHz).** Dermatol Online J; 10(2): 24.
- Valsecia M. 2003. **Administración de Fármacos por Iontoforesis.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Verges E. 1999. **Formas Farmacéuticas.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 175 - 6. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Winters JC. 1993. **Absorción, distribución y terminación de la acción de los fármacos.** En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 21 - 6.
-

Winters JC. 1993. **Vías de Administración**. En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 48 - 52.

- ¿Tiene usted a mano las píldoras en cuestión?.. Y ahora, doctor - prosiguió volviéndose hacia mí - ¿Quiere decirme si se trata de píldoras corrientes? No lo eran, desde luego. Eran de un color gris perla, casi transparentes a contraluz. Hice este comentario: - Por lo livianas y transparentes que son, yo calculo que han de ser solubles en agua... - Voy a proceder a dividir en dos una de estas píldoras... Una mitad la volvemos a meter en la cajita para futuras demostraciones. Echaré la otra mitad dentro de este vaso de vino, que tiene en el fondo una cucharadita de agua. Ya ven como tenía razón nuestro amigo el doctor, y lo fácilmente que se disuelve

Arthur Conan Doyle (Estudio en Escarlata)

El cambio no es sólo parte esencial de la vida; es la vida

Alvin Toffler

Al lado de la dificultad, está la felicidad

Mahoma

En una ocasión, le preguntaron a un reconocido sabio:

Maestro, ¿Qué es un venezolano?

Su respuesta fue la siguiente:

¡Ah, los venezolanos!... ¡Qué difícil pregunta! Los venezolanos están entre ustedes pero no son de ustedes. Los venezolanos beben en la misma copa la alegría y la amargura. Hacen música de su llanto y se ríen de la música. Los venezolanos toman en serio los chistes y hacen chistes de lo serio. No creen en nadie y creen en todo. ¡No se les ocurra discutir con ellos jamás! Los venezolanos nacen con sabiduría. No necesitan leer, ¡todo lo saben! No necesitan viajar, ¡todo lo han visto! Los venezolanos son algo así como el pueblo escogido, por ellos mismos. Los venezolanos se caracterizan individualmente por su simpatía e inteligencia; y en grupos, por su gritería y apasionamiento. Cada uno de ellos lleva en sí la chispa de genios y los genios no se llevan bien entre sí, de ahí que reunir a los venezolanos es fácil, pero unirlos es casi imposible. No se les hable de lógica, pues eso implica razonamiento y medida y los venezolanos son hiperbólicos y exagerados. Por ejemplo, si te invitan a un restaurante a comer, no te invitarán al mejor restaurante del pueblo, sino al mejor restaurante del mundo. Cuando discuten, no dicen: ¡No estoy de acuerdo contigo! sino ¡Estás completamente equivocado! Tienen tendencias antropofágicas; así entonces: ¡Te la comiste! es una expresión de admiración y “Comerse un cable” es hablar de una situación crítica. El venezolano ama tanto las contradicciones que llama monstruos a las mujeres hermosas y bárbaros a los eruditos. Si te aqueja alguna situación de salud te advierten: ¡Mano, debiste hablar conmigo para llevarte donde un pana mío médico que es un tiro al piso! Los venezolanos ofrecen soluciones antes de saber el problema. Para ellos nunca hay problema. No entienden por qué los demás no le entienden cuando sus ideas son tan sencillas y no acaban de entender por qué la gente no quiere aprender a hablar español como ellos. ¡Ah, los venezolanos...! No podemos vivir mucho con ellos, pero ¡es imposible vivir sin ellos!

José Méndez Farrera

Farmacocinética III: Distribución

Carmine Pascuzzo - Lima

La distribución de los fármacos puede definirse, entre otras formas, como la llegada y disposición de un fármaco en los diferentes tejidos del organismo. Es un proceso muy importante, toda vez que, según su naturaleza, cada tejido puede “recibir” cantidades diferentes del fármaco, el cual, además, pasará allí tiempos variables.

COMPARTIMIENTOS DEL ORGANISMO:

Antes de estudiar el proceso de distribución, conviene recordar que la composición del organismo no es uniforme, es decir, que no presenta homogeneidad. Desde el punto de vista de la distribución de los fármacos, esto se ve representado primariamente por las diferencias de flujo sanguíneo de la economía, las cuales generan, a su vez, diferencias de posibilidad de acceso de una droga a cada uno de los distintos tipos de tejido.

Tomando en consideración que cada uno de los órganos y tejidos del organismo presentan diferencias de flujo sanguíneo, puede asumirse que cada uno de los mismos representa un Compartimiento, lo cual genera dificultades casi insalvables para el estudio de este proceso (modelo multicompartmental, ver “Modelos de Distribución”). Cada compartimiento se entiende como un espacio orgánico dentro del cual la concentración del fármaco es homogénea o uniforme; naturalmente, la existencia de cada compartimiento es más teórica que real.

Por lo anteriormente dicho, se prefiere, desde un punto de vista práctico, considerar sólo dos tipos de flujo sanguíneo: “alto” y “bajo” → así, se reconocen dos Compartimientos principales (modelo bicompartimental, ver “Modelos de Distribución”):

Compartimiento Central:

Se encuentra constituido por tejidos altamente irrigados, mismos que, en consecuencia, deben recibir de manera muy rápida el aporte de una droga que pueda estar presente en la sangre. Los elementos o tejidos que pueden considerarse como parte integral de este compartimiento son los siguientes: El

plasma, los pulmones, el corazón, las glándulas endocrinas, el hígado, el Sistema Nervioso Central en general y el riñón.

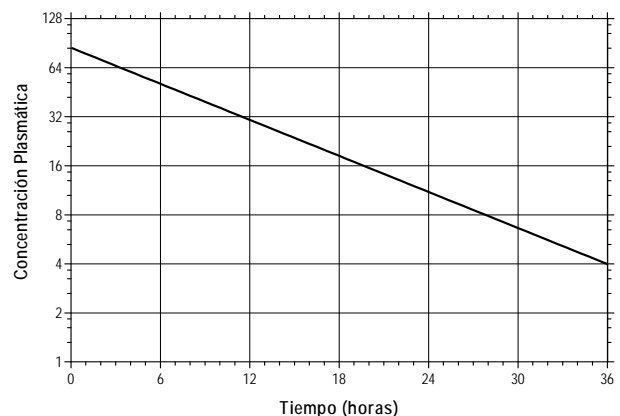
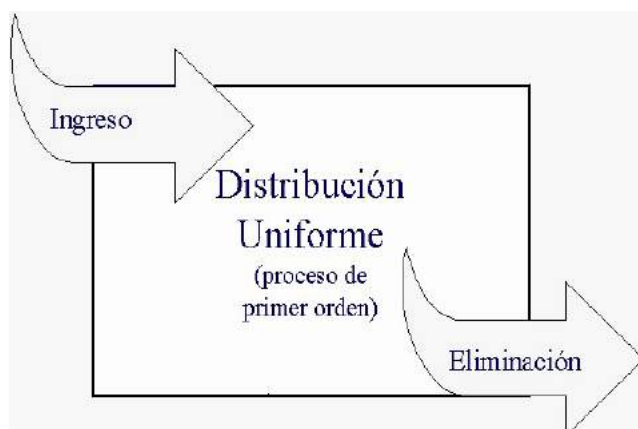
Compartimiento Periférico:

Está constituido por tejidos menos irrigados, los cuales, pese a recibir tardíamente el fármaco desde la circulación sistémica, pueden tender a acumularlo, dependiendo de su “afinidad” por el mismo. Entre estos tejidos se encuentran la piel, el tejido adiposo, el tejido muscular, la médula ósea y ciertos depósitos tisulares.

MODELOS DE DISTRIBUCIÓN

Como se indicó, el organismo está ampliamente compartimentalizado, lo cual es una característica congruente con su división funcional altamente especializada. A este respecto, puede considerarse la existencia de tres modelos fundamentales respecto a la división del organismo por Compartimientos:

Monocompartamental: En el cual se considera homogéneo a todo el organismo; es este un modelo sumamente sencillo, por lo cual no concuerda con muchos de los aspectos de la farmacocinética habitual de las drogas, con excepción de algunos casos seleccionados, como por ejemplo aquellos en los que la droga se distribuye solamente en un Compartimiento (como podría ser el plasma). Este modelo implica que los eventos por medio de los cuales puede cambiar la concentración plasmática son dependientes primariamente de los procesos de eliminación (metabolismo/excreción, ver gráfico), lo que conlleva a que estos cambios de concentración aparezcan como si fuesen monofásicos (ver gráfico).

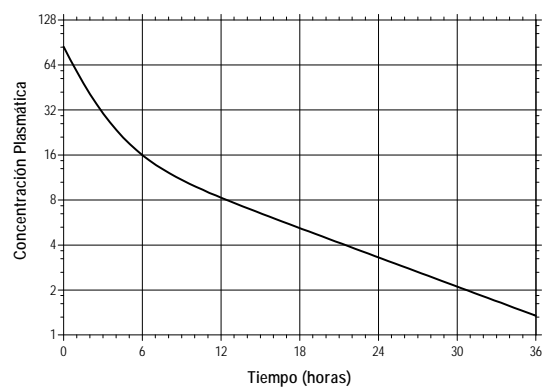
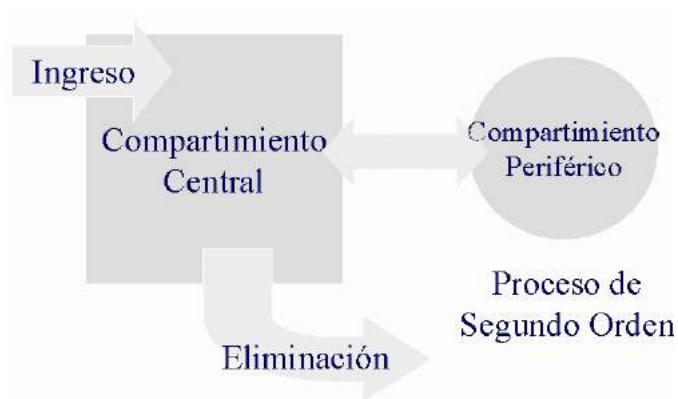


La aplicación del modelo monocompartamental es la base fundamental para la derivación de un parámetro cuantitativo muy importante acerca de la distribución, que se denomina **Volumen Aparente**

de Distribución y permite establecer ciertas inferencias acerca de los volúmenes del organismo que son efectivamente ocupados por el fármaco.

Multicompartamental: En este modelo, cada tejido es considerado un compartimiento diferente, lo cual es un aspecto que se relaciona con las diferencias anatomo - funcionales de cada uno. Se puede decir que representa la “verdadera” compartimentalización del organismo, llegando a ser, no obstante, demasiado complejo como para permitir un estudio matemático detallado.

Bicompartamental: Que sin ser excesivamente complicado no peca de simplista como el primero de los mencionados. Este último modelo implica la existencia de dos Compartimientos, ya reseñados anteriormente (central y periférico). En este modelo se considera que los procesos por los cuales cambia la concentración plasmática dependen tanto de la eliminación, como del paso de la droga a tejidos de baja irrigación, lo que conlleva a que estos cambios de concentración sean bifásicos, como lo muestra la figura.



Factores que afectan la Distribución

Son múltiples los factores que la determinan, pero pueden resumirse en los tres siguientes: Volúmenes Físicos del organismo, la Tasa de Extracción y la Unión a Proteínas Plasmáticas y/o Tisulares.

VOLÚMENES FÍSICOS DEL ORGANISMO

Este aspecto implica el considerar a cada espacio volumétrico del organismo como un “solvente” para los fármacos que representan los respectivos solutos. En este caso, la fracción del cuerpo que represente cada uno de estos espacios tenderá a ser un factor importante en el hecho de que el fármaco se encuentre más o menos dispersado. Al considerar este factor, además, ha de recordarse que no todos los espacios de volumen del organismo tienen la misma relación con la circulación, por lo que el paso de la droga a cada uno de ellos puede ser muy diferente.

Esta explicación puede correlacionarse con el modelo multicompartamental ya citado, reconociéndose los siguientes “Compartimientos”, con ejemplos de los tipos de fármaco que a cada uno accede (relación más detallada en el apéndice):

Compartimiento y Volumen (%)	Ejemplos
Líquido corporal total (60%)	Moléculas Hidrosolubles pequeñas
Líquido extracelular (20%)	Moléculas hidrosolubles grandes
Sangre (8%)	Moléculas grandes de alta UPP (ver luego)
Plasma (4%)	Ídem
Grasa (20 - 35%)	Moléculas Liposolubles
Hueso (7%)	Ciertos Iones

Estos datos implican que la distribución de gran parte de los solutos hidrofílicos se limita al espacio extracelular, por la impermeabilidad de la membrana celular. La farmacocinética de estos compuestos dependería sobre todo del volumen de distribución y la cinética de intercambio del espacio intersticial.

TASA DE EXTRACCIÓN

Se refiere a la proporción del fármaco que es retirado de la circulación por cada órgano, una vez que el flujo sanguíneo lo haya hecho pasar a través de dicho órgano. Depende de muy diversos factores, todos relacionados con la transferencia de drogas:

1. Depende de las Características Físicas y Químicas del Fármaco:
 - Liposolubilidad
 - Tamaño molecular
 - pKa de drogas ionizables
2. Depende de la tasa de perfusión tisular, como medida del “acceso” del fármaco a cada tejido.
 - Redistribución: Este término se refiere a la remoción de la droga del tejido al cual se había distribuido primariamente (más irrigado), para pasar a otros de menor irrigación pero mayor

afinidad. Estrictamente hablando, esto no representa una forma “especial” de distribución, como no sea en el sentido de que el equilibrio final tarda mucho más en alcanzarse; sin embargo, desde el punto de vista clínico, se observan dos períodos diferentes:

- Uno inicial en el que el efecto no se correlaciona con las concentraciones plasmáticas de la droga, pudiendo ser máximo (si el tejido blanco es altamente perfundido) o mínimo (si el tejido blanco es poco perfundido, es decir, que no pertenece al compartimiento central).
- Uno secundario, en el cual la distribución ya se ha realizado completamente, es decir, que se ha logrado el equilibrio. En este período, la respuesta farmacológica tiene generalmente una buena correlación con las concentraciones plasmáticas.

3. Depende del Gradiente de Concentración

4. Depende de la superficie de intercambio

5. Depende de la tasa de permeabilidad de lechos vasculares

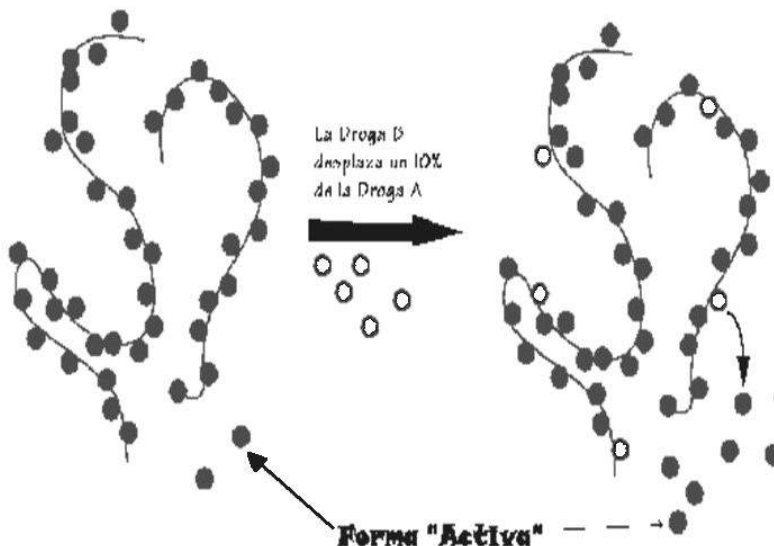
6. Depende de la presencia de Barreras: Las “barreras” en el organismo generalmente denotan mecanismos, usualmente vasculares, por medio de los cuales ciertos tejidos permiten solo el paso selectivo de ciertas moléculas. Entre estas barreras se encuentran la hematoencefálica, la placentaria, la hematoocular, la hematotesticular y la barrera plasma - líquido sinovial

UNIÓN A PROTEÍNAS

Las proteínas en general (y las plasmáticas en particular: albúmina, glucoproteínas, lipoproteínas) exhiben grupos funcionales potencialmente capaces de interactuar con sustancias presentes en ese medio, incluyendo fármacos administrados. Esta interacción tiene ciertas características en común con la que se produce entre un ligando y un receptor, en el sentido de que se sigue la Ley de Acción de Masas, tiene una capacidad finita (→ puede producirse saturación de la unión) y entraña la posibilidad que se presenten fenómenos de competición. La diferencia básica con el modelo de unión ligando - receptor está dada por el hecho de que unión de fármacos a proteínas suele ser de poca especificidad y, por ende, de baja afinidad.

Esta unión determina un factor importante de la distribución, toda vez que la fracción unida de la droga, por no tener capacidad de ser transferida, **no** forma parte del equilibrio vascular - tisular (“reservorio”), **no** se metaboliza, **no** es excretada y **no** induce el efecto farmacológico (a menos que el mismo esté determinado por la unión mencionada).

Dado lo anterior, y en conjunción con la posibilidad de competición, debe considerarse, que ciertos fármacos pueden desplazar a otros de su unión a proteínas plasmáticas, aumentando, por ende, la fracción libre del desplazado, lo que conlleva a mayor efecto farmacológico. Esto se muestra en el siguiente esquema:



Aunque la unión a proteínas tisulares también es determinante de la distribución de fármacos, la influencia de la unión a las proteínas plasmáticas (UPP) es mucho más importante, ya que la unión a proteínas tisulares es relativamente reducida. Esto se debe, entre otras cosas, al hecho de que la concentración plasmática de proteínas es notablemente mayor que la intersticial de los tejidos (y además, por el medio en el que existen, tienen mayor capacidad de establecer interacciones), cuyas proteínas, además, tienen muy poca movilidad y menor capacidad de ligar sustancias, propiedad esta última que es particularmente notable en el caso de la albúmina, proteína predominante en el plasma en condiciones normales y a la que se unen principalmente los fármacos ácidos (aunque también algunos básicos), mientras que a las glicoproteínas ácidas se unen aquellos alcalinos:

Drogas Ácidas (Albúmina)			Drogas Básicas (Albúmina - α_1 glicoproteína ácida)		
Aspirina	Fenitoína	Tolbutamida	Clordiazepóxido	Lidocaína	Amitriptilina
Furosemida	Penicilina	Warfarina	Diazepam	Quinina	

Como la estructura de la albúmina desde el punto de vista de la unión de fármacos es bastante compleja, se pueden definir en ella dos puntos o *locus* de unión principales:

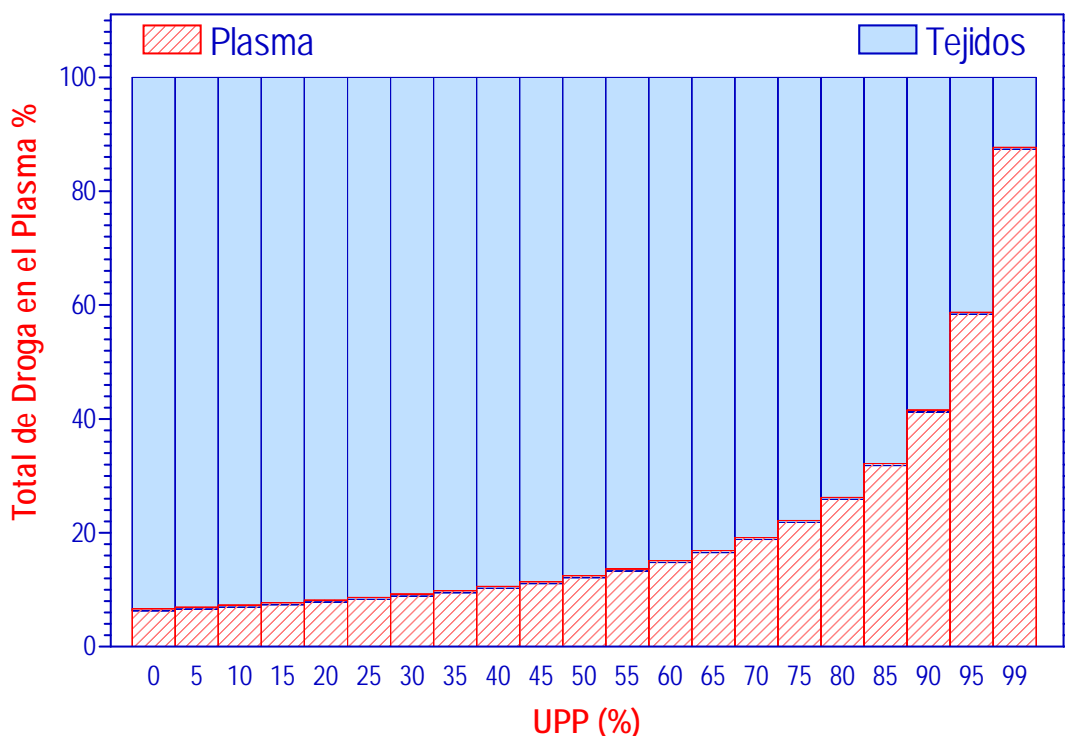
PUNTO I (“de la Warfarina”)

PUNTO II (“del Diazepam”)

Furosemida	Ácido Nalidíxico	Tolbutamida	Benzodiacepinas	Cloxacilina	Tolbutamida
Clorotiacida	Ácido Salicílico	Indometacina	Ibuprofeno	Ácido Salicílico	Indometacina

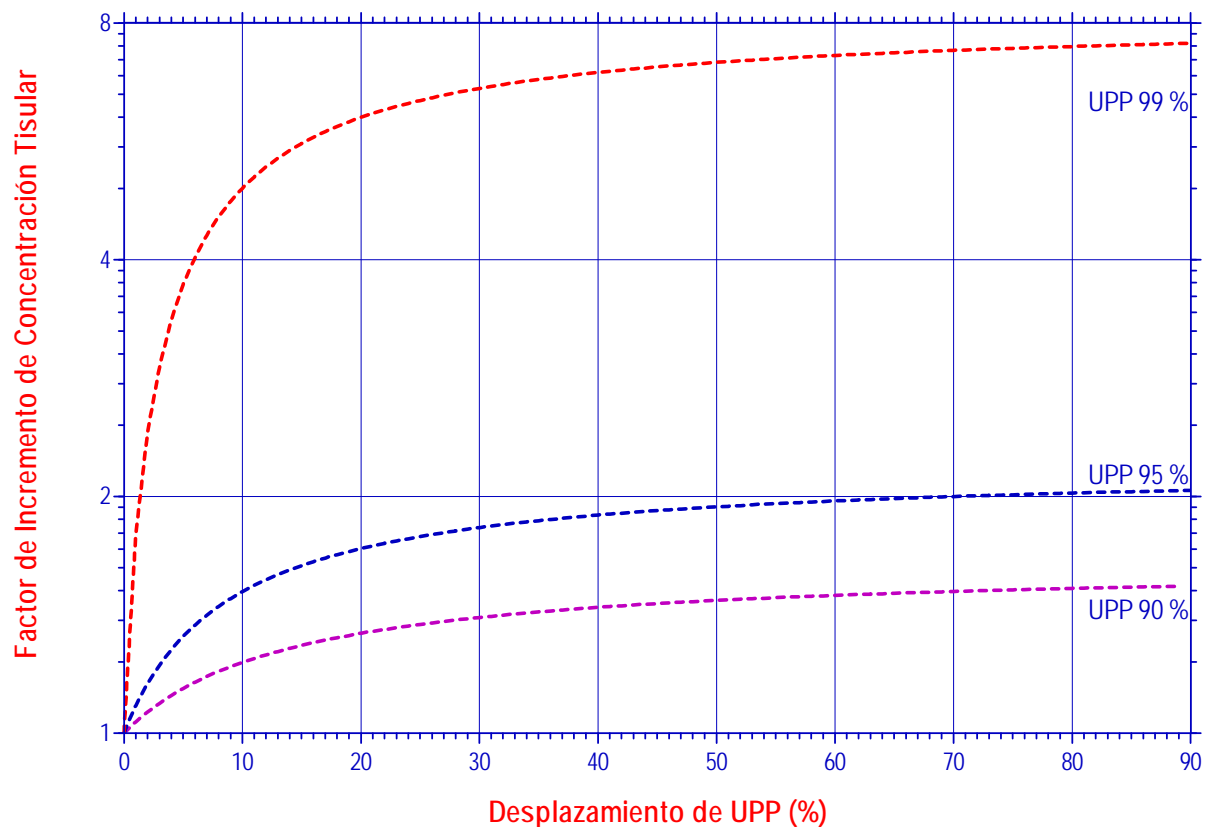
Pese a la importancia potencial de la UPP sobre la distribución de las drogas, la magnitud real de esta influencia depende mucho de que la fracción de fármaco que se una sea relativamente considerable.

El gráfico siguiente muestra cómo varía la distribución de un fármaco con respecto a la UPP (se asume una distribución monocompartamental y la ausencia de factores intervinientes):



Se observa que para valores de UPP inferiores al 70 % siempre se obtienen altos niveles de fármaco en los tejidos (más del 80 % del fármaco administrado pasa a los tejidos), acumulándose la mayor parte (> 50 %) del fármaco en el plasma solamente cuando la UPP es superior a 90 %.

Estos planteamientos también implican que el efecto del desplazamiento de un fármaco por otro no está determinado solamente por la magnitud del desplazamiento, sino que también depende de cuál era la UPP original que presentaba el fármaco que es desplazado. Esta aseveración se ejemplifica en esta figura:



Puede observarse que en el caso de que el valor de UPP sea muy alto, incluso desplazamientos sumamente limitados podrían ser capaces de aumentar de manera muy notable la concentración tisular del fármaco desplazado, al punto de que un desplazamiento menor al 2 % podría ser capaz ya de duplicar dicha concentración tisular si la UPP original es del 99 %.

En el caso de fármacos con UPP más baja, la concentración tisular se modifica poco aún ante desplazamientos supuestamente importantes. En el caso de un fármaco con UPP de 95 % se requiere de un desplazamiento del 70 % para solamente duplicar la concentración libre del fármaco, lo que contrasta considerablemente con el caso planteado para una UPP de 99 %.

Para el tercer fármaco mostrado (UPP = 90 %), ni siquiera el desplazamiento total de su unión a proteínas puede llegar a afectar de una manera importante la concentración tisular del mismo, la cual de hecho tiene una variación *máxima* de alrededor de un 50 % (factor de incremento $\approx 1,5$).

En síntesis, solamente cuando la UPP original de un fármaco desplazado es SUMAMENTE ALTA, puede esperarse que su concentración tisular muestre incrementos significativos (con el consiguiente riesgo aumentado de toxicidad).

APÉNDICE: VOLÚMENES FÍSICOS DEL ORGANISMO* (ADAPTADO DE LEVITT, 2003)

Órgano	Peso			Fracción			Agua			
	Peso (Kg)	Fracción Lipídica	Fracción Sólida	Sólido (Kg)	Agua Extracelular	Agua (litros)	Agua (l/Kg)	Extracelular (litros)	Flujo (l/Kg)	Flujo (l/min)
Sangre	05,50	0,00	0,18	00,990	0,60	04,510	00,820	02,683		
Hígado	01,80	0,00	0,30	00,540	0,23	01,260	00,700	00,290	00,250	00,450
Tejidos Portales	01,50	0,00	0,22	00,330	0,30	01,170	00,780	00,351	00,750	01,125
Músculo	26,00	0,00	0,22	05,720	0,15	20,280	00,780	03,042	00,023	00,585
Riñón	00,31	0,00	0,20	00,062	0,17	00,248	00,800	00,041	04,000	01,240
Cerebro	01,40	0,00	0,20	00,280	0,18	01,120	00,800	0,2016	00,560	00,784
Corazón	00,33	0,00	0,20	00,066	0,25	00,264	00,800	00,066	00,800	00,264
Pulmones	00,54	0,00	0,20	00,107	0,20	00,429	00,800	00,086	10,482	05,618
Piel	02,60	0,00	0,30	00,780	0,60	01,820	00,700	01,092	00,100	00,260
Tendón (Conectivo Denso)	03,00	0,00	0,15	00,450	1,00	02,550	00,850	02,550	00,010	00,030
Otros	05,52	0,00	0,15	00,829	0,80	04,695	00,850	03,756	00,020	00,110
Hueso	04,00	0,00	1,00	04,000	0,50	00,000	00,000	00,000	00,000	00,000
Tejido Adiposo	17,50	0,80	0,00	00,000	1,00	03,500	00,200	03,500	00,044	00,770
Total	70,00		0,20	14,154	0,34	41,846	00,598	17,659		05,618

* "Humano Estándar": Hombre joven, sano, de 70 Kg de peso, con 20 % de grasa corporal

BIBLIOGRAFÍA

- Armijo JA. 2003. **Farmacocinética: Absorción, Distribución y Eliminación de los Fármacos**. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 51 - 79.
- Birkett DJ. 1998. **Pharmacokinetics made easy**. McGraw - Hill. Sidney, Australia.
- Buxton ILO. 2007. **Farmacocinética y Farmacodinámica**. En: Brunton LL; Lazo JS, Parker KL, ed. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11^{ma} Edición. McGraw - Hill. México. pp: 1 - 39.
- Flexner C. 1999. **Pharmacokinetics for Physicians - A Primer**. Medscape HIV/AIDS 5(3) (<http://www.medscape.com/Medscape/HIV/journal/1999/v05.n03/mha0507.01.flex/mha0507.01.flex - 01.html>).
- Holford NHG. 2004. **Farmacocinética y Farmacodinámica: Selección Racional de Dosis y Secuencia de Acción del Fármaco**. En: Katzung BG, ed. Farmacología Básica y Clínica. 9^{na} edición. Manual Moderno. México. pp: 45 - 50

- Levitt DJ. 2003. **The pharmacokinetics of the interstitial space in humans.** BMC Clinical Pharmacology 2003, 3: 3.
- Makoid MC, Vuchetich PJ, Banakar UV. 1996 - 2000. **Basic Pharmacokinetics.** The Virtual University. Nebraska, USA.
- Olson, J. 1998. **Clinical Pharmacology made ridiculously simple.** 9º reimpresión. medMaster. Miami, USA.
- Winters JC. 1993. **Absorción, distribución y terminación de la acción de los fármacos.** En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 21 - 6.

Las personas que dejan huella no son necesariamente las más acreditadas; son las que se preocupan por los demás

Max Lucado

Si el nombre de usted ha de vivir en algún sentido, ¡tanto más importante hacerlo vivir en los corazones de la gente, y no sólo en sus mentes! No conozco a ninguna persona cuyos ojos se hayan llenado de lágrimas al pensar en el famoso inventor de los logaritmos

Oliver Wendell Holmes

El amor es o no es. El amor frágil no es amor en absoluto

Toni Morrison

Farmacocinética IV: Metabolismo

Carmine Pascuzzo - Lima

El metabolismo puede definirse, de manera general, como la transformación química de sustancias (habitualmente mediada por enzimas) que ocurre en el organismo, razón por la que a veces se le conoce como *biotransformación*.

METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

Como se estudiará luego más detalladamente, la vía renal es la vía fundamental de eliminación, pudiendo darse la misma con mayor facilidad cuando se busca “expulsar” las sustancias altamente polares; por el contrario, los fármacos liposolubles resultan de más laboriosa excreción, por lo que corrientemente deben ser transformados en compuestos más solubles, más polares, los cuales, en consecuencia, también han de resultar más fáciles de ser excluidos del sistema biológico implicado.

Normalmente, los productos de la biotransformación, conocidos como metabolitos, presentan una menor actividad farmacológica que las drogas originales; sin embargo, hay casos en los que dicha actividad se puede ver mantenida, incrementada o alterada, incluyendo aquellas circunstancias en las que el metabolito resulte incluso más tóxico que el precursor.

En ciertos casos, el fármaco administrado **no** presenta actividad (“profármaco” o “prodroga”), adquiriéndola solo si es biotransformado, en un proceso conocido como *bioactivación*. Obviamente, en este caso la respuesta no depende de la concentración del fármaco, sino de la concentración de su metabolito. Usualmente, la administración de la prodroga y no del fármaco activo se basa en razones farmacocinéticas, particularmente desde el punto de vista de la liposolubilidad: La prodroga sería más liposoluble, por lo que sería absorbida en gran extensión y generaría concentraciones plasmáticas de la forma activa que serían mayores a las obtenidas con la administración directa de dicha forma.

Como ejemplo, puede citarse el caso del *enalaprilat*, cuya absorción por el tracto gastrointestinal es menor del 10 %; el *enalapril*, que es el profármaco correspondiente, tiene una absorción igual a 60%, siendo convertido fácilmente a su forma activa por medio de hidrólisis hepática.

Hay casos en los cuales se tiene un fármaco con actividad cuya transformación genera a su vez moléculas activas; en estas circunstancias, el efecto farmacológico (tanto terapéutico como tóxico) es más complejo, pues depende de la concentración de la droga y sus metabolitos activos. Para evitar en lo posible tal complejidad, en el contexto del diseño de nuevas drogas se busca la obtención de fármacos que preferiblemente sufran poco metabolismo (“fármacos duros”) o que pasen por un proceso metabólico controlable y predecible que genere metabolitos inactivos e inocuos (“fármacos blandos”).

La biotransformación es el principal proceso que determina la eliminación de fármacos. A menos que se indique lo contrario, en el texto que sigue a continuación se hace referencia a la función del metabolismo como parte del proceso de eliminación y no como un proceso generador de moléculas activas en el organismo.

FASES DEL METABOLISMO

Aunque no constituyen “fases” en el sentido estricto del término, puede decirse que existen dos tipos fundamentales de acciones que impliquen biotransformación de drogas:

Reacciones de Fase I: anteriormente se conocía también como “fase de oxidación”, denominación que se fundamentaba en el hecho de que gran parte de las transformaciones producidas implicaban este fenómeno redox, siendo catalizadas por enzimas oxidasas de función mixta, generalmente; sin embargo, existen otras posibles transformaciones, como la hidrólisis y la reducción, que pueden presentarse en este momento, pudiendo comprenderse mejor esta fase como una de cambio de grupos funcionales (eliminándolos o exponiéndolos), con alteraciones menores del peso molecular de la sustancia original. En general, se da lugar en esta fase a metabolitos más polares, que pueden o no tener menor actividad que el precursor. Entre las reacciones de fase I más frecuentes se encuentran: Dealquilación, Hidroxilación, N - Oxidación, S - Oxidación, Deaminación, Hidrólisis y Reducción.

Reacciones de Fase II: En esta fase, llamada también de conjugación, se produce la unión covalente de un fármaco (o un metabolito generado de fase I) con sustancias más polares, siendo la más común la unión con ácido glucurónico. Los metabolitos obtenidos son altamente polares y rara vez presentan actividad farmacológica. Estas acciones pueden o no ocurrir para un fármaco dado, pero cuando se presentan ambas el metabolito obtenido es sumamente soluble en comparación con la molécula original y se excreta generalmente por vía urinaria. Aparte de la glucuronidación, hay otras sustancias que pueden conjugarse con drogas o con sus metabolitos, como lo son el sulfato, la glicina y el acetato.

En el contexto de la protección del organismo contra xenobióticos, hay ciertos fenómenos de transporte que actúan en concierto con las fases metabólicas que se han descrito. Así, en células como los enterocitos existen bombas de eflujo que reducen la carga intracelular de tóxicos (o sus metabolitos) y/o reducen la entrada de sustancias tóxicas y este tipo de proceso se ha llamado a veces “metabolismo de fase III”, aunque no entraña cambios químicos de las drogas. En el mismo contexto, la eliminación directa de los xenobióticos ha sido denominada “metabolismo de fase 0”.

No todas las drogas que son metabolizadas deben pasar por ambas fases, aunque lo más frecuente es que ambas ocurran secuencialmente.

LUGARES DEL METABOLISMO DE FÁRMACOS

Sin lugar a dudas el hígado es el principal órgano en relación con la biotransformación de los fármacos, pero también puede darse el metabolismo en otros niveles (plasma, estómago, intestino, pulmón, cerebro, etc.). Dado que los fármacos administrados por vía oral deben pasar primero por la circulación portal no es imposible que los mismos sufran cierto grado de metabolismo antes de pasar a la circulación sistémica, en lo que se conoce como “Efecto de Primer Paso Hepático”; este fenómeno conlleva a una disminución de la biodisponibilidad de los fármacos y forma parte de un conjunto de procesos que se denominan en su conjunto como procesos de eliminación presistémica (el metabolismo intestinal también contribuye a este proceso).

FACTORES QUE AFECTAN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

- Edad: Los recién nacidos tienen sistemas enzimáticos inmaduros y los ancianos tienen sistemas enzimáticos en degeneración, lo que favorece la aparición de toxicidad con aquellos fármacos cuya eliminación sea básicamente hepática (o pérdida de efecto si el metabolismo hepático lleva a bioactivación).
- Diferencias genéticas: En los humanos hay mucha variedad genética, misma que incluye la presentación de distintos patrones enzimáticos en individuos por demás normales. Los siguientes son solo algunos ejemplos de esta variabilidad:
 - o Acetilación: Con respecto a este proceso, puede considerarse la existencia de dos sub - poblaciones, de “acetiladores rápidos” y de “acetiladores lentos”, dependiendo esta última de una baja actividad de N - acetiltransferasa hepática. Los acetiladores lentos son más sensibles a las manifestaciones tóxicas de algunas drogas, como por ejemplo la neuritis periférica con la

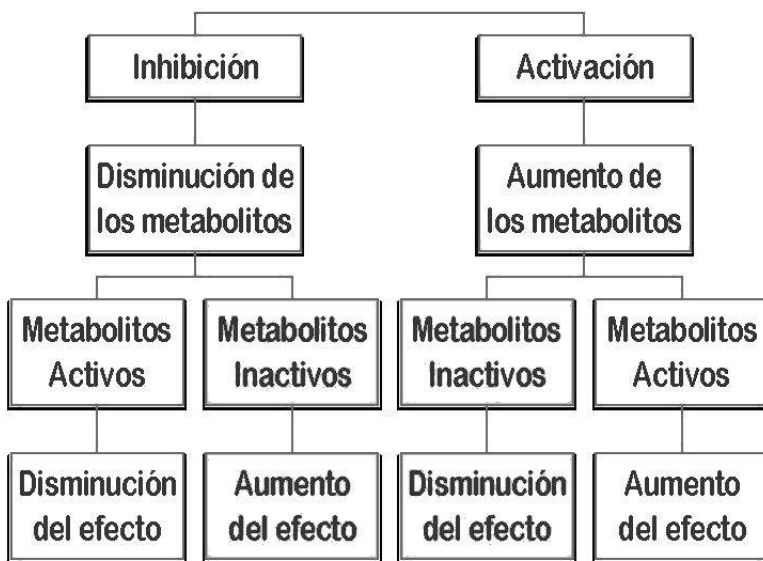
isoniacida, un fármaco utilizado para el tratamiento de la tuberculosis (en los acetiladores rápidos la respuesta terapéutica a la isoniacida pudiera ser menor que en los lentos).

- Hidrólisis: Las diferencias en actividad hidrolítica son más raras que las de actividad acetiladora, pero pueden ocurrir. Un ejemplo de esta variación es la deficiencia de pseudo - colinesterasa plasmática, que causa un efecto más prolongado de drogas como la succinilcolina (bloqueo neuromuscular extremo con la posibilidad de parálisis respiratoria importante).
- Déficit enzimático:
 - Glucosa - 6 - fosfato deshidrogenasa: Esta enzima mantiene la integridad del citoesqueleto y su actividad es baja en 10 % de la población negra, por lo que puede haber anemia hemolítica con el uso de ciertas drogas con actividad oxidativa (cloroquina, aspirina, vitamina K, etc.).
 - Glutación Sintetasa: La deficiencia de esta enzima es más rara que la de Glucosa - 6 - fosfato deshidrogenasa, pero también sensibiliza a los pacientes ante el efecto de drogas oxidantes, por lo que la toxicidad de agentes como el acetaminofén puede aumentar.
- Sexo: El dimorfismo sexual en metabolismo de droga se ha conocido por más de 60 años y se ha observado que en algunas especies, como en los roedores, puede llegar a ser muy notable. En el ser humano, sin embargo, a pesar de la existencia inequívoca de dimorfismo, el mismo es menos fácil de observar, porque la magnitud de otras fuentes de variación individual es mucho mayor. Aparte de las diferencias sexuales “basales” que puedan existir, hay otras que pueden ponerse de manifiesto en ciertas condiciones fisiológicas, como el embarazo o ciertas fases del ciclo menstrual.
- Enfermedades: Aunque la resiliencia del hígado es muy importante, las enfermedades hepáticas pueden llegar a afectar de manera importante el metabolismo de los fármacos, usualmente aumentando la toxicidad de los mismos (naturalmente, también puede haber algunos casos de ineficacia terapéutica si el fármaco administrado requiere del metabolismo hepático para su bioactivación).
- Dieta: De la misma manera que puede haber fármacos que pueden causar inhibición o inducción enzimática, puede haber alimentos que puedan ocasionar estos cambios, aunque frecuentemente los mismos no suelen ser tan importantes, dado que la dieta suele ser menos repetitiva que las drogas consumidas por un individuo dado. Un ejemplo de cierta relevancia en este apartado podría ser el de la inducción enzimática que se le atribuye al consumo frecuente de alimentos asados a la brasa (así como a la exposición al humo producido durante el proceso).

- **Alteraciones Enzimáticas:** La inhibición es el proceso por el cual una droga disminuye el nivel normal de actividad de una enzima, por medio de un proceso que si bien puede ser competitivo o no - competitivo, usualmente se manifiesta de inmediato (también suele terminar de inmediato al depurarse el inhibidor). La inducción, por otra parte, es el proceso por el cual una droga aumenta la producción de enzimas, en un proceso que involucra nueva síntesis de proteína y que por tanto suele durar varias semanas; naturalmente, la producción de enzima tiende a disminuir una vez que el inductor se depura, pero los niveles enzimáticos pueden tardar semanas en volver a la normalidad. Un sustrato es una droga o compuesto capaz de ser blanco metabólico de una enzima.

En el contexto de la biotransformación, la inhibición es el proceso por el cual una droga disminuye el nivel normal de actividad de una enzima,

por medio de un proceso que si bien puede ser competitivo o no - competitivo, usualmente es inmediato (también suele terminar de inmediato al depurarse el inhibidor). La inducción, por otra parte, es el proceso por el cual una droga aumenta la producción de enzimas, en un proceso que involucra nueva síntesis de proteína y por tanto suele durar varias semanas; naturalmente, la producción de enzima



tiende a disminuir una vez que el inductor se depura, pero los niveles enzimáticos pueden tardar semanas en volver a la normalidad. Un sustrato es una droga o compuesto capaz de ser el blanco metabólico de una enzima dada. En relación con estas posibles *interacciones*, pueden presentarse seis distintas situaciones clínicas:

- 1) Inhibidor Añadido a un Sustrato: Usualmente aumenta el nivel sérico y la posible toxicidad del sustrato o droga original;
- 2) Sustrato añadido a un Inhibidor: Reverso del primer patrón, implicando que el sustrato alcanzará mayor nivel sérico que el esperado, con posible toxicidad (→ conviene titular nivel sérico o efecto);
- 3) Inductor Añadido a un Sustrato: Usual disminución del nivel sérico y menor eficacia del sustrato;
- 4) Sustrato Añadido a un Inductor: Disminución de la eficacia esperada por menor nivel sérico del sustrato;

- 5) Remoción de un Inductor (Reversión de Inducción Enzimática): El equilibrio obtenido por la co - administración crónica de un sustrato y un inductor se rompe al discontinuar este último, por lo que los niveles séricos y la toxicidad del sustrato tienden a aumentar. Naturalmente, el efecto clínico obtenido en cada uno de los seis patrones es el opuesto si el sustrato involucrado es una pro - droga.
- 6) Remoción de un Inhibidor (Reversión de Inhibición Enzimática): La co - administración crónica de un sustrato y un inhibidor permite lograr un equilibrio, que al romperse por discontinuación del inhibidor disminuye los niveles séricos del sustrato y, por ende, su eficacia clínica;

Lo siguientes son ejemplos de medicamentos y/u otros factores que alteran la actividad enzimática

Inducción	Inhibición
Tabaquismo	Intoxicación aguda por alcohol
Alcoholismo crónico	<u>Medicamentos:</u>
DDT	<i>Cloranfenicol</i>
<u>Medicamentos:</u>	<i>Metronidazol</i>
<i>Fenobarbital</i>	<i>Alopurinol</i>
<i>Carbamacepina</i>	<i>Valproato</i>
<i>Fenitoína</i>	<i>Macrólidos</i>
<i>Primidona</i>	El “Grapefruit” (jugo o fruta entera) disminuye la
<i>Rifampicina</i>	<i>expresión</i> de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450

BIBLIOGRAFÍA

- Armijo JA. 2003. **Farmacocinética: Absorción, Distribución y Eliminación de los Fármacos.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 51 - 79.
- Armstrong SC; Cozza, KL, Sandson NB. 2003. **Six patterns of drug - drug interactions.** Psychosomatics; 44(3): 255 - 8.
- Birkett DJ. 1998. **Pharmacokinetics made easy.** McGraw - Hill. Sidney, Australia.
- Correia MA. 2001. **Biotransformación de Fármacos.** En: Katzung BG, ed. Farmacología Básica y Clínica. 9^{na} edición. Manual Moderno. México. pp: 51 - 64
- del Arco C, Flórez J. 2003. **Metabolismo de los Fármacos.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 81 - 93.
- Dietrich CG, Geier A, Oude Elferink RPJ. 2003. **ABC of oral bioavailability: Transporters as gatekeepers in the gut.** Gut; 52: 1788 - 95.
- Flexner C. 1999. **Pharmacokinetics for Physicians - A Primer.** Medscape HIV/AIDS 5(3) (<http://www.medscape.com/Medscape/HIV/journal/1999/v05.n03/mha0507.01.flex/mha0507.01.fl ex - 01.html>).
- González F, Tukey RH. 2007. **Metabolismo de Fármacos.** En: Brunton LL; Lazo JS, Parker KL, ed. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11^{ma} Edición. McGraw - Hill. México. pp: 71 - 92.

- Holford NHG. 2001. **Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Rational Dosing & the Time Course of drug Action.** En: Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 8th edition. LANGE. New York, USA. pp: 35 - 50.
- Kiani J, Imam SZ. 2007. **Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs.** Nutrition Journal 2007; 6: 33.
- Kwan KC. 1997. **Oral Bioavailability and First - Pass Effects.** Drug Metab Dispos; 25(12): 1329 - 36.
- Lin JH, Lu AYH. 1997. **Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Discovery and Development.** Pharm Rev; 49(4): 403 - 49.
- Makoid MC, Vuchetich PJ, Banakar UV. 1996 - 2000. **Basic Pharmacokinetics.** The Virtual University. Nebraska, USA.
- Maskalyk J. 2002. **Grapefruit juice: potential drug interactions.** CMAJ; 167 (3): 279 - 80.
- Olson, J. 1998. **Clinical Pharmacology made ridiculously simple.** 9º reimposición. medMaster. Miami, USA.
- Smith C y Reynard A. 1993. **Farmacología.** 1º Edición. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires.
- The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Section 22. Clinical Pharmacology. Chapter 301. **Factors Affecting Drug Response.**

No conozco a nadie cuya verdadera necesidad no sea otra cosa que el amor verdadero e incondicional

Elisabeth Kubler - Ross

Cuando sea mayor, yo nunca voy a decir no hice esto o me arrepiento de aquello. Voy a decir no me arrepiento de nada; vine, me fui e hice de todo

Kim Bassinger

Farmacocinética V: Excreción

Carmine Pascuzzo - Lima

La excreción de fármacos puede definirse, de manera general, como el proceso de remoción del fármaco y/o de sus metabolitos desde el organismo *hacia el exterior*, sin embargo, en el contexto de la eliminación de fármacos, la excreción de fármacos se definiría solo como el proceso de remoción del fármaco *inalterado*, toda vez que una droga cualquiera también puede considerarse como eliminada si se ha convertido en una molécula diferente por medio de la biotransformación.

La excreción puede darse por diversas vías, incluyendo la renal, la hepática, la pulmonar, etc., de las cuales es la primera, con mucho, la más importante.

Independientemente de la vía, la excreción se produce con mayor facilidad cuando se trata de sustancias polares, por lo que, en la mayoría de los casos de eliminación de fármacos liposolubles, lo común es excretar los metabolitos, antes que las sustancias originales. Al proceso de eliminar (por cualquier medio) una droga de un volumen dado de plasma, se le conoce como *Depuración* y se estudia luego con más detalle.

EXCRECIÓN RENAL

Es la vía de eliminación más importante después de la vía hepática (metabolismo). Incluye procesos positivos y negativos propios de la fisiología normal del riñón, cuya suma algebraica genera la eliminación renal neta:

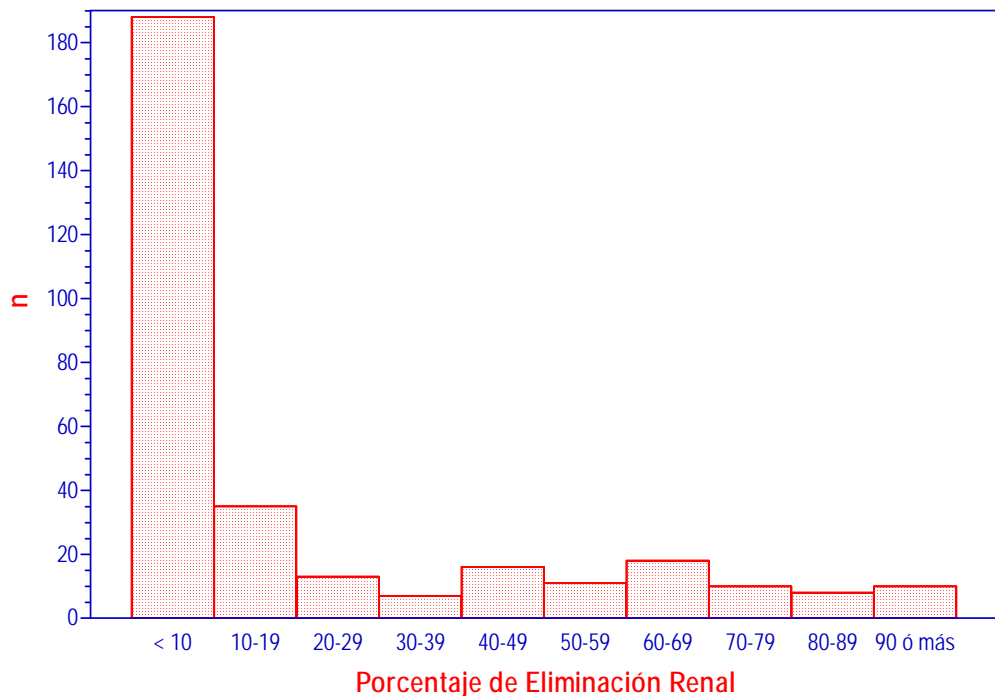
- 1) **Filtración:** Los capilares renales están diseñados especialmente para este proceso, por presentar múltiples poros que permiten el paso libre y rápido de toda sustancia cuyo peso molecular no exceda 69.000 Dalton; esto implica que, en condiciones normales, las sustancias que estén unidas a proteínas plasmáticas no pasarán al filtrado glomerular. Es un proceso pasivo, dirigido por el gradiente de concentración y por la diferencia de presión hidrostática entre la circulación y el contenido glomerular. En adultos normales, se filtran alrededor de 130

ml de plasma por minuto por lo que se tendrá la posibilidad de eliminar la droga presente en ese volumen de líquido.

- 2) **Secreción Tubular:** Aunque el proceso de filtración es altamente eficaz, pueden quedar remanentes importantes de muchas sustancias que no pasen al contenido luminal de la vía urinaria. En este caso, hay la posibilidad de que se de un proceso de difusión pasiva de sustancias desde la arteriola eferente hacia el túbulo renal, proceso que, sin embargo, resulta de poca eficiencia. No obstante, existe otro proceso, en este caso activo, que permite la eliminación de sustancias, gracias a la intervención de transportadores más o menos específicos, que pueden ocuparse por sustancias diferentes. Existen dos tipos generales de transportadores, para aniones o para cationes orgánicos. Estos transportadores son sensibles a saturación y competición.
- 3) **Reabsorción:** Independientemente del proceso que lleve una sustancia a la luz tubular, la misma puede pasar nuevamente a la circulación, mediante un proceso pasivo de difusión que sigue los mismos principios que se han desarrollado en otros apartados. Entre otros factores, son importantes de destacar la liposolubilidad y el estado de ionización de las sustancias. El estado de ionización puede depender primordialmente de la diferencia de pH entre la orina y el plasma. Cuando el pH de la orina es relativamente bajo, los ácidos orgánicos predominarán en su forma protonada, menos cargada y por tanto más liposoluble, por lo que tenderán a ser reabsorbidos, pasando al plasma, en el cual el pH relativamente alcalino, permitirá su ionización y “secuestro”; por otra parte, si el pH de la orina es relativamente alcalino, los ácidos orgánicos tenderán a ceder su(s) protón(es) al medio, por lo que adquirirán una carga eléctrica que dificultará su difusión, siendo entonces difícilmente reabsorbidos. Las bases débiles sufren el reverso del proceso descrito. Esta dependencia de la reabsorción respecto al pH es usada en el tratamiento de intoxicaciones por sustancias ionizables, ya que al manipular el pH urinario puede lograrse una mayor o menor excreción de esos químicos.

Cuando la función de filtración renal está comprometida, se puede recurrir al uso de medios artificiales de eliminación de fármacos (y/o sustancias de desecho del organismo), incluyendo los procesos de hemodiálisis y diálisis peritoneal. Ciertamente la mayor parte de los fármacos depende básicamente de vías de eliminación no renales, pero no es menos cierto que en al menos una cuarta parte de los casos la fracción de eliminación por excreción renal es semejante o incluso mayor que la fracción que se elimina por metabolismo. Esto puede observarse en el gráfico que se muestra a continuación, en el que

se puede observar que en la tercera parte de los casos la eliminación es renal fundamentalmente (aunque no necesariamente de manera exclusiva).



EXCRECIÓN HEPÁTICA O BILIAR:

Sigue en importancia a la excreción renal. La excreción se produce por paso del fármaco a la bilis y, por ende, al contenido fecal definitivo, por diversos procesos de transporte. En lugar de eliminarse, las sustancias así llevadas a la luz intestinal pueden llegar a ser reabsorbidas desde la mucosa, en el proceso de *circulación enterohepática*. En realidad, la mayor parte de los metabolitos generados por biotransformación hepática se liberan a la sangre, desde la cual se eliminan gracias a la excreción renal.

OTRAS VÍAS DE EXCRECIÓN:

Otras vías, de menor importancia, incluyen la salival, la gastrointestinal (desde la mucosa del tracto hacia la luz), la cutánea, la lagrimal y al genital. Son de baja importancia como procesos de eliminación, aunque en algunos casos, como con la excreción salival, puede utilizarse para mediciones de niveles del fármaco que pueden tener buena correlación con los niveles plasmáticos.

En el caso de la eliminación cutánea se incluye no solo la piel sino también las uñas y el pelo, lo que tiene valor toxicológico (acumulación tiempo - dependiente de tóxicos) y valor terapéutico (acumulación de ciertos fármacos, como los antimicóticos).

Especial mención merece la eliminación láctea pues la cantidad de droga excretada por esa vía, puede ser suficiente para generar un efecto farmacológico en el lactante, aunque la cantidad de droga es usualmente bastante pequeña; por esta razón, la administración de drogas en la mujer que amamanta debe ser muy cuidadosa, debiéndose recurrir en ciertos casos a la suspensión de la lactancia materna.

La vía respiratoria de excreción es importante solamente en el caso de la anestesia inhalatoria, puesto que los fármacos terminan siendo eliminados por la misma vía de administración; en este caso, la cinética de eliminación dependerá básicamente de las diferencias de presión parcial del fármaco entre la circulación y el ambiente. Es de notar que ciertas sustancias relativamente volátiles tienen cierta eliminación pulmonar a pesar de su administración oral, como por ejemplo el alcohol etílico (esto es la base de los famosos “alcoholímetros”).

BIBLIOGRAFÍA

- Armijo JA. 2003. **Farmacocinética: Absorción, Distribución y Eliminación de los Fármacos**. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. *Farmacología Humana*, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 51 - 79.
- Birkett DJ. 1998. *Pharmacokinetics made easy*. McGraw - Hill. Sidney, Australia.
- Flexner C. 1999. **Pharmacokinetics for Physicians - A Primer**. *Medscape HIV/AIDS* 5(3) (<http://www.medscape.com/Medscape/HIV/journal/1999/v05.n03/mha0507.01.flex/mha0507.01.flex - 01.html>).
- Holford NHG. 2001. **Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Rational Dosing & the Time Course of drug Action**. En: Katzung BG, ed. *Basic & Clinical Pharmacology*. 8th edition. LANGE. New York, USA. pp: 35 - 50.
- Nacional Library of Medicine. 2000. **Toxicology Tutor**. Disponible en: <http://sis.nlm.nih.gov/ToxTutor/Tox2/amenu.htm>
- Olson, J. 1998. **Clinical Pharmacology made ridiculously simple**. 9º reimpresión. medMaster. Miami, USA.
- Wilkinson GR. 2001. **Pharmacokinetics**. En: Hardman JG, Limbird LE, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic*. 10th edition. McGraw - Hill. USA. pp: 3 - 29.
- Winters JC. 1993. **Absorción, distribución y terminación de la acción de los fármacos**. En: Smith C, Reynard A, eds. *Farmacología*. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 21 - 6.

En la vida todos pasamos por grandes transformaciones que representan segundas oportunidades

Harrison Ford

Para alcanzar lo maravilloso hay que pensar precisamente en lo impensable

Tom Robbins

Quienes no saben llorar con todo su corazón, tampoco saben reír

Golda Meir

Farmacocinética VI: Farmacocinética Clínica

Carminé Pascuzzo - Lima

La farmacocinética es una ciencia con fundamentos matemáticos muy extensos, pero en realidad sus conceptos básicos pueden ser expresados con facilidad en términos de simple sentido común. Esto se debe a que si bien los procesos por los cuales una droga es absorbida, distribuida, metabolizada y excretada pueden ser sumamente complejos, la cinética (el “*estudio matemático*”) de tales procesos en su conjunto tiende a mimificar procesos de primer orden que son relativamente sencillos (“*cinética de primer orden*”); además, usualmente hay alguna proporcionalidad entre la concentración obtenida de un fármaco y la dosis administrada, que es lo que se conoce como cinética lineal. Si la concentración obtenida a partir de la dosis de un fármaco no es proporcional a la dicha dosis y/o la eliminación de la droga no es proporcional a esa concentración, se dice que la droga tiene una cinética no - lineal.

Pese a que las determinaciones farmacocinéticas son particularmente propias de las distintas fases que forman parte del estudio de nuevos fármacos, en diversas situaciones clínicas pueden llegar a hacerse necesarias, por lo que en lo sucesivo este material ha de entenderse como enfocado primariamente a la aplicación *clínica* de la farmacocinética. Cuando este tipo de enfoque matemático se aplica al manejo seguro y efectivo de un paciente *individual*, dicho enfoque es conocido como *Farmacocinética Clínica*.

Conviene recordar una de las definiciones de Farmacocinética, en el sentido que puede considerarse como la descripción cuantitativa de un fármaco y de su concentración en el organismo o en sus compartimientos a lo largo del tiempo. Naturalmente, el conocimiento acerca de la disposición de las drogas en el organismo no es necesario de por sí: Es importante porque gracias a él puede determinarse la presencia o no de los fármacos en el organismo y, por ende, en el sitio de acción, lo que determina en gran medida tanto la intensidad de la respuesta farmacológica (terapéutica o tóxica) como su duración.

Cabe destacar que la magnitud de las posibles diferencias individuales en la respuesta farmacológica de poblaciones normales puede alcanzar un factor de 10 (es decir que para una dosis dada, puede haber 10 veces más efecto en la persona con mayor respuesta respecto a aquella con menor respuesta); las causas farmacocinéticas y farmacodinámicas por separado implican un factor de 3,2 cada una ($3,2 \times 3,2 \approx 10$)

CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE LOS FÁRMACOS

Teóricamente, lo que se desea es conocer la concentración de los fármacos en el sitio de acción terapéutica y en los posibles sitios de acción tóxica; sin embargo, este enfoque es casi imposible en la práctica, por lo que se busca entonces una alternativa más simple, como lo es la determinación de los niveles plasmáticos de una droga (aunque a veces, solo puede conocerse la cantidad administrada o *dosis*). Para que esta determinación sea de utilidad, deben hacerse tres suposiciones, que muchas veces resultan suficientemente cercanas a la realidad:

- 1) Que las concentraciones plasmáticas de los fármacos sean proporcionales a las que podrían encontrarse en los sitios de acción terapéutica y/o tóxica, aún cuando no sean necesariamente de la misma magnitud.
- 2) Que los cambios de concentración plasmática de los fármacos sean proporcionales a los cambios de concentración en los sitios de acción terapéutica y/o tóxica. Naturalmente, cuando los niveles plasmáticos de la droga sean indetectables, la misma debería estar ausente (o casi ausente) en los sitios de acción terapéutica y/o tóxica.
- 3) Como corolario de las dos suposiciones anteriores, ha de asumirse que los efectos terapéuticos y/o tóxicos dependen de la concentración del fármaco en los sitios correspondientes y, por lo tanto, muestran cierta relación de proporcionalidad con los niveles plasmáticos de dicho fármaco.

Por supuesto, en los casos en los que haya divergencia de estos supuestos, será de menor valor el estudio de las concentraciones plasmáticas, a menos que se efectúen ciertas correcciones. Ejemplos:

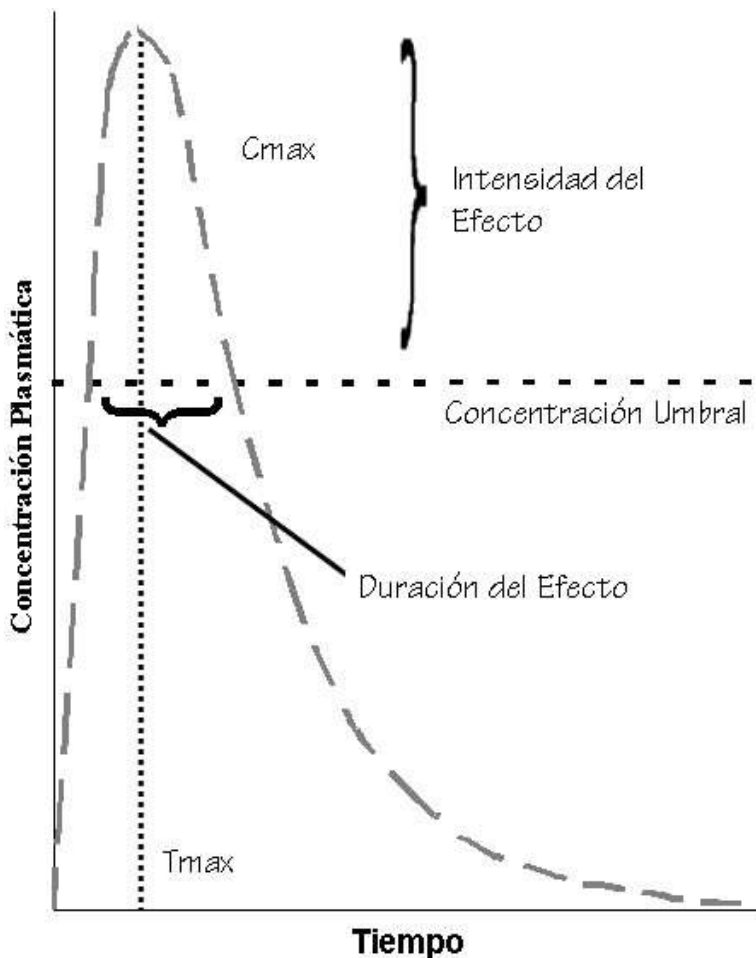
- En el caso de un fármaco con metabolitos activos, el tercer supuesto no es del todo exacto, pues el efecto dependería no solo de la variación de la concentración de la droga como tal, sino también de la variación de la concentración de su(s) metabolito(s).
- Cuando se administra un fármaco tópicamente, los niveles plasmáticos no se relacionan con el efecto terapéutico, aunque sí pueden relacionarse con manifestaciones de toxicidad.
- La acción farmacológica puede perdurar mucho tiempo después de que el fármaco ha desaparecido del plasma, como es el caso de la administración de ciertos esteroides, cuyos efectos anabólicos persisten por un tiempo equivalente al necesario para que ocurra el recambio proteico.
- Un fármaco puede ser prácticamente indetectable en el plasma sin que ello signifique que ya no se encuentra en el organismo: Esto es propio de aquellos agentes que tienen muy alta afinidad por ciertos tejidos (sobre todo el adiposo), por lo que tienden a acumularse en los mismos.

Hay múltiples excepciones adicionales, pero en el resto de este material las mismas se obviarán, asumiendo como exactas las tres suposiciones planteadas.

Representación de la concentración plasmática de los fármacos.

La concentración plasmática de los fármacos depende fundamentalmente de dos procesos:

- **Absorción:** El paso del fármaco desde el sitio de administración a la circulación exige cierto tiempo, obviado naturalmente al usar vías intra - circulatorias como la intravenosa. La absorción se refleja en una representación gráfica por un ascenso gradual de la concentración plasmática.
- **Eliminación:** Es un proceso negativo, que disminuye la concentración plasmática. Comienza desde el mismo momento en que el fármaco llega a la circulación, por lo que estrictamente hablando, la



línea inicial ascendente de concentración plasmática no refleja solo al proceso de absorción, sino a la suma algebraica de la absorción y de la eliminación incipiente. Pasado el tiempo suficiente para que la absorción haya terminado, el resto de la curva de concentración plasmática representa ya solamente la eliminación, a menos que se produzcan nuevas administraciones del fármaco.

En el gráfico se muestran los procesos mencionados, así como su extrapolación al efecto farmacológico. Se observa inicialmente el proceso de absorción, contrarrestado cada vez más por la eliminación incipiente hasta alcanzar una

pequeña meseta (*concentración plasmática máxima verdadera*). Usualmente, hace falta alcanzar cierto nivel plasmático para que el efecto se haga aparente y este nivel sería la concentración umbral. Alcanzado el nivel umbral, la intensidad del efecto se hace directamente proporcional a la concentración plasmática, hasta que la misma vuelve a caer por debajo de dicho nivel; en otras

palabras, la duración del efecto farmacológico debería ser equivalente al período transcurrido entre el momento en que se alcanza la concentración umbral (gracias a la absorción) y el momento en el cual la concentración plasmática de la droga cae por debajo del umbral (gracias a la eliminación).

Aunque la concentración plasmática “definitiva” de un fármaco depende de los factores citados, la *redistribución* del fármaco puede alterar el perfil de la curva.

El mantenimiento de concentraciones plasmáticas sobre un umbral dado puede ser esencial, como ocurre con la antibioticoterapia; en otros casos, como ocurre con ciertos psicofármacos, la concentración plasmática puede caer bajo ese nivel “umbral” y aún mantenerse el efecto farmacológico. Debe recordarse que cuando una droga tiene varios efectos terapéuticos y/o tóxicos, los niveles umbrales de cada uno de ellos pueden y suelen ser diferentes.

Con motivo de facilitar los cálculos matemáticos inherentes a la farmacocinética, se empleaba la representación semilogarítmica de estos procesos, lo cual se hizo innecesario por la disposición de distintos programas de computadora para los cálculos que ya no exigen la linearización de curvas para su análisis. No obstante, la representación semilogarítmica sigue siendo de utilidad para la *visualización gráfica* de los eventos farmacocinéticos.

DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

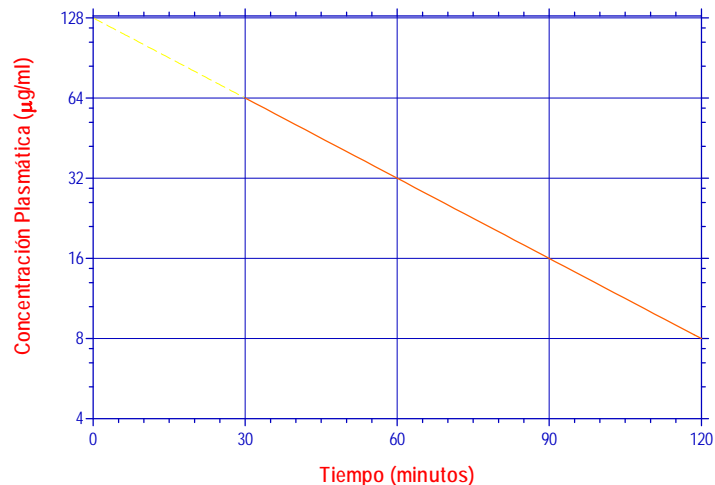
Luego de la administración de una droga, la misma se distribuye en todos los compartimientos o tejidos del organismo que sea físicamente capaz de penetrar, lo cual logra en un tiempo determinado conocido como “Fase de Distribución”, que generalmente es bastante rápido. Normalmente, esta fase no es muy importante en la farmacocinética *clínica*, pero determina la acción de ciertos fármacos. Por ejemplo, el tiopental es una droga utilizada para la inducción de la anestesia, con un inicio de acción muy rápido, pues pasa rápidamente a órganos muy irrigados, como el encéfalo; sin embargo, esta acción es fugaz, porque la droga pasa luego a compartimientos menos irrigados, por los que tiene mayor afinidad. Este proceso de remoción de una droga del tejido al que se había distribuido primariamente (más irrigado), para pasar a otros de menor irrigación pero mayor afinidad se conoce como *Redistribución*.

Desde el punto de vista práctico, podría resultar importante la determinación del volumen del organismo en el que una droga se ha disuelto, puesto que el mismo podría dar indicios de a qué compartimientos la misma se ha trasladado. Lamentablemente, esta determinación es mucho más difícil de lo que puede creerse, ya que la llegada de la droga a cada uno de los múltiples compartimientos del organismo puede ser diferente y depender de factores muy diversos.

Al costo de cierta precisión esta dificultad se soslaya asumiendo una división más sencilla de los compartimientos del organismo, que es el modelo monocompartamental. Este modelo asume que toda el agua corporal forma parte de un solo compartimiento y que, por ende, la concentración de un fármaco en *cualquier* muestra tisular (como por ejemplo, una muestra de plasma) debe ser igual a la del resto del cuerpo. Dado que la cantidad administrada es conocida y la concentración del fármaco puede ser medida, el volumen de disolución puede ser determinado, a partir de la fórmula de concentración:

$$\text{Concentración} = \frac{\text{Cantidad de Soluto}}{\text{Volumen de Solución}} \quad \rightarrow \quad \text{Volumen de Solución} = \frac{\text{Cantidad de Soluto}}{\text{Concentración}}$$

La cantidad de Soluto es, naturalmente, la dosis del fármaco, mientras que la “Concentración” es la Concentración Plasmática del Fármaco (CP). Sin embargo, debe hacerse una consideración importante acerca de la CP, que es el hecho de que la misma es variable luego de la administración, por lo que la CP a usar debería obtenerse con un fármaco completamente distribuido que no haya comenzado a eliminarse. Estrictamente hablando, esta determinación no es posible, pues la eliminación comienza apenas el fármaco aparece en el plasma; por eso, lo que se hace es determinar una CP no del todo real: La CP₀, obtenida por extrapolación del perfil de eliminación de un fármaco dado hacia el tiempo 0, como muestra el gráfico adjunto.



De este gráfico de concentración plasmática se ha excluido la representación de las CPs iniciales, que mostrarían el proceso de absorción; de esta manera, queda representada “solamente” la eliminación, por lo que puede derivarse el supuesto valor de la CP *antes* de que la eliminación comenzara, es decir en el tiempo 0. En el ejemplo, tal valor es igual a 128 microgramos por mililitro.

Así pues, se tiene como asunción un modelo que usualmente no se corresponde con la realidad (el modelo monocompartamental) y además la CP₀ no se corresponde con una verdadera concentración; esto determina que el valor obtenido no se corresponda necesariamente con un volumen real, por lo que se le conoce como Volumen *Aparente* de Distribución. La ecuación definitiva sería la siguiente:

$$\text{Volumen Aparente de Distribución} = \frac{\text{Dosis}}{\text{Concentración Plasmática } 0}$$

Dados los razonamientos anteriores, el Volumen Aparente de Distribución (V_{AD}) puede definirse como el volumen de líquido que se requeriría para contener toda la droga presente en el organismo a una concentración idéntica a la plasmática. A pesar de ser un volumen “aparente”, el valor obtenido puede ser de gran utilidad, si se interpreta correctamente. Hay tres casos posibles:

- Volumen Aparente de Distribución muy bajo: Si se encuentra que el V_{AD} tiene un valor semejante al que se estima para el volumen plasmático, puede suponerse con cierta certeza que el fármaco en cuestión se encuentra básicamente en la circulación, con niveles nulos o muy bajos en el resto de los tejidos.
- Volumen Aparente de Distribución muy alto: Hay casos en los que el V_{AD} puede alcanzar valores que pueden hasta superar el volumen corporal total, lo cual parece no tener sentido. Dada la ecuación que determina el V_{AD} , solo hay dos posibilidades: Que el fármaco de alguna manera aumente su concentración dentro del organismo o que la CP_0 sea muy baja por alguna razón. Ya que la primera opción es imposible, la correcta es por fuerza la segunda, que implica que el fármaco *no tiende* a permanecer en el plasma, por lo que se deduce que ha de tener *tendencia a pasar a uno o más tejidos diferentes del plasma*; en otras palabras, un V_{AD} muy alto indica que el fármaco tiene afinidad por uno o más tejidos, tendiendo a acumularse en ellos (usualmente es el tejido adiposo, pero pueden participar otros).
- Cuando el V_{AD} determinado es mayor al volumen plasmático pero menor al contenido de agua corporal, la única deducción posible es que el fármaco tiene afinidad moderada por el plasma y por uno o más tejidos diferentes (que no pueden ser todos, porque el V_{AD} igualaría al agua corporal).

Aparte de estas deducciones, el V_{AD} es útil para calcular otros parámetros farmacocinéticos de interés.

Dado que el volumen total de agua varía individualmente, las tablas de referencia expresan el V_{AD} en relación al peso corporal. Por ejemplo, el V_{AD} de la aspirina es igual a 0,15 l/Kg. de peso, lo que indica que sería de 10,5 litros en un individuo de 70 kilogramos y de 7,5 litros en uno de 50 kilogramos.

ELIMINACIÓN DE LOS FÁRMACOS

Como se mostró en el apartado anterior, al eliminar la parte inicial de una determinación secuencial de concentraciones plasmáticas, la representación remanente puede considerarse como propia del proceso de eliminación, bien sea por metabolismo, excreción o ambos mecanismos.

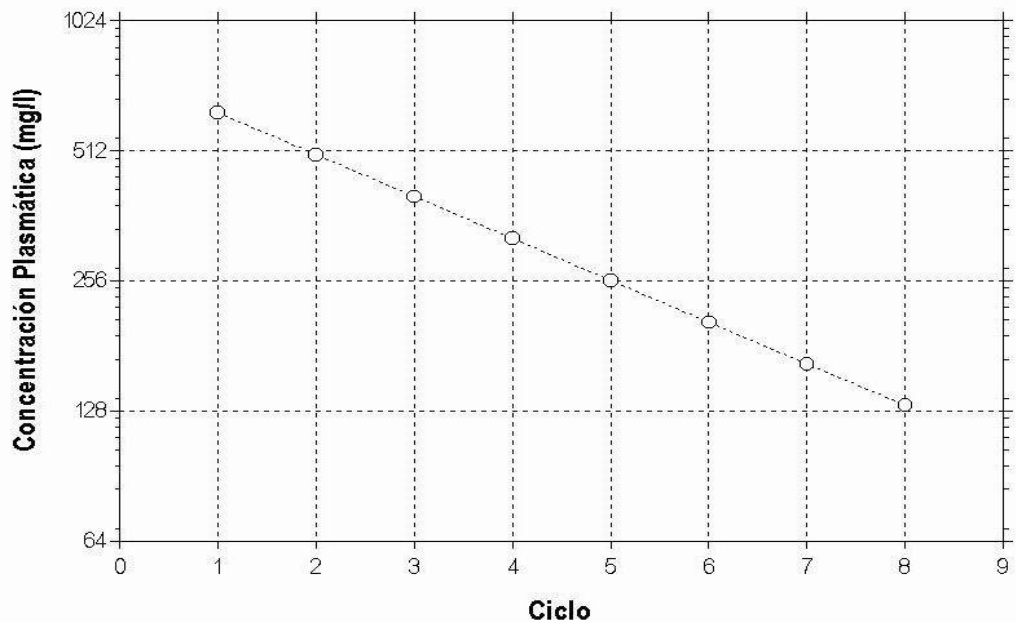
Como ya se ha indicado, la eliminación bien puede ser representada como un proceso que aparentemente es de primer orden, aunque en realidad los mecanismos subyacentes sean muchísimo más complejos. Desde luego, hay excepciones a esta afirmación, pero la mayor parte de los fármacos

tiene una eliminación que puede representarse de una manera aceptable como una cinética de este tipo.

A partir de las representaciones gráficas de la eliminación de los fármacos, pueden determinarse ciertos parámetros que de alguna manera describan de manera resumida el proceso de eliminación. Para la mejor comprensión de este aspecto, se presenta la figura adjunta.

Puede observarse que la variación *absoluta* de la CP es variable, por ejemplo, entre el momento 2 y el momento 5, la concentración disminuye 256 mg/ml, pero entre el momento 5 y el 8 solo disminuye 128 mg/ml, aunque es el mismo intervalo de

tiempo que el anterior. Cuando se observa esta variación desde el punto de vista *relativo*, se observa que en cada caso la concentración (y por ende la cantidad *neta*) del fármaco bajó a la



mitad de su valor anterior, lo que es la representación del parámetro que se conoce como *Vida Media* de un fármaco. Puede definirse entonces la vida media de una droga como el tiempo que tarda una concentración (cantidad) plasmática (o sanguínea) determinada en reducirse a la mitad.

Aunque este concepto es fácilmente aprehensible desde el punto de vista gráfico, no resulta igualmente intuitiva la razón de que la eliminación se haga aparentemente menor según el tiempo va pasando, es decir que no resulta evidente la razón de que si en un intervalo de tiempo dado se elimina una cantidad dada de la droga en el siguiente se elimine solo la mitad de esa cantidad.

Esta aparente paradoja proviene del hecho de que la eliminación depende de la circulación de la sangre por los órganos eliminadores, los cuales como máximo pueden eliminar la cantidad de fármaco contenida en la sangre que los perfunde en una unidad de tiempo dada.

Obsérvese en este esquema el ejemplo de un fármaco que es eliminado en su totalidad de la sangre que perfunde a los órganos eliminadores:

Ciclo	VAD	Cantidad Total de Droga	Concentración Plasmática	Perfusión		Destino de la Droga en cada ciclo	
				Órganos No Eliminadores	Órganos Eliminadores	Se elimina al pasar por órganos eliminadores	Permanece en el organismo
1	5 l	3125 mg	625 mg/litro	4 litros de plasma + 2500 mg de droga	1 litro de plasma + 625 mg de droga	625	2500 mg
2	5 l	2500 mg	500 mg/litro	4 litros de plasma + 2000 mg de droga	1 litro de plasma + 500 mg de droga	500	2000 mg
3	5 l	2000 mg	400 mg/litro	4 litros de plasma + 1600 mg de droga	1 litro de plasma + 400 mg de droga	400	1600 mg
4	5 l	1600 mg	320 mg/litro	4 litros de plasma + 1280 mg de droga	1 litro de plasma + 320 mg de droga	320	1280 mg
5	5 l	1280 mg	256 mg/litro	4 litros de plasma + 1024 mg de droga	1 litro de plasma + 256 mg de droga	256	1024 mg
6	5 l	1024 mg	204,8 mg/litro	4 litros de plasma + 819,2 mg de droga	1 litro de plasma + 204,8 mg de droga	204,8	819,2 mg
7	5 l	819,2 mg	163,84 mg/litro	4 litros de plasma + 655,36 mg de droga	1 litro de plasma + 163,84 mg de droga	163,84	655,36 mg
8	5 l	655,36 mg	131,072 mg/litro	4 litros de plasma + 524,288 mg de droga	1 litro de plasma + 131,072 mg de droga	163,84	655,36 mg

Se observa que la sangre que pasa a través de los órganos eliminadores queda libre de fármaco, pero luego se mezcla con el resto de la sangre, por lo que ahora vuelve a contener una parte de la droga, pero en menor concentración. Nótese que entre los ciclos 1 - 4 y entre los ciclos 4 - 7 (diferencia de 3 en cada caso), la concentración del fármaco se reduce a la mitad de la original en cada caso.

Aunque la *Vida Media* es un concepto útil, adolece de dos defectos básicos:

- Mide la eliminación de manera *inversa*: La Vida Media es tanto *mayor* cuanto *menos* eficiente sea la eliminación y viceversa, la Vida Media es tanto *menor* cuanto *más* eficiente sea la eliminación.
- No se relaciona directamente con parámetros de funcionalismo de los órganos de eliminación.

El primer problema se resuelve con el uso de la siguiente igualdad, que transforma a la Vida media en un parámetro que mide de manera directa la eliminación (el valor 0,693 no es más que el logaritmo natural de 0,5, indicando que la CP se multiplica cada vez por 0,5):

$$\text{Vida Media (T}_{1/2}\text{)} = \frac{0,693}{K_{el}} \quad \rightarrow \quad K_{el} = \frac{0,693}{\text{Vida Media (T}_{1/2}\text{)}}$$

Este parámetro se conoce como constante de eliminación y mientras mayor sea su valor, indica mayor eficiencia de la eliminación (los valores bajos indican eliminación lenta o poco eficiente); en otras palabras, la constante de eliminación es un parámetro que permite medir de una manera *directa* la eficacia de la eliminación.

Pese a esto, debe destacarse que aparte de no relacionarse fácilmente con el “funcionalismo de los órganos de eliminación”, la K_{el} tiene también otro problema y es el de representarse en unidades inversas de tiempo, como por ejemplo horas^{-1} o minutos^{-1} , que resultan algo áridas para su fácil comprensión.

Así pues, se procede a la determinación de un nuevo parámetro, cuya base puede observarse en el esquema presentado antes que muestra la eliminación de un fármaco por cada ciclo, dependiendo de la perfusión de los órganos de eliminación. En ese esquema se nota fácilmente que en cada ciclo, los órganos respectivos son capaces de eliminar todo el fármaco contenido en la sangre que los perfunde, que en este caso es de un litro; dicho de otro modo, en cada ciclo un litro de sangre es “limpiado” del fármaco que contiene. Esta forma de expresar la eliminación se conoce como Depuración o Aclaración y puede obtenerse a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Depuración (Cl)} = V_{AD} \times K_{el}$$

Vista de esta manera, la Depuración puede definirse como el volumen relativo (y *aparente*) del compartimiento total que es liberado del fármaco en un tiempo dado. A continuación, un ejemplo del *significado* de la depuración de un fármaco:

- La Depuración del fenobarbital en un individuo de 70 kilogramos es igual a 0,26 litros/hora ($0,26 \text{ l/h}$ o $0,26 \text{ l h}^{-1}$); la interpretación del significado de este valor puede expresarse de varias maneras, como por ejemplo:
 - o Los órganos de eliminación depuran el fenobarbital contenido en 0,26 litros de sangre (o plasma) en una hora.
 - o Cada hora el fenobarbital contenido en 0,26 litros de sangre es depurado por los órganos de eliminación.
 - o El fenobarbital contenido en 0,26 litros de sangre es depurado cada hora por los órganos de eliminación.
 - o 0,26 litros de sangre son depurados de fenobarbital cada hora por los órganos de eliminación

La depuración es un parámetro particularmente útil para medir porque puede relacionarse fácilmente con la fisiología de uno de los órganos de eliminación más importantes, como lo es el riñón. Ha de recordarse que la filtración renal depende directamente tanto de su perfusión como del estado funcional del órgano, siendo expresada comúnmente como la Depuración de Creatinina y/o de Inulina (representando en este caso la depuración renal el mismo concepto que la depuración de fármacos). Hay diversos algoritmos y fórmulas para ajustar la administración de fármacos a la función renal individual.

ABSORCIÓN DE LOS FÁRMACOS

De una manera análoga a la descrita para la eliminación, pueden determinarse parámetros como la “vida media de absorción” y otros semejantes, que pueden servir para describir de manera resumida este proceso. No obstante, y aunque es esencial para el estudio de nuevos fármacos, en el entorno clínico el estudio de la cinética de absorción es de relativamente poca importancia. Esto se debe a que los preparados farmacéuticos generalmente se eligen con relación a la situación del paciente, generando variaciones que son de poca relevancia clínica, como se indica a continuación:

- Uso de emergencia de un fármaco: Para la administración, se eligen preparados y vías que provean niveles importantes del fármaco de manera relativamente rápida; así, las formas intravenosas son de elección, aunque también se usan otras que permiten una absorción probadamente rápida.
 - o Por ejemplo, al usar nitroglicerina sublingual en pacientes con isquemia cardíaca, el comienzo de acción varía entre 10 y 40 segundos, es decir, un factor de cuatro veces; sin embargo, esta diferencia de treinta segundos resulta clínicamente trivial.
- Uso crónico de fármacos: Para la administración, se eligen preparados y vías que provean niveles importantes del fármaco de una manera que no tiene por qué ser necesariamente rápida.
 - o Al utilizar fármacos para el tratamiento crónico de la Hipertensión Arterial, el comienzo franco del efecto puede variar de minutos hasta algunas horas, pero siendo esta una enfermedad de curso relativamente lento (años), no resulta importante que el efecto comience de una manera súbita; de hecho, es indeseable que el comienzo de la acción sea demasiado rápido, toda vez que la disminución aguda de la presión arterial es notablemente más peligrosa que su elevación.

DECISIÓN DE ESQUEMAS DE ADMINISTRACIÓN

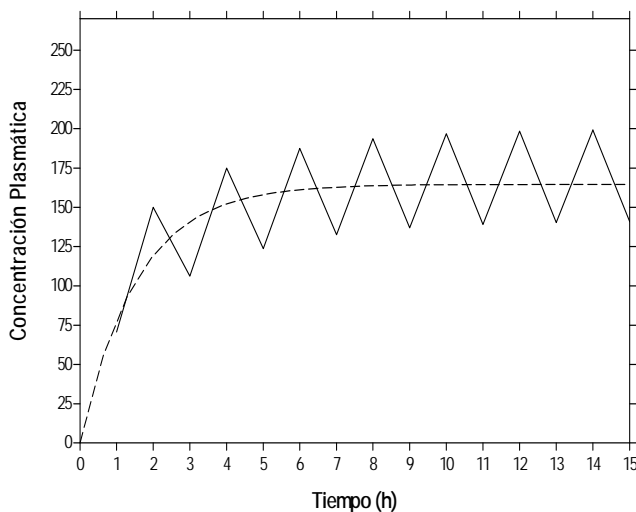
Las pautas básicas para este fin son muy sencillas y son basadas fundamentalmente en el hecho de que la dosis de un fármaco dado puede considerarse como eliminada para todo efecto práctico en un período equivalente a 4 - 5 vidas medias, como se demuestra en el siguiente esquema:

Tiempo →	0	1 T_½	2 T_½	3 T_½	4 T_½	5 T_½	6 T_½
Fármaco Eliminado (%)	-	50	75	87,5	93,75	96,875	98,4375
Fármaco Restante (<i>Disponible</i>) (%)	100	50	25	12,5	6,25	3,125	1,5625
Total de Fármaco Eliminado (%)	0	50	75	87,5	93,75	96,875	98,4375

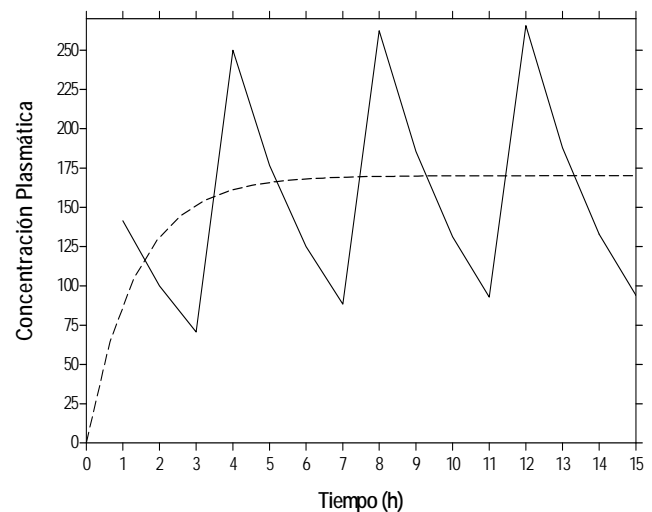
Es obvio que cantidades de fármaco disponibles menores al 10 % de la dosis original serán usualmente ineficaces a menos que tal dosis original haya sido sumamente alta. De esta manera, puede deducirse que en un tratamiento crónico la dosis siguiente debe administrarse en lo posible *antes* de que la concentración plasmática de un fármaco caiga por debajo del umbral necesario para lograr el efecto deseado (sin embargo, como ya se explicó antes, hay casos en los que no se requiere que el mantenimiento del umbral sea tan rígido).

A continuación se muestran dos ejemplos de esquemas de administración para una misma droga cuya vida media es igual a dos horas, administrándose el doble de la dosis en el esquema 2, pero con intervalos también del doble de tiempo:

Esquema 1



Esquema 2



De estas figuras pueden determinarse varios aspectos:

- En primer lugar, en ambos casos se logra una *media* de concentración plasmática similar, más o menos igual a 170 en el ejemplo (unidades arbitrarias). El estado en que la media de concentración plasmática *promedio* es invariable se conoce como Estado de Equilibrio (“*Steady State*”).
- La consecución del estado de equilibrio ocurre en ambos casos al cabo de un tiempo de unas 8 - 10 horas, es decir, un tiempo igual a unas 4 - 5 vidas medias. Así, la consecución del estado de equilibrio en ese lapso de 4 - 5 vidas medias es *independiente* del esquema de administración que se adopte.

- Esto es válido también para una forma especial de administración, que es la de Infusión Continua. En esta administración se suministra continuamente el fármaco por vía intravenosa, lo que equivale a la administración instantánea de cantidades muy pequeñas de fármacos en intervalos extremadamente cortos; el gráfico obtenido sería similar al mostrado en líneas discontinuas en cada uno de los esquemas mostrados.
- A pesar de que se alcanza una concentración plasmática *media* estable, la misma fluctúa a lo largo de cada esquema, entre valores mínimos y máximos conocidos respectivamente como Concentraciones Plasmáticas “Valle” y “Pico” (que se dan, respectivamente, inmediatamente antes e inmediatamente después de la administración de una nueva dosis). Este rango es de 141 - 200 para el esquema 1 y de 94 - 267 para el esquema 2. Esto implica que la posibilidad teórica de ineficacia terapéutica es mayor con el esquema 2, puesto que la concentración plasmática del fármaco puede alcanzar niveles muy bajos; pero también implica que la toxicidad es teóricamente más posible con el mismo esquema, ya que el fármaco también alcanza niveles muy altos en ciertos momentos. Ya que estos valores “valle” y “pico” son los determinantes de la ineficacia terapéutica y/o de la toxicidad, generalmente son los parámetros cuya determinación puede hacerse necesaria en el entorno clínico. Naturalmente, en la Infusión continua se evitan estas variaciones de concentración plasmática.

En resumen, las pautas básicas para la determinación de esquemas de administración son las siguientes:

- Si se desea poca variación de nivel plasmático, deben administrarse dosis bajas de droga con intervalos cortos de tiempo. Este enfoque limita la toxicidad al usar drogas poco seguras.
- Por otra parte, si sólo se requiere la consecución de ciertos niveles plasmáticos “mínimos”, puede resultar conveniente el uso de dosis altas con amplios intervalos de tiempo. Este enfoque favorece que se cumpla el tratamiento (más cómodo para el paciente), pero debe usarse sólo con drogas cuya toxicidad sea muy baja.

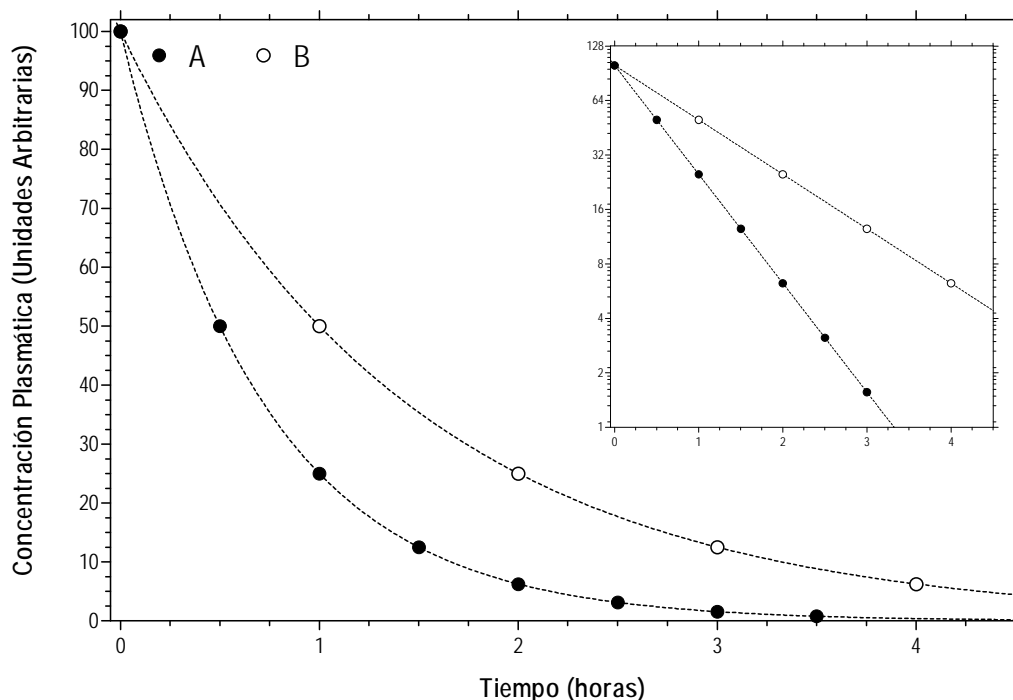
EXPOSICIÓN AL FÁRMACO. ÁREA BAJO LA CURVA

En muchos casos, el efecto terapéutico no depende de la dosis administrada como tal, sino de la dosis tomada *en el contexto de la depuración que se presente con cada fármaco y con cada individuo en particular.*

Esta relación representa un parámetro conocido como “exposición al fármaco”, que puede comprenderse mejor a la luz de un ejemplo relacionado con las posibles situaciones que pueden presentarse tras la administración de un fármaco determinado:

- El fármaco alcanza niveles plasmáticos altos (dosis alta), que se mantienen por un tiempo prolongado (→ baja depuración): En este caso, la exposición se considera alta.
- El fármaco alcanza niveles plasmáticos bajos (dosis baja), que se mantienen por un tiempo prolongado (→ baja depuración): En este caso, la exposición suele ser moderada, a menos que la depuración sea extremadamente baja, en cuyo caso la exposición puede llegar a ser alta.
- El fármaco alcanza niveles plasmáticos altos (dosis alta), que se mantienen por poco tiempo (→ alta depuración): En este caso, aunque la exposición aguda pueda ser alta, la exposición neta suele ser baja o moderada.
- El fármaco alcanza niveles plasmáticos bajos (dosis baja), que se mantienen por poco tiempo (→ alta depuración): En este caso, la exposición suele ser muy baja.

El siguiente gráfico representa el curso de la concentración plasmática de dos fármacos administrados a la misma dosis, asumiendo que tienen igual volumen de distribución pero depuración diferente:



Desde un punto de vista cualitativo, puede determinarse con facilidad que a las dos horas de la administración ya prácticamente la exposición al fármaco A prácticamente ha finalizado, persistiendo aún una exposición notable al fármaco B.

La exposición total del paciente a cada fármaco va a depender de qué concentraciones plasmáticas se llegaron a alcanzar en cada caso y por cuánto tiempo persistió cada una, lo cual viene representado

matemáticamente por medio del área bajo cada una de las curvas; en el ejemplo, el área bajo la curva (AUC) para el fármaco B es el doble del valor de AUC para el fármaco A, implicando que para generar una exposición equivalente el fármaco A debería ser administrado en una dosis que sea el doble de la del fármaco B.

La AUC no solamente puede ser estimada desde el punto de vista gráfico, sino que también puede determinarse a partir de la siguiente ecuación:

$$AUC = \frac{\text{Dosis}}{\text{Depuración}}$$

Tal y como se mide por medio de la AUC, la exposición total a una droga dada puede usarse para determinar el efecto de grupos farmacológicos importantes, como los antimicrobianos y los antineoplásicos.

A pesar de todos los detalles matemáticos que se han mostrado, en muchos casos de administración de fármacos (sobre todo ambulatoriamente) el procedimiento habitual es el de ajustar la dosificación empíricamente, esto es, ajustarla hasta que se logre el efecto deseado. Solamente en aquellos casos en los que el efecto terapéutico se requiere muy rápidamente y/o la toxicidad potencial del fármaco resulta demasiado alta se suele ajustar la dosis administrada según la farmacocinética esperada en cada paciente en particular, lo que requiere el conocimiento de las posibles modificaciones farmacocinéticas relacionadas con factores fisiológicos (edad, sexo, peso) y patológicos (enfermedad renal, hepática, cardiovascular, etc.).

BIOEQUIVALENCIA

Es común disponer de un fármaco en múltiples presentaciones, múltiples preparados y/o provenientes de múltiples casas farmacéuticas. La presunción lógica es la de que esos preparados debieran ser igualmente eficaces y tóxicos para la población en que se utilizan, una similitud que se conoce como *Bioequivalencia* (“Equivalencia Biológica”) y que permitiría usar tales preparados indistintamente. Una definición más exacta sería la de que la bioequivalencia es “la ausencia de diferencias significativas en dos o más preparados en cuanto a la tasa y extensión de la disponibilidad de un ingrediente activo en el sitio de su acción cuando se administran en las mismas concentraciones molares, bajo condiciones similares y bajo un protocolo de estudio apropiadamente diseñado”.

Dos medicamentos supuestamente bioequivalentes deben contener el mismo principio activo, con una farmacocinética semejante, es decir que la velocidad y la magnitud de la absorción deben ser similares

(luego de una absorción semejante, se presuponen niveles plasmáticos similares y, por ende, un proceso ulterior de eliminación que es parecido).

En general, las siguientes características se consideran esenciales para admitir la Bioequivalencia de dos o más preparados de un mismo fármaco:

- Son igualmente seguros y eficaces.
- Son semejantes desde el punto de vista farmacéutico.
- No presentan diferencias significativas de Biodisponibilidad.
- Cumplen con los mismos requisitos básicos exigidos en cuanto a calidad y pureza, habiendo sido manufacturados bajo semejante cumplimiento de las normas respectivas y etiquetado adecuado.

Ya que la suposición de igualdad no es siempre válida, la misma debe comprobarse rigurosamente antes de admitir la intercambiabilidad de supuestos equivalentes farmacéuticos.

Todas estas afirmaciones sobre Bioequivalencia se han hecho particularmente importantes hoy en día, cuando se ha producido una especie de revolución del medicamento genérico, es decir, de fármacos que, careciendo de una marca registrada, suelen ser mucho más baratos. Una definición apropiada podría ser que los medicamentos genéricos son aquellas especialidades farmacéuticas sin marca de patente que tienen la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa que otra de referencia, cuyo perfil de eficacia - seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico

Toda vez que la disponibilidad de fármacos genéricos resulta crucial sobre todo en los países de menores recursos, se ha determinado que en muchos casos el control de los mismos no es del todo aceptable, por lo que la terapéutica con tales productos se hace más azarosa. Afortunadamente, esta tendencia tiende a revertirse hoy en día, aunque todavía de manera muy lenta.

SELECCIÓN DE FÁRMACOS

Los avances de la medicina moderna han proporcionado un acercamiento sofisticado pero mecanicista y medicalizador de la salud, haciendo que los medicamentos sean considerados como cualquier otro objeto de consumo. La industria farmacéutica mundial mueve anualmente más de 400 billones de dólares, lo que la sitúa como la segunda actividad económica (en valores) más importante del planeta, después de la industria de la guerra, pero la distribución del consumo es muy desigual: El 20% de la población mundial, (países desarrollados), consume el 80% de los fármacos y está padeciendo una auténtica epidemia de efectos indeseables, mientras que muchos no tienen acceso a los medicamentos

más indispensables. Para recalcar este aserto, baste el ejemplo de Namibia, Zimbabwe, Alemania y Canadá, países que tienen, respectivamente, un producto interno bruto anual de 1.900, 7.300, 28.700 y 31.500 \$, correlacionables con esperanzas de vida al nacer menores o iguales a 45 años en los dos primeros países citados, mientras que en los segundos la esperanza de vida supera los 75 años.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prescripción racional implica que los pacientes reciban los fármacos indicados para la situación de su enfermedad, en las dosis necesarias para cada caso concreto, durante un período adecuado y con el menor coste posible para ellos y la comunidad. Es decir, en el uso racional de medicamentos se incluyen la prescripción efectiva, la prescripción segura y la prescripción económica. Pero habría que diferenciar entre prescripción “racional” y “razonable”, ya que maximizar lo racional a toda costa, sin controles impuestos por la razón, es irrazonable.

La formación en medicamentos suele orientarse a la descripción de sus características farmacológicas sin tener en cuenta otras que modifican la relación médico - paciente y que serían determinantes vitales del verdadero uso racional de fármacos, como por ejemplo los aspectos económicos relacionados con la prescripción. Incluso la acción terapéutica como tal no es un fenómeno simple, sino que dependen de la suma del efecto farmacológico del medicamento, del efecto placebo y del efecto ambiental. La relevancia de una prescripción farmacológica depende, entre otros elementos, de la magnitud de la diferencia estadística, la gravedad del problema, la vulnerabilidad, la morbimortalidad generada por el problema, su coste y su frecuencia.

Aunque la relevancia se valora con medidas epidemiológicas, la misma también debe estar determinada por el juicio clínico. Por esta razón, en las últimas décadas se ha estado dando un vuelco a la determinación de las indicaciones más adecuadas de cada grupo de fármacos y para cada enfermedad, sobre la base de la *Medicina Basada en la Evidencia* (respaldo de las prácticas clínicas que se basen en pruebas científicas consistentes). Con este enfoque, y de manera similar a la citada para la OMS, la indicación eficaz de la terapia farmacológica debe basarse en estos cuatro aspectos fundamentales (**STEP**):

- **Seguridad:** Reacciones adversas importantes para el paciente y el personal de salud
- **Tolerabilidad:** Relacionada con el abandono de una terapia específica por cualquier causa.
- **Efectividad:** Logro del efecto farmacológico deseado en poblaciones específicas.
- **Precio:** No solo en relación con el costo de la terapia como tal, sino con respecto al valor económico enmarcado en el contexto del uso de la droga específica (relación costo - beneficio).

Se suele hacer referencia a estos cuatro aspectos con el acrónimo STEP (paso o peldaño). Más detalles acerca de la prescripción de fármacos se tratan en capítulo aparte.

BIBLIOGRAFÍA

- Armijo JA. 2003. **Farmacocinética: Absorción, Distribución y Eliminación de los Fármacos**. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. *Farmacología Humana*, 4^{ta} edición. Masson. Barcelona. pp: 51 - 79.
- Birkett DJ. 1998. **Pharmacokinetics made easy**. McGraw - Hill. Sidney, Australia.
- Buxton ILO. 2007. **Farmacocinética y Farmacodinámica**. En: Brunton LL; Lazo JS, Parker KL, ed. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11^{ma} Edición. McGraw - Hill. México. pp: 1 - 39.
- Canaday BR, Campagna K, Geyman JP. 2003. **STEPped Care**. *J Am Board Fam Pract*; 16: 156.
- Flexner C. 1999. **Pharmacokinetics for Physicians - A Primer**. *Medscape HIV/AIDS* 5(3) [<http://www.medscape.com/Medscape/HIV/journal/1999/v05.n03/mha0507.01.flex/mha0507.01.flex-01.html>].
- Hoag SW, Hussain AS. 2001. **The Impact of Formulation on Bioavailability: Summary of Workshop Discussion**. *J Nutr*; 131: 1389S - 91S.
- Holford NHG. 2004. **Farmacocinética y Farmacodinámica: Selección Racional de Dosis y Secuencia de Acción del Fármaco**. En: Katzung BG, ed. *Farmacología Básica y Clínica*. 9^{na} edición. Manual Moderno. México. pp: 45 - 50
- Kostyniak P. 1993. **Farmacocinética**. En: Smith C, Reynard A, eds. *Farmacología*. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 75 - 87.
- Kramer TAM. 2000. **Are Steady - State Pharmacokinetics Really Necessary?** *Medscape Mental Health* 5(3), [<http://www.medscape.com/Medscape/psychiatry/journal/2000/v05.n03/mh0623.kram/mh0623.kram.html>].
- Makoid MC, Vuchetich PJ, Banakar UV. 1996 - 2000. **Basic Pharmacokinetics**. The Virtual University. Nebraska, USA
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Farmacología General: Farmacocinética**. En: Malgor LA, Valsecia ME; *Farmacología Médica*, p. 13 - 32. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Meek ME, Renwick A, Ohanian E, Dourson M, Lake B, Naumann BD, Vu V. 2002. **Guidelines for application of chemical - specific adjustment factors in dose/concentration - response assessment**. *Toxicology*; 181 - 182: 115 - 20.
- Neubig RR, Spedding M, Kenakin T; Christopoulos A. 2003. **International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology**. *Pharmacol Rev*; 55: 597 - 606.
- Olson, J. 1998. **Clinical Pharmacology made ridiculously simple**. 9^o reimpresión. MedMaster. Miami, USA.
- Sagardui - Villamor JK, Lacalle Rodríguez - Labajo M, Casado - Buendía S. **Sustitución de medicamentos de marca por genéricos en atención primaria. Factores asociados al rechazo**. *Aten Primaria* 2005; 36: 489 - 93.
- Simonovis N, Baddour Y, García S, Madera C. 2001. **¿Qué significa Medicina Basada en Evidencia?** *Revista de La Facultad de Medicina*; 24(2): 120 - 2.
- Soriano F. 2002. **Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma**. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 20(8): 407 - 12.
-

Thomson A. 2004. **Back to Basics: Pharmacokinetics.** The Pharmaceutical Journal; 272: 769 - 71.

Thomson A. 2004. **Why do Therapeutic Monitoring.** The Pharmaceutical Journal; 273: 153 - 5.

Turabián - Fernández JL, Pérez - Franco B. 2005. **Prescripción de medicamentos en medicina de familia: ¿Racional, razonable o relevante?** Aten Primaria; 36(9): 507 - 9.

La mayor suposición que se hace al dosificar es que virtualmente todos los medicamentos deben estar en un estado relativamente estacionario. Esto significa que la concentración sanguínea de la droga que el paciente toma por un tiempo debe ser más o menos constante. La suposición es que si la droga funciona, funcionará todo el tiempo. No debería haber períodos de tiempo en los que los niveles sean tan bajos que la droga sea al menos transitoriamente ineficaz ¿Por qué creemos eso?

Thomas A. M. Kramer

Opino que si os entregáis a este ejercicio con la idea de memorizar muchas ecuaciones, os meteréis en un buen fregado. Acordaos de los conceptos subyacentes, de los motivos por los cuales las ecuaciones son lo que son.

Gary R. Osgood

Lo que no sería fatal para el resto, lo sería para él... o eso es lo que pudo suponer el asesino. Que todo resultara distinto es solo una prueba de lo que acabo de decirle... la incertidumbre y relatividad de los efectos de las drogas en los seres humanos.

Agatha Christie (Miss Marple y Trece Problemas - La hierba mortal)

Quienes no saben llorar con todo su corazón, tampoco saben reír

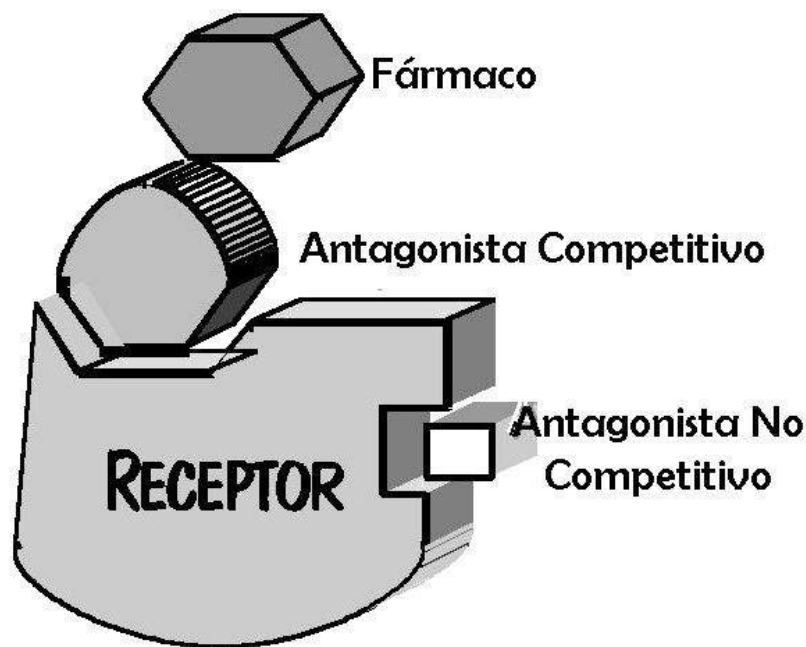
Golda Meir

Farmacodinámica

Carmine Pascuzzo - Lima
María Pascuzzo - Lima

Desde las primeras observaciones tendientes a cuantificar la respuesta farmacológica se puso de manifiesto que existía una dependencia evidente con respecto a la dosis del fármaco, lo cual era conceptualmente satisfactorio. No obstante, también se observó que al alcanzarse una magnitud determinada, el efecto no podía ser aumentado por administración de dosis mayores del fármaco.

Este último aspecto llevó de una manera natural a la suposición de que dentro del organismo debían existir entidades físicas (“sitios”) con las cuales el fármaco era capaz de interactuar, logrando así un



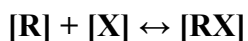
efecto directamente proporcional al número de tales interacciones (o de “sitios” que estuvieran ocupados por el fármaco). Al implicar su existencia física, se supuso de manera natural que tales “sitios” debían existir en una cantidad finita, lo que implicaba que a cierta dosis del fármaco podría lograrse la ocupación de la totalidad de los mismos y esto, a su vez, prevendría la generación de ulteriores aumentos del efecto.

De esta manera, se derivó el concepto de Sustancias Receptivas específicas, es decir, que se derivó el concepto de *Receptor* (figura adjunta), que podría ser definido como el componente de una célula u organismo con el cual interactúa (o se presume que lo hace) el fármaco (en este caso también llamado *ligando*), iniciando la serie de fenómenos bioquímicos que llevan a la consecución final del efecto.

En general, los fármacos **no** son capaces de crear funciones en el organismo, sino que modulan las ya existentes.

CUANTIFICACIÓN DE LA INTERACCIÓN DROGA - RECEPTOR

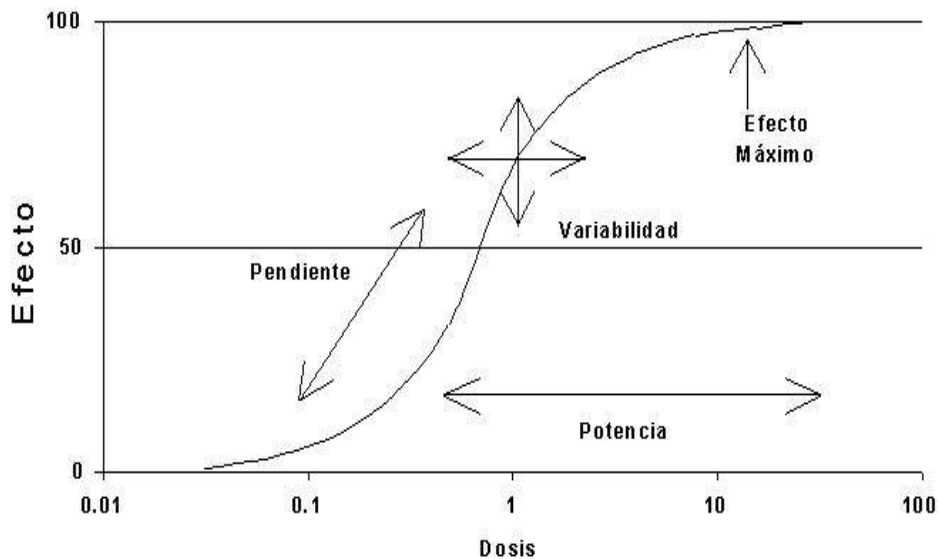
La mayor parte de las relaciones entre las dosis y los efectos de los fármacos puede explicarse de manera sencilla, asumiendo que las acciones son directamente proporcionales a la fracción de ocupación de los “Sitios Receptivos” o Receptores. Esta interacción puede ser representada de la siguiente manera:



en la cual [R] es la concentración de receptores libres, [X] es la del fármaco *libre* en la vecindad de los receptores y [RX] la del complejo fármaco - receptor. Diversas transformaciones matemáticas generan la siguiente ecuación, útil para determinar el grado de unión de una droga a un receptor:

$$B = \frac{B_{\max} \times F}{K_D + F}$$

en la cual B es la unión de la droga, B_{max} es la capacidad máxima de unión del receptor (el número de sitios disponibles para la unión con el fármaco), la K_d (*constante de disociación*) es un parámetro que mide de manera inversa la afinidad de la interacción (y es igual a la dosis de droga necesaria para ocupar el 50% de los sitios de unión) y F es la concentración de droga libre (para efectos prácticos, se puede considerar igual a la



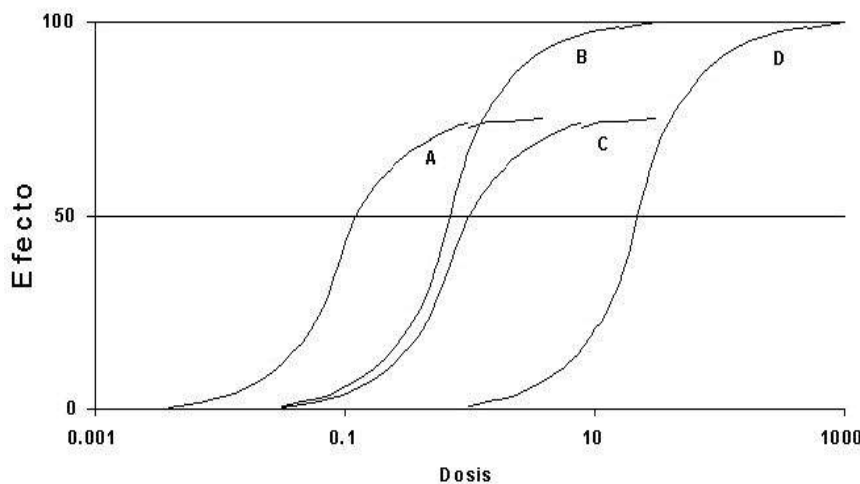
concentración total de droga administrada, porque, en general, la fracción unida es siempre mucho más baja que la libre). La afinidad de la interacción determina básicamente cuál será la ocupancia de un receptor dado en relación con la concentración de la droga a la que se ve expuesto.

Puesto que la mayor parte de las acciones de un fármaco se pueden explicar como la consecuencia de su unión a un receptor o, al menos, a una sustancia que funcione como tal, se puede expresar la consecución del efecto farmacológico por medio de la siguiente ecuación:

$$E = \frac{E_{\max} \times \text{Dosis}}{DE_{50} + \text{Dosis}}$$

en donde E_{\max} se refiere al efecto máximo que puede ser obtenido y DE_{50} a la dosis que es requerida para lograr *la mitad* de dicho efecto.

La forma gráfica de esta ecuación se conoce como curva gradual (ya que mide el **grado** del efecto en un individuo) y se muestra en la figura anexa.



CARACTERÍSTICAS DE UNA CURVA DOSIS - RESPUESTA (CURVA GRADUAL)

Potencia: Se refiere al patrón de dependencia del efecto farmacológico con respecto a la concentración de la droga, en

otras palabras, se refiere a la localización de una curva dosis - respuesta a lo largo del eje X, de Concentración (implica la posible determinación de la dosis necesaria de un fármaco para alcanzar un efecto dado). En la figura, los fármacos B y C tienen la misma potencia para su respectivo efecto máximo (alcanzan dicho efecto a la misma dosis). Cuando el mecanismo de acción de un fármaco determinado se relaciona con su unión a receptores específicos, la potencia representa de alguna manera la **AFINIDAD** de tal fármaco por esos receptores. Si comparamos la potencia de dos fármacos, se usa la **POTENCIA RELATIVA**, la cual no es más que el cociente entre la potencia de un fármaco respecto a la de otro tomado como patrón. La importancia clínica de la potencia es limitada, pues tanto da que se administren dosis diferentes de dos drogas si al final se obtiene la misma meta clínica; una excepción a este caso sería cuando la potencia sea tan baja que se requiera la administración de formas farmacéuticas excesivamente voluminosas. Otro caso en el que la potencia puede ser clínicamente importante es cuando los efectos terapéuticos y tóxicos de una droga siguen diferentes patrones de dependencia de la dosis.

Eficacia: También llamada Eficacia máxima. Se refiere al mayor efecto que puede alcanzar un fármaco. En la figura, los fármacos B y D tienen la misma eficacia, puesto que alcanzan igual efecto máximo. *En el contexto de la respuesta celular máxima que puede lograrse*, se le conoce también como ACTIVIDAD INTRÍNSECA, o la capacidad del fármaco para modificar al receptor farmacológico e iniciar una acción celular (alfa, α), pudiendo tomar valores entre 0 y 1. *En el contexto de fármacos cuya acción esté mediada por receptores*, la eficacia generalmente implica que la droga tiene la capacidad de unirse a ellos y activarlos.

Si un fármaco induce una respuesta celular máxima, será un fármaco agonista ($\alpha = 1$); si el fármaco se une al receptor sin inducir ninguna respuesta celular, se trata de un antagonista ($\alpha = 0$). Los fármacos que inducen una respuesta celular sub - máxima, se conocen como agonistas parciales o antagonistas parciales ($0 < \alpha < 1$).

La **Pendiente** es una característica de importancia menos clínica que de investigación, puesto que informa sobre la forma de interacción de una droga con su receptor. Sin embargo tiene cierta utilidad en la determinación de los límites de dosis en el que un fármaco puede ser administrado. La pendiente viene determinada matemáticamente por el número o coeficiente de Hill y raramente supera un valor de 3, aunque para algunos fármacos, como por ejemplo los anestésicos generales, su valor puede estar alrededor de 20.

Variabilidad Biológica: Se refiere al hecho de que no todos los individuos reaccionan del mismo modo ante la misma droga, luego, una curva dosis - respuesta de un individuo sólo puede aplicarse al mismo y puede ser muy diferente a la obtenida para otro.

Respecto a este parámetro, cabe destacar estos términos:

- Hipo e Hiperrreactividad (no confundir con Hipersensibilidad o “alergia” a la droga), que se refieren a la dificultad o facilidad (mayor o menor dosis requerida) para lograr el efecto deseado.
- Tolerancia: Requerimiento ulterior de mayores dosis para lograr un efecto que antes se lograba con dosis menores.
- Idiosincracia: efectos inusuales de la droga, dados en un pequeño porcentaje de la población.

Aparte del complemento genético del individuo y de las características específicas de la enfermedad que pueda presentar, existen numerosas fuentes potenciales de variabilidad biológica, incluyendo aspectos “demográficos” (como edad, sexo y raza), patológicos (enfermedades previas), conductuales

(como la dieta y el patrón de sueño), ambientales (clima, contaminación, etc.), socio - psicológicos (como el tipo de familia, la relación médico - paciente y las creencias religiosas)

Hasta ahora, todos los ejemplos mostrados representan patrones “clásicos” de la relación entre la dosis y la respuesta, esto es, un perfil sigmoideo en el cual a dosis bajas se logra un efecto insignificante, que luego aumenta a dosis mayores y se acerca a una meseta que es el efecto máximo. Sin embargo, debe destacarse que existen otros patrones posibles, como por ejemplo, el de todo o nada, en otras palabras, un efecto discreto que se logra *en su totalidad* cuando se supera cierto umbral de dosificación.

Además, puede haber casos en los cuales la curva dosis respuesta tiene forma de “J” o “U” (invertidas o no), en otras palabras, el efecto producido mostraría un patrón bifásico. El fenómeno por el cual aparece una relación dosis - respuesta caracterizada por estimulación a bajas dosis y por inhibición a altas dosis (o viceversa) se suele denominar *Hormesis* y puede representar una sobrecompensación ante una disrupción en la homeostasis o la presencia de un mecanismo de acción farmacológica particularmente complejo, quizás auto - antagonismo, como ocurre, desde el punto de vista funcional, con la adrenalina y su efecto vascular (dilatación a dosis bajas, contracción a dosis altas); otras formas de auto - antagonismo incluyen el efecto regulador en receptores pre - sinápticos y la cooperatividad homotrópica negativa.

RECEPTORES DE RESERVA

Ya se ha indicado que una droga dada puede generar una respuesta celular y que esta respuesta depende de la concentración de tal droga; también se indicó que *en el contexto de fármacos cuya acción esté mediada por receptores*, la eficacia implica que la droga tiene la capacidad de activar a los mismos.

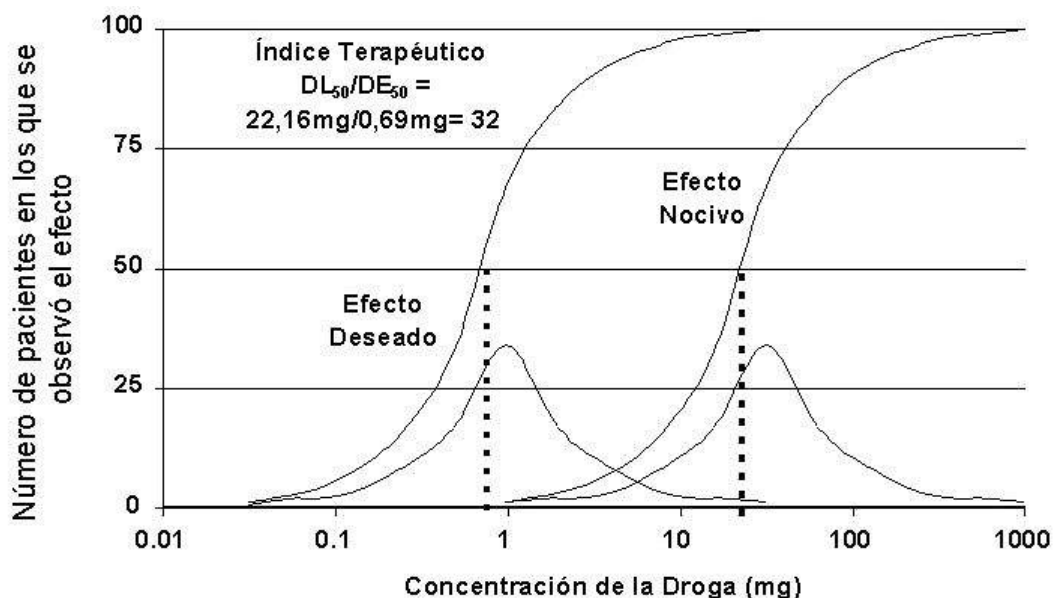
Esto no significa que una respuesta celular máxima requiera de una ocupación máxima de receptores (*saturación*), porque en muchos casos el número de receptores excede con mucho al estrictamente necesario. Dado este exceso, el efecto máximo de un fármaco puede llegar a lograrse sin la ocupación de todos los receptores, por lo que a los “sobrantes” se les conoce como receptores de reserva.

Los receptores de reserva no constituyen una población particular desde el punto de vista de que tengan una ubicación u otras características diferentes, son solamente la representación de aquella fracción de receptores que no requiere ocupación para lograr el efecto máximo. Para ejemplificar, supóngase un caso en el que se pueda conseguir el efecto máximo con una ocupación de 20 % de los receptores; en ese caso, se diría que hay un 80 % de receptores de reserva.

Desde el punto de vista farmacológico, la importancia de la existencia de los receptores de reserva radica en que en algunos casos el uso de antagonistas aún podría permitir que se de la respuesta máxima de un receptor dado ante el agonista endógeno; y por esa razón, habitualmente se utilizan dosis de antagonistas que permitan lograr concentraciones super - saturantes respecto al receptor respectivo.

CURVA CUANTAL

Se trata de un tipo de curva, derivado de la conjunción de curvas graduales, que muestra cuántos pacientes alcanzan ciertos efectos (terapéuticos o tóxicos) de una droga ante cada dosis; en otras palabras, las curvas cuantales permiten caracterizar el alcance de la *Variabilidad Biológica* en una población determinada.



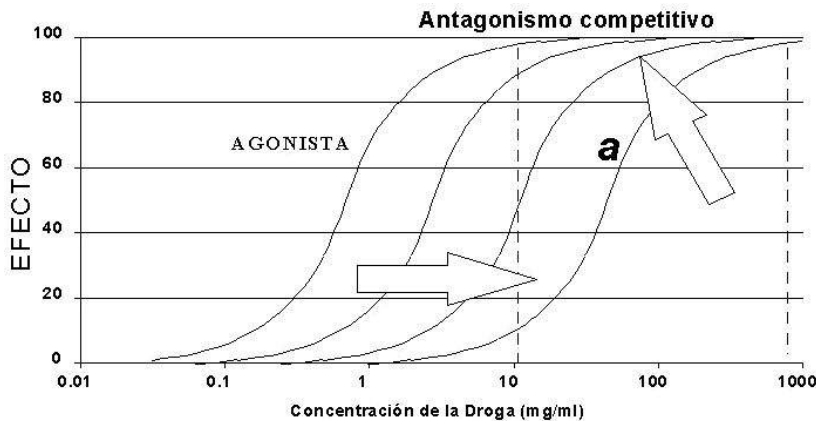
Generalmente, se utiliza un valor especial para resumir esta curva, que es la Dosis Efectiva 50 (DE₅₀), o dosis a la cual 50% de los individuos alcanza el efecto estudiado. Si se trata de un efecto indeseable, el parámetro es denominado Dosis Tóxica 50 (DT₅₀) y cuando el efecto es la muerte, se conoce como Dosis Letal 50 (DL₅₀).

Gracias a estas curvas, se generan índices que cuantifican la seguridad. Éstos índices, en general, se obtienen por relación (cociente) entre las dosis a las que se obtiene el efecto beneficioso y aquellas a las que se obtiene un efecto tóxico o letal, especialmente por medio de los valores citados (DE₅₀, DT₅₀ y DL₅₀, *figura anterior*), aunque, en ciertos casos pueden usarse otros (DE₉₀ ó DE₉₉, DL₁ ó DL₁₀, etc.).

El uso de este índice depende de la importancia terapéutica del fármaco administrado: En el caso de que un fármaco determinado se indique para el tratamiento de un estado patológico relativamente

inocuo, se requerirá que tal fármaco sea MUY seguro (con *muy baja* toxicidad); por otra parte, si el efecto deseado es de tal magnitud que sería más riesgoso omitir la administración del fármaco, entonces se pueden aceptar menores índices terapéuticos y, por ende, mayores riesgos de toxicidad.

En ciertas circunstancias, puede ser más conveniente la indicación de ciertos valores de *concentración plasmática* en lugar de recurrir a la obtención del índice terapéutico propiamente dicho. Estos valores



se conocen como Concentración Máxima Terapéutica y Concentración Mínima Tóxica. La primera representa la concentración a partir de la cual cualquier **aumento** ulterior **no** incrementará el efecto terapéutico y la segunda representa la concentración por **debajo** de la cual **no** se presenta

el efecto tóxico. El intervalo determinado por estas dos concentraciones suele denominarse “rango terapéutico” de la droga.

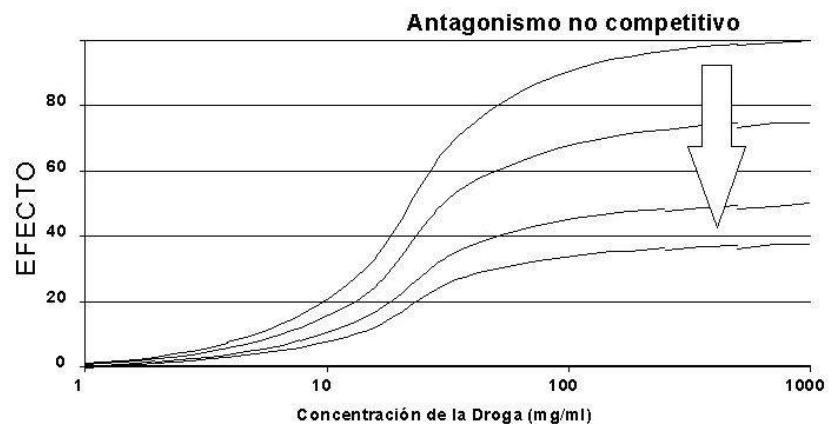
En el apéndice, se expone una explicación mucho más amplia acerca de esta forma de representación gráfica.

ANTAGONISMO FARMACOLÓGICO

Se puede definir el término Antagonista como el de una molécula que se une al receptor sin inducir en él la producción de la función a la que está destinado (*sin activarlo; en otras palabras, sin cambiar su conformación*); por tanto, la acción de un antagonista sería simplemente la de impedir la unión del agonista endógeno.

Según el tipo de unión al receptor, hay dos tipos de antagonista: Si ocupan el sitio de unión del agonista se trata de antagonistas competitivos;

si ocupan otros sitios del complejo receptor, se trata de antagonistas no competitivos (*ver figura inicial*).



En el primero de los casos, es posible que el agonista en concentraciones relativamente altas (y en función de la Ley de Acción de Masas) pueda llegar a desplazar al antagonista, permitiendo que la función a fin de cuentas pueda presentarse; sin embargo el logro de esta función se da a expensas de dificultad mucho mayor que la habitual.

Puede deducirse entonces que estas drogas actúan sobre la potencia *aparente* de un fármaco (reduciéndola), sin alterar la eficacia, puesto que el efecto máximo aún puede ser alcanzado (aún cuando sólo es a dosis mucho mayores del agonista que las requeridas habitualmente). Esta posibilidad de que se pueda alcanzar aún el efecto máximo hace que este antagonismo también se conozca como antagonismo superable. A estos antagonistas también se les conoce como antagonistas *neutrales*, para diferenciarlos de los agonistas parciales.

Los antagonistas no competitivos, al situarse en otro sitio del receptor, no pueden ser desplazados por el agonista, por lo que el efecto antagónico persistiría aún en la presencia de concentraciones elevadas del ligando endógeno. Por esta razón, a este tipo de antagonismo también se le suele conocer como antagonismo no superable.

Es posible cuantificar la capacidad de un antagonista *competitivo*, por medio de un índice conocido como POTENCIA ANTAGÓNICA (pA_x), que no es más que el logaritmo negativo de la concentración del antagonista que se precisa para hacer que, para lograr un efecto dado, se requiera una dosis de agonista x veces mayor que la requerida para ese mismo efecto en ausencia del antagonista. El siguiente ejemplo aclara un poco el concepto:

Supóngase una interacción en la cual un agonista, a dosis de 4 mg/Kg de peso, pueda inducir un efecto dado; si agregamos un antagonista cuya pA_2 ($x = 2$) sea de -1 {antilog ($-(-1)$) = 10}, quiere decir que, en presencia de 10 mg/Kg de antagonista se requiere de 2 veces la concentración de agonista (8 en lugar de 4 mg/Kg) para lograr el mismo efecto anterior. Un segundo antagonista con pA_2 de 0 indica que se requiere {antilog ($-(0)$) = 1} de 1 mg para lograr el mismo efecto mencionado. Se observa, pues, que cuanto mayor es el valor de pA_2 , menor es la cantidad de antagonista requerido para causar inhibición (y, por ende, sería mayor la *Potencia Antagónica*). La pA_2 es la medida más usada porque la misma representa una estimación de la afinidad del antagonista por el receptor implicado.

Cabe destacar que se han mencionado mecanismos de acción de antagonistas que actúan a nivel de un determinado receptor, lo cual corresponde a la definición *estricta* de antagonismo; sin embargo, es posible el uso de fármacos que puedan generar un efecto *opuesto* por medio de un mecanismo no asociado al receptor que media la función que se desea modificar (agonistas muscarínicos respecto a la

función adrenérgica, por ejemplo); en este caso, la interacción que se produce es conocida como *Antagonismo Funcional o Fisiológico*.

SINERGISMO FARMACOLÓGICO

Las interacciones entre dos fármacos no siempre implican disminución del efecto de uno de ellos.

Si la respuesta se favorece en lugar de inhibirse, se obtiene el SINERGISMO, que muestra dos posibilidades básicas:

Sinergismo de Suma: Producido cuando dos fármacos implicados en una respuesta tienen actividad por sí solos, la cual se suma al estar ambos presentes, produciendo un efecto que es la SUMA de los individuales. Generalmente se da si los mecanismos de acción de cada droga son diferentes.

Ejemplo: El uso conjunto de agonistas adrenérgicos y antagonistas muscarínicos: Producen taquicardia, manifestada más intensamente en presencia de ambos (suma de efectos). La suma verdadera de los efectos rara vez se observa, pues depende de la capacidad máxima de respuesta del tejido involucrado, pues una vez alcanzada la misma, la respuesta no puede ser ulteriormente aumentada.

Sinergismo de Potenciación: Se considera que solamente uno de los fármacos presenta actividad intrínseca, es decir que es capaz de producir el efecto; el otro fármaco es capaz de “ayudar” a que ese efecto se realice con mayor facilidad, pero de por sí, no posee actividad.

Ejemplo: Uso de penicilinas en conjunto con inhibidores de las betalactamasas → existen bacterias capaces de producir estas enzimas, las cuales hidrolizan a las penicilinas, impidiendo su efecto; si se administra un inhibidor de dichas enzimas aisladamente, no se apreciará un efecto notable, sin embargo, estas sustancia serán capaces de hacer que las penicilinas actúen más favorablemente, puesto que no se verán destruidas.

El sinergismo de fármacos no solo ocurre en relación con su actividad terapéutica, sino que también puede haber facilitación de respuestas tóxicas asociadas a los mismos; cuando una Reacción Adversa Medicamentosa se produce por este tipo de mecanismo, se habla de Interacción de Drogas.

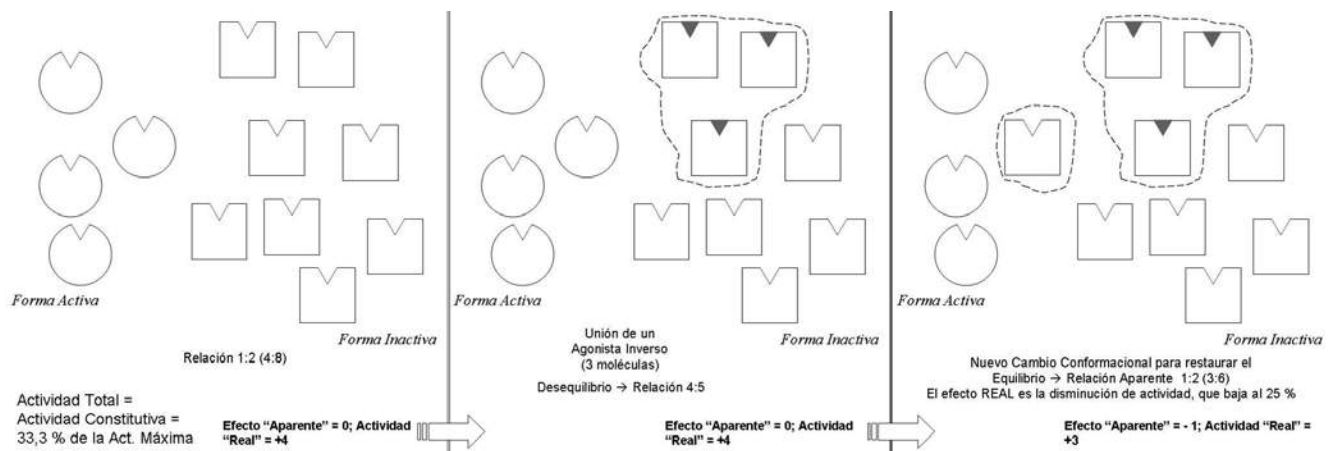
AGONISMO INVERSO

Según las explicaciones más aceptadas, este fenómeno depende de dos factores:

- La presencia de *actividad constitutiva* en el receptor, es decir, que depende del hecho de que cierto número de receptores pueda presentarse activado espontáneamente en ausencia de su ligando.

- Existencia de al menos dos conformaciones diferentes del receptor, siendo una su forma activada y la otra la forma inactiva, las cuales fisiológicamente están en equilibrio.

Una pequeña fracción del receptor estaría siempre en conformación activada en ausencia del ligando, por lo que habría una pequeña actividad basal. El agonista inverso se une al sitio activo y genera cambios del receptor hacia la forma no - activa, desplazando el equilibrio y causando una reducción neta de la forma constitutivamente activa; así, la unión del agonista inverso genera un efecto *opuesto* al del agonista convencional y además tiende a impedir la unión del mismo (*pues ocupa el sitio activo*).



En la figura se observa como la unión del agonista inverso tiene a generar un efecto opuesto al de un agonista clásico, pudiendo incluso desaparecer por completo la actividad constitutiva de un receptor. Nótese que este tipo de respuesta difiere de la generada por los antagonistas puros, los cuales, simplemente, ocuparían el sitio de unión de *cualquier* estado conformacional, sin causar modificación alguna; así pues, la unión de un antagonista tiene un efecto aparente igual a 0, pero no debería afectar la actividad constitutiva del receptor. En algunos casos, se ha llegado a usar los términos *eficacia negativa* y *actividad intrínseca negativa* para describir la acción de los agonistas inversos.

Aunque la importancia funcional del agonismo inverso es aún desconocida, parece haber casos de agonistas inversos endógenos en los sistemas de receptores cannabinoides y de melanocortina; desde el punto de vista patológico, parece haber ciertos productos microbianos que funcionan como agonistas inversos. Desde el punto de vista farmacológico, este fenómeno puede representar mucho más que una simple curiosidad, pues se puede suponer que los mismos sean más eficaces que los antagonistas para reducir una función orgánica: Un antagonista lleva la función hacia su tono basal, con una pequeña actividad constitutiva remanente, mientras que un agonista inverso puede hacer desaparecer por completo toda la función. Así como hay agonistas parciales, también pueden existir *agonistas inversos*

parciales, que disminuirían la actividad constitutiva de un receptor sin eliminarla por completo; de la misma manera, se ha descrito la posible existencia de *antagonistas inversos*.

Dado que las fuerzas termodinámicas que gobiernan la unión de un ligando y un receptor son siempre las mismas, teóricamente el agonismo inverso, sobre todo de tipo parcial, debería ser mucho más frecuente que el antagonismo clásico o antagonismo *neutral*. Esta suposición obedece a dos razones principales:

- En primer lugar, es muy improbable que un ligando no afecte, aunque sea mínimamente, la conformación del receptor al que se une,
- Aún si lo anterior ocurriera, resulta muy improbable que un ligando cualquiera reconozca como *idénticas* a todas las posibles conformaciones de un mismo receptor, de las cuales probablemente haya más de dos formas, como resultado de las diversas interacciones que pueden ocurrir (dimerización, oligomerización, internalización, interacción con proteínas citosólicas o plasmalémicas, etc.).

De esta manera, es muy probable que la gran mayoría de los ligandos conocidos hasta la fecha como antagonistas sean en verdad agonistas inversos parciales o agonistas parciales de muy baja eficacia y que el antagonismo neutral “verdadero” sea muy raro o incluso inexistente, si se restringe la definición solamente a aquellos agentes que tengan una eficacia *exactamente igual a 0*.

En una reciente revisión relacionada con receptores ligados a proteína G, se encontró que de 380 pares antagonista/receptor, solamente en 15 % de las interacciones estudiadas podía considerarse al ligando como un antagonista neutral, mientras que en los demás casos se trataba de ligandos que podían ser considerados realmente como agonistas inversos (n = 322).

Existen fármacos capaces de generar diferentes respuestas, desde agonismo directo completo hasta agonismo inverso completo, dependiendo de la actividad constitutiva del sistema: Si es alta, funcionan como agonistas inversos, si es baja, funcionan como agonistas directos. Estos fármacos se conocen como *agonistas proteanos*.

MODELOS FARMACODINÁMICOS

La farmacodinámica debe considerarse hoy en día como una disciplina científica, con bases que pueden estudiarse desde el punto de vista matemático. Este estudio facilita el desarrollo de nuevos fármacos y debe basarse en la comprensión de las modificaciones causadas por los fármacos sobre los mecanismos fisiológicos. Uniendo este estudio al de la farmacocinética, se genera no solo la posibilidad de

determinar con mayor certeza aspectos del mecanismo de acción de las drogas, sino también la de *predecir* respuestas ante condiciones variables y *deducir* la existencia de determinantes aún desconocidos de cada efecto farmacológico.

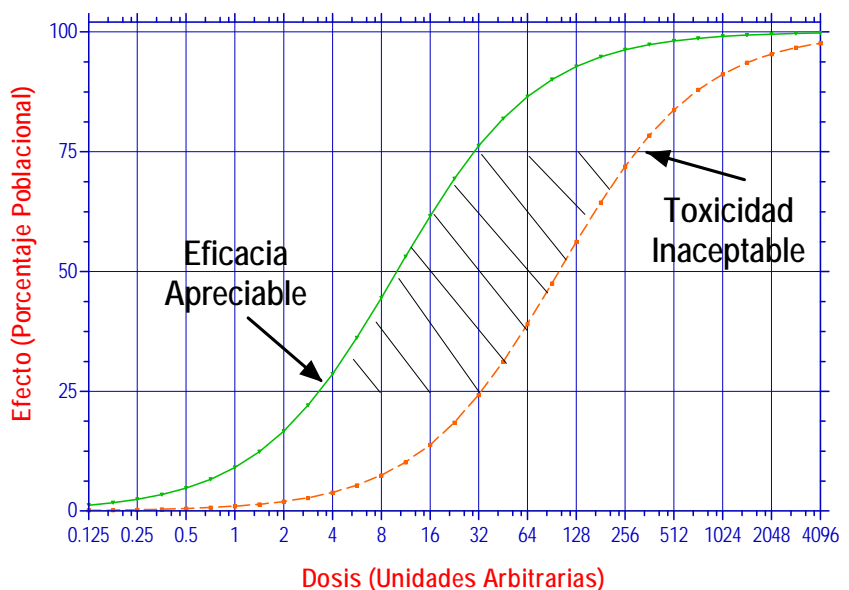
La conjunción de los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos lleva a la disciplina conocida como Modelaje FC/FD (*PK/PD Modeling*), que es vital en prácticamente todas las fases del desarrollo moderno de nuevos fármacos.

Un modelo FC/FD debe incluir datos farmacocinéticos, que suelen obtenerse con cierta facilidad a partir de principios sencillos, como por ejemplo los principios de difusión de Fick o la ecuación de Michaelis - Menten; los parámetros farmacodinámicos son mucho más difíciles de obtener, dada la extraordinaria complejidad y variedad de los posibles mecanismos de acción de los fármacos. Los modelos FC/FD abarcan desde la descripción de procesos sencillos, como los “efectos directos” (correlación lineal del efecto con el logaritmo de la dosis) hasta la evaluación de fenómenos mucho más complicados, como la transducción de señales a través de segundos y terceros mensajeros.

VENTANA TERAPÉUTICA

Considerando los conocimientos adquiridos al estudiar la curva cuantil, debe reconocerse que la misma no es útil solamente graficar efectos medicamentosos, sino también para representar aquellos efectos

que pueda considerarse como reacciones adversas y por lo tanto, podrían ser útiles al elegir el patrón de dosificación para un paciente determinado. Desde el punto de vista de la práctica clínica, puede que este concepto no sea de tanto interés o importancia como otros, pero vale la pena hacer mención al mismo: Se trata de la “Ventana Terapéutica”, que no es más que el



rango de dosis en el que un paciente dado retiene la eficacia de la droga administrada sin demostrar efectos adversos importantes, como muestra la figura adjunta. Se puede observar que la zona a rayas conforma la “ventana terapéutica”, y que es un concepto análogo al definido como “rango terapéutico”.

Es importante destacar que no siempre las drogas se usan dentro de ese límite de dosis, porque el efecto tóxico bien podría ser banal *en comparación* con el efecto terapéutico que se busca.

EL TÉRMINO FARMACODINÁMICA EN CONTEXTOS ESPECIALES

En contextos específicos de la farmacología puede darse el término Farmacodinámica un significado más restringido o más amplio, propio de cada campo especial; dos ejemplos respectivos de cada caso son los siguientes:

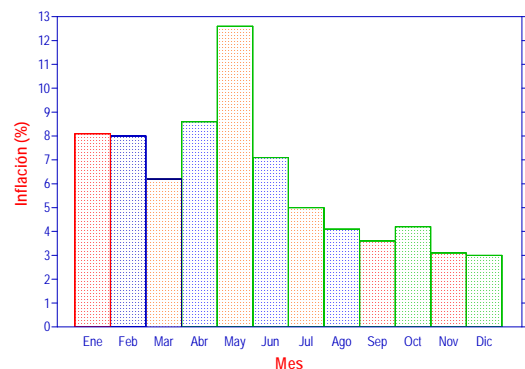
- Farmacodinámica del Desarrollo: Es el estudio las capacidades funcionales, de cómo se desarrollan a lo largo del curso de la vida y cómo este proceso afecta las respuestas a los agentes psicotrópicos.
- Farmacodinámica Antimicrobiana: Evaluación de la eficacia terapéutica de los antimicrobianos con base en la relación entre su concentración plasmática del antibiótico y la Concentración Mínima Inhibitoria para el microorganismo específico; esta eficacia puede ser dependiente del tiempo o de la concentración de cada agente, que son parámetros de determinación farmacocinética (cuando la acción depende de ambos factores, se dice que la misma está determinada por la exposición total al fármaco, que se mide por otro parámetro farmacocinético que se conoce como *Área bajo la Curva*).

APÉNDICE: REPRESENTACIONES GRÁFICAS

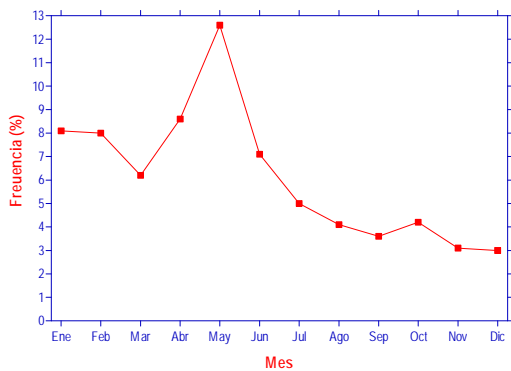
Algunos de los diagramas más importantes para la estadística son el diagrama en árbol, el de dispersión, el de áreas o superficies, el de bandas, el de barras, el de bloques, el circular (polar o no), el de puntos, el de tallo y, muy especialmente, los histogramas.

Básicamente, un histograma se emplea para ilustrar muestras continuas agrupadas en intervalos; en otras palabras, es la distribución de frecuencias de una variable continua (en teoría este tipo de variable puede tener *cualquier* valor, pero en la práctica eso es muy raro).

Lo importante del histograma es que el área ubicada en cada columna es *proporcional* al número de casos en dicha columna. Así se tiene, por ejemplo, el gráfico adjunto, que muestra la inflación de 1996: Aún si no se conoce el valor exacto, puede apreciarse claramente el pico inflacionario en el mes de Mayo. Un histograma bien hecho no lleva espacio entre las columnas, ya que se presupone que el paso de una categoría a otra es instantáneo (el límite del intervalo es la marca de clase). Si se unen los puntos medios de los rectángulos obtenidos



de un histograma, puede obtener un gráfico equivalente, conocido como *polígono de frecuencias*, tal y como lo muestra la segunda figura.



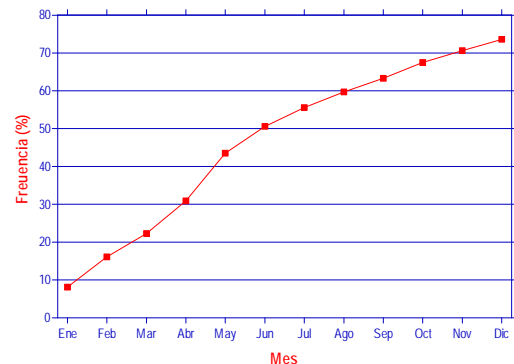
En general, el tipo de datos que se representa es aditivo, en otras palabras, un individuo en una categoría en cierta forma pertenecería a cualquiera de las anteriores. Esta característica poblacionalmente se aprovecha a través de los gráficos de

*frecuencias
acumuladas*

(tercera figura),

que permiten una mejor visualización de los datos.

Puede observarse que entre estos gráficos se observa con facilidad total la inflación acumulada para cualquier mes, lo que no es fácil en los dos Anteriores. Este tipo de curvas de frecuencias acumuladas son lo que en Farmacología se conocen como curvas cuantales (nótese el parecido que presenta la curva, pese a que no se trata de datos farmacológicos).



BIBLIOGRAFÍA

- Adan RAH, Kas MJH. 2003. **Inverse agonism gains weight**. *TiPS*; 24(6): 315 - 21.
- Azanza JR. 2001. **Utilidad de la farmacocinética en los tratamientos antimicrobianos**. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 19: 359 - 61.
- Bindslev N. 2004. **A homotropic two - state model and auto - antagonism**. *BMC Pharmacol*; 4: 11.
- Bourne HR, von Zastrow M. 2004. **Drug Receptors and Pharmacodynamics**. En: Katzung BG, ed. *Farmacología Básica y Clínica*. 9^{na} edición. Manual Moderno. México. pp: 13 - 44
- Buxton ILO. 2007. **Farmacocinética y Farmacodinámica**. En: Brunton LL; Lazo JS, Parker KL, ed. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11^{ma} Edición. McGraw - Hill. México. pp: 1 - 39.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. 2001. **U - shaped dose - responses in biology, toxicology, and public health**. *Annu Rev Public Health*. 2001; 22: 15 - 33.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. 2003. **Hormesis: The dose - response revolution**. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*; 43: 175 - 97.
- Carrey N, Kutcher S. 1998. **Developmental pharmacodynamics: Implications for child and adolescent psychopharmacology**. *J Psychiatry Neurosci*; 23(5): 274 - 6.
- Gathany NC. **Principles of epidemiology. Second Edition**. U.S. Department of Health and Human Services
- Gómez Lasso, NA. 1997. **Anotaciones básicas de estadística**. [<http://www.monografias.com/trabajos11/estadi/estadi.shtm>]

- Holford NHG. 2004. **Farmacocinética y Farmacodinámica: Selección Racional de Dosis y Secuencia de Acción del Fármaco.** En: Katzung BG, ed. Farmacología Básica y Clínica. 9^{na} edición. Manual Moderno. México. pp: 45 - 50
- Kenakin T. 2004. **Efficacy as a Vector: The Relative Prevalence and Paucity of Inverse Agonism.** Mol Pharmacol; 65: 2 - 11.
- Mager DE, Wyska E, Jusko WJ. 2003. **Diversity of Mechanism - Based Pharmacodynamic Models.** Drug Metab Dispos; 31(5): 510 - 8.
- Milligan G. **Constitutive Activity and Inverse Agonists of G Protein - Coupled Receptors: a Current Perspective.** Mol Pharmacol 64: 1271 - 6.
- Milligan G. **Novel Approaches to enhance the detection of receptor constitutive activity and inverse agonists.** En: Ijzerman AP, Ed. Inverse Agonists. Excerpta Médica. pp: 15 - 26.
- Olson J. 1998. **Clinical Pharmacology made ridiculously simple.** 9^o reimpresión. medMaster. Miami, USA.
- Pazos A. 2003. **Acciones de los Fármacos I. Interacciones Fármaco y Receptor.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 7 - 17.
- Walter DA. 2005. **A Graph is Worth a Thousand Words? The Publication Rate of Graphs in the JCSJ, 1999 to 2004.** Journal of College Student Development; 46(6): 689 - 98.
- Winters J. 1993. **Introducción a la Farmacología: Receptores.** En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 21 - 6.
- Winters JC. 1993. **Relaciones Dosis - Efecto, Interacciones e Índice Terapéutico.** En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 27 - 39.

La ausencia total de humor hace la vida imposible

Colette

Hasta algo tan aparentemente sencillo como lo sería el estudio de la interacción de la madre y el niño justo después del parto se encontrará bajo el maleficio de la variabilidad biológica

Harry Coulter

En cuestiones de Ciencia, la autoridad de miles no vale lo que el humilde razonamiento de un solo individuo

Galileo Galilei

Seamos claros: El planeta no está en peligro. Nosotros estamos en peligro. No tenemos el poder de destruir el planeta... ni de salvarlo. Pero podríamos tener el poder de salvarnos a nosotros mismos

Michael Crichton (Jurassic Park)

En 1913, esta teoría fue empleada por el químico alemán Michaelis y su *colaboradora*, Maud Lenora Menten...

Isaac Asimov (Nueva Guía de la Ciencia, 1985)

Mecanismos Moleculares de Acción de los Fármacos

Carmine Pascuzzo - Lima

Los efectos de los fármacos son el resultado de sus relaciones con las moléculas corporales, generalmente de una manera muy específica, por su interacción con un determinado tipo de molécula (o grupo de ellas), que se considerarían entonces como receptores farmacológicos. La importancia práctica del concepto de Receptor puede sintetizarse en los siguientes aspectos:

- a) Determina las relaciones cuantitativas entre la dosis o concentración de un fármaco y sus efectos.
- b) Explica la selectividad tanto de la acción farmacológica que depende de ellos como de la interacción con los fármacos a los que se ligan.
- c) Modulan las acciones de los *antagonistas* y de los *agonistas* farmacológicos, definiéndose los primeros como las moléculas capaces de unirse al receptor sin alterar directamente su función, que sería alterada solo en el sentido de que no ocurriría. En contraposición, los *agonistas* son fármacos que determinan un cambio, mediado por su previa unión, de las funciones ligadas al receptor, incluyendo aquellas sustancias que en el organismo se unen normalmente al receptor. Como se indicó en el capítulo anterior, no todos los agonistas generan estimulación de receptores, habiendo un grupo especial que es capaz de disminuir la actividad ligada a los mismos (*agonistas inversos*).

RECEPTORES.

Naturaleza

Según la IUPHAR, la definición es operativa, sobre la base de una macromolécula celular (o un ensamblaje de las mismas), que se relacionan directa o indirectamente, de manera específica, con la señalización química entre y dentro de las células. Se asume que la combinación de la hormona, neurotransmisor, droga, o mensajero celular con sus respectivos receptores llevaría a un cambio de la función celular. De esta manera no se clasifican sitios aislados sin función. Además, un receptor puede formarse de diversas partes, que se conocen como subunidades; estas subunidades pueden unirse de maneras muy diversas *in vitro*, pero la IUPHAR se dirige más al estudio de las combinaciones más

probables, *in vivo*. La región macromolecular que une al ligando se conoce como sitio de reconocimiento, o sitio ortostérico del receptor; mientras que las sustancias diferentes podrían unirse a esos sitios primarios o hacerlo en otras localizaciones, que serían sitios secundarios o *Alostéricos*,

La mayor parte de los receptores son proteínas. Esto se debe, probablemente a que las cualidades de los aminoácidos le dan a estas macromoléculas una gran diversidad, con múltiples posibilidades de interacción. Este grupo incluiría, aparte de moléculas que son propiamente receptoras de sustancias endógenas (mediadores de señalización celular), enzimas importantes de vías metabólicas, proteínas transportadoras, proteínas estructurales, etc. Cabe destacar, sin embargo, la potencial existencia de receptores farmacológicos químicamente diferentes a las proteínas, como lo son los ácidos nucleicos.

Sitios celulares de acción

Están determinados por la localización y la capacidad funcional de los receptores con los que la droga interactúa y la concentración de la droga a la cual el receptor debe ser expuesto. El sitio más común es la localización en la membrana citoplasmática, aunque también hay receptores en otras localizaciones, como por ejemplo en el núcleo celular (receptores a esteroides).

Fuerzas de unión en el Complejo Fármaco - Receptor

Existen tres formas fundamentales de unión entre especies químicas (receptor y fármaco), de las cuales solamente las dos primeras tienen interés farmacológico:

I. Unión no Covalente: Son uniones mediadas por fuerzas de interacción relativamente débiles, que sin embargo, deben ser suficientemente estables en su conjunto como para permitir que el efecto ocurra. Es conveniente porque facilita el cese del efecto farmacológico y puede producirse por:

◇ *Uniones Iónicas.*

◇ *Uniones de van der Waals.*

◇ *Puentes de Hidrógeno.*

◇ *Efecto hidrofóbico.*

II. Unión Covalente: Se refiere a las uniones que son mediadas por la compartición de electrones entre átomos adyacentes. Es una unión fuerte, poco reversible en condiciones biológicas. Aunque no es muy frecuente en Farmacología, puede ser deseable en ciertas condiciones especiales en las que se requiera de una larga duración del efecto. El Enlace covalente puede ser polar o no polar; coordinado o dativo.

III. Unión Metálica

RELACIÓN ESTRUCTURA - ACTIVIDAD. ESTEREOSELECTIVIDAD

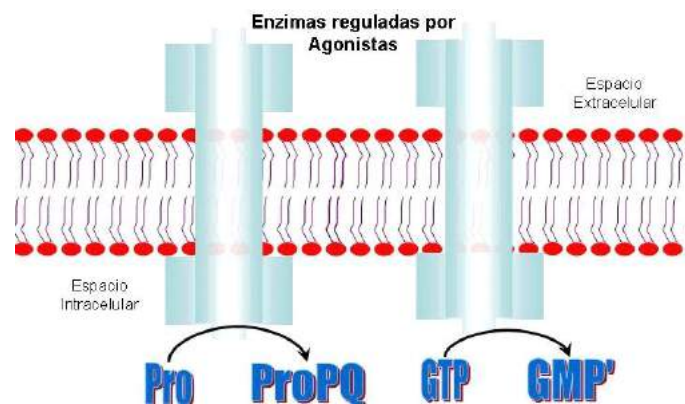
De las formas de unión que se han mencionado, puede inferirse que para que la asociación entre un receptor y su ligando pueda darse, deben existir en ellos ciertos grupos químicos dispuestos de tal forma que puedan llegar a interactuar, es decir, se requiere que la estructura química de ambas moléculas en el sitio de unión sea complementaria (*ver Farmacodinámica; primera figura*). Esto es lo que el alemán Emil Fischer llamó el *Modelo de la Llave y la Cerradura*, por considerar que la complementariedad existente era análoga a la que debía haber entre un receptor y la droga que se le une.

Es de destacar con respecto a los aspectos citados que hasta hace relativamente poco había una tendencia a comercializar los fármacos quirales bajo la forma de mezclas racémicas, pero en la actualidad esto solo se hace cuando se comprueba que ambas formas son totalmente equivalentes desde el punto de vista farmacológico, lo que rara vez es cierto. De hecho, la toxicidad y hasta las farmacocinética de un enantiómero determinado pueden ser muy diferentes de las de otro.

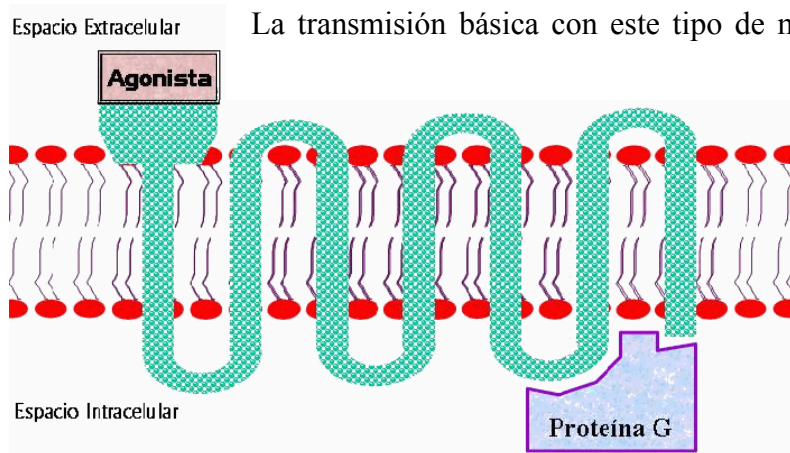
MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN CELULAR

Se hará referencia a los mecanismos por medio de los cuales actúan aquellas moléculas que funcionan *normalmente* como receptores en el organismo, generando la transmisión de señales o mensajes.

Proteína Receptora transmembrana, con actividad enzimática intracelular regulada por unión extracelular del ligando (*ver figura*): La unión del fármaco induce cambios en la actividad de la enzima, cuyo producto es capaz de regular funciones intracelulares. La insulina, por ejemplo, causa la fosforilación de enzimas que controlan la captación de glucosa y aminoácidos, además de regular el metabolismo del glucógeno y los triglicéridos.



Proteína Receptora transmembrana, con activación de proteína transdutora de la señal: La unión del agonista modula la acción de una proteína transdutora, la cual, a su vez, es la encargada de llevar la señal. Es de interés notar que este tipo de vías puede comunicarse entre sí (*cross - talk*), por lo que se ha comenzado el estudio de fármacos que pudieran ser inhibidores potentes y específicos de las señales de transducción. A pesar de su mención en este apartado, no quiere decir que la transducción de la señal mediada por otros tipos de receptores no presente el fenómeno de *cross - talk* o que no pueda ser el blanco de los inhibidores de transducción.



La transmisión básica con este tipo de mecanismo se debe a la interacción de un receptor de membrana con una proteína reguladora, que es la proteína G (ver figura). Una vez que está activada, la proteína G cambia la actividad de un canal iónico o de una enzima, como la adenilciclasa; el producto de este cambio es la producción de un *segundo mensajero* (se asume que el agonista es

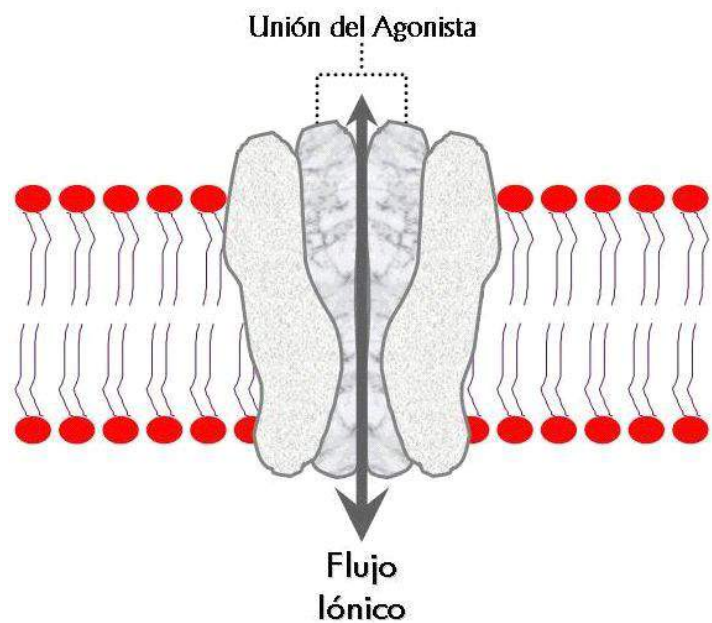
el primer mensajero). Las condiciones necesarias para que una molécula pueda considerarse como un segundo mensajero son las siguientes:

- ◇ Su concentración citosólica debe aumentar en respuesta a la unión del primer mensajero.
- ◇ Debe afectar el metabolismo consistentemente con la acción conocida del primer mensajero.
- ◇ Mecanismos para su remoción (“off switch”)
- ◇ Relación causal entre la unión del primer mensajero, los cambios en la concentración de segundo mensajero y la respuesta fisiológica

Los segundos mensajeros más conocidos son el AMP cíclico y el GMP cíclico

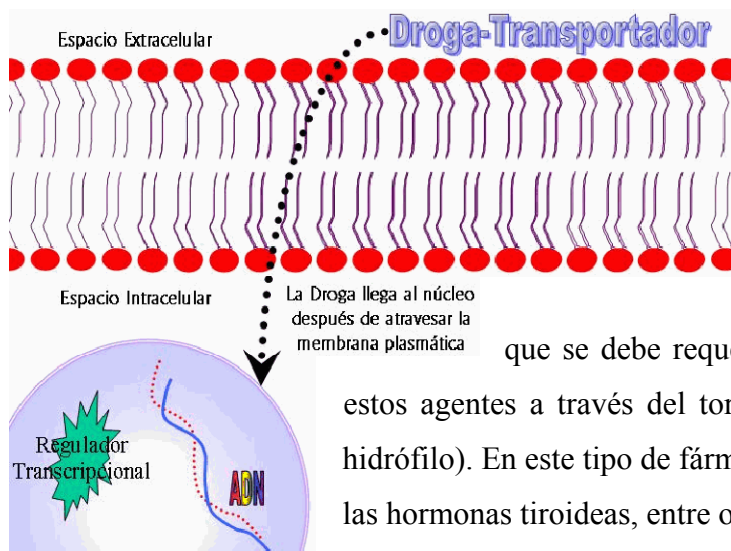
Uso de un conductor iónico transmembrana cuya apertura sea dependiente de la unión de un ligando (ver figura):

El paso de iones a través de la membrana es esencial para la vida de la célula. Los canales iónicos activados por receptores usualmente permiten el paso de iones a favor del gradiente electroquímico, mientras que el transporte en contra del gradiente suele ser mediado por mecanismos enzimáticos de transporte. Un ejemplo de este tipo de interacción es la de



la transmisión GABAérgica, que permite la apertura mediada por receptores de canales de cloruro. La siguiente es una breve lista de tipos de canales:

- ◇ Canales Voltaje - dependientes
- ◇ Canales de Calcio
- ◇ Canales de Potasio
- ◇ Canales Iónicos asociados a Receptores
- ◇ Canales iónicos en los que el receptor y el canal forman parte de un mismo complejo proteico
- ◇ Canales iónicos en los que el receptor y el canal forman parte de estructuras diferentes



Drogas Liposolubles que actúan sobre Receptores Intracelulares (ver figura): Son

ligandos con características especiales, ya que, por su necesidad de atravesar la membrana celular, deben ser liposolubles.

Esta característica implica necesariamente que se debe requerir de un transportador para la circulación de

estos agentes a través del torrente sanguíneo (pues el mismo es un medio hidrófilo). En este tipo de fármacos se incluyen las drogas de tipo esterooidal y las hormonas tiroideas, entre otras.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS NO DEPENDIENTES DE LA UNIÓN A RECEPTORES

Si se restringe la definición de receptor a macromoléculas que medien señalización desde el punto de vista fisiológico, entonces muchos de los fármacos utilizados en terapéutica no consiguen sus efectos a través de la participación de los mismos. Los mecanismos más comunes que pueden presentarse se listan a continuación:

Acción de fármacos modificando la acción de enzimas:

La forma más frecuente de acción sobre una función enzimática es la inhibición, la cual puede ser, principalmente, competitiva o no competitiva, así como de tipo reversible o irreversible. Puede citarse como ejemplo el uso de inhibidores de la enzima colinesterasa (fisostigmina) en el caso de intoxicaciones por atropina o el uso de las oximas para restaurar la colinesterasa en la intoxicación por organofosforados.

A veces la inducción enzimática puede ser necesaria, como ocurre en el caso de neonatos con exceso de bilirrubina circulante; en estos casos, suele administrarse fenobarbital para “acelerar” artificialmente la maduración hepática y favorecer la detoxificación de bilirrubina.

Acción mediada por propiedades coligativas:

Implicando la unión del fármaco a ciertos elementos presentes en el organismo, favoreciendo o no la permanencia de los mismos en compartimentos determinados. Diuréticos osmóticos, laxantes, plasma sanguíneo, albúmina, son agentes que tienden a “atraer” líquido hacia el espacio que ocupan (túbulos renales, luz intestinal y vasos sanguíneos, respectivamente). También se puede incluir en este grupo el carbón activado, sustancia que, administrada luego de la ingestión oral de un tóxico, puede ADSORBERLO, impidiendo su absorción intestinal.

Efectos biológicos dados por interacciones químicas.

En este caso, se producen ciertas interacciones químicas con moléculas presentes en el organismo que no pueden considerarse como receptores por su naturaleza y/o por su pequeño peso molecular. Ejemplo: Drogas quelantes como el EDTA, que son capaces de interactuar con metales pesados presentes en el organismo (mercurio, plomo, etc.), creando un complejo que usualmente es excretado.

Efectos biológicos dados por la incorporación de una droga en lugar del metabolito normal

En este caso, el fármaco reemplaza al metabolito habitual, generando un producto que carece de la funcionalidad que tendría el esperado. Ejemplo: Análogos de las bases nitrogenadas del ADN, utilizados en la terapia anticancerosa, pues al reemplazar a las bases normales dificultan la replicación del material genético de las células neoplásicas y, por ende, su replicación celular ulterior (naturalmente, también causan cierta alteración del metabolismo de células no neoplásicas).

Drogas con propiedades ácido - básicas

El uso de este tipo de fármacos busca alterar la composición del medio interno. Ejemplo: Antiácidos utilizados en la enfermedad ácido - péptica; drogas de uso en la Acidosis (Bicarbonato de Sodio) o Alcalosis (Cloruro de Amonio); espermaticidas.

Sustitución de sustancias de las cuales el organismo presente déficit

En circunstancias normales, el organismo obtiene todos los nutrientes esenciales a partir de la dieta, si esta es balanceada; sin embargo, diversas circunstancias fisiológicas (embarazo) o patológicas (desnutrición) pueden hacer que la disposición de ciertos elementos particulares se haga insuficiente. Ejemplo: Uso de complejos vitamínicos, o administración de soluciones para rehidratación oral o

parenteral; hasta cierto punto, el uso de mezclas enzimáticas pancreáticas (“digestivos”) para aliviar el malestar causado por un exceso dietario podría caer dentro de este apartado, pues en ese momento al menos, el organismo presenta un déficit *relativo* de tales enzimas.

Efecto alostérico

Se refiere a la acción de un fármaco sobre un sitio receptor, *diferente del sitio de acción del agonista*, modulando su acción, aunque no bloqueándola o mimificándola. Aunque en sentido estricto no median señalización celular, su interacción es idéntica a la interacción Droga - Receptor. Ejemplo: El efecto de las Benzodiazepinas en un sitio alostérico del receptor GABA, logrando facilitar la unión del transmisor.

Efecto Placebo

Puede definirse como el efecto psicológico, fisiológico o psico - fisiológico de cualquier medicamento o procedimiento que ocurre a través de mecanismos psicológicos. Desde el punto de vista terapéutico, se refiere a la mejoría, mediada aparentemente solo por mecanismos psicológicos, del paciente ante la administración de fármacos o ciertos procedimientos.

El efecto placebo está presente, en mayor o menor grado, en toda intervención terapéutica de la que el paciente esté consciente. También existe una contraparte al efecto placebo que, antes que manifestarse como un efecto terapéutico adicional, se opone al deseado; este fenómeno se conoce como efecto “nocebo”. En el contexto de diversas situaciones clínicas, como en el caso del tratamiento del dolor perioperatorio, la ansiedad puede ser un factor determinante, por lo cual este efecto podría denominarse “ansiebo”; en este mismo contexto, puede hablarse tanto de pacientes que responden al placebo (“*placebo - responsivos*”) como de pacientes que responden a la ansiedad (“*ansiebo - responsivos*”).

Según su naturaleza, los placebos pueden ser inertes o activos. Los placebos inertes o “puros” son sustancias que no poseen ningún mecanismo farmacológico concebible en el paciente, como por ejemplo los comprimidos de glucosa que suelen utilizarse en los ensayos clínicos. Los placebos activos o “impuros” tienen un efecto farmacológico potencial, aunque el mismo no sea necesariamente específico o necesario para la condición actual del paciente, como podría ser la administración de vitamina B₁₂ o hierro en ausencia de anemia.

Con frecuencia, se ha considerado que el efecto placebo no es un efecto farmacológico propiamente dicho; sin embargo, hay evidencias de que los placebos pueden causar cambios

fisiológicos reales, que son difíciles de explicar solamente por efectos psicológicos. Por ejemplo, en ciertos casos relacionados con la analgesia, hay ciertas evidencias de que la administración de placebos puede llegar a modificar la acción de circuitos neuronales semejantes a los afectados por drogas “activas”, como los opioides; inclusive, se ha observado que la analgesia por placebo puede llegar a ser bloqueada por naloxona.

Estos últimos resultados son parte de una de las teorías que explica el efecto placebo, que implica justamente la participación de sistemas endógenos de señalización opioide. Existen, entre otras, dos teorías adicionales de tipo psicológico, no mutuamente excluyentes: La teoría del reflejo condicionado (transferencia de sentimientos del pasado a objetos o situaciones del presente) y la teoría de la expectativa (el paciente tiende a ignorar lo que se opone a lo que espera y a magnificar lo que confirma sus expectativas). En general, el efecto placebo depende profundamente de características individuales y de la relación del paciente con el personal de salud. No obstante, se ha observado también que la presentación del fármaco influye decisivamente en el efecto placebo, por ejemplo, las administraciones parenterales suelen presentar “mayor efecto” que las orales y el color de la presentación puede modificar la potencia farmacológica de los placebos como analgésicos (rojo > azul > verde > amarillo).

Nuevos Mecanismos

En la actualidad, hay ciertos mecanismos de acción que se ensayan con más o menos éxito, como el uso de anticuerpos monoclonales y la terapia génica. En la terapia del asma hay posibles ejemplos de ambos mecanismos: Por una parte, se considera el uso de anticuerpos monoclonales anti - IgE (que impedirían el efecto de la IgE) y por otro, puede provocarse la atenuación de la expresión de enzimas y/o de mediadores clave de la etiopatogenia del asma por medio del uso de “oligonucleótidos antisentido respirables” (libres de adenosina), que bloquearían específicamente la formación de esas proteínas a nivel del ARN mensajero.

Farmacología Paradójica

En algunos casos, se utilizan fármacos cuyo efecto predecible es aparentemente desfavorable para la patología que se trata. Así, por ejemplo, parece ilógico el uso de agentes bloqueadores de los receptores Beta - Adrenérgicos en la Insuficiencia Cardíaca, ya que estos fármacos disminuyen la contractilidad miocárdica; sin embargo, se ha comprobado que dichos agentes pueden ser útiles en

la citada entidad, si bien su acción puede ser bifásica, con mejoría a largo plazo pero con posible empeoramiento inicial.

De esta manera, el único mecanismo lógico que explicaría esta utilidad implicaría el uso crónico, que generaría un fenómeno de sensibilización de receptores, el cual implicaría un efecto opuesto al producido agudamente por el fármaco.

Este tipo de interacción puede llamarse “Farmacología Paradójica” e implica, de manera general, el sometimiento de un órgano blanco a condiciones de estrés, generando adaptaciones favorables a largo plazo; sería un fenómeno análogo al ocurrido en la respuesta crónica al ejercicio, que implica someter al corazón frecuentemente a condiciones “taquicardizantes”, lo cual hace que la frecuencia cardíaca basal termine disminuyendo.

BIBLIOGRAFÍA

- Bond RA. 2001. **Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing?** *TiPS*; 22 (6): 273 - 80.
- Bourne HR, von Zastrow M. 2004. **Drug Receptors and Pharmacodynamics**. En: Katzung BG, ed. *Farmacología Básica y Clínica*. 9^{na} edición. Manual Moderno. México. pp: 13 - 44
- Bustamante SE, Morales MA. 2003. **Receptores Farmacológicos**. Apuntes Docentes. Universidad de Chile. Facultad de Medicina (<http://farmafitolab.med.uchile.cl>).
- Buxton ILO. 2007. **Farmacocinética y Farmacodinámica**. En: Brunton LL; Lazo JS, Parker KL, ed. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11^{ma} Edición. McGraw - Hill. México. pp: 1 - 39.
- Flórez J. 2003. **Acciones de los Fármacos II. Mecanismos Moleculares**. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. *Farmacología Humana*, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 19 - 49.
- Granado Duque AE. 2001. **Conceptos Elementales para la Comprensión de la Química Orgánica Destinado a Estudiantes de Medicina**. Sección de Bioquímica. Decanato de Medicina, UCLA.
- Hall IP. 1997. **The future of asthma**. *BMJ*; 314: 45
- Holden C. 2002. **Drugs and placebos look alike in the brain**. *Science*; 295: 947 - 8.
- Holford NHG. 2004. **Farmacocinética y Farmacodinámica: Selección Racional de Dosis y Secuencia de Acción del Fármaco**. En: Katzung BG, ed. *Farmacología Básica y Clínica*. 9^{na} edición. Manual Moderno. México. pp: 45 - 50
- López - Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp - Pedersen C. **Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β - adrenérgicos**. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 65 - 90
- Neubig RR, Spedding M, Kenakin T; Christopoulos A. 2003. **International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology**. *Pharmacol Rev*; 55: 597 - 606.
- Olson, J. 1998. **Clinical Pharmacology made ridiculously simple**. 9^o reimpresión. medMaster. Miami, USA.
- Rogers DF, Giembycz MA. 1998. **Asthma therapy for the 21st century**. *TiPS*; 19: 160 - 4.
- Svedman P, Ingvar M, Gordh T. 2005. **“Anxiebo”, placebo, and postoperative pain**. *BMC Anesthesiology*, 5: 9.

- Vandana R, Tushar R. 2001. **Placebos: Current Status.** Indian J Pharmacol; 33: 396 - 409.
- Winters J. 1993. **Introducción a la Farmacología: Receptores.** En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 21 - 6.
- Winters JC. 1993. **Relaciones Dosis - Efecto, Interacciones e Índice Terapéutico.** En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 27 - 39.
- Zhou Q, Yao TW, Zeng Z. 2002. **Effects of Stereochemical Aspects on Drug Interaction in Pharmacokinetics.** Acta Pharmacol Sin; 23(3): 385 - 92.
- Zhuo M. 2005. **Central inhibition and placebo analgesia.** Molecular Pain, 1: 21.

Cuando una droga se une a un receptor, el efecto será diferente de cuando se une el neurotransmisor para el cual fue diseñado. Puede ser menos intenso, o puede ser más intenso, pero decir que va a tener o no un efecto es algo ya demasiado simple.

Thomas AM Kramer

...mirando hacia delante gracias a la luz de la Luna o de amables estrellas, podía ver la capilla donde se erguía la estatua de Newton con su rostro prismático y silente, el índice de mármol de una mente viajando eternamente por extraños mares de Ideas, sola.

William Wordsworth

Farmacología en Grupos Especiales de Población

Carmine Pascuzzo - Lima

Las descripciones farmacológicas están usualmente basadas en el mítico “Humano Estándar”, que es un hombre joven, *sano*, de 70 Kg. de peso y con 20 % de grasa corporal. Esta concepción aparentemente simplista es razonable desde el punto de vista práctico, pues facilita un estudio que de otra manera sería inabordable; sin embargo, en la práctica clínica debe considerarse a cada paciente de una manera individualizada, tomando en consideración sus aspectos particulares en relación con factores patológicos y *fisiológicos*.

La variabilidad de los factores patológicos prácticamente es dependiente de cada posible enfermedad del paciente, pero a continuación se hace un intento de abordar los factores fisiológicos, primero con respecto a las variaciones generales de la farmacología individual, para hacer referencia ulterior a tres poblaciones normales pero con diferencias importantes: Los ancianos, los niños y las embarazadas; el orden de las descripciones de estas tres últimas poblaciones se relaciona con la necesidad relativa de cada una con respecto a la prescripción de fármacos.

VARIACIONES INDIVIDUALES DE LA FARMACOLOGÍA

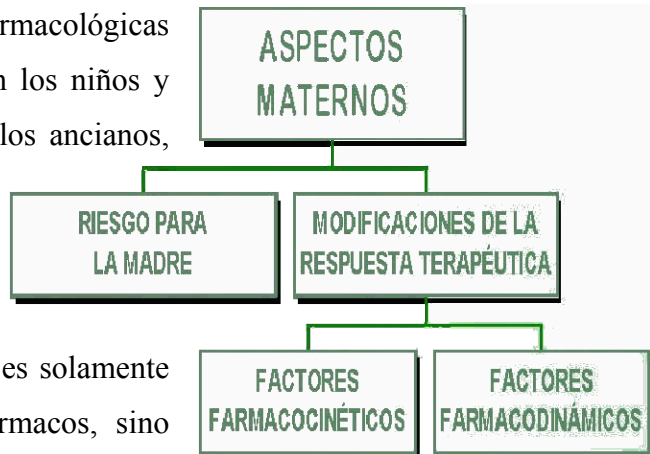
El origen de las variaciones individuales de farmacología es dual, pues está determinado tanto desde el punto de vista genético como desde el punto de vista ambiental.

Entre poblaciones consideradas como normales puede haber variaciones de cinética de eliminación que varíen en factores de hasta cuarenta veces, por lo que el clínico debe tomar en cuenta la variabilidad biológica de la respuesta que puede derivarse de estas importantes diferencias; por ejemplo, un paciente que tenga una depuración rápida puede requerir de dosis mayores y/o más frecuentes, mientras que lo contrario será cierto en un paciente con mayor lentitud en el metabolismo o excreción de fármacos.

Como un ejemplo de variabilidad *farmacodinámica* en una población considerada como normal puede citarse el caso de la respuesta reducida de algunas personas ante la warfarina, que parece estar mediada por una afinidad reducida a su sitio de unión.

VARIACIONES FISIOLÓGICAS DE LA FARMACOLOGÍA

Como se indicó antes, aparte de los factores propios de la farmacología individual, existen poblaciones que normalmente presentan diferencias farmacológicas importantes; entre estas poblaciones se encuentran los niños y las embarazadas. A esa población se suma la de los ancianos, cuyo número aumenta cada día más, paradójicamente gracias a los esfuerzos de la medicina.



Debe tomarse en cuenta que en la embarazada no es solamente la madre la que puede ser afectada por los fármacos, sino también el producto, por lo que ambos deben ser considerados ante la posibilidad de cualquier administración de fármacos que sea considerada; de hecho, hay diversos fármacos que pueden llegar a alcanzar concentraciones plasmáticas en el producto que superan el 50 % de las plasmáticas de la madre.

Los cambios de los efectos farmacológicos en la embarazada dependen de múltiples factores, como la alteración de los volúmenes pulmonares, el aumento del Gasto Cardíaco (hay aumento de frecuencia cardíaca y volumen latido), el aumento de la volemia y la disminución de las proteínas plasmáticas, entre otros.

Aspectos Farmacocinéticos

Absorción:

En los ancianos, la absorción gastrointestinal de drogas cambia porque a secreción basal, la acidez y la máxima secreción de jugo gástrico van disminuyendo; además, con frecuencia existe hipotrofia de la mucosa gástrica. Dada la insuficiencia orgánica, el efecto del primer paso disminuye, aumentando la biodisponibilidad de ciertas drogas (igual sucede en los infantes, con funciones aún inmaduras).

En el recién nacido el pH gástrico es prácticamente neutro (de 6 a 8, por la presencia de líquido amniótico), cambiando la biodisponibilidad de diversas drogas; sin embargo, en las primeras semanas o meses de vida el pH desciende progresivamente a niveles de 3,5 - 5, alcanzando ya valores semejantes a los del adulto. En el recién nacido, además, hay un vaciamiento gástrico acelerado en comparación con el adulto.

La absorción de drogas en las embarazadas no cambia notablemente con respecto a la no embarazada.

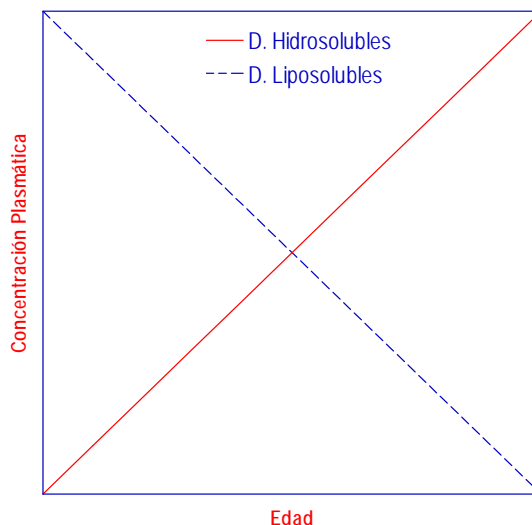
Distribución:

Con respecto a la distribución, es importante destacar que el volumen corporal de agua es máximo en el neonato (menores concentraciones de fármacos hidrosolubles) y mínimo en el anciano (concentraciones de fármacos liposolubles en tejido graso, que pierden proteína), con reacciones intermedias en la embarazada. En esa última, sin embargo, hay que señalar que hay un volumen de distribución aumentado, con la excepción de aquellos fármacos que no atraviesen la barrera placentaria.

En el neonato, sobre todo si es pretérmino, la concentración total de proteínas es aún baja, por lo que aumentan las concentraciones de las drogas que se normalmente deberían unirse a ellas (además, hay competencia por sustancias endógenas, como la bilirrubina). En general, se admite que la concentración de las diversas proteínas plasmáticas se hace semejante a la del adulto alrededor del primer año de vida.

En la embarazada aumenta la volemia, el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo (renal, pulmonar y uterino), así como el agua corporal total; por otro lado, disminuye la Unión a Proteínas plasmáticas, por lo que habrá más fármaco libre. En el embarazo el metabolismo hepático o cambia, como no sea en relación con la progesterona, mientras que la filtración renal está aumentada.

La composición corporal varía ampliamente con la edad y con la edad se reduce el agua corporal total; además, hay una reducción proporcional en la masa magra y un aumento proporcional en la grasa corporal. Este cambio hace aumentar la concentración de las drogas



hidrosolubles en ancianos y disminuir la de aquellas drogas liposolubles en niños, tal y como se puede observar esquemáticamente a la izquierda. Debe tomarse en cuenta con respecto a la distribución que en los extremos de la vida, puede haber alteraciones de proteínas plasmáticas, lo que motiva cambios en las concentraciones libres de aquellas drogas que tengan una alta unión a proteína plasmática (recuérdese que la forma libre de las drogas es la transferible, por lo que no solo es la que tiene efecto, sino también es la eliminable).

Usualmente, la dosis pediátrica de un fármaco debe ser ajustada según la masa, aunque también se recomienda que se haga sobre la base de su superficie corporal.

En el embarazo normal, se presupone un aumento normal de alrededor de nueve kilogramos de peso, en los cuales tres serían de líquido, tres de placenta y tres relacionados con el producto (usualmente, si hay

aumento adicional, *que no se considera adecuado*, el mismo se corresponde con grasa por ingesta excesiva de lípidos y/o de carbohidratos); es claro que está aumentado el volumen de distribución, pero en este caso se encuentra un factor adicional, que es el de la existencia de una barrera: la barrera hemato - placentaria; de esta manera, en este caso el efecto en la distribución de los fármacos es diferencial (por ejemplo, los fármacos de muy alto peso molecular no pasan la citada barrera).

Debe destacarse que estas diferencias farmacocinéticas aumentan el potencial tóxico sobre todo en los niños menores de dos años, debido a sus mecanismos de detoxificación inmaduros, por lo que la dosificación debe ser cuidadosamente individualizada.

Eliminación:

Claramente, si la función renal y/o hepática está disminuida, también lo estará la eliminación de los fármacos, disminuyendo la toxicidad y el efecto terapéutico. Entre otras cosas, el anciano presenta un mayor pH gástrico, una disminución del flujo sanguíneo intestinal, una disminución del área eficaz de absorción, retraso del vaciado gástrico, disminución de la motilidad gastrointestinal y disminución de la actividad esfinteriana. Adicionalmente, la alteración de la farmacocinética en el ancianos también puede afectarse por distintos medios, como los cambios en la homeostasis, la presencia de enfermedades y la polifarmacia.

En el recién nacido, la función hepática es aún inmadura, pero alcanza niveles parecidos a los del adulto alrededor de los seis meses de edad. También es de destacar que en el neonato el intestino aún no ha sido colonizado, por lo que la microflora intestinal (necesaria para el metabolismo intestinal) no está aún desarrollada. Esta colonización comienza en unas 4 a 8 horas, permitiendo reacciones adicionales de hidrólisis y reducción, sobre todo gracias a la presencia de estafilococos, enterococos, estreptococos y otros coliformes, sin contar con el *Lactobacillus bifidus*. La filtración glomerular es muy baja en el recién nacido, incrementándose unas cuatro veces en los tres primeros días de vida, aunque aún sigue siendo relativamente baja.

Aspectos Farmacodinámicos

Usualmente, los órganos van perdiendo función de diversas maneras, lo que no quiere decir que tal función sea perfecta en los niños pequeños (en ellos, la función orgánica es aún *inmadura*). En el anciano disminuyen la fuerza muscular las defensas inmunológicas y las funciones cerebrales superiores, mientras que en el niño las mismas van creciendo. Aspectos como estos no suelen afectar notablemente a la embarazada, con excepción de los cambios que tienen que ver con la motilidad

uterina, sobre todo con respecto a la sensibilidad a la Oxitocina, los Esteroides, las Drogas adrenérgicas y las Prostaglandinas.

Un aspecto curioso es que en el feto existen grandes cantidades de hierro y cobre, aunque ambos bajan después del nacimiento; posteriormente el hierro aumenta nuevamente, pero el cobre no. En los niños, por razones aún no bien explicadas, pueden ocurrir reacciones farmacológicas “paradójicas”. Tanto en el niño como en el anciano, puede haber menor afinidad por ciertos receptores.

Durante la gestación los requerimientos de energía y nutrientes de la mujer están aumentados por las demandas que involucra la formación de tejidos, tanto del feto como de la gestante, a lo cual se añade el costo metabólico de los procesos para sintetizar estos tejidos y el costo energético de mantenimiento tisular. Finalmente, dichos requerimientos también están afectados por el trabajo externo extra, asociado con el movimiento del cuerpo materno, progresivamente más pesado durante la gestación.

Aparte de la hipótesis de que cada vez empeora el proceso de reparación del ADN, también hay una teoría según la cual la fosforilación oxidativa en la mitocondria sería más fallida debido a defectos en su propio ADN (con formación de radicales libres, además): Sería un círculo vicioso de fallo del uso de la energía disponible. Combinando estos aspectos con los ya mencionados antes, no sorprenderá que la reserva fisiológica de los ancianos tenga un efecto sinérgico con los medicamentos que pueda consumir y con las enfermedades que pueda tener. Aunque en los niños, la función renal es relativamente aceptable, la hepática no lo es, porque tarda bastante tiempo en llegar a la madurez; esto implica la necesidad de dosar los fármacos que deben administrarse.

CONCLUSIÓN

Todas estas poblaciones especiales tienen características que hacen que la farmacología en ellos sea relativamente irreversible; por lo tanto, a menos que sea estrictamente necesario, no se debe prescribir fármaco alguno a este tipo de personas

BIBLIOGRAFÍA

- Armijo JA. 2003. **Farmacocinética: Absorción, Distribución y Eliminación de los Fármacos.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. *Farmacología Humana*, 4^{ta} edición. Masson. Barcelona. pp: 51 - 79.
- Birkett DJ. 1998. **Pharmacokinetics made easy.** McGraw - Hill. Sidney, Australia.
- Buxton ILO. 2007. **Farmacocinética y Farmacodinámica.** En: Brunton LL; Lazo JS, Parker KL, ed. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11^{ma} Edición. McGraw - Hill. México. pp: 1 - 39.
- CEFARVI. 2004. **Uso de medicamentos durante el embarazo.** *NotiFarvi* 12: 2.

- CEFARVI. 2004. **Uso de medicamentos en el adulto mayor.** NotiFarvi 12: 3.
- Coulter HL. 1991. **The Controlled Clinical Trial. An Analysis.** Center for Empirical Medicine Project Cure. Washington, D.C.
- Flexner C. 1999. **Pharmacokinetics for Physicians - A Primer.** Medscape HIV/AIDS 5 (3) (<http://www.medscape.com/Medscape/HIV/journal/1999/v05.n03/mha0507.01.flex/mha0507.01.flex-01.html>).
- Fong - Sung Y. 2000. **Age - Related Disease.** American Society of Anesthesiologists. [<http://www.asahq.org/ProfInfo/geriatrics/Syllabus4-071301.htm>]
- Ginsberg G, Hattis D, Russ A, Sonawane B. 2005. **Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Factors That Can Affect Sensitivity to Neurotoxic Sequelae in Elderly Individuals.** Environ Health Perspect 113 (9): 1243 - 9.
- Holford NHG. 2004. **Farmacocinética y Farmacodinámica: Selección Racional de Dosis y Secuencia de Acción del Fármaco.** En: Katzung BG, ed. Farmacología Básica y Clínica. 9^{na} edición. Manual Moderno. México. pp: 45 - 50
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Farmacocinética y Farmacodinamia en Pediatría.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 77 - 87. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- McElhatton P. 2003. **Teratógenos - Primera parte.** Rev Cubana Farm 2003; 37 (2) [http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol37_2_03/far10203.htm]
- McElhatton P. 2003. **Teratógenos - Segunda parte.** Rev Cubana Farm 2003; 37 (2) [http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol37_2_03/far11203.htm]
- Mclean AJ, Le Couteur DG. 2004. **Ageing Biology and Geriatric Clinical Pharmacology.** Pharmacol Rev 56 (2): 163 - 184.
- Meek ME, Renwick A, Ohanian E, Dourson M, Lake B, Naumann BD, Vu V. 2002. **Guidelines for application of chemical - specific adjustment factors in dose/concentration - response assessment.** Toxicology; 181 - 182: 115 - 20.
- Meibohm B, Läer S, Panetta JC, Barrett JS. **Population Pharmacokinetic Studies in Pediatrics: Issues in Design and Analysis.** AAPS Journal. 2005; 07 (02): E475 - E487
- Meistelman C. 2002. **Pharmacology in the Elderly.** Refresher Courses. European Society of Anaesthesiologists.
- Milsap RL, Jusko WJ. 1994. **Pharmacokinetics in the Infant.** Environ Health Perspect 102 (Suppl. 11): 107 - 10
- Montes de Oca I. 2005. **Medicamentos y embarazo.** En: Ziguelboim I, Guariglia D, editores. Clínica Obstétrica. 2^a edición. Caracas: Disinlimed; C.A.p.185 - 98.
- Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell. 2002. **Reported Adverse Drug Events in Infants and Children Under 2 Years of Age.** 2002; Pediatrics; 110: 53 - 7.
- Muravchick S. 2000. **Gerontology.** American Society of Anesthesiologists. [<http://www.asahq.org/ProfInfo/geriatrics/Syllabus4-071301.htm>]
- Olson, J. 1998. **Clinical Pharmacology made ridiculously simple.** 9^o reimpresión. MedMaster. Miami, USA.
- Taboada Lugo N, Lardoeyt Ferrer R, Quintero Escobar K, Torres Sánchez Y. 2004. **Teratogenicidad embrio - fetal inducida por medicamentos.** Rev Cubana Obstet Ginecol; 30 (1) [http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol30_1_04/gin07104.htm]
- Tejada Pérez P, Cohen A, Font Arreaza IJ, Bermúdez C, Schuitemaker Requena JB. 2007. **Modificaciones fisiológicas del embarazo e implicaciones farmacológicas: maternas, fetales y neonatales.** Rev Obstet Ginecol Venez 2007; 67 (4): 246 - 67
-

The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Section 22. Clinical Pharmacology. Chapter 301.

Factors Affecting Drug Response.

The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Section 22. Clinical Pharmacology. Chapter 304. **Drug Therapy In The Elderly.**

Thomson A. 2004. **Variability in Drug Dosage Requirements.** The Pharmaceutical Journal; 272: 806 - 8.

Tomiello FL. 2002. **Recién Nacido ¿Un Adulto Pequeño?** Revista Venezolana de Anestesiología; 7 (2): 179 - 83.

Viegas D. 2005. **Nutrición durante el Embarazo.** En: Ziguelboim I, Guariglia D, editores. Clínica Obstétrica. 2ª edición. Caracas: Disinlimed; C.A.p.147 - 56.

Zhou Q, Yao TW, Zeng Z. 2002. **Effects of Stereochemical Aspects on Drug Interaction in Pharmacokinetics.** Acta Pharmacolo Sin; 23 (3): 385 - 92.

Ziguelboim I Guariglia D. 2005. **Cambios y Molestias durante el Embarazo.** En: Ziguelboim I, Guariglia D, editores. Clínica Obstétrica. 2ª edición. Caracas: Disinlimed; C.A.p.157 - 64.

El llanto del recién nacido se mezcla con la elegía a los difuntos

Lucrecio

No deben preocuparnos las arrugas del rostro sino las del cerebro. Estas no las refleja el espejo, pero las perciben nuestros amigos, discípulos y lectores...

Santiago Ramón - Cajal

...yo, como médico, no creo que haya que tomar medicamentos para paliar una simple molestia, algo que nos resulta incómodo y que es autolimitado... Los mareos del embarazo son un ejemplo clásico

Arthur Hailey (Medicina Peligrosa)

Todos son especiales. TODOS. Todos son héroes, amantes, tontos, villanos, todos... todos tienen su historia para contar

Alan Moore/David Lloyd (V for vendetta)

Los médicos recetan medicamentos que conocen muy poco, para curar enfermedades que apenas entienden, en seres humanos que desconocen por completo

Voltaire

Prescripción de Fármacos

Carmine Pascuzzo - Lima

La prescripción de medicamentos es el acto de indicar el o los medicamentos que debe recibir el paciente, su dosificación directa y duración del tratamiento. La prescripción es un proceso clínico individualizado y dinámico. A pesar de su carácter individual y único, los patrones de prescripción pueden ser fuertemente influenciados por determinantes sociales, culturales, económicas y/o promocionales.

Desde el punto de vista legal, los únicos profesionales que pueden realizar una prescripción propiamente dicha son los médicos, los odontólogos y los veterinarios (en algunos países otros profesionales, como asistentes médicos, farmacéuticos y enfermeras también tienen cierto derecho para hacerlo o están luchando para obtenerlo); debe tomarse en cuenta, sin embargo, que existe una gran cantidad de fármacos que se expenden sin prescripción alguna (ciertos analgésicos, laxantes, polivitamínicos, antiácidos, etc.).

Para una prescripción exitosa, se requiere la aplicación de ciertos principios básicos:

- 1) Definir claramente el problema del paciente, es decir, su diagnóstico
- 2) Especificar el objetivo terapéutico, en otras palabras, qué se espera conseguir del tratamiento que se indicará
- 3) Elección de un tratamiento de eficacia y seguridad comprobadas, preferiblemente de uno o más fármacos bien conocidos por el médico. Tales fármacos estos se conocen también como “Fármacos Personales” o “*P - drugs*”, indicando que se trata de las drogas que utiliza habitualmente un clínico determinado (usualmente un médico no utiliza más de 40 - 60 fármacos en su práctica habitual). El fármaco elegido puede tener un efecto directo sobre la enfermedad eliminando su causa (etiográfico) o puede actuar solamente sobre una o más de las manifestaciones de la enfermedad (sintomático o paliativo).

- 4) En general, los criterios de elección de un fármaco, en orden descendiente de importancia, son los siguientes:
 - a. Mayor eficacia: En otras palabras, aquel que sea capaz de eliminar la enfermedad con más certeza y en el menor tiempo posible.
 - b. Mayor Seguridad: Es decir, que se asocia a menos Reacciones Adversas Medicamentosas
 - c. Fácil administración: En cierta forma, este punto se refiere a la “comodidad” para el paciente, incluyendo, de ser posible, agentes que se usen una sola vez al día.
 - d. Menor costo: Siempre que se consideren como bioequivalentes los distintos preparados.
- 5) Comienzo del tratamiento, por medio de la escritura de una prescripción adecuada y la provisión al paciente de toda la información que pueda necesitar, incluyendo la relacionada con las instrucciones para la administración del tratamiento. La escritura de la prescripción se constituye en lo que se denomina la *Receta Médica (Récipe Médico)*, que es un documento con implicaciones médico - legales
- 6) Monitoreo ulterior del tratamiento, dependiendo del cual se puede comprobar si la prescripción fue adecuada o si la misma debe ser cambiada o actualizada

Puede decirse que para una buena prescripción, el médico debe intentar maximizar la efectividad, minimizar los riesgos, minimizar los costos y respetar las elecciones del paciente. Esto último podría ser particularmente importante, ya que, al fin y al cabo, será el quien decidirá si se hará dispensar la prescripción, si consumirá los fármacos indicados y si los consumirá tal y como se le hayan prescrito.

REDACCIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN

Desde el punto de vista de la receta médica, una prescripción es una instrucción dada por un prescriptor a un dispensador (“el médico prescribe, el farmacéutico suscribe”); en el caso de las formulaciones magistrales, la receta médica debe incluir la forma de preparación del producto, pues el mismo no se conserva en el stock habitual de una farmacia. Cada país tiene sus propios estándares acerca de la mínima cantidad de información que se requiere para una prescripción. A veces ciertos grupos de fármacos requieren de requisitos adicionales, que pueden derivarse en general de la posible afectación de la Salud Pública si los mismos se prescriben indiscriminadamente; en Venezuela, por ejemplo, hay ciertas limitaciones con respecto a los psicofármacos (riesgo de dependencia), a ciertos grupos de antimicrobianos (riesgo de resistencia microbiana) y a algunos Antiinflamatorios no Esteroideos como

la aspirina (riesgo de manifestaciones hemorrágicas en casos de dengue clásico); preferiblemente, este tipo de fármacos debe prescribirse en recetas individuales.

A pesar de las diferencias nacionales que se han mencionado, existen ciertos datos que son comunes al Récipe Médico independientemente de la localización:

- Identificación correcta y completa, tanto del paciente como del tratante. En el caso del tratante, debe incluirse su firma, así como los datos relacionados con su permiso para el ejercicio de la medicina. Idealmente, se debe incluir un número telefónico para localizar al tratante
- Identificación del sitio (centro de salud) y momento (fecha) de la prescripción
- Identificación del fármaco. Lo más usual es que se coloque una preparación comercial determinada, en una forma farmacéutica específica; si las otras preparaciones existentes (incluyendo los genéricos) no son “de confianza” para el médico, el mismo debe señalar que no se realice reemplazo del preparado indicado (o, al menos, que no se realice sin su consentimiento). Por el contrario, si existen preparados similares al prescrito, se debe indicar que puede sustituirse el mismo. Aunque es importante desde el punto de vista científico, la nomenclatura IUPAC no suele utilizarse para la prescripción de fármacos (se usa el nombre comercial, el nombre patentado o la denominación aprobada por la OMS).
- Cantidad del fármaco a dispensar: Aunque lo ideal es colocarla para cualquier prescripción, en general se hace obligatoria solamente para ciertos grupos, dependiendo de las leyes de cada país.
- Explicación completa y clara acerca de la forma de dosificar y administrar, así como del tiempo que debe durar el tratamiento.

La receta médica consta de dos partes distintas:

- El cuerpo de la receta propiamente dicha, que está destinado al farmacéutico, y
- El volante de la receta, que detalla las instrucciones pertinentes del uso del fármaco y se encuentra destinado al paciente. Puesto que normalmente son desconocidas para el paciente, no deben usarse abreviaturas especializadas en el volante de la receta (ejemplos: Ad lib, QID, aq, SOS, etc.).

Aunque es supuestamente legendaria la mala caligrafía de los médicos, los mismos están obligados legalmente a escribir la receta de manera que sea fácilmente legible.

En algunas legislaciones, se indica que la receta médica debe realizarse por duplicado, para el archivo del médico. También dependiendo de la legislación, ciertas recetas médicas tienen validez solo por un tiempo determinado, después del cual el paciente deberá obtener una nueva.

Aparte de la información que conste en la Receta Médica propiamente dicha, es muy conveniente que la siguiente información le sea aportada al paciente durante la consulta médica:

- Por qué se administran los fármacos y qué se espera conseguir con los mismos
- Cómo debe hacerse la administración.
- La importancia del cumplimiento de las pautas de dosificación y duración del tratamiento.
- Las Reacciones Adversas más frecuentes y, según el caso, la necesidad de contactar al médico.

El siguiente auto - cuestionario puede ser útil para la decisión de prescribir uno o más fármacos:

- ¿Hay un diagnóstico adecuado?
- ¿Es realmente necesaria la utilización de un fármaco?
- ¿Se ha elegido el fármaco más apropiado?
- ¿Es correcto el uso del fármaco?
- ¿Se han tomado en cuenta la influencia de enfermedades o posibles factores genéticos?
- ¿Se ha considerado la edad del paciente?
- Si el paciente es una mujer ¿está embarazada o en período de lactancia?
- ¿Se ha considerado la influencia de la comida?
- ¿Es probable que se genere dependencia al fármaco?
- ¿Se han definido cuidadosamente los objetivos de la farmacoterapia?
- ¿Hay un plan para monitorear los efectos del fármaco?
- ¿Hay un plan para monitorear las concentraciones del fármaco?
- ¿Cuáles son las posibles reacciones adversas?
- ¿Existen potenciales interacciones farmacológicas?
- ¿Es correcta la ruta de administración?
- ¿Se ha escrito una prescripción de manera clara, concisa, correcta y legible?
- ¿Hay un plan para revisar la farmacoterapia periódicamente?

- ¿Se ha explicado la farmacoterapia claramente al paciente?
- ¿Se ha realizado una historia completa de farmacoterapia, incluyendo fármacos sin prescripción (*over - the - counter drugs*)?
- ¿Hay alguna evidencia de alergia?

PROBLEMAS MÁS COMUNES EN LA PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS

Desde el punto de vista internacional, los problemas más comunes de prescripción (“prescripción irracional”) son los siguientes:

- La polifarmacia
- El uso de fármacos no relacionados con el diagnóstico
- El uso de fármacos innecesariamente costosos
- El uso inapropiado de antibióticos
- La auto - medicación irracional.

BIBLIOGRAFÍA

- Baena Águila S. 2001. **Farmacología**. [www.medmayor.cl]. Chile.
- Barber N. 1995. **What constitutes good prescribing?** BMJ; 310: 923 - 5.
- de Ahumada Vázquez JI, Santana Falcón ML, Serrano Molina JS. 2002. **Farmacología Práctica**. Ediciones Díaz de Santos.
- de Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil H, Fresle DA. 1997. **Guide to Good Prescribing: A Practical Manual**. Geneva: World Health Organization
- Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Bellón Canod JM, Rodríguez González - Moroa JM, Lucas Ramos P. 2005. **Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. Resultados de un estudio multicéntrico español (IDENTEPOC)**. Arch Bronconeumol; 41(2): 63 - 70.
- Ellis A. 2002. **Prescribing rights: are medical students properly prepared for them?** BMJ; 324(7353): 1591.
- Emmertson L, Marriott J, Bessell T, Nissen L, Dean L. 2005. **Pharmacists and Prescribing Rights: Review of International Developments**. J Pharm Pharmaceut Sci; 8 (2): 217 - 25.
- e - Veterinario. 2002. **Prescripción de Fármacos**. [http://www.canal - h.net/webs/sgonzalez002/pagina_inici.htm].
- Hogerzeil HV. 1995. **Promoting rational prescribing: An international perspective**. Br J clin Pharm; 39: 1 - 6.
- Kramer TAM. 2003. **Choosing Which Drug to Prescribe**. Medscape General Medicine 5(3): 19.
- Morales S, Meneghini R, Luna D, Liebrecht D, Vega Echeverría N, Crenna A, Malgor L, Valsecia M. 2005. **Estudio piloto de la prescripción de fármacos en 6 Centros de Atención Primaria de la**

Salud (CAPS) de la ciudad de Corrientes. Cátedra de Farmacología - Facultad de Medicina - UNNE.

Moulds RFW. 2003. **Good prescribing: where to next?** MJA; 178 (5): 196 - 7.

Warden J. 1999. **Doctors may lose sole authority to prescribe.** BMJ; 318: 690.

Whiting B, Holford NHG, Begg EJ. 2002. **Clinical Pharmacology: Principles and practice of drug therapy in medical education.** Br J Clin Pharmacol; 54: 1 - 2.

Las enfermeras jugaron un rol esencial en mi transición desde un idiota incompetente hasta alguien que al menos supiera más o menos que era lo que sucedía.

Max Pemberton

...su marido dice que “es, en primer lugar, mi amiga del alma; luego, una amante a la que adoro; después, la compañera de mis días...”

(Vaticano 2035. Pietro de Paoli)

Y he hallado libertad y salvación en mi locura, la libertad de estar solo y a salvo de ser comprendido, porque aquellos que nos comprenden esclavizan algo nuestro.

Gibran Khalil Gibran (El Loco)

Volumen 2. Principios de Toxicología

Reacciones Adversas Medicamentosas

Carmine Pascuzzo - Lima

Anteriormente conocida de manera simplista como “la ciencia de los venenos”, hoy en día se define a la Toxicología como la rama de la farmacología que se ocupa de los efectos deletéreos de los agentes químicos y físicos en los sistemas vivos o, de manera más sencilla, del estudio del efecto adverso de los xenobióticos. Desde el punto de vista biomédico, la Toxicología se encarga principalmente del estudio de los efectos adversos que ocurren como resultado de la exposición a fármacos y otros químicos. Estos efectos pueden ocurrir de maneras diferentes, con un rango que se extiende desde la muerte inmediata hasta cambios sutiles que incluso pueden pasar desapercibidos.

La frecuencia de tales efectos es hoy mayor que nunca. Desde mediados de los años cuarenta la práctica médica cambió radicalmente, con la introducción del uso de tal número de drogas que se cree que en la actualidad circulan a nivel mundial no menos de 100.000 productos farmacéuticos de marca, pese a que la OMS considera que 307 principios activos y 532 presentaciones farmacéuticas podrían ser suficientes para enfrentar la farmacoterapia en la mayoría de los países. Esta tendencia, producida después de la II Guerra Mundial, se conoce como la *Explosión Farmacológica*, y, aunque ha permitido grandes avances en el manejo de enfermedades antes mortales o incapacitantes, también se ha acompañado de incidentes graves como la epidemia de focomelia atribuida a la talidomida, registrada a principios de los años sesenta. Desde entonces, la preocupación por la seguridad de los medicamentos ha contribuido al desarrollo de métodos adecuados para determinar sus beneficios y riesgos potenciales, con evaluación de la llamada relación riesgo - beneficio.

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

Una Reacción Adversa Medicamentosa (RAM) según la Organización Mundial de la Salud es “cualquier efecto nocivo, no deseado, no intencional de una droga, que aparece a dosis utilizadas en humanos con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos”. ☺

Esta definición excluye los fallos terapéuticos, la intoxicación intencional o accidental y el abuso de drogas; no incluye los efectos nocivos derivados de errores en la administración de drogas o del no cumplimiento de la terapia farmacológica; la mayoría de los casos de sobredosis no se ajustan tampoco, ya que suelen implicar la administración de dosis que no debieran usarse "...en humanos con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos...". El Apéndice A muestra definiciones alternativas de RAM.

Un término algo más reciente es el de Evento Adverso Medicamentoso (EAM), que sería "cualquier daño resultante de la administración de una droga"; la definición de este concepto, a diferencia de la de RAM, sí incluiría aquellos efectos adversos derivados de errores de administración. El Ministerio de Salud y Desarrollo Social sustenta una definición de EAM más amplia, considerándolo como *cualquier* experiencia adversa que ocurre después de administrar un medicamento, aunque no tiene que tener necesariamente una relación causal con el tratamiento.

Ya que la clasificación más usada (ver luego) de los efectos adversos de las drogas no distingue entre RAM y EAM, en el resto de esta guía se usa el término Reacción Adversa Medicamentosa de una manera que incluye quizás algunos casos más clasificables como Eventos Adversos Medicamentosos. Una propuesta reciente, aún no totalmente aceptada, para unificar los términos referentes a los efectos dañinos y/o no deseados derivados del uso de fármacos se muestra en el Apéndice B.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RAM

Dado que muchos casos de RAM pueden no ser reconocidos y que una gran parte las mismas (especialmente, las menos graves) no son reportadas, el verdadero impacto de las RAM suele subestimarse. Dependiendo del tipo de estudio y de la población investigada, la incidencia de RAM oscila entre 1 y 30 %. Se cree que pueden causar hasta 2 - 3 % de las consultas generales, 3 - 7% de las hospitalizaciones y al menos 0,3 % de las muertes hospitalarias. Como causa de muerte general, las RAM se ubican entre el cuarto y el sexto lugar, superadas consistentemente en frecuencia sólo por las cardiopatías, las neoplasias, los accidentes cerebrovasculares y quizás por las enfermedades pulmonares y los accidentes de tránsito.

Dado que 10 - 20% de los hospitalizados suele presentar *al menos* una RAM, la letalidad general de las RAM en estos pacientes podría ser de 3 %, lo que implica que podría haber decenas de miles de muertes en Venezuela; lamentablemente, la carencia de estudios sistemáticos en el país impide conocer con precisión esta frecuencia, por lo que las medidas para evitar estas muertes tampoco podrían ser verdaderamente eficaces.

El costo de las RAM desde el punto de vista económico es MUY importante, reportándose un aumento promedio de estancia hospitalaria de dos días por cada RAM, con aumento de gastos hospitalarios superior a 2.000 dólares, para una media de unos 8.000 dólares por cama por año. Así, las RAM causan la pérdida de billones de dólares al año.

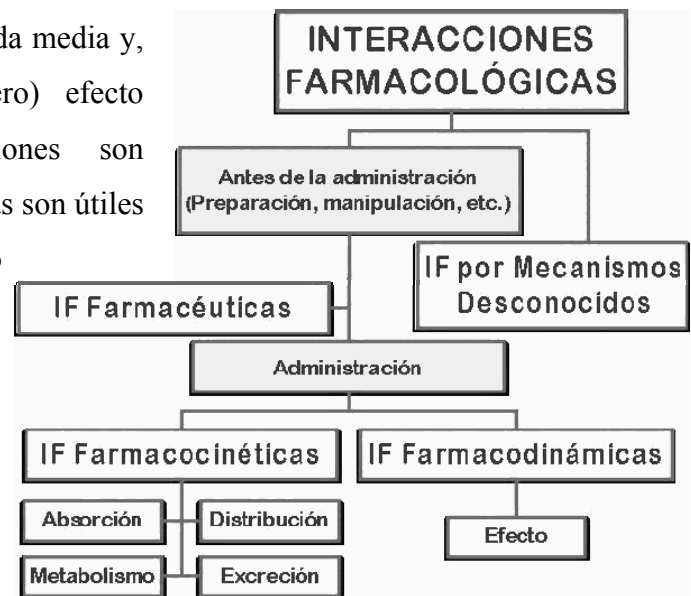
CLASIFICACIÓN DE LAS RAM

Aunque hay una tendencia actual para reevaluarla, la clasificación más usada por su carácter práctico es la de Rawlins y Thompson, quienes se basaron en dos aspectos básicos: La posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis. Así, agruparon las RAM en dos tipos, “A” y “B”.

Reacciones Tipo A (Augmented): Efectos “aumentados” o exagerados de un fármaco. Se relacionan con la acción farmacológica de la droga y por lo tanto tienen una incidencia relativamente alta (cerca de un 80% de todas las RAM). El hecho de que se asocien con la farmacología “habitual” implica una dependencia considerable de la dosis usada; por la misma razón, son bastante predecibles, por lo que generalmente implican baja mortalidad. Las siguientes son reacciones de este tipo:

1. Sobredosis o “Toxicidad”: La RAM se asocia con la acción terapéutica primaria en el blanco primario de su acción: por ejemplo, la hemorragia por uso de anticoagulantes o la bradicardia por uso de beta - bloqueantes. El daño proveniente de prescripción y/o administración de dosis demasiado altas de una droga no constituye RAM; las únicas “sobredosis” en esta categoría son relativas, producidas por factores farmacocinéticos, o “Alteraciones LADEM” (alteraciones de la liberación, absorción, distribución y eliminación de los medicamentos), por ejemplo si el paciente presentara eficiencia menor a la usual para la eliminación de la droga administrada.
2. Efecto colateral: La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en un sitio diferente del blanco primario de acción: Por ejemplo, el sangramiento digestivo que puede producirse con el uso de aspirina.
3. Efecto secundario: La RAM se relaciona con una acción farmacológica diferente de la acción terapéutica primaria de la droga: Por ejemplo, la sequedad de mucosas producida por los antidepresivos tricíclicos.
4. Interacción de drogas: Se hace referencia a la modificación del efecto de una droga por otra administrada antes, durante o después de la primera (si razonablemente el efecto producido puede adjudicarse a una sola droga de las administradas conjuntamente, no se considera que hay interacción). Aunque no se conoce del todo el mecanismo de todas las interacciones, las mismas quedan enmarcadas en tres tipos básicos: Farmacocinéticas (alteraciones mediada por cambios de

absorción, distribución, metabolismo y/o excreción), Farmacodinámicas (cambios derivados de interferencia con el efecto, la acción o el mecanismo de acción de una droga) y Farmacéuticas (interacción física y/o química de dos o más drogas cuando se encuentran presentes en el mismo preparado). Las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas podrían considerarse en general como sinergismos o antagonismos. Aparte de las interacciones droga - droga, también ocurren interacciones droga - enfermedad o droga - alimentos. Un ejemplo de este tipo de RAM por interacción es el de la inducción enzimática causada por drogas como el fenobarbital: Toda droga con metabolismo hepático importante y que se administre de manera concomitante con ese fármaco tendría potencialmente una menor vida media y, por ende, un menor (y/o menos duradero) efecto farmacológico. No todas las interacciones son indeseables (no son RAM) y, de hecho, muchas son útiles desde el punto de vista terapéutico (“*sinergismos*”). Un ejemplo de una interacción útil es el de la facilitación del efecto antibiótico de las penicilinas con agentes que impiden su destrucción por la presencia de ciertas enzimas bacterianas (inhibidores de la enzima beta - lactamasa).



Entre los factores del tratamiento que pueden favorecer las interacciones se encuentran:

- a. Uso de dosis elevadas de fármacos
- b. Uso de múltiples fármacos (“*Polifarmacia*”): El riesgo de interacciones crece de manera proporcional al número de drogas administradas.
- c. Tratamientos prolongados
- d. Administración de agentes en estrecha proximidad temporal
- e. Uso de fármacos que:
 - 1) Alteren el metabolismo hepático (fenobarbital, cimetidina)
 - 2) Alteren la excreción renal (diuréticos)
 - 3) Tengan una gran unión a proteínas plasmáticas
 - 4) Tengan estrecho margen terapéutico (digoxina, aminofilina)
 - 5) Tengan alta toxicidad basal (antineoplásicos, antihipertensivos, anticoagulantes)

Reacciones Tipo B (Bizarres): Se consideran “bizarras” por no asociarse con la farmacología habitual de la droga, apareciendo solo en ciertos individuos. Hay múltiples causas para tal susceptibilidad, lo que estas RAM sean poco predecibles, excepto cuando hay agregación familiar. Son relativamente raras y dependen poco de la dosis. Dada su poca frecuencia, estas reacciones pueden no detectarse en los estudios iniciales de un fármaco, pues incluyen un número limitado de individuos → Se requerirían 30.000 pacientes tratados con una droga para descubrir, con un poder estadístico de 0,95 una RAM cuya incidencia sea de 1/10.000. Así, es frecuente que algunas RAM se descubran sólo al comercializar la droga, implicando la necesidad de Sistemas de Vigilancia Post - mercadeo (*Farmacovigilancia*). Las reacciones de tipo B incluyen las siguientes:

1. **Intolerancia:** Presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante una droga, que puede tener una base genética o representar el extremo de la distribución poblacional de efectos en una curva cuantal dosis - respuesta. Conceptualmente, la intolerancia no difiere de la hipersensibilidad, siendo clave la ausencia primaria de manifestaciones inmunológicas. La intolerancia excluye también las reacciones asociadas a liberación no inmunológica de mediadores inmunes (pseudoalergia). Los Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs), aún con su estructura tan variada, causan el síndrome ASA - Triada (asma intrínseca, rinitis con/sin poliposis; la intolerancia a AINEs aparece como broncoespasmo y/o clínica nasconjuntival). Aunque la intolerancia sugiere un efecto aumentado por mecanismos farmacodinámicos, su falta de relación con la dosis se contradice con la farmacodinámica de la droga a las dosis habituales.
2. **Reacción Idiosincrática:** Reacciones no características, inexplicables por la farmacología conocida de la droga: El efecto farmacológico es *cualitativamente* diferente (excluyendo los casos mediados inmunológicamente). Estas RAM suelen tener base genética, como el déficit de glucosa - 6 - fosfato deshidrogenasa eritrocitaria, que favorece la anemia en pacientes que usan antioxidantes (el metabolismo alterado de la glucosa modifica los niveles de glutatión reducido en los eritrocitos); otro ejemplo es el desencadenamiento de una crisis en pacientes con porfiria que usan barbitúricos. No hay diferencia clara entre las reacciones idiosincrásicas y la intolerancia, aunque se asume que en la segunda los efectos pueden ocurrir *potencialmente* en cualquier individuo (dada la dosis suficiente), mientras que las reacciones “idiosincrásicas” por ser cualitativamente diferentes ocurren solo en individuos particulares. Aunque se clasifican en apartados diferentes, la hipersensibilidad puede considerarse también como una especie de reacción idiosincrásica, pues es impredecible, ocurre en un bajo porcentaje de la población y no depende de la dosis.

3. Hipersensibilidad o Alergia: Reacciones de origen inmunológico (“inmunoalérgicas”), como por ejemplo, la anafilaxia por uso de penicilina. La “sensibilidad cruzada” es un fenómeno por el que una RAM se presenta no solo ante cierta droga, sino también con otras químicamente relacionadas (esto es distintivo de los casos de hipersensibilidad, pero puede ocurrir en otras RAM de tipo B). Aunque teóricamente podría determinarse la propensión genética de un individuo, desde el punto de vista práctico tal cosa sería imposible toda vez que cada individuo podría tener el potencial de producir millones de anticuerpos diferentes. Aunque no es imposible su ocurrencia con la primera administración, la hipersensibilidad suele requerir de cierto tiempo de sensibilización (“latencia”) a una droga, como se desprende de sus cuatro mecanismos básicos:
- Tipo I: Reacciones alérgicas inmediatas, mediadas por IgE.
 - Tipo II: Reacciones alérgicas dependientes de complemento y células efectoras (citotóxicas).
 - Tipo III: Reacciones del tipo “Enfermedad del Suero”, mediadas por IgG.
 - Tipo IV: Alergia mediada por células.
4. Pseudoalergia (no inmunológica): Este tipo de reacciones simula una reacción alérgica pero no implica un mecanismo inmunitario. Por ejemplo, ciertos relajantes musculares usados en anestesia general inducen liberación no - inmunológica de histamina desde los basófilos y mastocitos, con manifestaciones clínicas muy semejantes a las de tipo alérgico. El diagnóstico final suele depender de los niveles de Inmunoglobulina E, que aumentan sólo en las reacciones realmente anafilácticas.

La clasificación de Rawlins y Thompson no da cabida a algunos efectos nocivos derivados claramente del uso correcto de fármacos, por lo que se ha propuesto adicionar tres grupos:

Reacciones de Tipo C (Continuous): o Continuas; relacionadas con el uso prolongado de un fármaco. Entre estas, se pueden clasificar la dependencia a ansiolíticos, la nefropatía por analgésicos o la discinesia tardía por antipsicóticos. Generalmente son bastante predecibles.

Reacciones de Tipo D (Delayed): “Demoradas” o retardadas; efectos nocivos que solo se manifiestan a muy largo plazo, aún si su desarrollo puede comenzar ya desde las primeras etapas de la terapia. Estas reacciones incluyen la teratogénesis y la carcinogénesis. Son relativamente raras en la actualidad, porque los ensayos clínicos de los nuevos fármacos incluyen estudios muy completos de mutagénesis y carcinogénesis; no obstante, toda vez que tales estudios se realizan fundamentalmente en animales de experimentación, este tipo de reacción no puede descartarse por completo en los seres humanos, por lo que se suele limitar al máximo el uso de fármacos en el embarazo.

Reacciones de Tipo E (End of use): (“Esto se acabó” ☺) Asociadas al cese de uso; suceden como reaparición (“rebote”), usualmente magnificada, de una manifestación clínica que ya se había abolido o

atenuado por el tratamiento; estas reacciones dependen del ajuste “fisiológico” del organismo a la administración del fármaco. Un ejemplo de estas reacciones puede darse al tratar la insuficiencia adrenal con esteroides: La retroalimentación negativa aumenta la supresión adrenal, por lo que el cese brusco de la terapia puede originar un cuadro clínico que puede ser mucho más grave que el original. También se incluyen en estas reacciones ciertos casos de aparición de síntomas que no existían antes del inicio de la terapia farmacológica; como la presentación de “convulsiones de rebote” al cesar bruscamente el tratamiento de pacientes no - epilépticos con carbamazepina; en este caso, el tratamiento prolongado con este anticonvulsivante genera una retroalimentación que disminuye el umbral convulsivo normal del paciente.

El siguiente cuadro compara las reacciones A y B, según Rawlins y Thompson:

COMPARACIÓN ENTRE LAS RAM DE TIPOS A Y B

Características	Tipo A	Tipo B
<u>Farmacológicas:</u>		
Relación con la Farmacología de la Droga	Importante	Ninguna o muy limitada
Posibilidad de predicción	Presente	Usualmente no
Dependencia de la dosis	Generalmente notable	Ninguna (o dependencia muy compleja)
<u>Epidemiológicas:</u>		
Frecuencia	Alta (80 % de todas las RAM)	Relativamente Baja (< 20 % de las RAM)
Factores genéticos	Posible relación con los mismos	Se acepta que la dependencia es alta
<u>Impacto Clínico:</u>		
Morbilidad	Alta	Alta
Severidad	Variable, usualmente leves	Variable, proporcionalmente más severas
Mortalidad	Usualmente Baja (por ser predecibles)	Relativamente Alta (por no ser predecibles)
<u>Estudios Farmacológicos:</u>		
Detección Inicial	Generalmente en fases I - III del desarrollo de nuevos fármacos	Usualmente en la fase IV del desarrollo de nuevos fármacos, ocasionalmente en la III
Modelos Animales	Generalmente reproducibles en animales	Modelos inexistentes o de utilidad muy limitada

Algunos autores usan las letras A, B, C y D como parte de la clasificación de importancia clínica de las RAM, que no debe ser confundida con la clasificación que ha sido descrita. El Apéndice D muestra un algoritmo para clasificar las RAM.

FÁRMACOS FRECUENTEMENTE ASOCIADOS A RAM

Dos factores determinan la tasa de RAM para cada grupo farmacológico: La toxicidad intrínseca y la frecuencia de uso. Los antibióticos son muy usados y ocupan el primer lugar de la lista mostrada (*según Holland y Degruy, 1997*), mientras que en el segundo están los quimioterápicos, poco usados pero muy tóxicos. Los cuatro primeros grupos se asocian a más o menos la mitad de todos los casos de RAM.

- | | | |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 1. <u>Antibióticos</u> | 5. Anticonvulsivantes | 9. Antiasmáticos |
| 2. <u>Antineoplásicos</u> | 6. Hipoglicemiantes | 10. Sedantes - Hipnóticos |
| 3. <u>Anticoagulantes</u> | 7. Antihipertensivos | 11. Antidepresivos |
| 4. <u>Agentes Cardiovasculares</u> | 8. Analgésicos | 12. Antipsicóticos |
| | | 13. Antiulcerosos |

MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTEMENTE DERIVADAS DE RAM

No hay manifestaciones que puedan considerarse como patognomónicas de RAM, pero algunas suelen presentarse asociadas a las mismas, siendo raras en otros casos. Las siguientes manifestaciones suelen relacionarse con RAM:

- | | | |
|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 1. <u>Mielodepresión</u> | 4. Reacciones alérgicas/cutáneas | 7. Trastornos gastrointestinales |
| 2. <u>Sangramiento</u> | 5. Trastornos metabólicos | 8. Trastornos Renales |
| 3. Trastornos del SNC | 6. Trastornos cardíacos | 9. Trastornos Respiratorios |

Nótese que este listado no significa que la mielodepresión, por ejemplo, sea una RAM muy frecuente, sino que es raro que la misma se produzca por otras causas; conforme se avanza en el listado, aumenta el solapamiento entre la posibilidad de RAM y otras causas patológicas de las manifestaciones citadas.

FACTORES QUE MODIFICAN EL RIESGO DE RAM

Son múltiples los factores que pueden modificar el riesgo de RAM, aumentándolo o disminuyéndolo. De manera general, estos son dependientes del paciente y/o de la droga. Aunque deben ser conocidos, muchos de estos factores no son modificables, por lo que su presencia debe asociarse a mayor grado de

vigilancia del personal de salud. En condiciones normales, puede haber variación individual de efectos hasta en un factor de 10, con igual participación de aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Aparte de los rasgos poco predecibles propios de las reacciones tipo B, la variabilidad relacionada con el paciente se deriva sobre todo de alteraciones farmacocinéticas, siendo más raros los determinantes farmacodinámicos. El Apéndice C muestra algunos ejemplos de modificaciones farmacocinéticas específicas del paciente. Entre las características que permiten suponer posibles modificaciones de este tipo se encuentran la edad (especialmente las extremas), las patologías y el sexo. Entre los factores relacionados con el fármaco se encuentran sus propiedades físicoquímicas (peso molecular, estructura química), la vía de administración (mayor riesgo con las parenterales) y los aspectos relacionados con el esquema terapéutico usado (dosis, duración e intervalo del tratamiento). El uso simultáneo de varios fármacos (polimedicación o polifarmacia) aumenta significativamente el riesgo de RAM.

MANEJO GENERAL DE LAS RAM

La clave para reconocer una RAM es el continuo reconocimiento de su posible presentación. Casi toda manifestación de enfermedad incluye entre sus diagnósticos diferenciales el de RAM. El Apéndice F muestra el algoritmo diagnóstico de Karch y Lasagna, modificado por Naranjo y col; este algoritmo permite determinar la probabilidad de que una reacción dada sea realmente una RAM.

El enfoque diagnóstico de las RAM está dado fundamentalmente por el sentido común, al igual que el enfoque terapéutico. Aparte del tratamiento específico de las manifestaciones que se presenten, el manejo de las RAM generalmente depende del tipo:

Tipo A:	Con mucha frecuencia el simple ajuste de dosis es suficiente para eliminar o atenuar la RAM (además, el alivio al cambiar la dosis confirmaría el diagnóstico). No obstante, en algunos casos puede requerirse el retiro del fármaco.
Tipo B:	Por su poca dependencia con la dosis, en la mayor parte de los casos de RAM de este tipo se debe retirar por completo el fármaco causante, siendo reemplazado en lo posible por otro con el que se presente poca o ninguna relación química.

De manera general, un buen uso del arsenal farmacológico disponible implica que la indicación de cualquier medicamento se haga solo cuando sea absolutamente necesaria.

Cada droga tiene efectos adversos y aunque algunos pueden incluso amenazar la vida, no siempre pueden impedirse. No obstante, la morbilidad y la mortalidad asociadas con las RAM pueden limitarse

considerablemente, siempre que los clínicos mantengan un hábito de educación continua acerca de los grupos farmacológicos que se utilicen con más frecuencia en su práctica.

Tomando en consideración que nunca sería posible conocer del todo el perfil de toxicidad de un fármaco cuando el mismo ha sido apenas aprobado, es de vital importancia que la prescripción de los agentes de reciente mercadeo se limite al máximo, de preferencia solo con respecto a los usos para los que no haya alternativas o para los que haya evidencia importante de que superan las ventajas de las alternativas ya existentes.

APÉNDICE A. DEFINICIONES DE “REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA”

Responsable	Definición
OMS	Cualquier efecto nocivo, no deseado, no intencional de una droga, que aparece a dosis utilizadas en humanos con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos
American Society of Health - System Pharmacists	Toda respuesta inesperada, no intencional, no deseada o excesiva a una medicina, siempre y cuando la misma cumpla con al menos una de un grupo de condiciones (detalladas en el Apéndice B).
FDA (“Evento Adverso Grave”)	Todo efecto en el que el resultado en el paciente es la muerte (o al menos un riesgo <u>real</u> de muerte), la hospitalización (inicial o prolongada), la incapacidad (significativa, persistente, permanente), una anomalía congénita o una intervención para prevenir un daño o incapacidad permanente.
Asscher y col	Cualquier efecto indeseable de una droga más allá de su efecto terapéutico esperado durante su uso clínico.
Karch y Lasagna	Cualquier respuesta a un fármaco que resulta nociva y no intencional, ocurriendo a dosis usadas en humanos para profilaxia, diagnóstico o terapéutica, excluyendo el fallo para lograr el propósito deseado.

APÉNDICE B. DEFINICIONES SUGERIDAS POR LA SOCIEDAD AMERICANA DE FARMACÉUTICOS DEL SISTEMA DE SALUD (ASHP)

Como se ha indicado, hay controversia respecto a los conceptos básicos que se relacionan con los efectos indeseables del uso de los fármacos. Por eso, la ASHP ha intentado incluir todo aspecto posible de este tipo de situaciones en un documento que se resume en este apéndice.

En primer lugar, se integra un término muy amplio, “**Accidente de Medicación**” (“Medication Misadventure”), que se define como un “incidente o peligro de origen iatrogénico”. Es un riesgo inherente a cualquier terapia farmacológica y puede darse por omisión o comisión asociados a una administración farmacológica durante la cual un paciente puede resultar con daños, que van desde molestias leves hasta la muerte. Esta definición implica todas las posibilidades, independientemente de que el resultado sea o no dependiente de estados previos en el paciente o de que dicho resultado sea atribuible a errores (humanos o no), respuestas inmunológicas o idiosincrásicas, etcétera. Se trata de sucesos inesperados y/o indeseables.

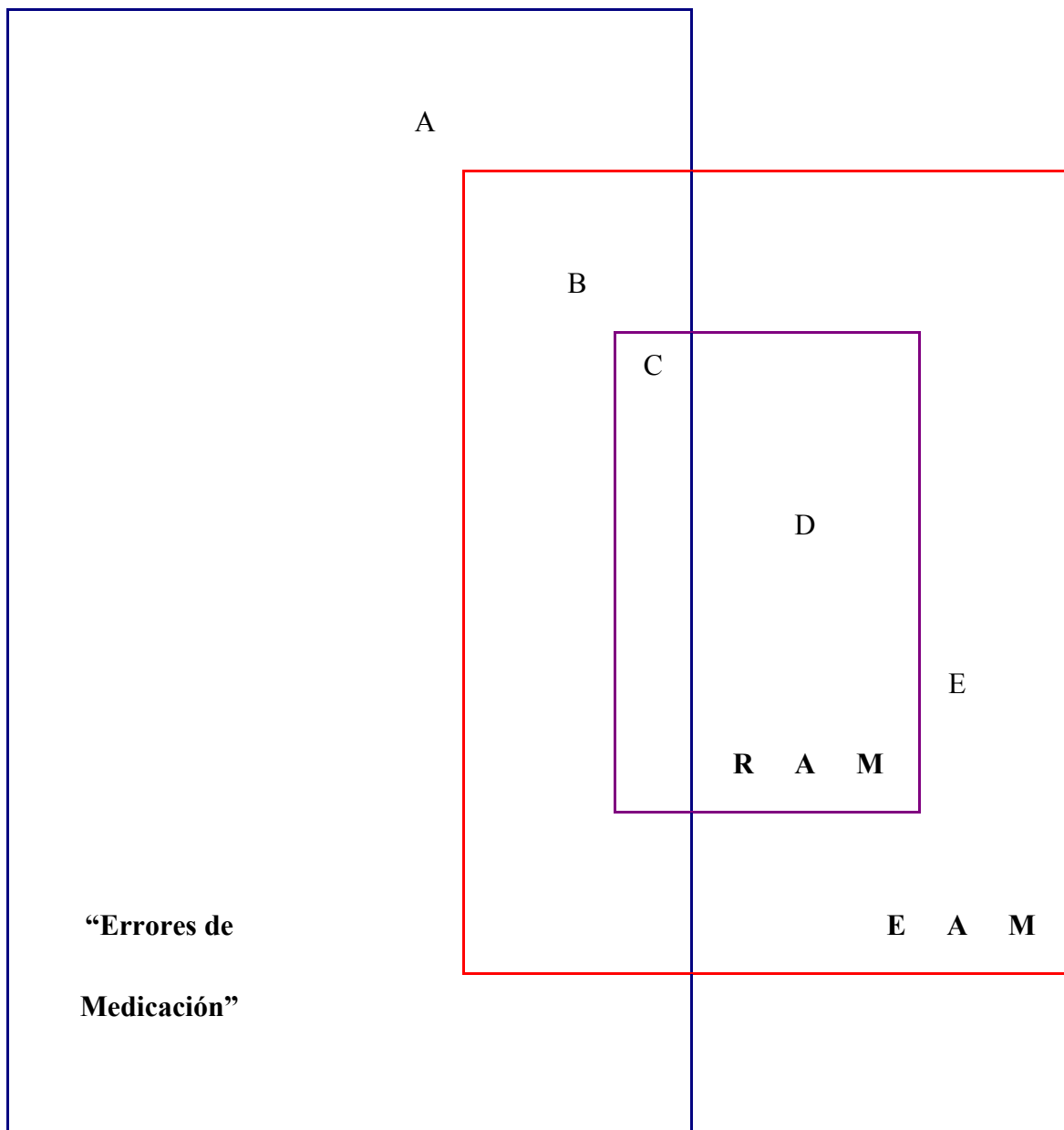
El segundo término referido es el de “**Error de Medicación**”, definido como cualquier evento prevenible que puede originar un uso inapropiado de una medicación y/o daño al paciente mientras la medicación está bajo el control del profesional de la salud, el paciente o el consumidor en general. Estos eventos se relacionan con la práctica profesional y los productos y sistemas de cuidado de salud, incluyendo la prescripción, rotulado o empaque de productos, la nomenclatura utilizada, la forma de distribución y administración, etcétera.

El término “**Evento Adverso Medicamentoso**” (EAM) se define de una manera similar a la ya presentada en esta guía, incluyendo cualquier daño ocasionado por un fármaco (o falta de un fármaco cuya administración se intentaba).

“**Reacción Adversa Medicamentosa**” (RAM): Este término implica una respuesta inesperada, no intencional, no deseada o excesiva a una medicina, siempre y cuando la misma cumpla con al menos una de las siguientes condiciones:

- Requiera discontinuar la medicina (terapéutica o diagnóstica),
- Requiera cambiar la medicación y/o realizar cambios sustanciales de dosis
- Requiera de admisión hospitalaria y/o prolongue la estancia de un paciente ya hospitalizado
- Requiera de tratamiento de soporte
- Complique el diagnóstico
- Afecte negativamente el pronóstico
- Resulte en daño o incapacidad temporal o permanente (incluyendo la muerte)

El diagrama que se presenta a continuación muestra la relación entre las distintas formas de “Accidentes de Medicación”:



Este diagrama muestra los tres tipos de “Accidentes de Medicación”, incluyendo el posible solapamiento de términos. Pueden reconocerse cinco “zonas”, según que el hecho acaecido se asocie o no a un daño en el paciente:

- Un error de medicación no siempre conlleva un daño para el paciente; por ejemplo, un medicamento puede administrarse ligeramente fuera de horario (lo cual es inapropiado) sin que se produzcan consecuencias negativas. Esto se muestra en la zona marcada como **A**.

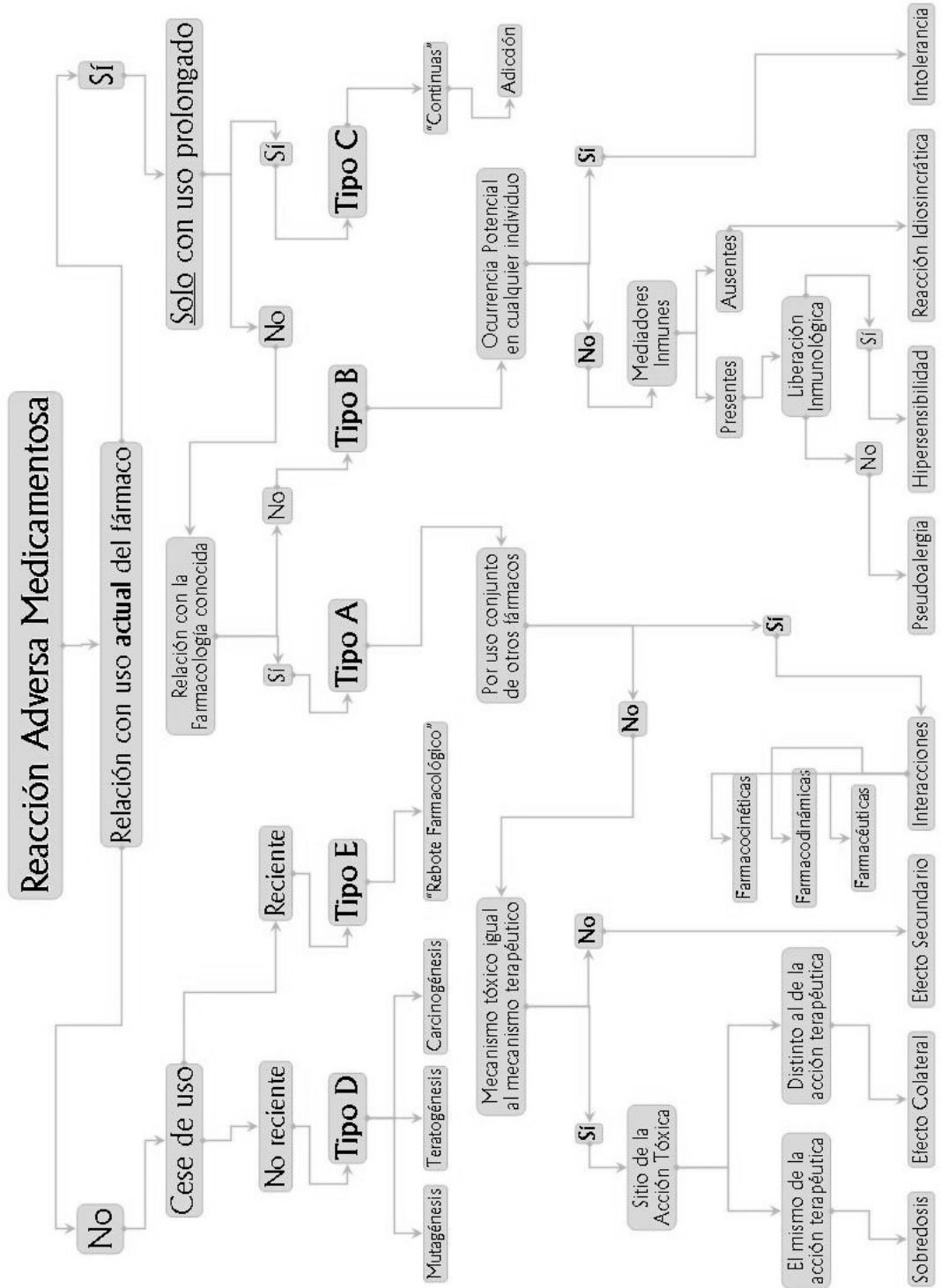
- Los errores de medicación que puedan causar daño al paciente se muestran en la zona **B**. Estos sucesos son entonces tanto Errores de Medicación como Eventos Adversos Medicamentosos.
- Las Reacciones Adversas Medicamentosas se muestran en las zonas **C** y **D**. La diferencia entre ambas se corresponde con la presencia o no de error en la medicación. Por ejemplo, administrar penicilina según un esquema correcto a un paciente conocidamente alérgico llevaría a una RAM en la zona **C** (evitable al administrar otro fármaco), mientras que la misma administración en un paciente alérgico no conocido llevaría a una RAM no prevenible, ubicada en la zona **D** (una reacción que ocurra en un paciente conocidamente alérgico a la droga que se administra no es una RAM según la OMS).
- La posible ocurrencia de algunos tipos de daño puede ser predicha, a pesar de lo cual quizás no puedan ser prevenibles (zona **E**), sin ser el resultado de error alguno. Un ejemplo puede ser la pérdida de cabello durante la terapia antineoplásica.

Los términos acuñados en inglés para tratar de los problemas derivados de los usos de fármacos no siempre guardan todo su sentido al traducirse al español, debido a la amplitud de significado de la palabra “drug”, que puede traducirse como droga, fármaco o medicamento, con connotaciones diferentes en cada caso.

APÉNDICE C. EJEMPLOS DE CARACTERÍSTICAS INDIVIDUALES QUE PUEDEN INFLUENCIAR LA FARMACOCINÉTICA DE LAS DROGAS

PARÁMETRO	CARACTERÍSTICA
ABSORCIÓN	Motilidad gastrointestinal alterada por enfermedad (diarrea, constipación)/Motilidad gastrointestinal alterada por drogas (procinéticos, anticolinérgicos)/Adsorción intestinal de drogas (antiácidos, quelantes)
DISTRIBUCIÓN	Concentración alterada de proteínas plasmáticas/Uremia/Edema extenso o “tercer espacio” de fluido
METABOLISMO	Disfunción hepática/Administración concomitante de drogas, como el fenobarbital o la cimetidina, que interfieran con enzimas relacionadas al citocromo P ₄₅₀ (inducción o inhibición enzimática)
EXCRECIÓN	Disfunción renal/Administración concomitante de drogas que alteren la excreción renal/Uso de drogas que cambien el pH urinario (ácidos o álcalis)

APÉNDICE D. ALGORITMO PARA LA CLASIFICACIÓN DE LAS RAM



BIBLIOGRAFÍA

American Society of Health - System Pharmacists. 1998. **Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions.** ASHP - Professional and Scientific Affairs Division.

- Du Soich P. 1992. **Interacciones entre Medicamentos.** En: Programa Regional de Medicamentos Esenciales. OPS/OMS. Métodos en Farmacología Clínica.
- Argüelles A. 2002. **Alergia medicamentosa.** <http://www.fisterra.com/guias2/alermedic.htm>
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N (ADE Prevention Study Group). 1995. **Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention.** JAMA 274: 29 - 34.
- Malgor LA, Valsecia ME. 2003. **Farmacología General: Interacciones entre Drogas.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 40 - 8. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Peña - Fleites C, Menéndez - Sánchez OM, Rivero - Moreno M, Yodú - Ferral N. **Importancia Clínica de las Interacciones Medicamentosas.** Rev Cubana Hig Epidemiol 2000; 38(1): 48 - 52
- Burke A. 2000. **Adverse Drug Reactions.** <http://www.NursingCeU.com>.
- Cos MA, Flórez J. 2003. **Reacciones Adversas a los Medicamentos.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A; Farmacología Humana, p. 165 - 73. 4^{ta} edición. Masson. España.
- Coulter HL. 1991. **The Controlled Clinical Trial. An Analysis.** Center for Empirical Medicine Project Cure. Washington, D.C.
- Gallo MA, Doull J. 1991. **History and scope of toxicology.** In Casarett and Doull's Toxicology, ed. MO Amdur, J Doull, CD Klaassen, p. 3. New York: Pergamon. 4th ed.
- Gruchalla RS. 2000. **Clinical assessment of drug - induced disease.** Lancet; 356: 1505 - 11.
- Hoey J. 2001. **Postmarketing drug surveillance: What it would take to make it work.** CMAJ; 163(11): 1463 - 4.
- Holland EG, Degruy FV. 1997. **Drug - Induced Disorders.** Am Fam Physician; 56 (7): 1781 - 8, 1791 - 2.
- Hutchinson TA. 2000. **Bayesian assessment of adverse drug reactions.** CMAJ; 163(11): 1463 - 4.
- Igea JM, Fernández M, Lázaro M. 1997. **Reacciones pseudoalérgicas durante la anestesia general.** Rev Esp Alergol Inmunol Clín; 12 (3): 139 - 54.
- Kelly WN. 2001. **Can the Frequency and Risks of Fatal Adverse Drug Events Be Determined?** Pharmacotherapy 21(5): 521 - 7.
- Lake DF, Akporiaye ET, Hersh EM. 2001. **Immunopharmacology.** In: Katzung B; Basic & Clinic Pharmacology, p. 959 - 86. 8th edition. Appleton & Lange. USA.
- Lazarou J, Pomeranz BM, Corey PN. 1998. **Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta - analysis of prospective studies.** JAMA 279: 1200 - 5.
- Levy JH. 1999. **Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients.** McMahon Publishing Group McMahon Publishing Group. <http://www.DocMD.com>.
- Martin RM. 1998. **Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed (“Black triangle”) drugs in general practice: Observational study.** BMJ; 317 (7151): 119 - 20
- Meek ME, Renwick A, Ohanian E, Dourson M, Lake B, Naumann BD, Vu V. 2002. **Guidelines for application of chemical - specific adjustment factors in dose/concentration - response assessment.** Toxicology; 181 - 182: 115 - 20.
- Merlo J, Liedholm H, Lindblad U, Björck-Linné A, Fält J, Lindberg G, Melander A. 2001. **Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: Cross sectional study.** BMJ; 323: 427 - 8
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E. **A method for estimating the probability of adverse drug reactions.** Clin Pharmacol Ther 1981, 30: 239 - 45.

- National Library of Medicine. 2000. **Toxicology Tutor I: Basic Principles.** [<http://sis.nlm.nih.gov/ToxTutor/Tox1/>]
- Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. 1998. **Adverse Drug Reactions.** BMJ; 316: 1295 - 8.
- Pirmohamed M, Park BK. 2001. **Genetic susceptibility to Adverse Drug Reactions.** TiPS 22 (6): 298 - 305.
- Plaa GL. 2001. **Introduction to Toxicology: Occupational & Environmental.** In: Katzung B; Basic & Clinic Pharmacology, p. 987 - 98. 8th edition. Appleton & Lange. USA.
- Ramírez Sánchez M, Mujica Y, Pascuzzo - Lima C. **Estudio Retrospectivo de Las Reacciones Adversas a los Medicamentos en dos Hospitales de Barquisimeto.** Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (en prensa).
- Senst BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, Rabi3n SJ, Bates DW. 2001. **Frequency of Adverse Drug Events in a Health Care Network.** Am J Health Syst Pharm; 58 (12): 1126 - 32.
- The National Preferred Medicines Centre Incorporated. 1998. **Adverse Drug Reactions (ADRs): Epidemiology and classification.** <http://www.premec.org.nz>.
- Valsecia ME. 1999. **Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 135 - 150. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Vitillo JA. 2000. **Adverse Drug Reaction Surveillance: Practical Methods for Developing a Successful Monitoring Program.** Medscape Pharmacists 1(2).

El episodio de la Talidomida abrió la caja de Pandora de las deformidades congénitas producidas por drogas; sin embargo, sabemos muy poco de cómo y cuándo ocurren, que configuraciones químicas las causan, y cómo las malformaciones congénitas en animales se correlacionan con las humanas... a veces... no hacemos más que dar vueltas en círculo buscando el mejor animal para experimentación.

Harry Dowling

La universidad es un asilo seguro en el cual todos, incluso los profesores, pueden ser parte de la Brigada de Peter Pan y nunca convertirse en adultos

Stephen King (La Zona Muerta)

Los abogados esperan que los médicos le digan a cada paciente *todos* los posibles efectos colaterales de un fármaco; de esta manera, los pacientes eventualmente reportaran cada uno de ellos, sin importar cuán bizarros puedan ser.

Alan B Shrank

A veces me viene la sospecha de que tener la fama de ser escrupulosamente honesto equivale a una marca de idiotez

Isaac Asimov (¿Qué le importa a una abeja?)

La verdadera integridad consiste en hacer lo correcto, aún a sabiendas de que nadie se enterará

Oprah Winfrey

Estudio de Nuevos Fármacos

Carmine Pascuzzo - Lima

Aunque el uso de diversas sustancias químicas desde el punto de vista terapéutico existe desde tiempos remotos de la historia humana, muy pocas de ellas tenían realmente la acción deseada, como no fuera la derivada del efecto placebo originado por el consumo de tales preparados; debe reconocerse, sin embargo, que era bien poco lo que se conocía acerca de la producción de las enfermedades, así que difícilmente podían establecerse argumentos racionales a favor del uso o no de ciertos químicos, ni siquiera en el caso de aquellos en los que la eficacia terapéutica se demostrara como real (ejemplo: uso de preparados de las hojas de la dedalera o digital).

Pese a los múltiples cambios en el pensamiento científico que se dieron en el siglo XIX, a finales del mismo y principios del siglo XX la situación no era muy distinta, excepto por el hecho de que la manufactura de fármacos se convirtió en un negocio de gran importancia económica. Esta importancia se derivó básicamente de la producción en masa y del acceso de grupos poblacionales cada vez mayores, apareciendo un mercado regido por las leyes usuales de la oferta y la demanda, un mercado que se hizo cada vez más exigente con relación al producto buscado; en otras palabras, se comenzó a requerir una mayor *eficacia* para los fármacos, conjuntamente con una mayor *seguridad* en su uso.

Aún así, solo fue en la segunda mitad del siglo XX, cuando comenzaron a aparecer regulaciones que obligaban a comprobar, tan inequívocamente como fuera posible, que los fármacos comercializados fueran a la vez eficaces y seguros (al menos lo suficientemente seguros en el contexto de la patología por tratar). Este tipo de normas tuvo su mayor impulso en la tragedia relacionada con la Talidomida, un calmante suave y muy eficaz, pero muy teratogénico, al punto de que se estima que como consecuencia de su uso deben haber ocurrido entre 10.000 y 20.000 nacimientos de bebés con graves deformaciones, las cuales afectaban sobre todo (pero no de manera exclusiva) el desarrollo de los miembros. Aunque esta tragedia dio impulso a mejores métodos para el estudio de nuevos fármacos, también trajo como consecuencia lamentable una considerable renuencia de las compañías farmacéuticas al desarrollo de fármacos para niños o embarazadas.

Así pues, desde la década de los sesenta, se fue instituyendo a nivel mundial la obligación de comprobar tanto la eficacia como la seguridad de las drogas *antes* de su comercialización, tal y como se describe posteriormente. Debe destacarse que esta obligación no ha impedido que el número de fármacos en el mercado aumente de manera exponencial, traducido en la aparición de numerosas alternativas terapéuticas con eficacia no siempre bien demostrada.

La evaluación de moléculas que ulteriormente podrán convertirse en nuevos fármacos implica diversas etapas, que se describen a continuación

ORIGEN DE LOS NUEVOS FÁRMACOS

Existen cinco fuentes principales de nuevos fármacos:

- a) *Diseño Racional de Moléculas*: Se trata del diseño sobre la base de la comprensión del mecanismo patogénico de la enfermedad a nivel molecular. Uno de los casos más notables es el del diseño de las oximas para el tratamiento de la intoxicación por inhibidores de la colinesterasa, ya que estos agentes se derivaron del conocimiento del sitio de la acción tóxica, así como del tipo de interacción química que se presentaba en ese caso; en cierta forma, cuando se descubrió que los antipsicóticos más eficaces bloqueaban a los receptores D₂ y 5HT_{2A}, pudieron diseñarse agentes que bloquearan tales receptores. Aunque se trata de la fuente “ideal” de nuevos fármacos, es también una de las menos eficientes, ya que aún el conocimiento sobre las bases de la enfermedad humana son incompletos.
- b) *Estudio de Moléculas creadas al azar*: Aunque pareciera lo contrario, este es uno de los métodos más provechosos para la obtención de fármacos nuevos, sobre todo desde el punto de vista económico. Con relación a los grandes costos de la obtención de un nuevo fármaco (*ver luego*), el proceso de síntesis química “al azar” (sumado al de la realización de pruebas preliminares de la acción de los compuestos resultantes) resulta sumamente barato.
- c) *Tamizaje de Productos “Naturales”*: Aunque los primeros agentes farmacológicos realmente eficaces fueron obtenidos de fuentes naturales (digitálicos, penicilina, opioides, insulina, etc.), el tamizaje de productos naturales fue hasta cierto punto dejado de lado por un tiempo considerable. Sin embargo, esta metodología ha vuelto a ganar adeptos y se han obtenido moléculas que representan verdaderas novedades en campos diversos, como la terapia de las enfermedades neoplásicas (taxol) o el tratamiento de la malaria (artemisininas). Aunque cada vez aumenta el número de fármacos de otros orígenes, todavía en la actualidad alrededor de un 40 % de los nuevos agentes que es derivado de productos naturales (más de la mitad de los cuales son plantas). Es

importante destacar que hay un uso erróneo de diversos preparados “naturistas” (hasta en un tercio de la población adulta) que pueden muchas veces ser simplemente inútiles, pero que en el peor de los casos pueden llegar a ser muy dañinos; en la misma situación se encuentran diversos ejemplos de lo que se ha dado en llamar “medicina alternativa” (homeopatía, naturopatía, acupuntura, etc.). El daño que puede generarse por el uso inconsciente de estos “preparados” se relaciona sobre todo con el hecho de que para los mismos no se realiza el mismo tipo de estudio científico que se requiere para la introducción general de fármacos.

- d) *Modificación de Moléculas conocidas*: Este procedimiento en teoría debería limitarse al mejoramiento de la eficacia y o seguridad de fármacos ya existentes, pero en realidad se utiliza básicamente para la obtención de “nuevas drogas” que puedan soslayar los derechos de patente de otras que ya hayan ganado cierto espacio en el mercado farmacéutico (“me too drugs”, *ver luego*).
- e) *Bioteología*: Que no es más que el uso de métodos diversos de clonación genética para la obtención de moléculas peptídicas determinadas. En este sentido, una interesante posibilidad es la de que los fármacos puedan hacerse “a la medida” para cada posible paciente, lo cual, según algunos investigadores, podría estar al alcance de la tecnología en un lapso de tiempo de diez a veinte años.

Solo una de cada 5.000 a 10.000 nuevas moléculas evaluadas inicialmente llega a pasar por *todo* el proceso de evaluación de nuevos fármacos (aunque esto no garantiza que la misma sea finalmente comercializada; si es comercializada, no se garantiza su persistencia ulterior en el mercado).

ESTUDIOS PRELIMINARES

La primera parte del estudio de posibles nuevos fármacos consiste en la realización de pruebas físicas y químicas, básicamente orientadas a determinar la susceptibilidad a la degradación de moléculas potencialmente útiles; usualmente las moléculas más inestables son rápidamente descartadas o, en el mejor de los casos, se modifican químicamente para aumentar su estabilidad.

Las moléculas más estables pasan entonces a ser probadas desde el punto de vista biológico, comprobando su efecto en diversos modelos experimentales, incluyendo el uso de Cultivos Celulares, Órganos Aislados, Ensayos en Animales de Experimentación, etc. es de mencionar que el uso de modelos animales presupone que los principios fisiológicos y patológicos básicos son comunes a las diferentes especies, sobre todo si comparten características genéticas. Este supuesto rara vez se cumple de manera perfecta, por lo que deben realizarse pruebas con más de una especie animal.

Estas pruebas biológicas son los primeros ensayos para comprobar tanto la *Eficacia* como la *Seguridad* de un nuevo fármaco y pueden llegar a determinar que no se continúe con el estudio del mismo, la prueba de la eficacia no solo implica la observación del efecto propiamente dicho, sino de un estudio farmacocinético y farmacodinámico tan completo como sea posible.

Las pruebas de seguridad en esta fase deben implicar la determinación global de la toxicidad (aguda, subaguda y crónica), los posibles efectos sobre el aparato reproductivo y la posibilidad de mutagénesis y/o carcinogénesis. En estas pruebas se usan dosis muy superiores a aquellas que se suponen serán usadas definitivamente en humanos, lo que favorece limitar el número de animales utilizados así como la posible detección de respuestas tóxicas de baja frecuencia.

A los procedimientos descritos a veces se les conoce conjuntamente como *Fase Preclínica* del estudio de drogas, puesto que pueden conducir a la prueba del nuevo fármaco en humanos, en lo que se consideran las *Fases Clínicas* del estudio de drogas.

ESTUDIOS EN HUMANOS. EL ENSAYO CLÍNICO

Dado que los animales de laboratorio se presentan como cepas con variabilidad biológica limitada, los estudios realizados con ellos no pueden ser suficientes para determinar sin dudas que un fármaco determinado tendrá las características deseadas de eficacia y seguridad en poblaciones humanas; esto no solo depende de las diferencias entre las especies, sino también de la posibilidad de reacciones que no pueden ser adecuadamente determinadas en animales (cefalea, depresión, tinitus, etc.).

Por esta razón, antes de su posible aprobación, un fármaco debe ser probado en seres humanos, a través de una metodología que distingue tres fases (el estudio y seguimiento de una droga *después de su comercialización* puede considerarse como una cuarta fase).

5. Fase I: Representa la primera administración en humanos, generalmente en pequeño número, que rara vez es mayor de 100. Para esta fase, la administración se realiza generalmente en adultos jóvenes de sexo masculino, con el fin de detectar posibles signos incipientes de toxicidad, lo que permitiría determinar luego el rango seguro de dosificación. Los aspectos farmacocinéticos se suelen medir también, aunque su estudio no es el objetivo principal de esta fase.
6. Fase II: Si la comprobación preliminar de seguridad en la fase I ha sido satisfactoria, se pasa a esta fase, la cual involucra la administración del fármaco a individuos que presentan la enfermedad para la que se ha concebido su empleo. Este grupo de pacientes debe ser relativamente homogéneo en sus características basales (presentar solo la enfermedad en cuestión) y no se suelen incluir más

de 100 a 200 individuos (a veces, esta fase se subdivide en dos: IIa y IIb, según el número de pacientes). En esta fase, el fármaco debe compararse con las mejores drogas disponibles para el tratamiento de la enfermedad implicada y si tales fármacos no existen, la comparación sería con placebo (*ver luego*). El fin de la fase II es el de establecer mediciones preliminares de la relación Eficacia Terapéutica/Toxicidad, así como establecer la dosis óptima o sus límites de variación en la condición a tratar.

7. Fase III: Si se obtiene una razonable evidencia de las fases I y II, comienzan los estudios de fase III, que pueden involucrar múltiples médicos tratando cientos o incluso miles de pacientes. Aparte de verificar la eficacia de la droga, se busca determinar manifestaciones de toxicidad previamente no detectadas. En esta fase se obtiene mejor perspectiva de la relación entre seguridad y eficacia, parámetros que deben cuantificarse en el contexto del desorden cuyo tratamiento se pretenda.
8. Fase IV: Se trata del seguimiento del fármaco después de que ha sido comercializado y también se conoce como *Farmacovigilancia*. Se busca básicamente la detección de toxicidad previamente insospechada, así como de la evaluación de la eficacia a largo plazo (que no puede determinarse del todo en los relativamente breves estudios de fases I a III). En la fase 4 se pueden detectar reacciones adversas raras, mientras que en las fases previas es excepcional el descubrimiento de aquellas con frecuencia menor a 1/1000.

Las fases descritas, especialmente II y III, constituyen lo que se denomina como ***Ensayo Clínico***, que puede ser definido como toda actividad de investigación científica (experimental) emprendida para definir prospectivamente la eficacia y/o seguridad de agentes, dispositivos, regímenes, procedimientos, etc., profilácticos/diagnósticos/terapéuticos aplicados a seres humanos, así como para poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos y/o farmacocinéticos. Cada año se realizan alrededor de 10.000 ensayos clínicos, con la participación global de cientos de miles de individuos.

El hecho de que el efecto del fármaco sea determinado por comparación con una droga ya conocida (o con placebo) hace que el ensayo clínico sea *controlado*, en el sentido de que se supone que la diferencia supuestamente positiva que se pueda observar será solo debida al fármaco en cuestión; cuando los individuos asignados a estos grupos se eligen al azar, se tiene un ensayo clínico aleatorizado (*randomized clinical trials, RCTs*). Los ensayos clínicos aleatorizados son considerados como el diseño experimental de mayor rigor metodológico para la evaluación de tratamientos alternativos para una enfermedad o condición médica, pero aún así pueden ser susceptibles a diversos factores que pueden afectar la validez de los datos obtenidos.

Entre estos factores, la variabilidad humana es el punto más importante a considerar, puesto que para la realización de ensayos clínicos se parte de dos supuestos fundamentales:

- Que la muestra es “homogénea”, en el sentido de que los enfermos pueden clasificarse en grupos discretos con características básicas semejantes (que por tanto, responderán de manera semejante a un fármaco dado).
- Que la muestra es “generalizable”, en el sentido de que sea representativa de un universo mayor de personas que sufra o pueda sufrir de la misma condición.

Estos dos supuestos pueden ser difíciles o incluso imposibles de sustanciar, pero a pesar de ello, los ensayos clínicos controlados (y los meta - análisis) son la base de lo que se conoce como *Medicina Basada en la Evidencia*, que no es más que el respaldo de las prácticas clínicas con pruebas que resulten ser consistentes desde el punto de vista científico. Para lograr dicha consistencia de pruebas, en la realización correcta (y ética) de los ensayos clínicos deben resaltarse algunos aspectos fundamentales:

- En el ensayo clínico se extraen conclusiones de una muestra para ser extrapolados al universo de pacientes con la misma enfermedad, por lo que las restricciones aplicadas en la selección de la muestra pueden comprometer la generalización deseada. Esto implica, además, que la información sobre el tratamiento en un caso en particular o incluso en varios de ellos (“*reportes de casos*”) no pueden extrapolarse a otros sujetos, si bien pueden ser muy importantes al mostrar el efecto de la variabilidad biológica individual.
- En la planificación del ensayo clínico deben considerarse todas las posibilidades, no dejando ninguna decisión para ser tomada “sobre la marcha”. Esto no implica solamente la necesidad de tener objetivos simples y claros, sino también la forma de actuar ante cualquier eventualidad, incluyendo la posibilidad de detener el ensayo clínico antes del tiempo estipulado si en un momento dado las pruebas recolectadas son ya de tal magnitud que puede garantizarse que el tratamiento estudiado supera ampliamente al tratamiento convencional o que el tratamiento estudiado es claramente menos eficaz (o más peligroso) que el tratamiento convencional.
- Debe comparar resultados de tratamientos nuevos con otros ya existentes y en base a ello y no en abstracto extraer sus conclusiones. Los grupos en estudio deben ser comparables en edad, sexo y cualquier otra variable que tenga importancia en la evolución de la enfermedad. Este es un extracto de la declaración de Helsinsky:

- *Los beneficios, riesgos, problemas y eficacia de los nuevos métodos deben confrontarse con los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Esto no excluye el uso de placebo de no tratar a un grupo cuando no existan medidas profilácticas o terapéuticas ya comprobadas.*
- En el ensayo clínico se deben medir de manera objetiva y cuantificable las variables de interés, disponiendo del número de individuos suficiente como para reducir posibles sesgos y aumentar la potencia estadística del subsiguiente análisis.

Respecto a este último punto, uno de los factores de sesgo más importantes está dado por la expectativa del participante y/o el investigador sobre el efecto del tratamiento. En el primer caso, el paciente puede presentar mayor efecto (efecto placebo) ante una medicación que él espera que sea muy provechosa (por ejemplo, si se le informa que se le administrará un fármaco “novedoso”); en el segundo caso, el investigador puede verse impulsado, consciente o inconscientemente, a considerar como más significativos ciertos hallazgos que otros, sobre la base del resultado que espera (es decir, sobre la base de que el nuevo tratamiento sería mejor).

Para resolver el problema, se usa el enfoque del “estudio doble ciego”, en el que el tratamiento administrado es desconocido para el paciente y el investigador hasta el fin del estudio. En algunos casos, se llega a incluir en este proceso al analista (que no conocería el origen de cada grupo de datos) y al dispensador del fármaco, que no sabría cuál se entrega (estudios “triple ciego” o “cuádruple ciego”).

Toda vez que el clínico conoce cómo es el comportamiento de los tratamientos administrados, usualmente no le es difícil “sospechar” a qué grupo pertenece cada paciente antes de que el ensayo finalice, por lo que la posibilidad de sesgo no desaparece por completo; además, toda vez que debe ser completamente informado acerca del perfil de efectos de cada uno de los posibles tratamientos que podría recibir, el paciente podría también descubrir qué clase de tratamiento está recibiendo en un momento dado. Aunque estas posibilidades no invalidan el posible beneficio de realizar estudios doble ciego, las mismas implican que esta metodología no es completamente infalible para la eliminación de posibles sesgos.

Un paradigma de la práctica clínica consciente es el de “tratar al paciente y no a la enfermedad”, pero en el ensayo clínico el paciente se convierte hasta cierto punto en una abstracción, buscándose entonces “el tratamiento de la enfermedad y no del paciente”.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES EN EL ESTUDIO DE NUEVOS FÁRMACOS

A nivel internacional, existe un amplio marco teórico y legal que busca la seguridad de los participantes en los ensayos clínicos, sobre la base de los siguientes postulados:

- El diseño del estudio debe ser *científicamente* adecuado y válido: Poner en riesgo al participante por una investigación que muy posiblemente resulte fútil no es ético.
- Si los individuos son particularmente vulnerables, se les debe proporcionar protección adicional.
- Los riesgos para los individuos deben reducirse al mínimo y deben ser inversamente proporcionales a los beneficios y conocimientos previstos.
- La selección de los individuos debe ser equitativa.
- Se debe proteger adecuadamente la confidencialidad de cada uno de los participantes.
- Se debe obtener el consentimiento informado de los individuos. Esto implica que cada uno de los participantes debe ser informado *completamente* de todos los riesgos a los que se someten al participar en el ensayo clínico, aún de los más improbables. Esta información debe aportarse de manera que se asegure la comprensión completa de la misma.
- Se debe conceder a todo participante de manera categórica el derecho de abandonar el ensayo clínico *en cualquier momento que lo desee*, sin que ello implique la obligación de fundamentar su decisión (en otras palabras, el paciente puede abandonar el estudio sin dar ningún tipo de explicaciones).

Los aspectos éticos citados se relacionan básicamente con los participantes del ensayo clínico, pero en otros campos la ética puede verse comprometida. El desarrollo de un nuevo fármaco puede llevar hasta 5 - 10 años y tener un costo total de 500 a 1.000 millones de dólares (sobre todo en las fases clínicas, que son las más costosas), por lo cual la no - comercialización ulterior del mismo puede comprometer gravemente la economía de una empresa; por esta razón, en muchos casos puede generarse una gran presión a las autoridades sanitarias respectivas con el objeto de lograr una rápida aprobación y no siempre los métodos utilizados son propios del marco legal del país respectivo. Aparte de esta posibilidad de presión, hay múltiples casos en los que se han comprobado inequívocamente faltas éticas que han ido desde el simple ocultamiento o “enmascaramiento” de información hasta la franca generación de datos fraudulentos.

Los requerimientos éticos son mucho más fáciles de omitir en países poco desarrollados, por lo que hay una muy fuerte tendencia actual a la realización de ensayos clínicos en tales países. Un caso de interés, pero evidente (y lamentablemente no atípico), fue el de la prueba de una nueva droga en Nigeria,

durante una epidemia de meningitis. En este caso en particular, aparte de demostrarse un cierto número adicional de violaciones éticas, se logró determinar que la carta de aprobación cuya copia fue dirigida a la FDA fue escrita por el comité de ética del hospital involucrado... un comité de ética que aún no existía para el momento del estudio (se creó dicho comité de ética alrededor de un año después de lo sucedido).

Hay un último aspecto que si bien no suele representar ilegalidad propiamente dicha, implica elementos cuya validez ética es bastante cuestionable, por decir lo menos. Este aspecto se manifiesta en el hecho de que muy pocos fármacos “nuevos” pueden considerarse como un verdadero aporte terapéutico, en el sentido de que no representan más que moléculas con relativamente pocas diferencias químicas con respecto a otras pre - existentes; en otras palabras, cuando una compañía farmacéutica obtiene una verdadera novedad farmacológica, otras pueden “jugar a la ruleta molecular”, soslayando las leyes sobre patentes con derivados suficientemente diferentes, pero que en verdad no constituyen sino simples copias del fármaco originalmente patentado. Por esta razón, estos fármacos se conocen como “me too drugs” (“*drogas yo también*”), que buscan solo captar parte del mercado obtenido por la droga original, sin incurrir en todos los gastos que conlleva su desarrollo. Esta actitud puede resultar enormemente beneficiosa desde el punto de vista económico para la compañía que copia la molécula, pero implica un perjuicio grave en el contexto global del estudio de nuevos fármacos, pues se gastan recursos en “nuevos” ensayos clínicos para la “prueba” de las “nuevas” moléculas, recursos que se pierden para la consecución de verdaderos avances.

DROGAS HUÉRFANAS

Dado el costo de producción de un nuevo fármaco, es perfectamente comprensible el hecho de que las compañías farmacéuticas no tienen una gran tendencia al desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades poco frecuentes, ya que, después de todo, la razón básica de la existencia de cualquier empresa manufacturera es la de la obtención de ganancias.

Esta lógica ha sido reconocida al acuñar el término de “drogas huérfanas”, “drogas de uso limitado” o “drogas de servicio público”. Estos términos se aplicarían a aquellas drogas diseñadas para ser utilizadas en enfermedades que se presentan en menos de 200.000 individuos (esto es para la población de norteamericana, por lo que puede redefinirse el concepto para drogas para tratar enfermedades sufridas por menos del 1 % de la población).

Aparte del margen de ganancia reducido o inexistente, hay otra dificultad para lograr el desarrollo de este tipo de drogas, que es la consecución de participantes para los ensayos clínicos, toda vez que el

reclutamiento de un número apropiado de pacientes para tales ensayos implica obstáculos casi imposibles de soslayar.

Por las razones señaladas, en la mayor parte de los países se han desarrollado regulaciones especiales para favorecer tanto el estudio como la subsiguiente comercialización de este tipo particular de drogas. En general, estas regulaciones involucran el ofrecimiento de concesiones económicas (subsidios, desgravámenes tributarios, etc.) y/o la aceptación de una menor rigurosidad en los requerimientos de los estudios clínicos previos a la comercialización.

SESGO DE PUBLICACIÓN

Un tema muy debatido en relación con los resultados de los ensayos clínicos se relaciona con el llamado “sesgo de la publicación”. Ya se ha indicado que la Medicina Basada en la Evidencia debe estar fundamentada en pruebas consistentes desde el punto de vista científico, pero el reporte de este tipo de datos no carece de un sesgo significativo, derivado del hecho de que los resultados negativos suelen ser omitidos con muchísima frecuencia (no se reportan y/o los reportes no se someten a arbitraje y/o los reportes no son aceptados para publicación y/o los reportes son aceptados para su publicación en revistas de menor calidad), mientras que los resultados positivos frecuentemente pueden llegar a informarse de manera redundante.

Esto resulta natural, pues la industria difícilmente favorecerá la publicación de datos que lleguen a desprestigiar sus productos, mientras que los editores de revistas científicas son clásicamente renuentes a publicar resultados que no sean concluyentes y/o positivos. El problema estriba en que las pruebas que fundamentan la práctica clínica provienen normalmente de las publicaciones científicas, en las cuales, según lo señalado, no estaría realmente toda la información acerca de un nuevo fármaco.

Dado que este reporte selectivo de resultados no es lo ideal, se han tratado de buscar alternativas que permitan disponer de toda la información relacionada con todos los ensayos clínicos que sean realizados, habiéndose llegado básicamente a la propuesta de exigir el registro *público* de todos los ensayos clínicos que se lleven a cabo en el mundo médico, incluso como posible requisito para considerar la publicación ulterior de los resultados en revistas científicas. El registro obligatorio de los ensayos clínicos *desde antes de su inicio* no solo favorecería su divulgación sino que permitiría garantizar la congruencia del análisis final con el protocolo que previsto ya por los investigadores.

Dentro del sesgo de publicación, puede incluirse *la manera* de presentar los datos: En general, los datos de eficacia suelen aparecer más notables usando medidas relativas, mientras que los datos de seguridad

tienden a parecer minimizados si se usan medidas absolutas; como estas presentaciones pueden aparecer en los mismos reportes, debe serse cauteloso al revisarlos. Puede observarse un ejemplo de información tergiversada en los primeros grandes estudios sobre los coxibs (página 252), en los que se detectaron aumentos en el riesgo cardiovascular, pero no se reportaron en los artículos correspondientes, “por error”.

De una manera general, la información es tanto mejor cuanto mayor sea la calidad del estudio; de una manera descendente, las fuentes más creíbles para obtener información válida de prescripción son:

- Revisiones Sistemáticas o Meta - análisis
- Estudios de casos y controles
- Ensayos clínicos controlados (especialmente los de tipo doble - ciego)
- Estudios de corte transversal
- Estudios de cohorte
- Series de casos
- Reportes de casos

BIBLIOGRAFÍA

- Armijo JA, Adin J. 2003. **Farmacología Clínica: Objetivos y Metodología**. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. *Farmacología Humana*, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 191 - 218.
- Avilán Rovira JM. 2004. **¿Medicamentos “naturales” o convencionales?** *Gac Méd Caracas*; 112(1): 1 - 2.
- Berkowitz BA, Katzung BG. 2001. **Basic & Clinical Evaluation of New Drugs**. En: Katzung BG, ed. *Basic & Clinical Pharmacology*. 8th edition. LANGE. New York, USA. pp: 64 - 74.
- Brusco M. 2004. **Ensayos Clínicos en Niños: Nuevo Real Decreto, viejos conceptos**. *An Pediatr*; 61(5): 387 - 9.
- Castro M. 2007. **Placebo versus Best - Available - Therapy Control Group in Clinical Trials for Pharmacologic Therapies: Which Is Better?** *Proc Am Thorac Soc Vol*; 4: 570 - 3.
- Coulter HL. 1991. **The Controlled Clinical Trial. An Analysis**. Center for Empirical Medicine Project Cure. Washington, D.C.
- Davis A. 2006. **Medicines by Design**. U. S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of General Medical Sciences. NIH Publication 06 - 474.
- Farías EF. 1999. **Farmacología Clínica**. En: Malgor LA, Valsecia ME; *Farmacología Médica*, p. 126 - 35. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- García López F. 2005. **Enseñanzas de los inhibidores de COX - 2 en el proceso de evaluación de medicamentos**. *Oncología*; 28 (5): 215 - 217.
- Goldman P. 2001. **Herbal Medicines Today and the Roots of Modern Pharmacology**. *Ann Intern Med*; 135: 594 - 600.
- Hernández R, Armas MJ. 2003. **Comités de Ética e Investigación Clínica**. *Bol Méd Potgrado*; 19(3): 190 - 2.
- Jones C. 2002. (1) **Research Methods**. *Pharm J*; 268: 839 - 41.
- Kerdel Vegas F. 2005. **Las grandes paradojas de la medicina actual (V)**. *Gac Méd Caracas*; 113(2): 151 - 63

- Kramer TAM. 2002. **Drug Development.** Medscape General Medicine 4(3) [http://www.medscape.com/viewarticle/439156]
- Lanfear D, McLeod H. 2007. **Pharmacogenetics: Using DNA to Optimize Drug Therapy.** Am Fam Physician 2007; 76: 1179 - 82
- Lolas F. 2003. **La ética de la publicación: Entre la academia, el estado y la industria.** Rev Panam Salud Pública; 14(1): 1 - 2.
- Muñoz SR, Bangdiwala SI. 2001. **El uso de metodología estadística actualizada en la investigación biomédica: El ejemplo de metodología para análisis interino en ensayos clínicos.** Rev Med Chil; 129(9): 983 - 8.
- Pérez - Peña J. 2003. **Eficiencia en el Uso de los Medicamentos.** Rev Cubana Farm; 37(1): 27 - 33.
- Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, Bracken MB, Roberts I. 2004. **Where is the evidence that animal research benefits humans?** BMJ; 328: 514 - 7.
- Ryder E. 2004. **El registro de ensayos clínicos.** Invest Clín; 45(4): 295 - 6.
- Shapiro HT, Meslin EM. **Ethical issues in the design and conduct of clinical trials in developing countries.** N Engl J Med 2001; 345: 139 - 142.
- Simonovis N, Baddour Y, García S, Madera C. 2001. **¿Qué significa Medicina Basada en Evidencia?** Revista de La Facultad de Medicina; 24(2): 120 - 2.
- The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Section 22. Clinical Pharmacology. Chapter 302. **Drug Toxicity.**
- Turabián - Fernández JL, Pérez - Franco B. 2005. **Prescripción de medicamentos en medicina de familia: ¿Racional, razonable o relevante?** Aten Primaria; 36(9): 507 - 9.

Creemos en Dios, los demás deben mostrar datos

Curd Furberg

Ley de Lasagna: Si el suplemento de pacientes disponibles para un estudio cuando el mismo se está diseñando se denota por "A", el número de pacientes se convertirá en $A/10$ cuando el ensayo clínico se esté realizando, volviendo a aumentar cuando el ensayo haya terminado (Ley relacionada: Mientras más recursos hay para estudiar una enfermedad, menor será el número de casos que puedan hallarse para incluir en un ensayo clínico)

Louis Lasagna

Tenemos el hábito de escribir los publicados en revistas [*científicas*] de manera que el trabajo aparezca tan completo como sea posible, cubriendo todas las señales, sin importarnos todos los callejones sin salida o describir cómo se tuvo la idea errónea al principio y así sucesivamente. De esta manera, no hay lugar alguno para publicar, de una manera digna, lo que en realidad hiciste para realizar tu obra

Richard Philips Feynman (Conferencia Nobel, 1966)

Las cosas de verdadero interés suelen llevarlas a cabo alguien con entusiasmo, capacidad y visión natural. Los equipos costosos, el entrenamiento y la experimentación no obtienen los resultados que serían de esperar.

Agatha Christie (La casa torcida)

Si la muestra no es homogénea, el resultado del ensayo clínico es inútil, ya que nadie sabrá qué "enfermedad" se estuvo tratando realmente

Harry Coulter (The Controlled Clinical Trial. An Analysis)

Llamar al analista estadístico después de que el experimento está hecho es como pedirle que realice un examen *post - mortem*: Será capaz de decir de qué murió el experimento

Ronald Aylmer Fisher (Congreso Estadístico de la India, Sankhya, 1938)

Farmacovigilancia

Carmine Pascuzzo - Lima

La Farmacovigilancia es el proceso que permite la detección, registro y la valoración sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos que se dispensan con o sin prescripción médica; en otras palabras, se trata del seguimiento del fármaco después de que ha sido comercializado. Esta definición concuerda con la del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, según el cual la Farmacovigilancia es una actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos comercializados (esta y otras definiciones propias de la legislación venezolana se muestran en el Apéndice I).

Se busca básicamente la detección de toxicidad previamente insospechada, así como de la evaluación de la eficacia a largo plazo, pues ninguno de estas características puede determinarse del todo en los relativamente breves estudios de fases I a III. Esto implica que la relación riesgo/beneficio que se determina en las fases iniciales del estudio de nuevos fármacos es solo una aproximación, que ha de corregirse conforme se vayan obteniendo datos a partir de la Farmacovigilancia. A continuación se resumen las limitaciones básicas de los ensayos clínicos pre - mercadeo:

- 1) Antes de su aprobación, la mayor parte de las drogas se prueban solamente en unos 2.000 - 3.000 pacientes, lo que implica que muchas RAM pueden no ser detectadas. Si en un ensayo clínico se pretendiera la detección de RAM con incidencia de 1/10.000, la muestra debería ser de al menos 16.000 pacientes y aún así la probabilidad de descubrir una RAM solo sería de 80 %, debiendo contarse con una muestra de unos 30.000 individuos para elevar esa probabilidad a 95 % (“MUY POCO”).
 - a. Puesto que la Farmacovigilancia no tiene límite poblacional, la misma hace también posible el contraste de los perfiles de eficacia y seguridad de fármacos que hayan resultados aparentemente semejantes en los ensayos clínicos; esto es especialmente importante si los fármacos involucrados no han sido comparados entre sí, sino solamente contra el placebo.
- 2) Los ensayos clínicos premercado excluyen frecuentemente a los pacientes con historias clínicas y/o regímenes terapéuticos complicados (“MUY SIMPLE”).

- 3) Los mayoría de los ensayos clínicos premercado excluyen ciertas poblaciones “especiales”, como la pediátrica, la geriátrica, la de embarazadas y las de madres que amamantan (“MUY PROMEDIO”); esta omisión no se decide a la ligera, pues tiene su fundamento lógico en tres aspectos:
 - a. La inclusión de las poblaciones especiales puede no ser ética (exposición de embarazadas a posibles teratógenos, por ejemplo)
 - b. La inclusión de las poblaciones especiales puede no ser muy necesaria (fármacos de los cuales se prevea poco uso en poblaciones especiales)
 - c. La inclusión de las poblaciones especiales puede ser cuestionable desde el punto de vista científico (introducción de un excesivo número de variables intervinientes)
- 4) Los ensayos clínicos premercado suelen orientarse solo a una indicación de la droga, aún si la misma pudiera usarse en otras condiciones, en poblaciones diversas, ante historias clínicas variables (“MUY ESTRECHO”).
- 5) Las RAM o EAM que solo ocurren con el uso crónico de los fármacos no suelen detectarse en los ensayos clínicos premercado, pues se realizan en periodos relativamente breves (“MUY BREVE”).

Esta enumeración recibe a veces el nombre de las “*reglas de los demasiados*” o “*reglas de los muy*” (“Muy Poco”, “Muy Simple”, “Muy Promedio”, “Muy Estrecho”, “Muy Breve”)

La limitación con respecto a la exclusión de poblaciones especiales es particularmente importante, por lo que el estudio de las mismas es una parte fundamental de la Farmacovigilancia.

A continuación, contrastan las diferencias de la Fase III y la Fase IV del estudio de nuevos fármacos, con énfasis en la capacidad de detección de RAM:

- Duración: Aunque puede ajustarse durante el proceso del estudio, la duración de los ensayos clínicos está predeterminada y suele ser *relativamente* corta; en contraste, la Farmacovigilancia no termina nunca desde el punto de vista conceptual (no obstante, el nivel de atención dedicado a un fármaco dado decrece conforme de manera inversamente proporcional al tiempo transcurrido desde su introducción al mercado)
- Número de sujetos incluidos: Mientras que en los ensayos clínicos se incluye solo a unos pocos miles de individuos como máximo, la Farmacovigilancia abarca potencialmente toda la población
- Edad y Sexo de los sujetos incluidos: En los ensayos clínicos hay una restricción a individuos muy parecidos en cuanto a su distribución etaria y sexual, mientras que esa limitación no es válida respecto a la Farmacovigilancia

- Patrón temporal de RAM que puede detectarse: Tanto los ensayos clínicos como la Farmacovigilancia permiten la detección de RAM tempranas o precoces, pero dada la ya citada diferencia de duración de estas dos fases, la detección de RAM tardías se adjudica solo al seguimiento post - mercadeo.
- Frecuencia de RAM detectable: Aunque no es del todo imposible su ocurrencia, en los ensayos clínicos suele ser difícil la detección de RAM con frecuencia menor de 1/1.000, mientras que por medio de la Farmacovigilancia se pueden detectar RAM con frecuencias hasta de 1/1.000.000
- Capacidad de detección de Interacciones: En los ensayos clínicos resulta sumamente difícil, pues se prefiere excluir a aquellos pacientes que consuman fármacos diferentes del que se estudia; las actividades de Farmacovigilancia, por otra parte, sí permiten el descubrimiento de este tipo especial de RAM.

Aparte de los sistemas específicos que sean establecidos para el seguimiento de los fármacos en el mercado, la Farmacovigilancia puede basarse en otras fuentes, incluyendo las de tipo anecdótico, usualmente presentadas bajo la forma de reportes de casos (los reportes de casos usualmente abarcan alrededor de un tercio de todas las publicaciones sobre reacciones adversas).

En Venezuela, la Farmacovigilancia está a cargo del Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF), situado en el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (Universidad Central de Venezuela, Caracas); este Centro define su función como la de *incentivar la notificación precoz y oportuna de las RAM, por medio de una vigilancia racional sistematizada, que permita regular el uso de fármacos sin alarmas contraproducentes o injustificadas*. La notificación a este centro puede realizarse por uso de un tipo especial de formulario, que se conoce como “*Tarjeta Amarilla*” (apéndice II), pero el reporte también puede hacerse de manera diferente, incluyendo los medios electrónicos habituales, como por ejemplo el teléfono (0212 - 6052698, 0416 - 6247825, 04142842658) fax (0212 - 6052707) y el correo electrónico (valdivil@hotmail.com, luzmarinasanch@hotmail.com). La dirección electrónica de CEFARVI es la que se muestra a continuación:

http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones_msds/DrogasCosmeticos/farmacovigilancia3.html

IMPUTABILIDAD

Al observar una manifestación perjudicial en un paciente, cabe la duda de que esta sea debida a una reacción adversa medicamentosa o que la misma se derive de otras circunstancias clínicas. De allí que sea importante el concepto de *Imputabilidad*, en otras palabras, que sea posible adjudicar realmente a

un fármaco dado la manifestación negativa observada. Según el Ministerio de Salud y Desarrollo Social, la imputabilidad puede definirse como el análisis *individual*, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa.

La determinación de la imputabilidad es un proceso que no busca determinar el potencial de riesgo del medicamento de forma global o la importancia desde tal riesgo en la población general. Como aspectos que son importantes para decidir acerca de la imputabilidad de una manifestación perjudicial, deben tomarse en los aspectos que se listan a continuación:

- Secuencia temporal entre el tratamiento farmacológico y la posible reacción adversa: Esto no es más que uno de los atributos generales para determinar si una asociación específica de variables puede ser debida a la relación causal entre ellas. A pesar de que parezca un detalle obvio, debe determinarse si en efecto la reacción apareció después de que el fármaco hubiera sido administrado, porque de lo contrario la misma debería estar relacionada con otro aspecto clínico.
- Conocimiento previo sobre la reacción adversa: El hecho de que la asociación de un fármaco con la manifestación perjudicial involucrada haya sido reportado anteriormente es un punto que avala la posibilidad de que se corresponda con una reacción adversa.
- Efecto de la suspensión del medicamento: Si la suspensión implica la desaparición total o parcial de la manifestación haya alta posibilidad de que haya una relación causal entre la droga y la reacción. Hay una excepción a este aspecto en relación con las Reacciones Adversas Medicamentosas de Rebote Farmacológico: En estos casos, la suspensión es el desencadenante de la reacción.
- Efecto de la reexposición al medicamento: Característica relacionada con la anterior, en el sentido de que la re - administración del fármaco luego de haber sido suspendido inicialmente pueda generar nuevamente la reacción. Igual que en el apartado anterior, el Rebote Farmacológico no cumple con este criterio, pues de hecho la reexposición elimina la reacción.
- Existencia de causas alternativas para explicar la reacción observada: La determinación de una reacción adversa medicamentosa es hasta cierto punto un diagnóstico de exclusión, pues solo puede darse con total certeza cuando no hay otra posible explicación. Hay que tomar en cuenta, sin embargo, que la existencia de explicaciones alternativas no elimina la posibilidad de que la manifestación observada sea verdaderamente una reacción adversa medicamentosa (simplemente hace menos inequívoco el diagnóstico).
- Plausibilidad Biológica: El hecho de que pueda plantearse un posible mecanismo de acción para la manifestación observada favorece la hipótesis de que la misma constituya realmente una RAM

Para darle un carácter más objetivo a estos y a otros detalles, se han elaborado múltiples pautas o algoritmos, de los cuales el más aceptado en Venezuela y en muchos otros países es el de Karch y Lasagna, modificado por Naranjo y colaboradores. Este algoritmo se muestra a continuación:

	Sí*	No*	Puntaje	Evaluación
1. Hay informes previos concluyentes sobre la RAM	+1	0		
2. El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso	+2	- 1		
3. La RAM mejoró al suspender o administrar un antagonista específico	+1	0		
4. La RAM reapareció al readministrar el medicamento	+2	- 1		
5. Existen causas alternativas que puedan causar esta reacción	- 1	+2		
6. La RAM ocurrió tras la administración de placebo	- 1	+1		
7. Se detectó la droga o en otros líquidos en concentraciones tóxicas	+1	0		
8. La severidad de la RAM fue mayor con dosis más altas o menor con dosis más bajas	+1	0		
9. El paciente ha tenido reacciones similares con el medicamento en el pasado	+1	0		
10. La RAM se confirmó con alguna evidencia objetiva	+1	0		
	Total			↴
* Cuando la información no está disponible se adjudica un puntaje igual a 0			≥ 9	RAM Probada
			5 - 8	RAM Probable
			1 - 4	RAM Posible
			0	RAM Dudosa

MONITOREO DE EVENTOS POR PRESCRIPCIÓN:

Este tipo de Farmacovigilancia se fundamenta en la revisión de los registros de prescripción de los médicos, sucedido por el seguimiento de las posibles reacciones adversas que puedan presentar los después de que el fármaco haya sido dispensado.

Entre las ventajas que tiene el Monitoreo de Eventos por Prescripción se encuentran el hecho que se trata de un proceso a escala nacional, muy representativo de la población para la que se supone debe indicarse cada droga particular; además, este monitoreo tiene la capacidad potencial de que se registren *todas* las posibles reacciones adversas de un fármaco dado (en este sentido, debe destacarse que la

Farmacovigilancia entendida de esta manera permite detectar tendencias que pueden ser inaparentes para el clínico que solo se enfrenta a pacientes individuales). Otro punto positivo es el hecho de que se trata de un método no - intervencional, por lo que no interfiere con las decisiones de los médicos acerca del tratamiento más adecuado para sus pacientes.

La desventaja más importante de este método es que depende de que los médicos envíen correcta y oportunamente los datos necesarios, pues de otra manera ocurren sesgos importantes (aún en los países en que la Farmacovigilancia tiene un carácter obligatorio desde el punto de vista estatutario). Como ejemplo de lo serio que puede ser sesgo en el reporte de RAM, puede citarse el caso de CEFARVI, que siendo el centro básico de Farmacovigilancia en Venezuela recibió solo 184 reportes de reacciones adversas entre los años 2000 y 2001, lo que sugiere un importante sub - registro.

APÉNDICE I: GLOSARIO DE TÉRMINOS RELACIONADOS CON LA FARMACOVIGILANCIA (MSDS)

Farmacovigilancia: Actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos comercializados.

Evento Adverso: Cualquier experiencia adversa que ocurre después de administrar un medicamento. Un acontecimiento adverso no tiene que tener necesariamente una relación causal con el tratamiento.

Reacción Adversa a un Medicamento (RAM): Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis aplicadas normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. En este contexto es sinónimo de “*sospecha de reacción adversa a un medicamento*”.

Imputabilidad (véase también causalidad): Análisis individual, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. Es un análisis individual para cada notificación, que no busca estudiar el potencial de riesgo del medicamento de forma global o la importancia del riesgo inducido por *en la población*. En este proceso se tienen en cuenta aspectos como la secuencia temporal entre el tratamiento farmacológico y la sospecha de reacción adversa, el conocimiento previo sobre esta reacción adversa, el efecto de la retirada del medicamento y la reexposición y la existencia de posibles causas alternativas para explicar la reacción.

Alerta (Señal de Alerta): Información comunicada de una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de

forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información.

Auditoría: Examen independiente y sistemático de las actividades y documentos relacionados con la Farmacovigilancia, con el fin de determinar si las actividades fueron realizadas y si los datos fueron registrados, analizados, evaluados, y comunicados correctamente.

Causalidad (véase también imputabilidad): Resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. El sistema venezolano de Farmacovigilancia utiliza las cinco categorías señalada por la OMS: definitiva, probable, posible, condicional e improbable.

Confidencialidad: Mantenimiento de la privacidad de los pacientes, de los profesionales sanitarios e instituciones, incluyendo la identidad de las personas y de toda la información clínica/médica personal.

Documentación Fuente: Todo documento original en relación con un informe de farmacovigilancia, especialmente: un informe de la conversación telefónica o envío postal inicial del notificador, nota interna procedente de un visitador médico: ficha de recogida de sospecha de reacción adversa (cumplimentada por el notificador o una persona encargada de farmacovigilancia), resultados de pruebas complementarias o altas hospitalarias: envíos postales (inicial, de seguimiento, final); listados informáticos relacionados con el informe (noticias, resúmenes, tablas).

Especialidad Farmacéutica: Todo medicamento industrializado de composición cualitativa y cuantitativa e información definida y uniforme de forma farmacéutica y dosificación determinada, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, con denominación y empaque uniforme elaborado en un laboratorio farmacéutico bajo la supervisión de un farmacéutico a los que la autoridad competente deberá conceder autorización sanitaria e inscripción en el Registro de Especialidades Farmacéuticas para que pueda ser expendido en farmacias.

Estudio de Seguridad Postautorización (ESPA): Estudio farmacoepidemiológico o ensayo clínico realizado de acuerdo con la ficha técnica autorizada con el fin de identificar o cuantificar un riesgo para la seguridad relacionado con un medicamento autorizado, problemas de seguridad previamente no detectados (generación de hipótesis), investigar posibles riesgos (poner a prueba hipótesis de asociación causal) o confirmar el perfil de seguridad esperado de un medicamento en condiciones habituales de uso previamente autorizado o bien cuantificar reacciones adversas conocidas e identificar factores de riesgo. También tiene esta consideración cualquier estudio en el que el número de pacientes reclutados permita ampliar significativamente los datos existentes sobre la seguridad del producto.

Ficha Técnica: Ficha normalizada que recoge la información científica esencial de la especialidad farmacéutica a que se refiere, para su difusión a los profesionales sanitarios por el titular de la autorización de comercialización (TAC). También se conoce como resumen de las características del producto, aprobado por las autoridades sanitarias competentes que hayan expedido la autorización de comercialización o Registro Sanitario.

Formulario de Recogida de Datos de una Reacción Adversa: Documento que permite recoger/registrar los datos necesarios para identificar una sospecha de reacción adversa. La información mínima que debe constar es: notificador, paciente, medicamento y reacción.

Información Básica de Producto: Documento preparado por el TAC que contiene, además de toda la información de seguridad, datos relativos a las indicaciones, dosificación, farmacología y otros aspectos relacionados con el producto o medicamento.

Información Básica de Seguridad del Producto: Toda información relativa a la seguridad contenida en la Información Básica del Producto preparada por el titular de la autorización de comercialización. Esta información de referencia determina el estado de referenciada y no referenciada de una sospecha de reacción adversa a efectos de los informes periódicos de seguridad para medicamentos comercializados, pero no determina el estado de esperada o inesperada para la notificación expeditiva.

Información Mínima de una Reacción Adversa: La información mínima es la cantidad de información necesaria para el envío de una notificación y se hará todo esfuerzo posible para obtener y remitir información adicional cuando se disponga de ella. La notificación de una reacción adversa a un medicamento exige esta información mínima: Un profesional sanitario identificable como notificador. El notificador puede ser identificado por su nombre o iniciales, su dirección o su cualificación (p.ej., médico, dentista, farmacéutico, profesional de enfermería. Un paciente identificable, que puede ser identificado por sus iniciales, un número de paciente o la fecha de nacimiento (o información sobre la edad cuando no se disponga de la fecha de nacimiento). Esta información será lo más completa posible. Al menos una sustancia o medicamento sospechoso. Al menos una sospecha de reacción adversa.

Informe Periódico de Seguridad (IPS): Resumen de la información global actualizada de la seguridad de una especialidad farmacéutica, elaborada por el responsable de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización correspondiente. Deberá incluir una evaluación científica de los beneficios y riesgos asociados al medicamento.

Intensidad o Severidad de una Reacción Adversa: Magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo. Puede calificarse como leve, moderada o severa, según afecte o no, y en qué

medida la actividad cotidiana del paciente. Se distingue del concepto de gravedad, en el sentido de que valora el riesgo que la reacción ha supuesto para la vida del paciente.

Medicamento: Toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a prevenir, diagnosticar, aliviar o curar enfermedades en humanos y animales, a los fines de controlar o modificar sus estados fisiológicos o fisiopatológicos.

Notificación: Comunicación de una sospecha de reacción adversa a un titular de autorización de comercialización o a una unidad de farmacovigilancia, en que se describe una reacción adversa de un paciente que está tomando uno o más medicamentos.

Notificador: Todo profesional sanitario que haya sospechado de una probable reacción adversa a un medicamento y que lo haya comunicado a una unidad de Farmacovigilancia.

Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT): Instrucciones escritas y detalladas para llevar a cabo una actividad específica.

Profesional de la Salud: En el contexto de la comunicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, se consideran profesionales de la salud: los médicos, odontólogos, farmacéuticos, veterinarios y enfermeros.

Reacción Adversa Grave: Cualquier RAM que ocasione la muerte, ponga en peligro la vida del paciente, exija su hospitalización (o prolongue la ya existente), ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

Reacción Adversa Inesperada: Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica.

Responsable de Farmacovigilancia: Persona designada por el titular del registro sanitario (TRS) responsable de llevar a cabo todas las actividades en materia de farmacovigilancia que establece la normativa vigente. Es el interlocutor ante las autoridades sanitarias en materia de seguridad de las especialidades farmacéuticas de que el TAC es titular.

Titular del Registro Sanitario (TRS): Toda persona natural, física o jurídica que haya recibido la autorización sanitaria para la comercialización de un medicamento en forma de un producto farmacéutico. Este titular, sea o no el fabricante, es el responsable de la seguridad, eficacia, calidad, correcta identificación e información apropiada y actualizada de un producto farmacéutica.

Validación de Sistemas Informáticos: Operación que permite demostrar que un sistema informático corresponde perfectamente a las tareas para las cuales está destinado.

Verificación: Procedimientos necesarios en farmacovigilancia con el fin de asegurar que los datos que constan en la notificación final de una sospecha de reacción adversa coinciden con las observaciones originales. Estos procedimientos pueden aplicarse en la historia clínica, en los datos del formulario individual, listados de ordenador, tablas y operaciones de análisis estadístico.

APÉNDICE II: TARJETA AMARILLA



CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
CIUDAD UNIVERSITARIA LOS CHAGUARAMOS
FAX: (02) 605-27-07
TEL: 016- 624-78-25



Nombre del paciente:				
Sexo:	Edad:	Peso:	Talla:	
DIAGNOSTICO PRINCIPAL				
OTROS DIAGNOSTICOS				
MEDICAMENTO(S) Indique el Nombre Comercial	Dosis, días y vía de administración	FECHA		INDICIO DE LA PRESCRIPCION
		COMIENZO	FIN	
REACCION (ES)				FECHA
				COMIENZO
				FIN
FALTA DE EFICACIA <input type="checkbox"/>				
CONDUCTA	EVOLUCION	SE REGISTRÓ EL FÁRMACO		DESEMPEÑO
Continuó la dosis <input type="checkbox"/>	Al reducir la dosis o suspender el fármaco desapareció la reacción <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Reacción espontánea
Suspendió la terapia <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	REAPARECIÓ LA REACCION		<input type="checkbox"/> Aumento tratamiento
		SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Tratamiento Convencional
				<input type="checkbox"/> Aumento hospitalización
				<input type="checkbox"/> Proceso hospitalización
				<input type="checkbox"/> Inestabilidad
				<input type="checkbox"/> Otros
Observaciones: (Especifique lo que considere relevante)				
NOMBRE NOTIFICADOR _____				
PROFESION _____			TELEFONO O FAX _____	
DIRECCION _____				
POSICION _____				

BIBLIOGRAFÍA

- American Society of Health - System Pharmacists. 1998. **Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions.** ASHP - Professional and Scientific Affairs Division.
- Armijo JA, Adin J. 2003. **Farmacología Clínica: Objetivos y Metodología.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 191 - 218.
- Aronson JK. 2003. **Anecdotes as evidence.** BMJ; 326(7403): 1346.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N (ADE Prevention Study Group). 1995. **Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention.** JAMA 274: 29 - 34.
- Berkowitz BA, Katzung BG. 2001. **Basic & Clinical Evaluation of New Drugs.** En: Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 8th edition. LANGE. New York, USA. pp: 64 - 74.
- CEFARVI. 2001. **RAMs según el grupo farmacológico del medicamento implicado.** NotiFarvi 8: 4.
- Cos MA, Flórez J. 2003. **Reacciones Adversas a los Medicamentos.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A; Farmacología Humana, p. 165 - 73. 4^{ta} edición. Masson. España.
- Coulter HL. 1991. **The Controlled Clinical Trial. An Analysis.** Center for Empirical Medicine Project Cure. Washington, D.C.
- Farías EF. 1999. **Farmacología Clínica.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 126 - 35. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Hoey J. 2001. **Postmarketing drug surveillance: What it would take to make it work.** CMAJ; 163(11): 1463 - 4.
- Holland EG, Degruy FV. 1997. **Drug - Induced Disorders.** Am Fam Physician; 56 (7): 1781 - 8, 1791 - 2.
- Kelly WN. 2001. **Can the Frequency and Risks of Fatal Adverse Drug Events Be Determined?** Pharmacotherapy 21(5): 521 - 7.
- Maksymowych WP. 2003. **Mandatory pharmacovigilance.** CMAJ; Tomo168(6): 672.
- Mann RD. 1998. **Prescription - event monitoring - recent progress and future horizons.** BrJ Clin Pharmacol; 46: 195 - 201.
- Martin RM. 1998. **Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed (“Black triangle”) drugs in general practice: Observational study.** BMJ; 317 (7151): 119 - 20
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 2008. **Farmacovigilancia.** [Disponible en http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones_msds/DrogasCosmeticos/farmacovigilancia3.html].
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 2008. **Publicaciones.** [Disponible en http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones_msds/DrogasCosmeticos/publicaciones.html].
- Muñoz SR, Bangdiwala SI. 2001. **El uso de metodología estadística actualizada en la investigación biomédica: El ejemplo de metodología para análisis interino en ensayos clínicos.** Rev Med Chil; 129(9): 983 - 8.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E. **A method for estimating the probability of adverse drug reactions.** Clin Pharmacol Ther 1981, 30: 239 - 45.
- Pérez - Peña J. 2003. **Eficiencia en el Uso de los Medicamentos.** Rev Cubana Farm; 37(1): 27 - 33.
- Plaa GL. 2001. **Introduction to Toxicology: Occupational & Environmental.** In: Katzung B; Basic & Clinic Pharmacology, p. 987 - 98. 8th edition. Appleton & Lange. USA.

- Trontell A. 2004. **Expecting the Unexpected - Drug Safety, Pharmacovigilance, and the Prepared Mind.** The New England Journal of Medicine; 351(14): 1385 - 7.
- Turabián - Fernández JL, Pérez - Franco B. 2005. **Prescripción de medicamentos en medicina de familia: ¿Racional, razonable o relevante?** Aten Primaria; 36(9): 507 - 9.
- Valsecia ME. 1999. **Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 135 - 150. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Vitillo JA. 2000. **Adverse Drug Reaction Surveillance: Practical Methods for Developing a Successful Monitoring Program.** Medscape Pharmacists 1(2).

...en el mes de abril de 1961, los médicos se alarmaron ante la inusitada frecuencia de los casos de focomelia, extraño fenómeno por el que los bebés nacen con cuerpos horripilantemente deformados... de pronto aparecían niños focomélicos a docenas... algunas madres se suicidaron... algunos niños, los más afortunados en opinión de muchos médicos, murieron... En noviembre de 1961, dos médicos... conectaron... el fenómeno con la Talidomida.

Arthur Hailey (Medicina Peligrosa)

Abrumados estamos por el acopio infinito de medicamentos de que nos hacen panegírico... y para colmo, nos añaden otro

Thomas Sydenham

Un error no se convierte en verdad por el hecho de que todo el mundo crea en él

Mahatma Gandhi

Aún si estamos separados, yo siempre estaré contigo

Christopher Robin

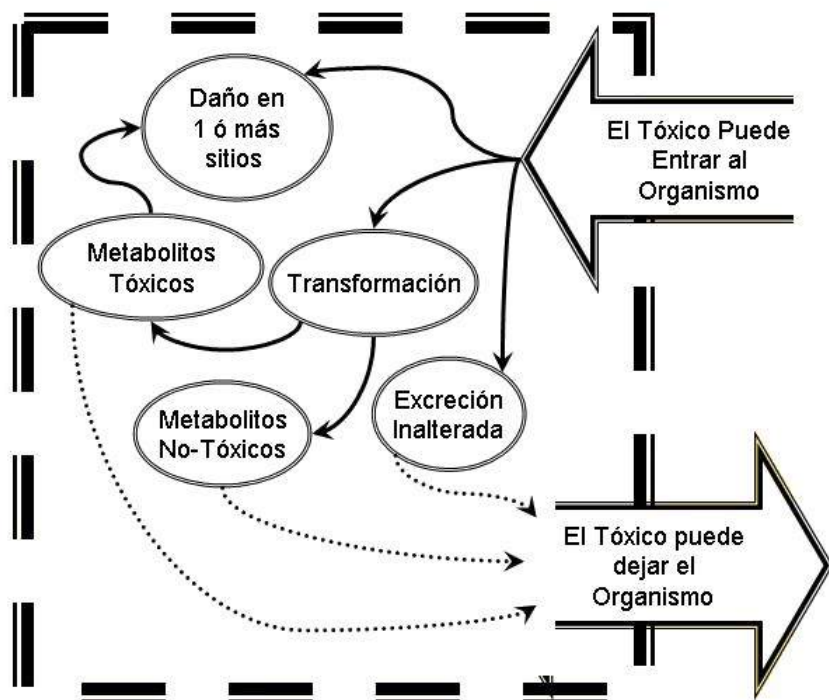
Mecanismos de Acción Tóxica

Carmine Pascuzzo - Lima

La Toxicología puede definirse como el estudio de los efectos adversos de los agentes *químicos* o *físicos* (radiación, calor ruido, etc.) en el organismo. Estos efectos adversos pueden ocurrir de muchas formas, con un rango que se extiende desde la muerte inmediata hasta cambios sutiles que incluso pueden pasar desapercibidos.

DESARROLLO DE LOS EFECTOS TÓXICOS

En general, la toxicidad es compleja y depende de múltiples factores, de los cuales el más importante es la dosis. Esto se debe a que un tóxico no tiene maneras diferentes de actuar con respecto a los



fármacos “comunes” (medicamentos), ya que simplemente se trata de moléculas con la “capacidad de afectar el proceso de la vida”; de hecho sus movimientos en el organismo son muy parecidos, incluso mostrando de manera general, como ya se dijo, una importante dependencia de la dosis. El esquema adjunto, que es una adaptación del propuesto por Aldridge en 1996 muestra las relaciones de un tóxico con el organismo. Debe

destacarse que a pesar de que las reacciones adversas medicamentosas son también manifestaciones de toxicidad, las mismas suelen considerarse aparte por ocurrir en el entorno de un tratamiento médico lo que no siempre es cierto con las intoxicaciones.

TOXICOCINÉTICA

Los tóxicos presentan una farmacocinética “habitual”, semejante a la de cualquier otro fármaco, incluyendo aspectos como la dependencia de su concentración plasmática con respecto a los procesos de absorción y eliminación, implicando también que la administración repetitiva puede llevar a la acumulación del tóxico aún si cada exposición individual no se asocia a una dosis suficiente para causar daño. Un punto de importancia práctica de estos aspectos es que existen múltiples mecanismos de acción antidótica que aprovechan la farmacocinética de estos compuestos.

Con relación a los tóxicos ambientales, debe considerarse que las unidades utilizadas pueden variar según las condiciones y en algunos casos las unidades más comunes, como por ejemplo $\mu\text{g/ml}$ resultan poco prácticas y deben ser reemplazadas por otras. Entre estas unidades que son más propias del campo de la toxicología se encuentran las partes por millón (ppm).

TOXICODINAMIA

La toxicodinamia es el estudio de la interacción entre las moléculas tóxicas y los receptivos de la acción, sean estos receptores o no. De la misma manera que para cualquier efecto farmacológico, la del tóxico con el sitio receptivo origina un complejo molecular a partir del cual se produce el daño:



Como ya se ha indicado, los mecanismos de daño que pueden ser causados por un tóxico no difieren de aquellos por los cuales los fármacos en general logran sus efectos, por lo que solamente se hará una mención somera a tales mecanismos.

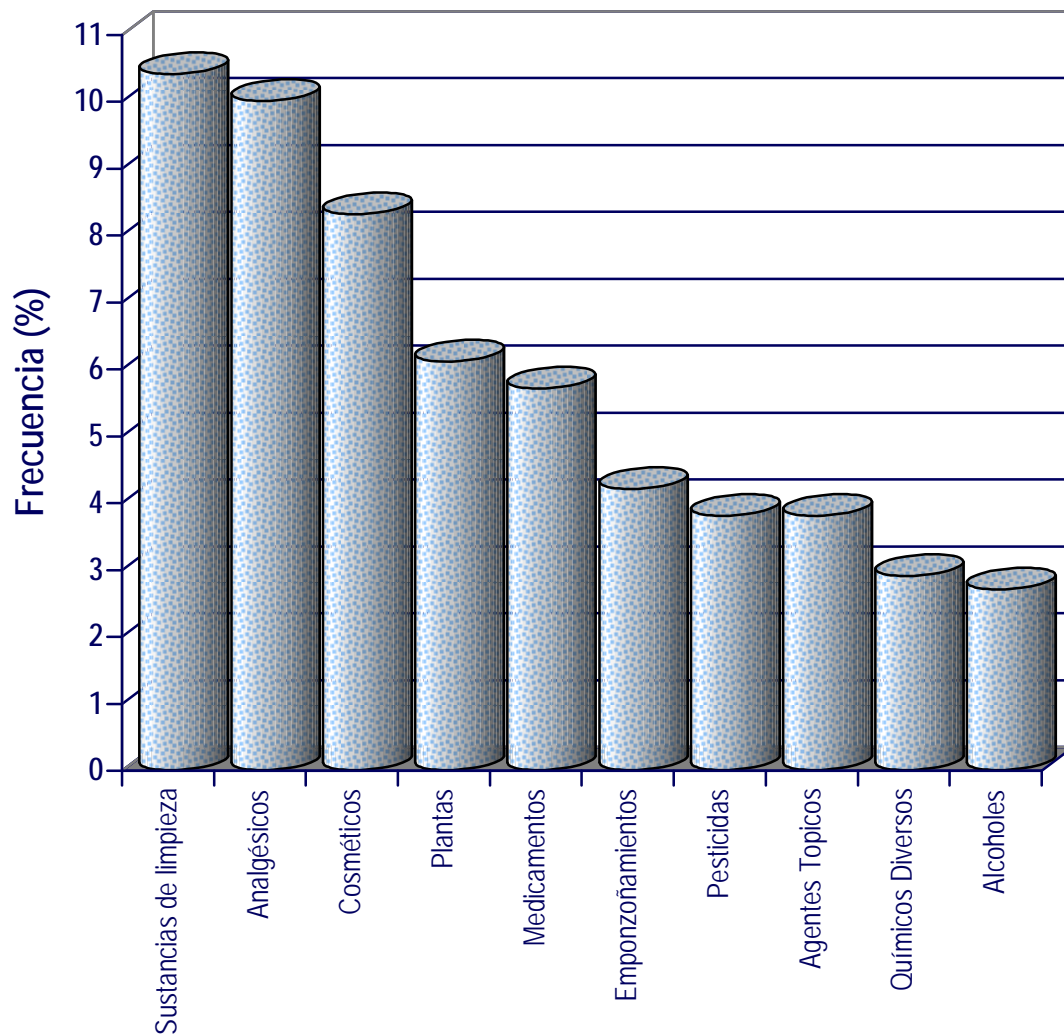
- Inhibición enzimática: Es uno de los mecanismos más frecuentes de toxicidad, ya que los xenobióticos y/o sus metabolitos pueden inhibir ciertas enzimas en su sitio de acción, bien sea de manera reversible o no reversible.
 - o *Un xenobiótico puede definirse como cualquier químico no sintetizado por el organismo afectado, bien sean compuestos naturales o artificiales, incluyendo tanto a los medicamentos como a los tóxicos.*
- Remoción de metales esenciales para la acción enzimática: Esta remoción, dada generalmente por agentes quelantes, afecta básicamente la función de las enzimas, que generalmente requieren de algún cofactor de tipo metálico.
- Síntesis letal: La molécula del tóxico es un falso sustrato y/o interviene con la participación de los sustratos convencionales para generar productos anormales potencialmente dañinos.

- Inhibición de la transferencia de oxígeno: La clave no es el proceso de hematosis como tal, sino el posible “envenenamiento” de la respiración celular, alterando la cadena de transporte electrónico.
 - o *En general, un veneno es un tóxico que causa daño o muerte cuando se administra en dosis relativamente pequeñas; en otras palabras, un veneno es un tóxico potente.*
- Antagonismo/Agonismo de la “Sustancia Receptiva”: Independientemente de que dicha sustancia sea o no un receptor propiamente dicho, diversas moléculas pueden presentar una identidad estructural suficiente para ocupar tal sitio, impidiendo la función normal si son “antagonistas” y exacerbándola, si son “agonistas”.
- Interferencia con los ácidos nucleicos: Lo que puede generar mutagénesis y/o carcinogénesis.
- Reacciones Redox: Especialmente peligrosas cuando se trata de sustancias que aumentan la concentración de radicales libres de oxígeno, ya que estos, a pesar de su corta vida media, pueden reaccionar con compuestos no radicales para formar más radicales libres, generando reacciones en cadena que pueden ocasionar efectos biológicos lejos del sistema que originó el primer radical.

Aunque muchas veces no se conoce el mecanismo exacto de la acción de todas las sustancias tóxicas, hay buenas razones para pensar que el uso de las nuevas técnicas de biología molecular contribuirá a paliar ese problema, permitiendo incluso la predicción de sustancias tóxicas que no se conozcan aún.

CLASIFICACIÓN DE LAS SUSTANCIAS TÓXICAS

- Por su Origen: Toxinas (vegetales o animales), venenos, sustancias de uso industrial, etc. Con respecto a este particular, debe enfatizarse en el hecho de que las sustancias tóxicas de origen natural siempre están contenidas en una mezcla de químicos, que pueden también ser tóxicos o no. La “Intoxicación Alimentaria” proviene generalmente de la presencia de microorganismos (usualmente bacterias) capaces de generar y/o liberar sustancias tóxicas
- Por su mecanismo de acción: Agonistas y antagonistas, quelantes, inhibidores o inductores enzimáticos, etc.
- Por sistema orgánico afectado: Cardíaco, neurológico, inmune, pulmonar, renal, etc.; también hay sustancias tóxicas con efecto multiorgánico o incluso sistémico (esto último es raro, aunque ciertos órganos pueden fallar de manera secundaria a los daños producidos en el tejido blanco).
- Por su estructura química: Hidrocarburos, metales pesados, organofosforados, etc.; los tóxicos también podrían categorizarse simplemente como sustancias orgánicas o inorgánicas. El siguiente gráfico muestra la frecuencia aproximada de sustancias que suelen ser causa de intoxicaciones:



FORMAS DE EXPOSICIÓN AL TÓXICO

Independientemente de la causa, puede haber dos formas distintas de contacto con el tóxico:

<i>Accidental</i>	<i>Deliberada</i>
Absorción Dérmica	Ingestión
Ingestión	Inhalación
Inhalación	Inyección
Envenenamiento.	Otros

Es de notar que los efectos de los tóxicos no son siempre inmediatos, sino que pueden tardar cierto tiempo (a veces considerable) para que se produzca daño ostensible; en algunos casos, incluso, el efecto es acumulativo en el tiempo.

“TOXÍDROMES”

Se trata de un grupo de manifestaciones que, tomados en conjunto, sugieren con alta probabilidad la exposición a tipos específicos de agentes. De esta manera, se tienen diversos síndromes clínicos comunes, como los siguientes (lista no exhaustiva):

- **Síndromes Neurológicos** (datos adicionales en el apartado de *Uso No Médico de Drogas*):
 - o Síndrome Depresor (del Sistema Nervioso Central): Puede ser causado por múltiples sustancias como Benzodiazepinas, Barbitúricos, Anticonvulsivantes, Opioides, Drogas de abuso diversas, Etanol, Heroína, Cannabis, Antihistamínicos, Agonistas Alfa₂.
 - o Síndrome Convulsivo: Puede ocasionarse por plaguicidas, medicamentos (Neurolépticos, Teofilina, Metoclopramida, Lidocaína), Plomo Inorgánico, Estricnina.
 - *Un síndrome convulsivo no siempre es causado por tóxicos, pudiendo ocurrir por otras causas como: Hipoxemia, hipoglicemia, alteraciones electrolíticas, etc.*
 - o Síndrome Extrapiramidal: Puede ser causado por agentes como el haloperidol y las fenotiazinas, así como por algunos preparados herbales (sobre todo en niños); básicamente dependería del antagonismo dopaminérgico o de la facilitación de vías funcionalmente contrarias a la dopaminérgica. Puede manifestarse por trastornos motores como acatisia, distonía, parkinsonismo, coreoatetosis, hiperreflexia, trismus, opistótonos, rigidez y temblor.
- **Síndromes No - Neurológicos:**
 - o Síndrome Colinérgico
 - o Síndrome Anticolinérgico
 - o Síndrome Cáustico o Corrosivo: Los cáusticos son de sustancias que producen quemadura en el tejido con el cual se ponen en contacto, mientras que los corrosivos son aquellos químicos capaces de producir lesiones químicas directas sobre los tejidos. Los agentes más comunes son los ácidos y las bases fuertes (pK_as de 0 - 3 y 11,5 - 14; respectivamente). Ante el consumo oral, se trata de una de las intoxicaciones más dolorosas que existen.
 - o Síndrome de Emponzoñamiento Animal: Una descripción detallada de los mismos está fuera de los alcances de este tema, pero cabe destacar entre otras las posibilidades de emponzoñamiento por serpientes (emponzoñamiento ofídico), escorpiones (escorpionismo), avispas, abejas (apismo), arañas (loxoscelismo, latrodectismo), orugas, ciempiés, mosquitos (“zancudos”), etc.

- Síndrome Metahemoglobinémico: Es un cuadro que se caracteriza por una cianosis universal *refractaria* a la oxigenoterapia y cuyo mecanismo de acción depende de la oxidación del hierro ferroso de la Hb, generando incapacidad de transporte de oxígeno. En general es causado por agentes oxidantes como estos: Acetanilida, acetofenetidina, anilinas, cloramina, cloratos, cresol, cloroquina, dinitrotolueno, dapsona, dimetilsulfóxido, EDTA, fenacetina, fenilhidrazina, fenol, guayacol, hidroquinona, hidroxiacetanilida, hidroxilamina, lidocaína, menadiona, mercaptano, metaldehído, nitritos y nitratos, pirazolona, resorcinol, sulfas, toluenodiamida.

Aún si la etiología específica es desconocida inicialmente, el enmarcar el cuadro clínico de un paciente a través de un cuidadoso interrogatorio y un examen físico completo permite la institución de medidas terapéuticas aún antes de comprobar el diagnóstico de certeza.

Así, por ejemplo, los síndromes depresores del Sistema Nervioso Central se manejan casi siempre de manera muy semejante al principio, aún cuando el manejo pueda cambiar algo al confirmar un diagnóstico de precisión.

Cuando se ha ubicado al paciente al menos temporalmente en alguna de las categorías señaladas, se puede proceder a la realización *dirigida* de exámenes paraclínicos:

- Exámenes de Orina: Anfetaminas, Benzodiazepinas, Opiáceos, Cocaína, *Cannabis*.
- Exámenes de Sangre: Acetaminofen, Aspirina, Etanol
- Pruebas específicas: Como por ejemplo para detectar la concentración de metahemoglobina o carboxihemoglobina, o la determinación de pseudocolinesterasa plasmática si se sospecha intoxicación por organofosforados
- Brecha Aniónica (*Anion Gap*): La evidencia paraclínica de acidosis metabólica sugiere toxicidad por agentes como Alcohol, Tolueno, Metanol, Paraldehído, hierro, isoniazida, lactato, etilen - glicol o salicilatos
- Brecha Osmolar (*Osmol Gap*): Su aumento sugiere la presencia plasmática de sustancias osmóticamente activas diferentes del cloruro de sodio y la glucosas, como por ejemplo el etanol, el etilen - glicol, el metanol y el isopropanol
- Radiología: En general es poco útil, como no sea para medir la evolución clínica del paciente; sin embargo, la misma podría permitir la detección de fragmentos de pintura de plomo, hidrocarburos halogenados, cuerpos extraños, sales metálicas, como por ejemplo las del hierro (pero solo en grandes cantidades), etc.

FACTORES QUE DETERMINAN LA TOXICIDAD DE UNA SUSTANCIA

Así como muchos factores pueden modificar el efecto terapéutico de un fármaco, también muchos pueden determinar el perjuicio causado por un tóxico. Entre otros, pueden ser señalados los citados a continuación:

- Farmacodinámicos:
 - o Sensibilidad Individual: Como ya se ha explicado antes, los efectos farmacológicos tienden a seguir una distribución normal o gaussiana, lo que indica que algunas personas serán más sensibles a un tóxico determinado que otras.
 - o Diversos factores, patológicos o no, que afecten la interacción del tóxico con su sitio de unión.
- Farmacocinéticos:
 - o Tasa de Absorción
 - o Naturaleza (tóxica o no) de los metabolitos si el tóxico es biotransformado.
 - *En el contexto de la toxicología, el proceso por el cual un tóxico es metabolizado convirtiéndose en un metabolito inocuo o menos dañino que el original se conoce como detoxificación (el proceso contrario es la bioactivación). La detoxificación no es más que uno de los múltiples procesos adaptativos por los cuales las células tratan de recuperar la homeostasis, aunque no es infrecuente que pueda complicarse el cuadro clínico del paciente con tales cambios adaptativos (que no deben confundirse con la manifestación causada de manera directa por el tóxico).*
 - o Capacidad del tóxico (o sus metabolitos) para atravesar las membranas necesarias para lograr su efecto.
 - o Capacidad de retención tisular de los tóxicos
 - o La modificación, patológica o no, de la eliminación del tóxico.
- Generales (pueden causar alteraciones tanto de tipo farmacocinético como farmacodinámico):
Sexo, edad, dieta, etc.

Prácticamente todos los factores mencionados pueden estar relacionados con el complemento genético del individuo, por lo que el conocimiento de ciertos patrones heredables puede ser de mucha importancia en la toxicología; en este sentido se cuenta con la disciplina de la toxicogenética, encargada del estudio de la expresión genética diferencial inducida como una adaptación ante un estrés químico y/o ambiental.

“CONSUMO MÁXIMO TOLERABLE” DE UN TÓXICO

No siempre que se administra un tóxico el mismo llega a causar daño al individuo, lo que implica que a ciertas concentraciones el mismo puede resultar inocuo; para determinar esas concentraciones, se recurre a un parámetro conocido como “Consumo Máximo Tolerable” (Tolerable Upper Intake Level - UL), que no es más que el nivel máximo de consumo/administración/exposición a un químico dado al que no es probable que causa daño en la mayoría de la población.

El UL se determina gracias a la relación entre el “Máximo Nivel al que no se Observa Daño” (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL) y el “Nivel Mínimo al que el Daño ha sido Observado” (Lowest Observed Effect Level - LOAEL). Nótese que el LOAEL puede haber sido observado en muy pocas personas, pero aún así se considera para la estimación del UL, ya que es muy difícil conocer qué factores hicieron “diferentes” a tales individuos. Puede haber otros parámetros con utilidad limitada, como por ejemplo, el Índice Terapéutico.

Aunque útiles conceptualmente, estos parámetros no son determinados de una manera del todo cuantitativa, por lo cual el LOAEL puede variar mucho de un individuo a otro. La mayor parte de las veces el “Consumo Máximo Tolerable” se determina de una manera muy conservadora, que puede no tener relación con la realidad.

La determinación de parámetros como los descritos no solo tiene importancia en toxicología, sino también desde el punto de vista del consumo correcto de nutrientes; de hecho, se utiliza *más* con respecto a la nutrición porque se supone que la posible exposición en la ingesta es más probable que con respecto al ambiente.

BIBLIOGRAFÍA

- Bemis PA. 2002. **Overdose and Poisoning.** [<http://www.nursingceu.com/NCEU/courses/25bemis/index.htm>]
- Díaz - Parches R. 1997. **Tratamiento Farmacológico de las Intoxicaciones.** Programa Nacional de Actualización y Desarrollo Académico para el Médico General. Academia Nacional de Medicina. México. [<http://www.drscope.com/privados/pac/generales/onctox/index.html>].
- Farr S, Dunn RT. 1999. **Concise Review: Gene Expression Applied to Toxicology.** Toxicol Sci; 50: 1 - 9.
- Fielden MR, Zacharewski TR. 2001. **Challenges and Limitations of Gene Expression Profiles in Mechanistic and Predictive Toxicology.** Toxicol Sci; 60(6): 6 - 10.
- Frame L. 2002. **Fundamentals of Toxicology. Part 1.** Department of Pharmacology TTUHSC -
- King LJ. 1999. **Absorption, Distribution and Excretion of Toxicants.** Laboratorio de Bioquímica y Toxicología Ambiental. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

- King LJ. 1999. **Principles of Toxicology**. Laboratorio de Bioquímica y Toxicología Ambiental. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- Martínez - Cayuela M. 1998. **Toxicidad de xenobióticos mediada por radicales libres de oxígeno**. *Ars Pharmaceutica*, 39: 1: 5 - 18.
- National Library of Medicine. 2000. **Toxicology Tutor II: Toxicokinetics**. [<http://sis.nlm.nih.gov/ToxTutor/Tox2/>]
- National Library of Medicine. 2000. **Toxicology Tutor I: Basic Principles**. [<http://sis.nlm.nih.gov/ToxTutor/Tox1/>]
- National Library of Medicine. 2000. **Toxicology Tutor III: Cellular Toxicology**. [<http://sis.nlm.nih.gov/ToxTutor/Tox3/>]
- Organización Mundial de la Salud. 2004. **Antídotos y otras sustancias utilizadas en las intoxicaciones**. En: Formulario Modelo de la OMS. pp: 55 - 64.
- Piola JC. 1993. **Tratamiento general del paciente intoxicado agudo** [disponible en: http://www.sertox.com.ar/es/info/folletos_preencion/12_paciente_agudo.htm]
- Ramírez M. 2006. **Intoxicaciones Agudas Comunes. Aspectos Básicos para el Diagnóstico y Tratamiento**. Departamento de Ciencias Funcionales. Decanato De Medicina. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Centro Toxicológico Regional "Dra Elba Luz Bermudez"
- Téllez Mosquera J. 2004. **Agentes cáusticos y corrosivos**. Guías Para Manejo de Urgencias: Intoxicaciones. Federación Panamericana de Asociaciones de Escuelas de Medicina. pp: 1247 - 54 [http://www.fepafem.org.ve/Guias_de_Urgencias/Intoxicaciones/Agentes_causticos_y_corrosivos.pdf].

...distintas enfermedades han emergido en diversos períodos históricos y los médicos prefieren los datos que estén de moda en el momento del descubrimiento de la enfermedad. Pero el resultado puede ser el caos

Harry Coulter (The Controlled Clinical Trial. An Analysis)

Principios de la Terapia Antidótica

Carmine Pascuzzo - Lima

El tratamiento, paliativo o curativo, de los efectos deletéreos de los químicos sobre el organismo se basa en el uso de un grupo de fármacos conocidos genéricamente como *antídotos*; desde este punto de vista, puede definirse a un antídoto como una sustancia terapéutica (un *medicamento*) utilizada para contrarrestar las acciones tóxicas de un xenobiótico determinado. Esta definición es muy amplia y podría incluir hasta un fármaco que se adjunte para el soporte vital del paciente intoxicado y por esta razón, en muchos casos se restringe el término antídoto a aquellas sustancias usadas para el tratamiento de intoxicaciones muy específicas, o incluso solamente al de agentes que sean antagonistas de los tóxicos implicados. A menos que se indique lo contrario, en adelante se hará referencia al término de antídoto con base a la primera definición que se ha dado.

Puesto que lo que se busca es la modificación de la acción de un fármaco (el tóxico) por medio de la acción de uno o más fármacos adicionales (los antídotos), en realidad lo que se induce con la terapia antidótica no es más que una *interacción medicamentosa*, que, como se recordará, puede ser de tipo farmacéutico, farmacocinético o farmacodinámico. Toda vez que la sustancia tóxica ya se ha puesto en contacto con el organismo, el primer tipo de interacción no aplica en el caso de la terapia antidótica, pero los otros dos sí: Un antídoto puede interferir desde el punto de vista farmacocinético o farmacodinámico con un tóxico; en el primer caso, se trata usualmente de mecanismos más o menos inespecíficos, que afectan la absorción, la distribución y/o la eliminación de un tóxico; en el segundo caso, se busca la interferencia con el *mecanismo de acción* del tóxico, por lo cual el mecanismo del antídoto suele ser más específico. Muy en general, los agentes con acción farmacocinética *suelen* ser de baja eficacia, pero alta potencia, mientras que el caso contrario la potencia *suele* ser alta y la acción baja.

El éxito de la terapia antidótica suele ser directamente proporcional a la especificidad de la misma; por ejemplo, la eficacia es muy alta en el uso de naloxona para la intoxicación por opioides o el flumazenil para la intoxicación por benzodiazepinas, mientras que es solo moderada al usar quelantes para tratar la intoxicación por metales pesados, o diazepam para intoxicación por organofosforados.

MECANISMOS DE ACCIÓN ANTIDÓTICA

Como ya se indicó, los mecanismos de la acción antidótica pueden ser fundamentalmente de tipo farmacocinético o farmacodinámico:

Mecanismos Farmacocinéticos

- Disminución de la biodisponibilidad del tóxico: A menos que la absorción sea considerablemente rápida o que el contacto con el tóxico haya ocurrido mucho tiempo antes de la atención al paciente, usualmente puede tratar de impedirse (o disminuirse) la ulterior absorción del tóxico. Entre las medidas que pueden contribuir a este objetivo se encuentran las siguientes:
 - o *Carbón activado*: El carbón activado, generalmente en dosis de 1 - 2 g/Kg (administración oral, puede ser administrado por sonda oral) se puede unir a muchos tóxicos en el estómago y prevenir la absorción. El hecho de que el mismo haya sido “activado” significa que el carbón ha sido procesado con vapor, dióxido de carbono, oxígeno, cloruro de zinc, y ácidos sulfúrico o fosfórico (260 - 480° C); esto es un método que genera pequeños poros a los cuales pueden unirse muchas moléculas orgánicas, aunque algunas de muy pequeño peso molecular (como etanol, litio, hierro y algunas sales inorgánicas) no son bien absorbidas. Su eficacia es máxima en la primera hora tras la ingestión del tóxico, pero puede ser de utilidad aún varias horas después. Pueden administrarse dosis repetidas para favorecer la eliminación fecal de fármacos sometidos a ciclos enterohepáticos.
 - o *Agentes emetizantes*: Aunque es una medida que fue muy común, en la actualidad no se recomienda, ya que se aumenta el riesgo de bronco - aspiración del tóxico sin que haya necesariamente una mayor posibilidad de la prevención de la absorción del tóxico (aparentemente, la emesis no sería de gran utilidad ni aún en casos de su inducción muy precoz). El agente emetizante oral más común es el jarabe de ipecacuana, mientras que la apomorfina es un agente de uso parenteral.
 - o *Lavado gástrico*: Más eficaz que la inducción de la emesis. Involucra el uso de una sonda gástrica, alternando la aspiración de fluido y la instilación de una solución salina hasta que el líquido de aspiración esté limpio. En general, el lavado gástrico tiene eficacia óptima en un lapso de 1 - 2 horas después de la ingestión del tóxico, pero puede tener alguna utilidad hasta 4 - 6 horas después de dicha ingestión, sobre todo si la intoxicación es por anticolinérgicos, que retrasan el vaciamiento gástrico. El riesgo principal con el lavado gástrico es el de la aspiración del contenido del estómago; no debe usarse en las intoxicaciones por cáusticos o hidrocarburos.

- *Lavado intestinal total*: Consiste en el uso de volúmenes abundantes (4 litros) de soluciones de 60 gramos de polietilenglicol por litro y diversos electrolitos (sulfato, bicarbonato y cloruro de sodio y cloruro de potasio), en lo que constituye una solución líquida que prácticamente no se absorbe; esto genera una diarrea acuosa copiosa, con la consiguiente eliminación de los desechos sólidos del tubo digestivo. Puede resultar útil en pacientes intoxicados por preparados con cubierta entérica o de liberación retardada, así como de fármacos que no se absorban bien en el tracto digestivo superior.
- *Catárticos*: Aunque teóricamente sería una medida aceptable, se ha comprobado que modifica muy poco la evolución del paciente intoxicado, ya que la acción catártica usualmente ocurre predominantemente en los extremos más distales del intestino; la excepción serían los casos de terapia con carbón activado, en los cuales agentes como el sorbitol o el sulfato de magnesio podrían resultar *complementos* esenciales.
- Eliminación activa del tóxico ya absorbido: Usualmente solo se pueden hacer en el hospital y únicamente en un número reducido de pacientes y con sólo un número limitado de tóxicos. Algunos métodos son la diálisis peritoneal, la hemodiálisis y la hemoperfusión, aunque su uso no es muy frecuente. Este tipo de métodos requiere de monitoreo y corrección continua de los trastornos hidro - electrolíticos que se generen.
- Promoción de la eliminación inalterada del tóxico: Aparte de la eliminación fecal mediada por carbón activado de fármacos sometidos a ciclos enterohepáticos, la medida más relevante con respecto a este mecanismo general es la diuresis forzada del tóxico, aún cuando hay reportes de que la efectividad de la misma pudiera estar sobrevalorada. Usualmente depende de la administración de abundantes líquidos (→ aumento de la filtración glomerular) y del establecimiento de una “trampa iónica” urinaria, que favorezca la ionización del tóxico en las vías urinarias, impidiendo así su reabsorción. La trampa iónica se genera alcalinizando la orina en el caso de tóxicos ácidos y acidificando la orina en el caso de tóxicos básicos: Se trata simplemente de aprovechar los principios derivados del uso de la ecuación de Henderson - Hasselbach. Aparte de que los tóxicos deben ser sustancias ionizables, para que la diuresis forzada tenga eficacia óptima, se requiere que el tóxico presente un bajo volumen de distribución y una baja unión a proteínas plasmáticas. La trampa iónica alcalina se logra con uso de bicarbonato de sodio, mientras que la vitamina C se utiliza para generar la trampa iónica ácida.
- Cambios en el metabolismo del tóxico: Favoreciendo las rutas de inactivación o inhibiendo aquellas que sean de bioactivación. También puede incluirse en este apartado la administración de sustancias

que reaccionen eficazmente con el tóxico, generando derivados que no sean tóxicos o que al menos lo sean menos que la sustancia original. Un ejemplo de manipulación química podría ser la administración de nitritos en intoxicados por cianuro, generando metahemoglobina, que sirve como sitio de unión alternativo al cianuro (nótese que la inducción de metahemoglobinemia es de hecho una acción *tóxica*, usada en este caso como *antidótica*).

- Modificaciones de la Distribución celular del tóxico: En realidad, este mecanismo suele ser de poca utilidad, con excepción de aquellos en los cuales participa un mecanismo inmunológico. Por ejemplo, el uso de fragmentos Fab para la unión a la digoxina, que mantiene a la misma en el espacio vascular mientras previene sus efectos tóxicos al no estar libre.

Mecanismos Farmacodinámicos

Como el mecanismo de los antidotos que interfieren con la farmacodinámica del tóxico suelen ser bastante específicos, el uso de los mismos depende mucho de que se haya realizado en primer lugar el diagnóstico correcto del síndrome tóxico del paciente en particular. El mecanismo farmacodinámico por excelencia es el del antagonismo farmacológico, en el cual se espera que el antidoto desplace al tóxico de su sitio de unión química, por su similitud química. Algunos ejemplos son:

- Atropina en el caso de la intoxicación por sustancias colinérgicas
- Naloxona en el caso de la intoxicación por sustancias opioideas
- Flumazenil en el caso de la intoxicación por benzodiazepinas
- Oxígeno en el caso de la intoxicación por monóxido de carbono

Entre otros mecanismos que pueden considerarse como farmacodinámicos se encuentra la restauración de la función normal por reparación, como por ejemplo en el caso del uso de Azul de metileno en la intoxicación por agentes metahemoglobinémicos.

MANEJO GENERAL DE LAS INTOXICACIONES

Identificación del agente tóxico

La identificación del tóxico es importante para optimizar la terapia y a veces resulta esencial para la misma; ya que la diversidad de químicos a los que se expone el ser humano aumenta constantemente, es muy importante la clínica, desde el punto de vista de tratar de reconocer un síndrome específico, que desde el punto de vista presuntivo, pueda llevar a un posible agente causal, que bien podría después confirmarse (y quizás monitorizarse) por uso racional del laboratorio. No solamente es importante la

identificación del tóxico como tal, sino también la cuantía y tiempo de la exposición al mismo. En ocasiones, puede ocurrir que la sustancia tóxica se identifique cuando el cuadro ya ha pasado o incluso que tal identificación no ocurra nunca; sin embargo, sí que puede ocurrir *durante* el tratamiento del paciente y puede orientar a cambiar (o a validar) las medidas que pudieran haberse tomado ya.

Aún si el tóxico no se llegó a reconocer o incluso si el paciente ya ha parece haber sanado, toda sospecha de intoxicación debe ser reportada al Centro de Toxicología de Referencia de cada localidad.

Otras Medidas Generales

Hasta que no se conozca con certeza el agente tóxico del paciente en particular, ha de asumirse que el mismo está todavía presente y *accesible*, por lo que es importante que el equipo tratante tome todas las medidas de seguridad necesarias (uso de bata, guantes, etc.) antes de proceder a estabilizar al paciente, lo cual podría ser esencial incluso antes de las primeras consideraciones diagnósticas. En este sentido, las funciones más importantes a considerar son la cardíaca y la respiratoria (por ejemplo, podría requerirse de ventilación asistida o el uso del algún agente antiarrítmico apropiado), seguidas de la neurológica (aún si el estado de conciencia del paciente no parece muy deprimido, resulta conveniente su observación al menos por algunas horas: es mejor una observación “inútil” que un alta a destiempo).

Posteriormente, siguen las medidas de *descontaminación*, tanto externas, como internas. Las medidas de *descontaminación externas* implican la remoción de las ropas del paciente, aplicando luego un suave pero buen lavado de piel y mucosas con jabón neutro, evitando empeorar o causar posibles abrasiones al paciente. Las ropas removidas al paciente no deben ser desechadas, pues las mismas pueden contener rastros del tóxico que pueden permitir descubrir la causalidad. Las medidas de *descontaminación interna* se ejemplifican en algunas de las medidas farmacocinéticas ya descritas.

Muchas veces, el paciente puede llegar a responder aceptablemente solamente con estas medidas, indicando que su organismo ya está eliminando o inactivando el tóxico.

La mejoría del paciente debe tomarse siempre con precaución, toda vez que hay ciertos tóxicos que pueden presentar manifestaciones sub - agudas o crónicas (aspirina, hierro, litio, paracetamol, paraquat, etc.), además de la posibilidad de otros eventos, como por ejemplo trastornos hidro - electrolíticos.

Empleo de antídotos específicos

El cuidado de soporte, sobre todo cardio - respiratorio y las medidas de promoción de la eliminación del tóxico suelen ser muy eficaces en la mayoría de los casos de intoxicación; sin embargo, en ciertas circunstancias, el uso de agentes específicos puede ser crucial para reducir la morbi - mortalidad.

Como ya se indicó, es común que el diagnóstico etiológico casual no sea tan precoz como sería de desear y la verdad es que no es *esencial* en la mayoría de los casos de intoxicación.

Ciertamente, el antídoto ya no será tan eficaz como si se hubiera administrado en el rango de tiempo óptimo, pero, ello no obstante, esto no elimina la necesidad de administrarlo en la gran mayoría de los casos, puesto que, después de todo, puede ayudar a una recuperación más rápida del paciente y/o a la prevención de complicaciones.

Según la Asociación Americana de Centros Toxicológicos, entre los antídotos más usados se encuentran las antiveninas, la acetilcisteína, la naloxona, la atropina y la deferoxamina. El siguiente esquema muestra algunos ejemplos de sustancias antidóticas relativamente específicas, junto con el mecanismo implicado:

Agentes tóxicos, antídotos específicos y su mecanismo de acción

Mecanismo	Agente tóxico	Antídoto
Acoplamiento con el tóxico, haciéndolo inerte	Arsénico, Mercurio, Plomo	Dimercaprol
	Hierro	Deferoxamina
	Cobre	Penicilamina
	EDTA	Heparina Protamina
	Toxina botulínica	Antitoxina botulínica
	Digitálicos	Anticuerpos FAB
Aceleramiento de la conversión metabólica del tóxico a un producto atóxico	Cianuro	Tiosulfato
Bloqueo de formación de metabolitos tóxicos	Acetaminofén	Acetilcisteína, carboximetilcisteína
	Alcoholes	Etanol
Favorecimiento de la excreción del tóxico	Bromuros	Cloruros
	Competición por sitios receptores	
	Monóxido de Carbono	Oxígeno
Bloqueo de receptores responsables del efecto tóxico	Opioides	Naxolona
	Benzodiazepinas	Flumazenil
	Organofosforados	Atropina
Restauración de la función normal, reparando o evitando el efecto del tóxico	Agentes que producen metahemoglobinemia	Azul de metileno
	Digitálicos	Sales potásicas, bloqueantes adrenérgicos

BIBLIOGRAFÍA

- Baud FJ, Borron SW, Bismuth C. 1995. **Modifying toxicokinetics with antidotes.** Toxicol Lett; 82 - 83: 785 - 93.
- Bemis PA. 2002. **Overdose and Poisoning.** [<http://www.nursingceu.com/NCEU/courses/25bemis/index.htm>]
- Bowden CA, Krenzelok EP. 1997. Clinical applications of commonly used contemporary antidotes. A US perspective. Drug Saf; 16(1): 9 - 47.
- Departamento de Urgencias. Clínica San Pedro Claver ISS. 2004. **Intoxicaciones Agudas.** [<http://fepafem.org/guias/tconten.html>]
- Díaz - Parches R. 1997. **Tratamiento Farmacológico de las Intoxicaciones.** Programa Nacional de Actualización y Desarrollo Académico para el Médico General. Academia Nacional de Medicina. México. [<http://www.drscope.com/privados/pac/generales/onctox/index.html>].
- Jacobsen D, Haines JA. 1997. **The relative efficacy of antidotes: The IPCS evaluation series.** Arch Toxicol Suppl; 19: 305 - 10.
- King LJ. 1999. **Absorption, Distribution and Excretion of Toxicants.** Laboratorio de Bioquímica y Toxicología Ambiental. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- King LJ. 1999. **Principles of Toxicology.** Laboratorio de Bioquímica y Toxicología Ambiental. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- Organización Mundial de la Salud. 2004. **Antídotos y otras sustancias utilizadas en las intoxicaciones.** En: Formulario Modelo de la OMS. pp: 55 - 64.
- Pinzón Iregui MC. 2004. **Intoxicaciones agudas. Manejo básico.** Guías Para Manejo de Urgencias: Intoxicaciones. Federación Panamericana de Asociaciones de Escuelas de Medicina. pp: 1235 - 46. [http://www.fepafem.org.ve/Guias_de_Urgencias/Intoxicaciones/Intoxicaciones_agudas_Manejo_basico.pdf].
- Piola JC. 1993. **Tratamiento general del paciente intoxicado agudo** [disponible en: http://www.sertox.com.ar/es/info/folleto_preencion/12_paciente_agudo.htm]
- Ramírez M. 2006. **Intoxicaciones Agudas Comunes. Aspectos Básicos para el Diagnóstico y Tratamiento.** Departamento de Ciencias Funcionales. Decanato De Medicina. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Centro Toxicológico Regional "Dra Elba Luz Bermudez"

Para tu información, Potter,...un bezoar es una piedra sacada del estómago de una cabra y sirve para salvarte de la mayoría de los venenos.

Severus Snape (H. K. Rowling. Harry Potter y la Piedra Filosofal)

Las enfermedades de la desesperación nacidas, en desesperados remedios encuentran curación... si la encuentran

William Shakespeare (Hamlet)

Devolver a un pecador al buen camino es un proyecto irresistible y Juliana se lo propuso con celo religioso. Isabel le preguntó por qué nunca había intentando hacer lo mismo con Rafael Moncada y ella le explicó que el esfuerzo no valía la pena, que Moncada no era hombre de *vicios estupendos*, como Lafitte, sino de mezquindades.

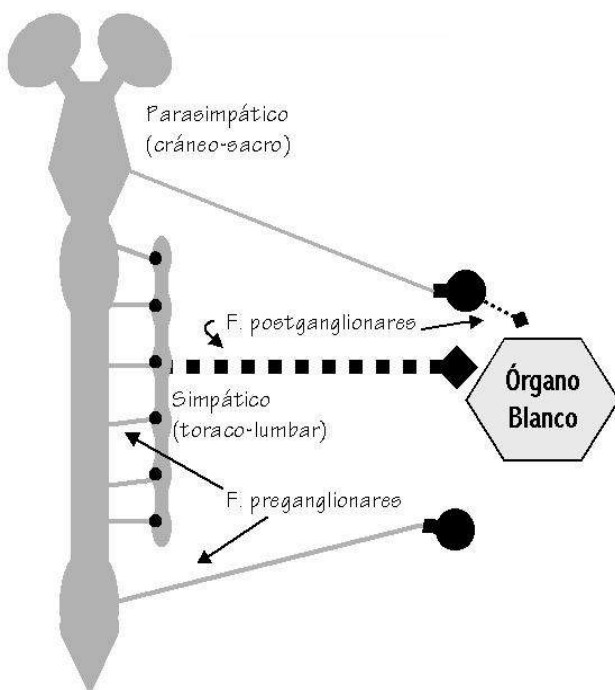
Isabel Allende (El Zorro)

Volumen 3. Farmacología Autonómica y Autacoidea

Introducción a la Farmacología Autonómica

Carmine Pascuzzo - Lima

Las funciones involuntarias están reguladas por dos sistemas principales: el Sistema Nervioso



Autónomo (SNA) y el aparato endocrino. El SNA incluye, en general, la acción de dos tipos de neuronas: unas situadas en núcleos del sistema nervioso central, que emiten fibras preganglionares que salen del tallo encefálico o la médula espinal en el tallo encefálico o en la médula espinal y otras situadas en una agrupación nerviosa conocida como ganglio autónomo, donde las primeras hacen sinapsis y desde donde salen las fibras postganglionares, las cuales harán sinapsis en el órgano blanco.

Según la localización de la “primera neurona” y la longitud de su axón, el SNA presenta dos divisiones: la **simpática**, cuyas fibras preganglionares, de corta

longitud, se originan en la región toracolumbar de la médula y la **parasimpática**, cuyas fibras preganglionares, largas, se originan en el tallo encefálico y la región sacra de la médula espinal.

Naturalmente, las fibras post - ganglionares del sistema simpático son largas, mientras que las del parasimpático son cortas. Ambas divisiones se originan en núcleos del sistema nervioso central y emiten fibras pre - ganglionares que salen del tallo encefálico o la médula espinal. Hay diferencias funcionales, ya que las fibras post - ganglionares liberan transmisores diferentes: acetilcolina para el parasimpático y noradrenalina para el simpático (todas las fibras pre - ganglionares liberan acetilcolina); por esta razón, estos sistemas se conocen a veces como colinérgico (muscarínico) y adrenérgico.

Dentro del SNA, la función adrenérgica y la muscarínica generalmente se contraponen: En general, la transmisión Muscarínica tiende a conservar energía, mientras que la Adrenérgica interviene en los procesos de alarma, de estrés, de huida, de lucha. El siguiente cuadro muestra algunas de las funciones ligadas a la transmisión Adrenérgica y Colinérgica desde el punto de vista del SNA:

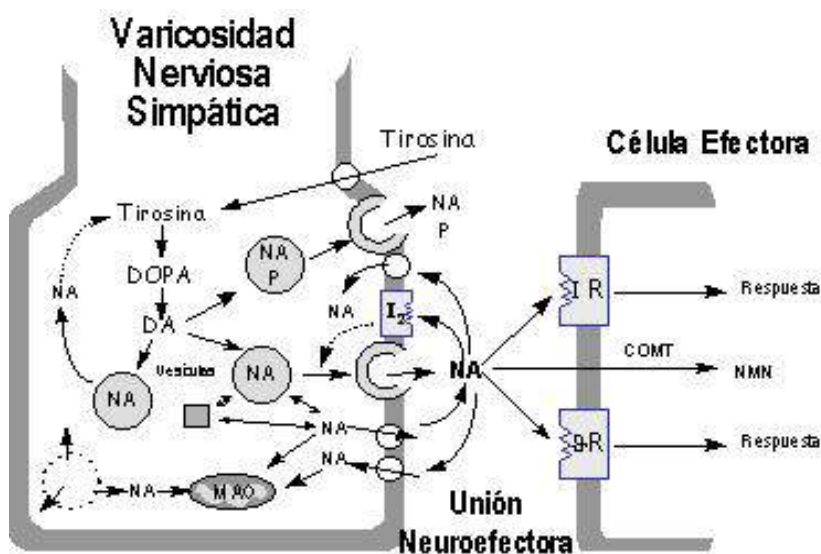
	Simpático	Parasimpático
Corazón		
- <i>Nodo sinusal</i>	Aumento de frecuencia	Disminución de frecuencia
- <i>Aurículas</i>	Mayor contractilidad, conducción más rápida	Contractilidad disminuida
- <i>Nodo Aurícula - ventricular</i>	Automatismo aumentado, conducción más rápida	Conducción más lenta
- <i>Sistema His - Purkinje</i>	Automatismo aumentado, conducción más rápida	-
- <i>Ventriculos</i>	Automatismo aumentado, conducción más rápida, mayor contractilidad	Menor contractilidad
Pulmonar		
- <i>Músculo traqueo bronquial</i>	Relajación	Contracción
- <i>Secreción bronquial</i>	Disminuye (alfa1) o aumenta (beta2)	Estimulación
Páncreas		
- <i>Acinos</i>	Secreción disminuida	Secreción
- <i>Islotes (células beta)</i>	Disminuye (alfa2) o aumenta (beta2)	-
Hígado	Glucogenólisis, gluconeogénesis	-
Tejido Adiposo	Lipólisis, termogénesis	-
Arteriolas		
- <i>Coronaras</i>	Constricción (alfa1) o dilatación (beta2)	Contracción
- <i>Piel y Mucosas</i>	Constricción (alfa1) o dilatación (beta2)	Dilatación
- <i>Músculo esquelético</i>	Constricción (alfa1) o dilatación (beta2)	Dilatación
- <i>Cerebrales</i>	Ligera constricción	Dilatación
- <i>Pulmonares</i>	Constricción (alfa1) o dilatación (beta2)	Dilatación
- <i>Abdominales</i>	Constricción (alfa1) o dilatación (beta2)	-
- <i>Glándulas salivales</i>	Constricción	Dilatación
- <i>Renales</i>	Constricción (alfa1) o dilatación (beta2)	-
Aparato Digestivo		
- <i>Secreción</i>	Disminuye	Estimulación
- <i>Motilidad/Tono</i>	Disminuye	Estimulación
Útero	Constricción (alfa1) o relajación (beta2)	Estimulación
Vías Urinarias		
- <i>Detrusor</i>	Relajación (beta2)	Contracción
- <i>Trígono, esfínter</i>	Constricción (alfa1)	Relajación

Respecto a la acción transmisora central mediada por catecolaminas y acetilcolina, la relación funcional no es tan clara como a nivel autonómico, pero también parece haber cierto antagonismo entre sistemas, particularmente notable en ciertas entidades como la enfermedad de Parkinson y la depresión.

TRANSMISIÓN ADRENÉRGICA

La transmisión adrenérgica involucra una serie de pasos que se desencadena con la captación (por medio de transporte activo) de la tirosina circulante hacia la terminación nerviosa.

Posteriormente, en el primer paso sintético propiamente dicho, ocurre la hidroxilación de la tirosina a dihidroxifenilalanina (DOPA), por acción de la enzima tirosina hidroxilasa. Luego, la DOPA se



descarboxila por la DOPA - decarboxilasa para formar dopamina (DA).

El paso final de la síntesis ocurre en vesículas, hacia la cual la DA es transportada, siendo hidroxilada por la dopamina - b - hidroxilasa, que está en la pared de la vesícula, por lo que no hay síntesis de NA en el citoplasma.

Además de captar DA, las vesículas también pueden almacenar la NA soluble que está en el citoplasma. En la medula suprarrenal hay conversión citoplasmática de gran parte de la NA a adrenalina por la enzima feniletanolamina - N - metiltransferasa. En razón de su estructura, la Dopamina, la Adrenalina y la Noradrenalina se conocen como catecolaminas. Al activarse la terminal nerviosa, se induce la exocitosis del contenido vesicular al espacio sináptico. Ya allí, la NA puede:

- Interactuar con receptores postsinápticos.
- Interactuar con receptores presinápticos (generalmente de tipo α_2 o β_2): representa un mecanismo de regulación, de retroalimentación negativa (cuando hay exceso de NA en el espacio sináptico, actúa en los receptores presinápticos, para que disminuya la liberación).
- Ser captada:

- a. **Captación I:** o recaptación (captación presináptica). Es el principal mecanismo por el cual el efecto de la NA termina rápidamente. Gran parte de la NA que es recaptada es reciclada por almacenamiento en las vesículas.
- b. **Captación II** (captación extrapresináptica).

El metabolismo final de las catecolaminas ocurre por dos enzimas principales:

- La monoaminoxidasa (MAO), enzima principal del metabolismo, presente en las mitocondrias de varios tejidos, en especial la terminal presináptica.
- La catecol - O - metil transferasa (COMT), en el citoplasma de las células no nerviosas (en especial, en el hígado).

Los principales metabolitos (libres y conjugados) de la NA son el MHPG (3 - metoxi - 4 - hidroxifenil[etilen]glicol), el VMA (ácido vanililmandélico) y la NMN (normetanefrina). Metabolitos análogos se forman a partir de otras catecolaminas.

A diferencia de la transmisión colinérgica, en cuyo caso la acción de la acetilcolinesterasa es la principal en la terminación de la transmisión, el metabolismo enzimático de la NA no desempeña un papel esencial.

Receptores Adrenérgicos

En 1948, Ahlquist, basándose en las acciones observadas por él en cuanto a tres catecolaminas (Adrenalina, Noradrenalina e Isoproterenol, un derivado sintético), concluyó que las diferencias halladas no podían explicarse sino por la existencia de al menos dos tipos diferentes de receptores adrenérgicos, que denominó α y β . La diferencia entre ambos tipos se refiere al orden de potencia con el cual las catecolaminas mencionadas actuarían:

Receptores Alfa: Adrenalina \geq Noradrenalina \geq Isoproterenol

Receptores Beta : Isoproterenol \geq Adrenalina \geq Noradrenalina

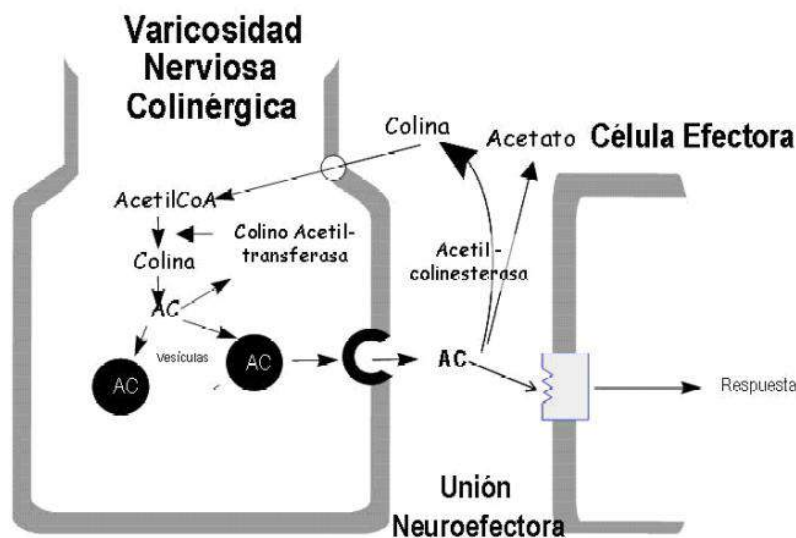
Ambos tipos de receptor median su acción por su acoplamiento con proteínas G, pudiendo tener como efectores finales muchas acciones bioquímicas diferentes. De estas acciones, la más común es la modificación de la actividad de la adenilciclasa, que se ve activada por los receptores β e inhibida por los receptores α . Estos últimos también median muchas acciones a través de fosfolipasas.

Posteriormente, se descubrió que estos receptores, a su vez, se subdividían, el α en dos subtipos y el β en tres (α_1 y α_2 ; β_1 , β_2 y β_3). Dos hechos son de resaltar:

- La Noradrenalina tiene poca o ninguna acción en los receptores β_2 .
- El receptor β_3 reacciona algo diferente a las catecolaminas que el resto de los receptores β , en el sentido de que tiene mayor afinidad por Noradrenalina que por Adrenalina.

TRANSMISIÓN COLINÉRGICA

La Acetilcolina fue el primer neurotransmisor para el que se demostró la naturaleza química de transmisión sináptica, gracias a los ensayos de Otto Loewi, en 1921. Este transmisor se une a diferentes tipos de receptores que se denominan Nicotínicos y Muscarínicos; esos nombres fueron dados por



estudios experimentales realizados en varios tejidos, en los que se observaron las respuesta de los tejidos a la Nicotina y a la Muscarina (agonistas de la AcCh), obteniéndose respuestas diferentes al estimular el nervio colinérgico según el agonista usado.

Como puede verse en el esquema adjunto, la síntesis de acetilcolina depende de la transferencia de un grupo

acetil proveniente de la Acetilcoenzima A hasta una molécula de colina, en una reacción que es catalizada por la enzima Colinacetiltransferasa (ChAT).

Luego de su síntesis, la acetilcolina es almacenada en vesículas sinápticas hasta su liberación mediada por el estímulo apropiado (exocitosis calcio - dependiente). Una vez que la acetilcolina pasa al espacio sináptico, pueden darse dos eventos distintos:

- Interacción de la acetilcolina con receptores postsinápticos, sean de tipo nicotínico o muscarínico.
- Degradación de la acetilcolina.

La última de estas posibilidades es la determinante de la finalización (y de la duración) de la acción colinérgica, puesto que en el espacio sináptico la acetilcolina es rápidamente hidrolizada a acetato y colina por medio de la acción de la enzima Acetilcolinesterasa (AChE). La butirilcolinesterasa, ubicada sobre todo a nivel plasmático, también puede metabolizar a la acetilcolina, por lo que a veces se le conoce como pseudocolinesterasa.

Una vez que la acetilcolina ha sido degradada hasta acetato y colina, esta última es captada por la terminal presináptica para su uso en nueva síntesis de neurotransmisor. Esta captación es crucial para el buen funcionamiento de la transmisión colinérgica, puesto que la colina no puede ser sintetizada por el organismo (en otras palabras, se trata de un nutriente esencial).

Receptores Colinérgicos

Las acciones de la acetilcolina resultan de la activación de receptores ionotrópicos o metabotrópicos, conocidos respectivamente como receptores nicotínicos y muscarínicos.

Los receptores nicotínicos son representantes prototípicos de la superfamilia de canales iónicos ligados a neurotransmisores y son capaces de ligar nicotina, un alcaloide del tabaco. Estos receptores están asociados a funciones cruciales en el organismo, como la excitación muscular estriada en la placa motora, la transmisión en ganglios autonómicos, la neurotransmisión en diversas zonas del SNC, la modulación de liberación neurotransmisora, y ciertas funciones neurotróficas. Además, estos receptores han sido hallados en células no pertenecientes a tejidos excitables, como por ejemplo los linfocitos, los fibroblastos, los espermatozoides, los queratinocitos, los granulocitos, etc.

La clasificación farmacológica original de estos receptores se basaba en ciertas consideraciones funcionales y de localización, reconociéndose tres tipos básicos: “musculares”, “ganglionares” y “neurales”, que no han podido ser correlacionados con una buena definición molecular. Esto se debe que los receptores nicotínicos son heteropentámeros, compuestos por subunidades para las que se han clonado no menos de 16 genes (la existencia de *solamente* 16 genes implicaría 1.048.576 posibles combinaciones y aunque no todas son fisiológicamente posibles, queda aún un remanente notable).

Desde el punto de vista funcional, la respuesta de los receptores nicotínicos es usualmente de tipo excitatorio, manifestándose de manera rápida y breve, como expresión de su mecanismo de transducción (apertura de un canal catiónico cuya apertura favorece la despolarización celular).

Los Receptores Colinérgicos Muscarínicos se encuentran en el músculo liso, glándulas exocrinas, Sistema Nervioso Central y el Sistema Nervioso Periférico; pertenecen a una superfamilia de receptores de superficie que median su acción por participación de Proteínas G. Están conformados por 7 dominios hidrofóbicos transmembrana de 20 a 25 aminoácidos con una organización estructural tipo alfa - hélice, unidos por tres asas intracelulares y 3 extracelulares alternantes con el extremo amino - terminal expuesto a la superficie externa y el carboxi - terminal al citoplasma. Así como la nicotina es el ligando prototipo para los receptores nicotínicos, la muscarina lo es para los muscarínicos.

Existe una correlación aceptable entre los aspectos farmacológicos y moleculares de la transmisión muscarínica, existiendo cinco tipos de receptor, M1 - M5, que se diferencian básicamente porque pueden estimular el metabolismo del fosfoinositol (M1, M3, M5) o inhibir a la adenilciclase (M1, M2). Debe destacarse que la posibilidad de diferenciar molecular y farmacológicamente a estos receptores no quiere decir que se cuente con agentes cuya selectividad sea útil desde el punto de vista clínico.

La localización de estos receptores varía ampliamente de tejido a tejido, encontrándose los de tipo M1 fundamentalmente en corteza cerebral e hipocampo, los de tipo M2 en corazón y tronco encefálico, los M3 en el músculo liso, glándulas exocrinas y corteza cerebral, los M4 en el neostriado y los M5 en la sustancia negra, sugiriendo regulación de la liberación de dopamina.

Desde el punto de vista funcional, la respuesta de los receptores muscarínicos es más lenta que la de los receptores nicotínicos, ya que la misma está mediada por segundos mensajeros (acoplamiento a proteínas G). Dado que estos segundos mensajeros pueden variar, la respuesta muscarínica puede o no ser excitatoria.

FARMACOLOGÍA ADRENÉRGICA Y COLINÉRGICA

La farmacología de estos dos grandes sistemas de neurotransmisión se basa fundamentalmente en la existencia de dos tipos de acciones y de dos tipos de mecanismos de acción. Con respecto a los dos tipos de acciones posibles, existen las siguientes posibilidades:

- Fármacos cuya acción semeja y/o favorece la activación del sistema respectivo: Se trata de fármacos simpaticomiméticos (mimifican la activación simpática) o parasimpaticomiméticos (o colinomiméticos; mimifican la activación parasimpática); a veces estos tipos de fármacos suelen denominarse simplemente adrenérgicos y colinérgicos.
- Fármacos cuya acción interfiere negativamente con la activación del sistema respectivo: Se trata de fármacos simpaticolíticos (causan interferencia con la activación simpática) o parasimpaticolíticos (causan interferencia con la activación parasimpática). Es de destacar que a los fármacos parasimpaticolíticos se les suele llamar anticolinérgicos, con exclusión implícita de los agentes que actúan en receptores nicotínicos.

Con respecto al mecanismo de acción, los fármacos que modifican la función adrenérgica y colinérgica pueden presentar dos modalidades:

- Acción Directa: Se trata de fármacos que pueden unirse al sitio activo del receptor respectivo o por lo menos que puedan unirse al receptor de tal manera que el sitio activo sea inaccesible.

- **Acción Indirecta:** Se trata de fármacos que alteran la vía metabólica del ligando implicado; en otras palabras, son fármacos capaces de modificar la síntesis, la liberación, el metabolismo y/o la captación del neurotransmisor.

Aunque en general uno de los mecanismos es predominante, existen fármacos para los cuales ambas posibilidades son ciertas, por lo que se puede considerar que presentan un mecanismo de acción mixta.

BIBLIOGRAFÍA

- Blomm F. E. 1996. **Neurotransmission and the Central Nervous System.** in Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Ed. Hardman and Limbird Editors. International Edition. Mc Graw Hill Companies, Inc., New York. Chapter 12, 267 - 293.
- Caulfield MP, Birdsall NJM. 1998. **International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors.** Pharm Rev; 50(2): 279 - 90.
- Flores Soto ME, Segura Torres JE. 2005. **Estructura y Función de los Receptores de Acetilcolina de Tipo Muscarínico y Nicotínico.** Rev Mex Neuroci; 6(4): 315 - 26.
- Kandel ER. 2000. **The Brain and Behavior.** En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM eds. Principles of Neural Science. p. 5 - 18 McGraw - Hill. New York. USA.
- Keltner NL, Hogan B, Knight T, Royals LA. 2001. **Adrenergic, Cholinergic, GABAergic, and Glutaminergic Receptor in the CNS.** Persp Psych Care; 37(4): 140 - 6.
- Lefkowitz R.J., Hoffman B.B., and Taylor P. 1996. **Neurotransmission.** In Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Ed. Hardman and Limbird Editors. International Edition. Mc Graw Hill Companies, Inc. New York. Chapter 6: 105 - 139.
- Lukas RJ, Changeux JP, Novère N, Albuquerque EX, Balfour DJK, Berg DK, Bertrand D, Chiappinelli VA, Clarke PBS, Collins AC, Dani JA, Grady SR, Kellar KJ, Lindstrom JM, Marks MJ, Quik M, Taylor PW, Wonnacott S. 1999. **International Union of Pharmacology. XX. Current Status of the Nomenclature for Nicotinic Acetylcholine Receptors and Their Subunits.** Pharm Rev; 51(2): 397 - 401.
- Messer WS. 2000. **Acetylcholine.** [<http://www.neurosci.pharm.utoledo.edu/MBC3320/acetylcholine.htm>].

Estos nervios forman dos sistemas: El simpático y el parasimpático (los términos tienen su origen en los conceptos semimísticos de Galeno).

Isaac Asimov (Nueva Guía de la Ciencia, 1985)

Hay dos maneras de vivir tu vida. Una es como si nada fuera un milagro. La otra es como si todo fuera un milagro

Albert Einstein

Fármacos Colinomiméticos

Carmine Pascuzzo - Lima

Manuel S. Ramírez Sánchez

Cuando se busca la modificación farmacológica de un sistema de neurotransmisión, generalmente la manera más eficiente de lograrlo es a través del uso de fármacos *de acción directa*, es decir, a través de fármacos que sean capaces de unirse al sitio activo de los receptores implicados, bien sea activándolos, bien sea bloqueándolos e inhibiendo la función del agonista endógeno. Lamentablemente, con respecto a la transmisión colinérgica en general, y a la muscarínica en particular, la farmacología muestra avances muy poco significativos en este sentido, toda vez que el sitio activo de los distintos receptores muscarínicos es estructuralmente muy similar, lo que dificulta enormemente la consecución de moléculas realmente específicas, sean de tipo agonista o antagonista.

Por lo explicado, aunque en teoría la modificación de la actividad autonómica debería ser igualmente eficaz al modificar la rama simpática o la parasimpática, en la práctica puede considerarse como muy pobre a la farmacología muscarínica.

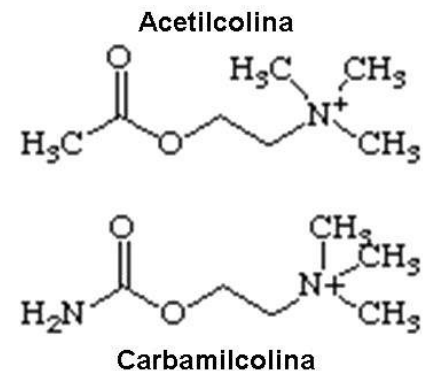
Pese a la semejanza estructural de los receptores muscarínicos, los mismos son muy diferentes con respecto a los receptores nicotínicos, por lo que resulta perfectamente posible diferenciarlos farmacológicamente; de esta manera se cuenta tanto con agonistas nicotínicos como con agonistas muscarínicos. La diferenciación desde el punto de vista de los mecanismos de acción directo es mucho más difícil, puesto que para efectos prácticos puede considerarse que la vía biosintética de la acetilcolina es idéntica independientemente de que la transmisión sea nicotínica o muscarínica.

AGONISTAS COLINÉRGICOS

En general, el agonista por excelencia con respecto a un sistema de transmisión determinado debería ser el ligando endógeno que se relaciona con tal sistema, siendo este un supuesto que se cumple muy bien con el uso farmacológico de ciertas moléculas, como la adrenalina. En el caso de la transmisión colinérgica, sin embargo, la situación es muy diferente, porque los mecanismos fisiológicos capaces de

eliminar la acetilcolina antes de llegar al posible sitio de acción son sumamente eficaces (esterasas plasmáticas), de manera que su administración es casi inútil desde el punto de vista clínico.

De manera natural, surge el concepto de utilizar *análogos de la acetilcolina*, como moléculas que siendo funcionalmente a este transmisor pudieran no obstante ser más resistentes a los procesos de eliminación: En otras palabras, deberían ser fármacos menos susceptibles a la acción de las esterasas plasmáticas y, de ser posible, también habrían de ser relativamente resistentes a la acción particular de la acetilcolinesterasa. Dado que la acetilcolina no es más que el resultado de la unión estérica entre una molécula



de colina y una molécula de acetato, no es sorprendente que muchos de los agonistas colinérgicos sean también ésteres de la colina, como el betanecol, el carbacol (carbamilcolina) o la metacolina. Por otra parte, existen moléculas que no siendo ésteres de la colina son aún capaces de activar receptores colinérgicos; estas sustancias tienen una acción principalmente muscarínica (poca o ninguna acción nicotínica) y se conocen como *Alcaloides Colinomiméticos*. Algunos representantes son la pilocarpina, la muscarina y la arecolina.

Aparte de las diferencias químicas, hay ciertas diferencias entre estos agentes, que se relacionan con distintos usos terapéuticos. Por ejemplo, la metacolina tiene escasa acción nicotínica, pero el carbacol posee efectos nicotínicos a nivel ganglionar. Aparte de estos detalles, los usos clínicos potenciales (ver luego) son parecidos, dependiendo la elección básicamente de aspectos farmacocinéticos.

Hay ciertos agentes colinérgicos de acción fundamental en receptores nicotínicos, pero su interés farmacológico depende más de su relación con intoxicaciones o casos de adicción (como la nicotina en el cigarrillo). Debe destacarse, no obstante, que hay cierto interés con respecto a algunos agentes recientes, como la epibatidina, que pudieran ser útiles para tratar ciertas enfermedades degenerativas.

FÁRMACOS COLINOMIMÉTICOS DE ACCIÓN INDIRECTA

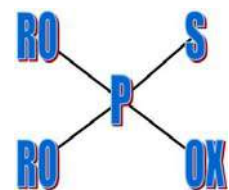
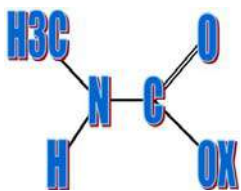
La administración de precursores no presenta gran efecto sobre la transmisión colinérgica, a menos que haya un déficit de colina preexistente (se han ensayado suplementos de colina en la prevención y/o tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, sin mucho éxito). Dado que la acetilcolina se degrada antes de que se produzca la captación, la disminución de este proceso no es tampoco de mucho valor farmacológico. Aunque hay la posibilidad de facilitar la liberación de acetilcolina a partir de la terminal, esto sobre todo se ha observado con respecto a ciertos tipos de intoxicaciones,

particularmente las relacionadas con venenos de arácnidos (la latrotoxina induce la liberación brusca de acetilcolina, con una parálisis espástica inicial que se hace flácida al agotarse el transmisor).

De esta manera, solo permanece un mecanismo de acción con posible valor farmacológico, que es el de la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, que llevaría a la permanencia indefinida de la acetilcolina en el espacio sináptico. La mayor parte de los compuestos disponibles con este mecanismo de acción son plaguicidas o gases de guerra, por lo que su relevancia tiene más que ver con la toxicología que con la terapéutica; no obstante, existen ciertos agentes con utilidad clínica.

Los compuestos más usados como plaguicidas pertenecen a tres familias diferentes: los organofosforados, los carbamatos y los piretroides, correspondiendo los dos primeros a agentes

inhibidores de la colinesterasa, con acción insecticida, helminticida, acaricida y nematocida. La estructura básica de los carbamatos se muestra en la figura de la izquierda, mientras que la de los organofosforados se muestra en la figura de la derecha (en algunos, el átomo de azufre es reemplazado por uno de oxígeno; ciertos agentes muestran un grupo alquilo - R - en lugar del grupo alcoxi - RO -).



Los carbamatos causan una inhibición reversible (*carbamilación*), mientras que los organofosforados causan un efecto irreversible (*fosforilación*). Aparte de los organofosforados utilizados como plaguicidas (paratión, malatión), existen diversos representantes usados en la guerra química, cuyo efecto es más súbito y devastador (tabún, sarín, somán, VX).

Clínicamente, se cuenta con inhibidores de la acetilcolinesterasa de distintos tipos químicos:

- Carbamatos: Neostigmina, piridostigmina, fisostigmina, eserina, rivastigmina.
- Organofosforados: Ecotiopato, isoflurofato.
- Otros: Edrofonio, galantamina, tacrina, donepezil.

Algunos organofosforados de alta liposolubilidad pueden llegar a acumularse en el tejido graso. La mayor parte de los inhibidores de la acetilcolinesterasa sufre metabolismo hepático.

USOS CLÍNICOS DE LOS COLINOMIMÉTICOS

Se relacionan básicamente con las acciones fisiológicas de la acetilcolina, sobre todo (pero no exclusivamente) desde el punto de vista parasimpático. Algunos usos se mencionan a continuación:

- Intoxicación Atropino - Similar: Este es uno de los usos más frecuentes de los colinomiméticos, pues existen múltiples compuestos naturales o sintéticos capaces de generar intoxicación por mecanismos anticolinérgicos. En estos casos suelen usarse inhibidores de la colinesterasa, sobre todo la fisostigmina.
- Glaucoma: Los colinomiméticos pueden disminuir la presión intraocular del glaucoma primario, al facilitar el drenaje del humor acuoso al causar miosis (liberación de la entrada al espacio trabecular de los conductos de Schlemm con aumento del flujo de salida del humor acuoso, especialmente si el glaucoma es de ángulo estrecho). Pueden usarse inhibidores de la acetilcolinesterasa (fisostigmina, ecotiofato) o agonistas (pilocarpina, carbacol), como agentes únicos o en combinación. Estos agentes son de uso tópico.
- Miastenia gravis: Se trata de una enfermedad autoinmune en la que hay una destrucción, mediada por anticuerpos, de receptores nicotínicos, por lo que su densidad disminuye a nivel de la placa neuromuscular, causando disminución progresiva de la función muscular estriada, que puede llevar incluso a la parálisis de los músculos respiratorios. Generalmente se usan inhibidores de la colinesterasa (neostigmina, piridostigmina) y de hecho la respuesta positiva a los mismos puede considerarse una confirmación diagnóstica.
- Procesos Atónicos del Músculo Liso: Aunque pueden manifestarse de manera congénita, los casos en los que se produce atonía de los tractos urinario o intestinal suelen ser adquiridos en su mayor parte, sobre todo como complicaciones quirúrgicas, post - parto o post - traumáticas. La restauración o mejoría de la función muscular lisa en estos casos se logra con el uso de agonistas (betanecol) o de inhibidores de la colinesterasa (neostigmina).
- Reversión del bloqueo neuromuscular: Durante diversos procesos, sobre todo de tipo quirúrgico, resulta importante la inducción de relajación muscular estriada, pero no es de desear que la misma se extienda mucho más allá del tiempo operatorio; por esta razón, cuando la relajación muscular persiste cuando ya no es necesaria puede requerirse su reversión, sobre todo si se han utilizado relajantes musculares tipo curare. Esta reversión se logra con inhibidores de la acetilcolinesterasa, siendo la neostigmina, la piridostigmina y el edrofonio los agentes más frecuentemente empleados, usualmente combinados con antimuscarínicos para prevenir los efectos parasimpaticomiméticos.
- Enfermedad de Alzheimer: La enfermedad de Alzheimer constituye la enfermedad degenerativa más frecuente del SNC, caracterizada por demencia progresiva y marcada afectación de la memoria. Entre otras alteraciones, en estos pacientes se ha observado una pérdida neuronal encefálica, sobre todo en relación con las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert. Aunque esta enfermedad no tiene cura en la actualidad, ciertos agentes colinomiméticos han sido utilizados con cierto éxito en la terapia

paliativa de la misma. En general, los fármacos más utilizados han sido los inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa cerebral (tacrina, donezepil, rivastigmina, galantamina) y también podría ser útil la administración de agonistas (derivados de la arecolina como la milamelina). La farmacoterapia actual de la Enfermedad de Alzheimer se detalla en capítulo aparte.

APÉNDICE. SÍNDROME COLINÉRGICO

Aunque puede ser causado por otros colinomiméticos, este síndrome rara vez se origina por otros agentes, por lo que se conoce a veces simplemente como de “*Intoxicación por organofosforados y carbamatos*” o de “*Intoxicación por anticolinesterasas*” y puede definirse como un cuadro clínico agudo caracterizado por manifestaciones neurotóxicas centrales y periféricas, por efectos parasimpaticomiméticos (muscarínicos), simpaticomiméticos y musculares (nicotínicos), que aparecen tras contacto oral, dérmico y/o respiratorio con un agente inhibidor de la colinesterasa. Estos se usan para exterminar gusanos, ácaros y otras plagas que dañan los cultivos y/o para eliminar chiripas, cucarachas, zancudos y bachacos en el hogar; algunos representantes son: Amidor, Bachacol, Bachamat, Baygón, Carbodan, Difos, Lannate, Lebaycid, Paratión. Este tipo de intoxicación es un problema de salud pública importante, pues hay unos tres millones de casos anuales, con unas 200.000 muertes.

Ante la exposición con inhibidores de la acetilcolinesterasa, la enzima es incapaz de hidrolizar a la acetilcolina, lo que interfiere con la transmisión; este efecto es independiente de que el agente implicado sea un carbamato o un organofosforado.

- Muscarínicos (M₁) del Sistema Nervioso Central, M₂ de miocardio y M₃ de glándulas (mucosas, salivales, lagrimales, sudoríparas) y músculo liso no vascular (intestino, vejiga, bronquios, ojo)
- Nicotínicos (N_m) de la unión neuromuscular y N_n de ganglios autónomos, médula adrenal y Sistema Nervioso Central.

Las manifestaciones clínicas de este cuadro son sumamente variadas y pueden incluir a las siguientes (no necesariamente todas están presentes en cada caso): Lagrimeo, miosis, nistagmo, ptosis palpebral, visión borrosa, hiperemia conjuntival; sialorrea, náuseas, vómitos, diarrea, contracciones musculares, calambres abdominales, tenesmo, incontinencia fecal y urinaria, polaquiuria; rinorrea, hipersecreción bronquial, opresión torácica, disnea, cianosis, edema pulmonar agudo, broncoespasmo, tos, bradipnea, respiración de Cheynes - Stokes, apnea; bradicardia, taquicardia, hipo o hipertensión arterial;

fasciculaciones, debilidad muscular general, rigidez, flaccidez, parálisis; intranquilidad, temblores, labilidad emocional, ataxia; cefalea, somnolencia, letargia, fatiga, confusión mental, coma, convulsiones.

Complicaciones:

- Acidosis metabólica
- Arritmias ventriculares malignas
- Daño renal
- Daños pulmonares, incluyendo la neumonía por aspiración y la posibilidad de edema pulmonar.
- Daño neurológico, incluyendo cuadros de neuropatía retardada, derivada del daño a los axones de los nervios periféricos y centrales.
- Síndrome intermedio: Es un cuadro que puede ocurrir tras la resolución de la crisis colinérgica aguda, unas 24 a 96 horas después de la exposición al tóxico. Se caracteriza por paresia respiratoria aguda y debilidad muscular, principalmente facial, del cuello y de los músculos proximales de las extremidades. A veces, hay parálisis de los nervios craneales y depresión de reflejos tendinosos. La causa es una disfunción pre y pos - sináptica combinada de transmisión neuromuscular.

Criterios Diagnósticos:

- Cuadro clínico descrito con exposición conocida/sospechada a un agente causal.
- Disponibilidad de un agente causal en el entorno laboral o doméstico.
- Respuesta positiva *total o parcial* a varias dosis de atropina IV vs Respuesta nula a varias dosis de atropina IV.
- Disminución de la actividad de la colinesterasa plasmática.

Criterios de Hospitalización:

- Paciente sintomático aún sin resultados de colinesterasa sanguínea.
- Paciente asintomático con exposición importante a un agente causal.
- Reducción de la actividad de colinesterasa mayor del 20%
- Presencia de complicaciones.

Tratamiento:

La manipulación del paciente por parte del personal de salud debe realizarse *poniendo en práctica medidas de protección personal*, como el uso de guantes, mascarilla y bata larga; el tratamiento específico debe comenzarse incluso antes de contar con la corroboración por laboratorio.

- Descontaminación dérmica.
- Protección de vías aéreas, incluyendo la aspiración de secreciones bronquiales.
- Oxigenoterapia por mascarilla o tubo endotraqueal.
- Respiración asistida según se requiera.
- Uso de Sulfato de Atropina, que interactúa con los receptores muscarínicos parasimpáticos y centrales, dejándolos insensibles a las grandes cantidades de acetilcolina que se acumulan en esta intoxicación. La atropina provoca la mejoría del broncoespasmo, la broncorrea y las convulsiones. Por ello se administran dosis elevadas de atropina, sobre todo en el paciente gravemente intoxicado: coma, convulsiones, insuficiencia respiratoria y fasciculaciones musculares. Antes de iniciar la atropinización, debe corregirse la hipoxia para evitar la aparición de arritmias cardíacas malignas. En un paciente adulto con clínica severa deben administrarse dosis de 2 a 4 mg IV cada 5 - 15 minutos; algunos autores recomiendan una dosis previa de ataque, de 4 a 6 mg IV *stat* en bolus o infusión. La administración cada 5 minutos se mantiene hasta la aparición de tres o más signos de atropinización (rubor facial, hipertermia, taquicardia, midriasis, alucinaciones, boca seca y ausencia de ruidos bronquiales y abdominales). Si se trata de un niño severamente intoxicado, la dosis inicial de atropina debe ser de 0,05 a 0,1 mg/Kg peso IV cada 5 minutos hasta lograr la atropinización. En cuadros menos intensos, se sugieren dosis en el adulto, de 0,5 a 1 mg IV cada 10 a 15 minutos hasta atropinización moderada; en niños, dosis de 0,02 a 0,04 mg/kg peso IV hasta atropinización moderada. En intoxicaciones leves (diarrea, sialorrea, cefalea), se recomiendan dosis en adultos, de 0,5 mg IV cada 15 a 20 minutos hasta revertir dichos síntomas; en niños se indican dosis de 0,01 mg/Kg peso IV cada 15 a 20 minutos, hasta revertir dichos síntomas. Lograda la atropinización, se procede al ajuste progresivo de las dosis y del intervalo interdosis, según la respuesta del paciente; este proceso puede cumplirse en unas pocas horas, particularmente si la intoxicación es por contacto dérmico y por un carbamato; si se trata de organofosforados y éstos han sido ingeridos, el proceso de ajuste de las dosis de atropina puede llegar a durar semanas. En el síndrome intermedio, la atropina resulta menos eficaz que en los casos más clásicos de intoxicación por organofosforados o carbamatos. Una alternativa al uso de la atropina es la administración de glicopirrolato.

- Las oximas son compuestos que en ciertos casos y solo con su administración muy precoz pueden reaccionar químicamente con la colinesterasa inhibida y reactivarla. Su uso suele iniciarse *tras la atropinización* y tiende a administrarse solamente en casos de intoxicación moderada o grave. En este grupo se dispone de agentes como la pralidoxima, obidoxima y la diacetilmonoxima. La pralidoxima no alcanza el SNC, por lo que su uso busca básicamente la restauración de la función muscular. La pralidoxima se administra por vía intravenosa, y la dosis inicial para adultos es de 1 - 2 g administrados durante 15 - 30 min. La obidoxima tiene efectos similares a la pralidoxima, aunque es hepatotóxica a altas dosis. En general, la eficacia clínica de las oximas disminuye sustancialmente después de 24 a 48 horas de la exposición al tóxico, debido a que la acetilcolinesterasa inhibida sufre cambios no enzimáticos (“acetilcolinesterasa envejecida”) que la hacen insensible a la reactivación.
- “Protección” del Sistema Nervioso Central: Se trata fundamentalmente de la protección contra el daño producido por las convulsiones, utilizándose los agentes convencionales para el tratamiento de las mismas (diazepam, lorazepam, etc.); aparte de su uso en pacientes que ya hayan presentado convulsiones las mismas pueden administrarse profilácticamente, para impedir que las mismas aparezcan.
- Furosemida: En caso de que haya edema pulmonar.

Existen diversas medidas adicionales que pueden considerarse como experimentales y que se dirigen básicamente a la profilaxia y/o tratamiento de la intoxicación por gases de guerra. Una de las medidas es la del uso *profiláctico* de carbamatos (piridostigmina o fisostigmina), los cuales inducen una inhibición de la colinesterasa que es ampliamente susceptible a las oximas; de esta manera, puede esperarse a la destoxificación de los organofosforados y luego reactivar a la acetilcolinesterasa con relativa facilidad. El uso más prometedor de estos agentes es en asociación inicial con antimuscarínicos. Obviamente, este tipo de medidas se asocia a una alta toxicidad propia, por lo que solo en el contexto bélico puede considerarse como beneficiosa la relación riesgo - beneficio.

Los organofosforados pueden metabolizarse gracias a la actividad de un grupo específico de esterasas llamadas fosfotriesterasas, por lo cual la administración exógena de las mismas (o de análogos de las mismas) puede resultar de utilidad al generar un aumento temporal de la capacidad de “destoxicar” organofosforados. Aunque el uso de estos agentes es más complejo (se trata de *proteínas* exógenas), el mismo presenta la ventaja de carecer de neurotoxicidad intrínseca y la capacidad potencial de un uso prolongado, siempre que se asocien las fosfotriesterasas a un transportador apropiado.

BIBLIOGRAFÍA

- Arroyo G, Aldea M, Fuentealba J, García AG. 2002. **Receptor nicotínico, galantamina y enfermedad de Alzheimer.** Rev Neurol; 34 (11): 1057 - 65
- Brown JH, Taylor P. 2001. **Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists.** In: Hardman JG & Limbird LE; Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, p. 155 - 73. 10th Edition. McGraw - Hill. New York.
- Caulfield MP, Birdsall NJM. 1998. **International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors.** Pharm Rev; 50(2): 279 - 90.
- Gocayne J, Robinson DA, Fitzgerald MG, Chung FZ, Venter JC. 1987. **Primary structure of rat cardiac β - Adrenergic and muscarinic cholinergic receptors obtained by automated DNA sequence analysis. Further evidence for a multigene family.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 8296 - 300.
- González - García C, Calvo S; Ceña V. 2003. **Transmisión Colinérgica. Fármacos Agonistas Colinérgicos.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 229 - 45.
- Hoffman BB, Taylor P. 2001. **Neurotransmission: The Autonomic and Somatic Motor Nervous System.** In: Hardman JG & Limbird LE; Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, p. 115 - 53. 10th Edition. McGraw - Hill. New York.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Drogas Parasimpaticomiméticas o Colinérgicas.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 76 - 83. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Messer JS. 2000. **Acetylcholine.** University of Toledo. [<http://www.neurosci.pharm.utoledo.edu/MBC3320/acetylcholine.htm>]
- Quiñones Rodríguez OA. 2002. **¿Cómo y Cuándo revertir los Relajantes Musculares?** Boletín Médico de Postgrado; 18(Supl.): 30 - 3.
- Ramírez M. 2005. **Intoxicaciones Agudas Comunes. Aspectos Básicos para el Diagnostico y Tratamiento.** Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto.
- Sogorb - Sánchez MA, Vilanova - Gisbert E, Carrera - González V. 2004. **Nuevas perspectivas en los tratamientos de intoxicaciones por insecticidas organofosforados y agentes nerviosos de guerra.** Rev Neurol; 39 (8): 739 - 47.
- Taylor P. 2001. **Anticholinesterase Agents.** In: Hardman JG & Limbird LE; Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, p. 175 - 91. 10th Edition. McGraw - Hill. New York.
- Venter JC, Fraser CM, Kerlavage AR, Buck MA. 1989. **Molecular Biology of adrenergics and muscarinic cholinergic receptors. A perspective.** Biochem. Pharmacol. 38: 1197 - 208.

Judith intentó ponerme al corriente del asunto... Se refirió... a los alcaloides, a la fisostigmina, a la fisoveína y geneserina. Luego, me habló de la prostigmina o éster dimetilcarbónico... Todo aquello, en suma, era chino para mí...

Agatha Christie (Telón)

Fármacos Anticolinérgicos

Carmine Pascuzzo - Lima

Manuel S. Ramírez Sánchez

Los fármacos anticolinérgicos de acción directa son aquellos que se unen a los receptores colinérgicos, generando su efecto farmacológico gracias a la inhibición de la acción de la acetilcolina endógena; en otras palabras, se trata de *antagonistas competitivos colinérgicos*. Los fármacos anticolinérgicos de acción indirecta disminuyen los niveles de acetilcolina en el espacio sináptico, a través de distintos mecanismos, si bien los mismos no son de mucha importancia clínica.

Aunque el *potencial* terapéutico teórico de los agentes de acción directa es muy importante, el mismo se ha visto limitado siempre por la muy pobre selectividad de las moléculas obtenidas hasta ahora, que se relaciona principalmente con el hecho de que el sitio de unión de los ligandos varía muy poco entre los distintos subtipos de receptor. Por esta razón, el uso terapéutico de estos agentes está casi totalmente restringido a aquellos casos en los cuales la inhibición selectiva no es indispensable.

ANTICOLINÉRGICOS DE ACCIÓN DIRECTA

Antagonistas Muscarínicos

A pesar de que no se dispone todavía de fármacos que distingan de manera verdaderamente selectiva entre los distintos subtipos de receptores muscarínicos, sí existen agentes capaces de distinguirlos con respecto a los receptores nicotínicos, lo cual es afortunado dada la diferencia esencial de sus funciones.

Los agentes antimuscarínicos son entonces antagonistas competitivos de los receptores muscarínicos, siendo la atropina el representante prototípico. En general, la diferencia de efectos de estos agentes con respecto a cada función asociada con la transmisión muscarínica depende fundamentalmente del tono parasimpático de cada órgano o tejido y no de posibles diferencias en selectividad.

La clasificación de los antagonistas muscarínicos se realiza generalmente sobre la base de su origen, pues su selectividad no permite aún una diferenciación de importancia clínica real. Así, se tienen básicamente a los representantes de origen natural, como la atropina (*Atropa belladonna*, *Datura stramonium*) y la

escopolamina (*Hyoscyamus niger*). Ambos son alcaloides, ésteres del ácido trópico. Entre los agentes semi - sintéticos o sintéticos se tiene a los siguientes: Homatropina, ipratropio, oxitropio, metilescopolamina, tropicamida, benzotropina, dicitlomina, pirenzepina, telenzepina y darifenacina.

Una cualidad adicional que tiene importancia clínica es el hecho de que estos agentes presenten en su estructura grupos aminos terciarios o cuaternarios, porque la presencia de uno u otro confiere ciertas características farmacocinéticas que pueden permitir ventajas en contextos clínicos específicos.

Los agentes terciarios, por ejemplo, se absorberían mejor en el tracto gastrointestinal y podrían atravesar más fácilmente la barrera hematoencefálica, por lo que serían útiles cuando se desean efectos a nivel del Sistema Nervioso Central. De los citados hasta ahora, son agentes terciarios la atropina, la escopolamina, la homatropina, la tropicamida, la benzotropina, la dicitlomina, la pirenzepina, la telenzepina y la darifenacina. Los agentes con amonio cuaternario son de baja absorción gastrointestinal, por lo que podrían tener efectos circunscritos en el tracto digestivo, pero también serían útiles para su administración “tópica”, como por ejemplo al usar la vía Inhalatoria en pacientes asmático. De los mencionados antes, pertenecen a este grupo el ipratropio, el oxitropio y la metilescopolamina.

La acción farmacológica de estos agentes depende fundamentalmente de la inhibición de las funciones de la acetilcolina a nivel parasimpático (ver “*Introducción a la Farmacología Autónoma*”) y se correlaciona con sus usos farmacológicos (ver luego).

Los efectos antimuscarínicos están presentes en muchas sustancias de ocurrencia natural y también en muchos fármacos, sea o no como parte primaria de su mecanismo de acción fundamental.

Antagonistas Nicotínicos

Los antagonistas de los receptores nicotínicos incluyen sustancias como el curare, la alfa - bungarotoxina y la galamina (esta última con efectos alostéricos en los receptores muscarínicos). Aunque no de una manera perfecta, los receptores nicotínicos que se encuentran en ganglios autonómicos pueden diferenciarse farmacológicamente de los presentes en la unión neuromuscular y de allí que se cuente con fármacos que puedan actuar más o menos selectivamente en estos últimos para lograr relajación del músculo estriado (pese a lo dicho, existe la posibilidad de cierta acción a nivel ganglionar autónoma, causando bloqueo o estimulación). Los efectos en la transmisión nicotínica central se evitan por características farmacocinéticas, pues se utilizan solo agentes que no atraviesan la barrera hemato - encefálica.

La relajación muscular es usualmente deseable y con frecuencia esencial en ciertos procedimientos quirúrgicos, por lo que en estos casos se recurre al uso de antagonistas nicotínicos, como complemento

de la anestesia general. Existen dos tipos básicos de relajantes musculares, según su capacidad o no de despolarizar la membrana post - sináptica.

Uno de los fármacos que ha sido históricamente más utilizado para la relajación muscular durante los procedimientos de anestesia general es la succinilcolina, que es el único representante importante de aquellos que muestran una acción *despolarizante*. Este efecto despolarizante implicaría que la succinilcolina es estrictamente un *agonista nicotínico*, pues mimifica la acción de la acetilcolina en el receptor; sin embargo, la unión de la succinilcolina persiste mucho tiempo después de que la estimulación ha terminado ya, por lo que impide la unión de la acetilcolina endógena; de esta manera, a pesar de causar despolarización, el efecto farmacológico observable de la succinilcolina es similar al que se obtiene con el uso de antagonistas propiamente dichos, pero aunque comienza rápidamente (1 minuto), suele ser muy corto (< 10 minutos) porque esta molécula es hidrolizada rápidamente por medio de las esterasas plasmáticas. En la actualidad, hay cierta tendencia a disminuir el uso de la succinilcolina, pues tiene varias desventajas respecto a agentes más recientes, incluyendo posibilidades que pueden poner en riesgo la vida del paciente, como la hipercalemia, la hipertermia maligna, el paro cardíaco y el shock anafiláctico. Dado este perfil negativo de reacciones adversas, su uso estaría indicado solamente en ciertas situaciones en las que se requiriera de relajación muscular intensa de muy corta duración, como podrían ser ciertas reducciones ortopédicas o para facilitar la intubación endotraqueal.

El resto de los relajantes musculares se corresponde con drogas que son efectivamente antagonistas nicotínicos y a veces se les conoce como drogas tipo curare, por ser la tubocurarina el representante prototipo, más antiguo.

En la actualidad se dispone de relajantes no despolarizantes con inicio de acción rápido, que pueden enmarcarse en dos grupos químicos diferentes: Las benzilisoquinolinas (atracurio, cisatracurio, mivacurio) y los compuestos esteroidales (pancuronio, vecuronio, rocuronio). En general, la acción de estos agentes suele comenzar en luego de 1 - 3 minutos de su administración, con duraciones que oscilan entre 10 y 180 minutos (su elección depende del procedimiento a realizar).

Las acciones más relevantes de estos agentes aparte de su efecto relajador tienen que ver básicamente con su capacidad de alterar la transmisión ganglionar autonómica (bloqueo o estimulación de la misma), de unirse a receptores muscarínicos auriculares y de inducir la liberación no inmunológica de histamina (pseudoalergia). Todos los relajantes musculares son capaces de causar reacciones de hipersensibilidad.

En general, tras la culminación de los procedimientos quirúrgicos pueden administrarse agentes como la neostigmina, que al inhibir la colinesterasa aumenta la concentración de acetilcolina en la placa neuromuscular y desplaza a los bloqueantes musculares. Esto es importante, al considerar que un posible problema tras el uso de este tipo de agentes es la parálisis residual post - operatoria.

ANTICOLINÉRGICOS DE ACCIÓN INDIRECTA

Así como para la farmacología colinomimética los mecanismos de acción indirectos no resultan particularmente relevantes, tampoco lo son en el caso de los agentes anticolinérgicos.

La síntesis de acetilcolina puede prevenirse con agentes tipo hemicolinio, que impiden la captación de colina por parte de la terminal sináptica; el almacenamiento vesicular del transmisor puede ser inhibido por moléculas como el vesamicol (unión al transportador) o la N - metilmaleimida (inhibición de la ATPasa que proporciona la energía para el transporte). En ambos casos se logra un efecto anticolinérgico indirecto que no es particularmente interesante desde el punto de vista terapéutico.

Un efecto con cierta relevancia clínica es el obtenido con el uso de toxina botulínica, que es capaz de prevenir la liberación de acetilcolina por inhibición de la fusión vesicular a la membrana. Este agente es útil el tratamiento de diversas condiciones motoras, sobre todo aquellas en las que ocurre espasmo muscular (efectos farmacológicos cualitativamente similares a los de los antagonistas nicotínicos); se usa también en condiciones hipersecretorias, trastornos oftalmológicos, y aplicaciones cosméticas.

En la terapia antidótica de la intoxicación por organofosforados se utilizan las oximas, que al reactivar la acetilcolinesterasa favorecen la destrucción de la acetilcolina acumulada en el espacio sináptico; de esta manera, estos agentes son de hecho anticolinérgicos de acción indirecta, pero por supuesto su acción solo se hace patente en condiciones muy específicas, no presentando efectos de importancia en pacientes que no presenten el síndrome tóxico mencionado (aún en los pacientes que sí presentan la intoxicación, el efecto de las oximas solo se observa si se administran precozmente). Otros agentes que puedan favorecer la detoxificación de los organofosforados, como las fosfotriesterasas, pueden considerarse también anticolinérgicos de acción indirecta en el contexto de los casos de intoxicación.

USOS CLÍNICOS DE LOS ANTICOLINÉRGICOS

Con la excepción de los usos relacionados con el bloqueo muscular (nicotínicos), la mayor parte de las indicaciones clínicas de los agentes anticolinérgicos se relacionan con aspectos de la función autonómica parasimpática.

- Farmacología Cardiovascular: Básicamente se usa la atropina, con frecuencia asociada a adrenalina o fármacos similares, para favorecer el aumento de la actividad cardíaca cuando esta está disminuida o detenida (paro cardíaco). Los antimuscarínicos también son útiles para tratar las crisis vasovagales que cursan con gran bradicardia e hipotensión y para el manejo de la descarga vagal excesiva que suele acompañar al intenso dolor de patologías como el infarto de miocardio. También son útiles para el control transoperatorio de la frecuencia cardíaca.
- Farmacología Respiratoria: Aunque los efectos de los anticolinérgicos son muy limitados en individuos normales, en los pacientes asmáticos la participación de los reflejos colinérgicos broncoconstrictores pueden ser altamente contribuyentes al broncoespasmo total del cuadro clínico, por lo que los antimuscarínicos pueden ser muy efectivos en la terapia. Los agentes más utilizados son el bromuro de ipratropio y el bromuro de oxitropio, que con frecuencia se usan asociados a agonistas β_2 adrenérgicos. Los efectos antisecretores respiratorios de los antimuscarínicos pueden ser parte útil de la medicación preanestésica.
- Farmacología Gastrointestinal: Los antimuscarínicos pueden inhibir la secreción gastrointestinal, pero suelen causar muchos efectos indeseables por su poca selectividad. La pirenzepina y la telenzepina son fármacos que tienen utilidad para la reducción de la secreción gástrica, pues tienen alguna selectividad por el receptor M_1 . Los agentes antimuscarínicos disminuyen la motilidad intestinal, por lo que pueden ser de utilidad como antieméticos o como antidiarreicos (en este último caso, las acciones antisecretoras pueden ayudar a la consecución del efecto farmacológico). La inhibición de las secreciones gastrointestinales por administración de antimuscarínicos puede ser importante durante las cirugías, pues la anestesia general elimina la capacidad del paciente para protegerse las vías respiratorias si hay regurgitación gástrica.
- Farmacología Neurológica: Aparte de su efecto digestivo propiamente dicho, los anticolinérgicos tienen acciones centrales que pueden favorecer la consecución de efectos antieméticos, mismas que además implican la posibilidad de efectos contra la cinetosis (mareo del movimiento). En este sentido, es importante destacar que los agentes anticolinérgicos son útiles como coadyuvantes en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, enfermedad en la que hay un desequilibrio relativo entre la transmisión dopaminérgica y la muscarínica.
- Farmacología Ocular: Básicamente se utilizan para obtener midriasis, con lo que se facilitan los estudios de la retina. Naturalmente, la utilización es a nivel tópico, por instilación en el saco

conjuntival. Normalmente se prefieren agentes de duración breve (ciclopentolato, eucatropina, tropicamida), en concentraciones bajas para minimizar la posibilidad de afectar la acomodación.

APÉNDICE. SÍNDROME ANTICOLINÉRGICO

También conocido como Intoxicación Atropínica o Síndrome Antimuscarínico, se trata de un cuadro clínico caracterizado por manifestaciones neurotóxicas centrales y periféricas, debido al bloqueo del sistema parasimpático muscarínico de la acetilcolina, por un agente causal.

Manifestaciones: Sequedad mucosa, dificultad para tragar, sed intensa, dilatación pupilar (cicloplejía), visión borrosa, fotofobia, incremento de la presión intraocular, piel seca, caliente y roja, rash máculopapular o escarlatiniforme en cara, cuello y tórax, hipertermia, hipertensión arterial, taquicardia, palpitaciones, distensión abdominal, retención urinaria, dificultad respiratoria, confusión mental, ansiedad, agitación, intranquilidad, espasmos, hiperreflexia, alucinaciones, convulsiones, coma, insuficiencia respiratoria, colapso circulatorio. Se describe al paciente “*rojo como un tomate, loco como una cabra, seco como una piedra (o como el desierto) y caliente como el infierno*”.

Agentes Causales:

- Antiespasmódicos, alcaloides de la belladona y los congéneres sintéticos
- Antihistamínicos (*difenhidramina, clorfeniramina, prometazina*)
- Antivertiginosos (*dimenhidrinato, meclizina*)
- Antiparkinsonianos (*benzotropina, biperideno*)
- Antipsicóticos (*clorpromazina, tioridazina*)
- Midriáticos (*atropina, escopolamina, ciclopentolato, tropicamida*)
- Antidepresivos tricíclicos (*amitriptilina, imipramina, desipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina*)
- Dextrometorfano
- Orfenadrina
- Sedantes neurovegetativos (*Bellergal®*, *Stelabid®*, *Eumidral®*)
- Plantas o la miel elaborada a partir de las mismas (ñongué, *Datura sp*; yoco - yoco, *Solanum nigrum*; además la miel elaborada a partir de flores de estas plantas).

Mecanismo de la Acción Tóxica: La atropina y los compuestos atropinosimilares antagonizan competitivamente a la acetilcolina en el sitio neuroreceptor muscarínico, ubicado en SNC (receptor M₁), en el miocardio (receptor M₂), en músculo liso de intestino, vejiga, ojo, bronquios y en glándulas sudoríparas, salivales, lagrimales y mucosas (receptor M₃).

Criterios Diagnósticos:

- Cuadro clínico descrito con ingestión conocida o sospechada de un agente causal.
- Disponibilidad de un agente causal en el entorno del paciente.
- Respuesta positiva a fisostigmina/neostigmina IV.
- Análisis toxicológico + en orina y/o sangre

Criterios de Hospitalización:

- Paciente sintomático.
- Persistencia o recidiva del cuadro clínico, post - administración de fisostigmina/neostigmina IV.
- Análisis toxicológico en rango tóxico o letal.

Tratamiento:

- Fisostigmina - Neostigmina: El salicilato de *fisostigmina*, compuesto de amonio terciario e inhibidor reversible de la colinesterasa, *es la droga de elección* para la confirmación del diagnóstico o la reversión del síndrome atropínico; a diferencia de la neostigmina que es un compuesto de amonio cuaternario, la fisostigmina puede cruzar la barrera hematoencefálica y ejercer acciones colinomiméticas centrales. Las indicaciones precisas para su administración son: coma, convulsiones, hipertermia, hipertensión arterial, taquiarritmias y alucinaciones. Otra indicación sería la distensión abdominal severa que comprometa la función respiratoria. La dosis de fisostigmina (Antilirium® ampollas 2 mg/2 ml) en adultos es de 2 mg IV stat; en niños de 0,25 mg - 1 mg IV stat. La dosis se repite si reaparece alguna de las indicaciones señaladas antes. La dosis de neostigmina (Prostigmine® ampollas 0,5 mg/1 ml) en adultos es de 0,5 mg IV stat y en niños de 0,01 - 0,05 mg/Kg peso IV stat. Esta dosis se repite si reaparece alguna de las indicaciones señaladas anteriormente, aunque no revierte las manifestaciones centrales como agitación, delirio, alucinaciones y para las que debe administrarse diazepam o fenobarbital IV. Debido a sus múltiples efectos colaterales, la tendencia actual es a limitar el uso de los compuestos anticolinesterasas; por ejemplo en el síndrome anticolinérgico por antidepresivos

tricíclicos como imipramina o amitriptilina, sus efectos quinidinosimilares sobre la conducción cardíaca, pueden intensificarse por fisostigmina y neostigmina.

- Medidas de descontaminación interna: En el síndrome atropínico por antiespasmódicos en cuadros abdominales dolorosos no deben administrarse carbón activado o catárticos.
- Monitoreo cardiovascular permanente: especialmente en las intoxicaciones por antidepresivos tricíclicos, donde se presenta taquicardia sinusal, ensanchamiento QRS y alargamiento PR y QT. Las arritmias se tratan con atenolol, difenilhidantoína o lidocaína dependiendo del trastorno específico. Se proclama el uso exitoso del bicarbonato de sodio IV, en la prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por derivados tricíclicos (arritmias, trastornos de la conducción e hipotensión), la cual se relaciona con el bloqueo de las corrientes de Na⁺ y K⁺.
- Respiración asistida SOS.
- Fluidoterapia parenteral.
- Control de temperatura por medios físicos.
- Sonda vesical SOS.
- Laboratorio (análisis toxicológico): Colectar 5 - 10 ml de sangre venosa en inyectora o tubo de ensayo con anticoagulante y 50 - 100 ml de orina, rotulados y mantenidos en refrigeración hasta su procesamiento.

En las intoxicaciones atropínicas menos severas, solo se aplican medidas de descontaminación interna, la fluidoterapia parenteral, control de temperatura y el análisis toxicológico.

Criterios de Alta/Curación: Paciente asintomático transcurridas 6 - 8 horas de la última crisis y Análisis toxicológico negativo.

BIBLIOGRAFÍA

- Badía A, Baños JE. 2003. **Fármacos Bloqueantes de la Placa Motriz y Bloqueantes Ganglionares**. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 297 - 313.
- Brown JH, Taylor P. 2001. **Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists**. In: Hardman JG & Limbird LE; Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, p. 155 - 73. 10th Edition. McGraw - Hill. New York.
- Caulfield MP, Birdsall NJM. 1998. **International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors**. Pharm Rev; 50(2): 279 - 90.
- Ceña V, González - García C, Jordán J. 2003. **Fármacos Antagonistas Muscarínicos**. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 247 - 53.

- Claudius C, Karacan H, Viby - Mogensen J. 2007. **Prolonged residual paralysis after a single intubating dose of rocuronium.** Br J Anaesth; 99 (4): 514 - 7.
- Dressler D; Saberi FA; Reis Barbosa E. 2005. **Botulinum toxin: mechanisms of action.** Arq Neuro - Psiquiatr; 63(1): 180 - 5.
- Hoffman BB, Taylor P. 2001. **Neurotransmission: The Autonomic and Somatic Motor Nervous System.** In: Hardman JG & Limbird LE; Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, p. 115 - 73. 10th Edition. McGraw - Hill. New York.
- Leuwer L, Zuzan O. 1999. **Side Effects of Neuromuscular Blocking Drugs.** Refresher Courses. European Society of Anaesthesiologists.
- Macul C, Tobin EA, Boylan JF, McShane AJ. 2002. **Atracurium is associated with postoperative residual curarization.** Br J Anaesth; 89: 766 - 9.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Drogas Parasimpaticolíticas o Anticolinérgicas.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 84 - 90. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Messer JS. 2000. **Acetylcholine.** University of Toledo. [<http://www.neurosci.pharm.utoledo.edu/MBC3320/acetylcholine.htm>]
- Nachum Z, Shahal B, Shupak A, Spitzer O, Gonen A, Beiran I, Lavon H, Eynan M, Dachir S, Levy A. 2001. **Scopolamine Bioavailability in Combined Oral and Transdermal Delivery.** J Pharmacol Exper Ther; 296(1): 121 - 3.
- Ramírez M. 2005. **Intoxicaciones Agudas Comunes. Aspectos Básicos para el Diagnóstico y Tratamiento.** Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto.
- Sogorb - Sánchez MA, Vilanova - Gisbert E, Carrera - González V. 2004. **Nuevas perspectivas en los tratamientos de intoxicaciones por insecticidas organofosforados y agentes nerviosos de guerra.** Rev Neurol; 39 (8): 739 - 747.
- Taylor P. 2001. **Anticholinesterase Agents.** In: Hardman JG & Limbird LE; Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, p. 175 - 91. 10th Edition. McGraw - Hill. New York.
- Toda N, Okamura T. 2003. **The Pharmacology of Nitric Oxide in the Peripheral Nervous System of Blood Vessels.** Pharmacol Rev 55(2): 271 - 324.
- Tramèr MR, Fuchs - Buder T. 1999. **Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis.** A systematic review. Br J Anaesth; 82(3): 379 - 86.

Pero de no haber sido porque Geoffrey se dio cuenta... e intentó que le dieran el antídoto a toda prisa, es posible que nunca se hubiera descubierto... la atropina produce ciertos síntomas muy marcados... dilatación de la pupila y demás, pero desde luego,... el Doctor Rawlinson era muy corto de vista...

Agatha Christie (Miss Marple y Trece Problemas - La huella del pulgar de San Pedro)

Curare, o “wourah”, el líquido “que mata en un suspiro”, como dicen los indios, se prepara del jugo de una de *euphorbiaceae* y el de una *strychnos* bulbosa, si mencionar la pasta de hormigas venenosas y de serpientes ponzoñosas con que lo mezclan.

Jules Verne (Ochocientas leguas en el Amazonas)

Fármacos Simpaticomiméticos

Carmine Pascuzzo - Lima

Los simpaticomiméticos presentan dos tipos básicos de mecanismo de acción, que puede ser directa o indirecta (si presentan ambas, se trata de fármacos de acción *mixta*). Los fármacos *agonistas*, es decir los que tienen acción directa, son los de mayor utilidad clínica.

SIMPATICOMIMÉTICOS DE ACCIÓN DIRECTA

AGONISTAS NO SELECTIVOS. CATECOLAMINAS.

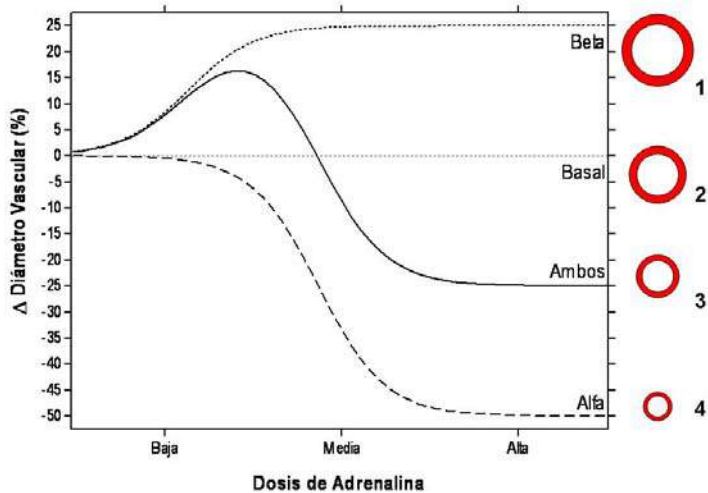
Los agonistas fundamentales desde el punto de vista de la transmisión simpática son las catecolaminas, de las cuales se encuentran tres de importancia fisiológica, que son la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina. Aunque estos ligandos endógenos tienen la capacidad de unirse a diversos múltiples de receptores adrenérgicos, esta capacidad no es uniforme, por lo cual los efectos obtenidos con el uso farmacológico de los mismos pueden variar mucho dependiendo del agente y de la dosis del mismo.

Este enunciado es particularmente cierto con respecto a la función cardiovascular, la cual puede considerarse de manera simplificada como dependiente de los receptores α_1 y β_2 desde el punto de vista vascular y de los receptores β_1 desde el punto de vista cardíaco. La activación β_1 cardíaca conlleva estimulación de la función eléctrica y contráctil del corazón, lo que implicaría un aumento del gasto cardíaco y de la presión arterial sistólica; desde el punto de vista vascular, el efecto depende de qué receptor se estimula:

- α_1 : Vasoconstricción \rightarrow Aumento de Resistencia Vascular Periférica \rightarrow Aumento de Presión Arterial Diastólica
- β_2 : Vasodilatación \rightarrow Disminución de Resistencia Vascular Periférica \rightarrow Disminución de Presión Arterial Diastólica

La adrenalina es capaz de unirse a ambos tipos de receptores, aunque su afinidad por cada uno de ellos es diferente, siendo sustancialmente mayor para los β_2 ; esto implica que a dosis (o concentraciones)

bajas, la adrenalina se unirá preferentemente a estos receptores, generando una relajación del músculo liso vascular y la consiguiente dilatación y disminución de la resistencia vascular periférica, tal y como lo muestra el esquema adjunto. Cuando la cantidad de adrenalina disponible va en aumento comienzan a saturarse los receptores β_2 y ya hay una unión significativa a los receptores α_1 , cuya activación de



manera incipiente va contrarrestando la relajación generada por la ocupación de los receptores β_2 . Al final, cuando tanto los receptores β_2 como los α_1 están saturados, se aprecia el efecto máximo de ambos, pero como el efecto α_1 es “más eficaz”, el resultado neto es una constricción vascular (suma algebraica de ambos efectos). Así, puede determinarse que la adrenalina es un vasodilatador a dosis bajas y un vasoconstrictor a dosis altas, por lo que su

efecto sobre la presión arterial diastólica es variable (este es un ejemplo de auto - antagonismo funcional). Ya que la activación de receptores β_1 siempre genera activación a nivel cardíaco, la respuesta del corazón a la adrenalina es siempre de estimulación, con aumento de la presión arterial sistólica (aunque naturalmente la *intensidad* de esta respuesta es mayor cuanto mayor sea la dosis). Dados los efectos diferenciales en la presión arterial según la dosis, la presión arterial media disminuye con dosis bajas de adrenalina y aumenta con dosis altas, presentando pequeña variación ante dosis medias del transmisor.

El caso de la noradrenalina es diferente del presentado para la adrenalina, toda vez que este ligando tiene una afinidad prácticamente nula por los receptores β_2 , implicando que solo se mostraría el efecto α_1 . Esto implica que la respuesta a la noradrenalina es siempre constrictora y no se compensa con la dilatación β_2 , por lo que es mucho más intensa que la respuesta constrictora lograda con adrenalina; esto se esquematiza en la figura con los puntos 3 y 4, tomando el primero como representación de la respuesta de la adrenalina y el segundo como representación de la respuesta de la noradrenalina. Esta respuesta constrictora es tan intensa que es capaz de desencadenar una respuesta refleja importante desde el punto de vista vagal, por lo que la frecuencia cardíaca disminuye aún en la presencia de cantidades notables de noradrenalina que deberían causar su aumento; en el caso de la respuesta contráctil del corazón, la misma aumenta notablemente por estímulo β_1 , apreciándose un efecto neto de

aumento del gasto cardíaco y de la presión arterial sistólica. Puesto que tanto el determinante vascular como el cardíaco (neto) aumentan, la noradrenalina siempre causa aumento de la presión arterial media.

Ciertos fármacos como el Isoproterenol (una catecolamina sintética) se unen preferentemente a los receptores β , por lo que con ellos la respuesta vascular es siempre de relajación (\rightarrow disminución de la resistencia vascular periférica \rightarrow disminución de la presión arterial diastólica) y la cardíaca es siempre de estimulación (\rightarrow aumento del gasto cardíaco \rightarrow aumento de la presión arterial sistólica). Dado que el Isoproterenol tiene efectos opuestos en la presión sistólica y la presión diastólica, la presión arterial media varía relativamente poco con su administración.

Funcionalmente, la transmisión dopaminérgica no está particularmente ligada a la Adrenérgica, pero dada la semejanza estructural de la dopamina con la adrenalina y la noradrenalina, esta molécula puede modificar la actividad Adrenérgica cuando se usa farmacológicamente. La dopamina tiene sus propios receptores (“D”), por los cuales presenta naturalmente más afinidad que por los adrenérgicos, de esta manera, si se administra dopamina a bajas dosis deberían observarse efectos derivados solo de su acción en receptores dopaminérgicos, generando vasodilatación en ciertos lechos vasculares especiales (renales, mesentéricos, coronarios, músculo - esqueléticos). Si se administra dopamina a dosis mayores, la misma comienza a ocupar receptores adrenérgicos, mostrando mayor afinidad por los de tipo β que por los de tipo α , lo cual implica que a dosis moderadas causa efectos parecidos a los inducidos por Isoproterenol. Cuando se utilizan dosis muy elevadas de dopamina, la misma es capaz ya de activar los receptores α_1 , por lo que causa efectos semejantes a los causados por la adrenalina a dosis altas. El siguiente cuadro resume las acciones cardiovasculares de las catecolaminas:

Droga	Alfa	Beta₁	Beta₂	RVP	Flujo Renal	Función Cardíaca	PAS	PAD	PAM
Adrenalina (dosis bajas)	+	++	++	↓	-	↑	↑	↓↓	↓
Adrenalina (dosis medias)	+	++	++	↑/↓	↑/↓	↑	↑↑	↑/↓	↑/↓
Adrenalina (dosis altas)	+	++	++	↑	↓↓	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Noradrenalina	+++	++	0	↑↑↑	↓↓	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Dopamina (dosis bajas)	++	++	+	↑	↑↑↑	-	-	-	-
Dopamina (dosis medias)	++	++	+	↑	↑↑↑	↑↑	↑	↓	↑/↓
Dopamina (dosis altas)	++	++	+	↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑	↑
Isoproterenol	0	+++	+	↑↑	↓	↑↑	↑	↓	↑/↓

RVP = Resistencia Vascular Periférica; PAS = Presión Arterial Sistólica; PAD = Presión Arterial Diastólica; PAM = Presión Arterial Media

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES β_1 - ADRENÉRGICOS

Cuando se busca una acción adrenérgica cardioselectiva, puede ser conveniente contar con fármacos con efecto β_1 , puesto que es este el receptor cardíaco predominante. Para obtener esta selectividad se puede recurrir a dos opciones diferentes: Fármacos con selectividad real por el tipo de receptor citado o fármacos que puedan considerarse como “selectivos” en condiciones dadas.

En este sentido, es de destacar que la razón más obvia para desear una acción estimuladora en el corazón es el déficit funcional de este órgano, por lo que los fármacos que sean capaces de activar el receptor β_1 serían de particular utilidad en casos de paro cardíaco, que también implicaría una caída de la perfusión tisular: En un caso como este, podría ser favorable el uso de un agente que, como la dopamina, fuera capaz de aumentar tanto la función circulatoria tanto a nivel cardíaco como vascular. Sin embargo, en ciertas circunstancias los efectos vasculares pueden no ser deseables, por lo que se podría recurrir al Isoproterenol, que tiene una acción vascular más limitada que la dopamina.

En aquellos casos en los cuales la modificación farmacológica de la función vascular sea indeseable en un sentido u otro, ni la dopamina ni el isoproterenol serían convenientes, por lo que puede recurrirse a agentes más cardioselectivos, como lo sería la dobutamina. Este agente presenta una acción directa cardioselectiva, con estimulación directa de los receptores β_1 ; por ello, resulta útil en aquellos casos de insuficiencia cardíaca que se manifiesten con hipotensión arterial concomitante (no conviene ningún efecto vasodilatador). La dobutamina está entre los simpaticomiméticos que aumenta el gasto cardíaco con menor riesgo de efecto taquicardizante o de aumento las demandas miocárdicas de O_2 . Es de destacar que la actividad de la dobutamina es esteroespecífica, siendo el isómero (-) un agonista alfa y el isómero (+) un antagonista alfa, por lo que la mezcla racémica carece de efecto alfa neto (no obstante, el isómero (+) tiene mayor actividad beta).

Actualmente se dispone de nuevos agentes, como la denopamina o la ibopamina, que a su acción inotrópica aunarían la generación de dilatación coronaria, lo que es beneficioso en ciertos pacientes.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES α_1 - ADRENÉRGICOS

Los agentes con acción agonista α_1 se usan básicamente en función de su acción vasoconstrictora (generalmente asociada a disminución refleja de la frecuencia cardíaca), por lo que hasta cierto punto sus acciones farmacológicas se asemejan a las de la noradrenalina. Ciertos representantes, como la fenilefrina o la nafazolina, suelen utilizarse básicamente como descongestionantes nasales (o midriáticos), mientras que otros como el metaraminol, se indicarían para el tratamiento de la

hipotensión arterial. En su acción como “agonista alfa”, la adrenalina puede utilizarse para retrasar la absorción de ciertas drogas, como los anestésicos locales.

Existe un grupo farmacológico particular, que está compuesto por derivados de un hongo conocido como “*cornezuelo del centeno*”. Los miembros de este grupo (“alcaloides del ergot”) son agonistas parciales α_1 , por lo que su acción vascular depende del tono previo: Funcionan como constrictores en condiciones “vasodilatadores” y como dilatadores “vasoconstrictoras”. Básicamente se utilizan como parte de la terapia farmacológica de la migraña y para ciertos usos obstétricos, como la prevención de la atonía uterina y el control de las hemorragias post - parto. Representantes prototipo de este grupo de fármacos son la ergonovina (efecto agonista predominante), la ergotamina y la dihidroergotamina.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES α_2 - ADRENÉRGICOS

Los receptores alfa 2 adrenérgicos se encuentran tanto en diversas regiones cerebrales como en localizaciones periféricas, incluyendo tejidos no nerviosos como el hígado y el páncreas. Al considerar la neurotransmisión mediada por estos receptores, se aprecia su presencia tanto en la membrana presináptica como en la postsináptica, con función generalmente reguladora en el primer caso; los presinápticos son particularmente comunes en el sistema nervioso central, nervios periféricos y ganglios autonómicos, mientras que los postsinápticos se encuentran en órganos efectores como el músculo liso vascular. La estimulación de los receptores presinápticos alfa 2 adrenérgicos localizados en las terminaciones nerviosas simpáticas inhiben la liberación de noradrenalina, con una inhibición de la actividad simpática que se manifiesta como disminución de la presión arterial y frecuencia cardíaca, sedación y alivio de la ansiedad, además de analgesia a nivel de la médula espinal.

El prototipo de los agonistas Alfa 2 adrenérgicos es la Clonidina, cuya acción primaria es naturalmente la de inhibir la liberación de noradrenalina, por lo que la clonidina había sido muy utilizada como antihipertensivo con resultados que cualitativamente son semejantes a los obtenidos mediante el uso de simpaticolíticos de acción indirecta; no obstante, esta indicación es hoy en día muy poco frecuente.

En la actualidad, la clonidina es utilizada más en relación con sus efectos depresores centrales, básicamente como droga primaria o coadyuvante para lograr analgesia, anestesia, sedación o ansiólisis. Pese a que la clonidina tiene una selectividad α_2 : α_a igual a 220, la misma no puede considerarse como totalmente libre de efectos α_1 , por lo que se ha buscado el desarrollo de nuevos compuestos como la dexmedetomidina, que tiene una selectividad notablemente superior por los receptores α_2 (α_2 : α_a igual a 1620), sobre todo por el subtipo 2a, que es particularmente abundante a nivel de la médula espinal.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES β_2 - ADRENÉRGICOS

Este grupo de fármacos se caracteriza por su acción estimuladora de los receptores β_2 adrenérgicos, con una acción muy pequeña sobre los β_1 (pero no nula). Se utilizan básicamente para indicaciones en las cuales generar relajación del músculo liso puede ser importante, incluyendo la terapia farmacológica del asma (relajación bronquial) y de la amenaza del parto prematuro (relajación uterina). Algunos representantes de este grupo de fármacos son el fenoterol, el albuterol (salbutamol), la ritodrina y la terbutalina. Pese a la existencia de receptores β_2 en los vasos sanguíneos, la acción vascular de este tipo de agentes es muy limitada (no son útiles en la terapia de la hipertensión arterial), aunque pueden llegar a causar taquicardia por activación β_1 .

En su acción como “agonista beta₂”, la adrenalina puede utilizarse también en el tratamiento agudo del broncoespasmo, preferiblemente por vía Inhalatoria.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES β_3 - ADRENÉRGICOS

Este tipo de receptores es al parecer uno de los más importantes mediadores de la lipólisis, por lo que los fármacos capaces de activarlos serían sin duda alguna, los de mayor promesa para el tratamiento farmacológico de la obesidad; lamentablemente, aunque varios agentes están hoy en pruebas clínicas, ninguno está disponible aún para su uso.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES D_1 - DOPAMINÉRGICOS

Aunque la dopamina es el agonista endógeno de estos receptores, la misma suele utilizarse más por su acción en los receptores adrenérgicos como ya se ha explicado antes. En la actualidad se cuenta con diversos agentes dopaminérgicos que actúan selectivamente en el receptor D_1 , como el fenoldopam. Este agente estimula los receptores D_1 postsinápticos de las células tubulares renales y de las células del músculo liso, causando un descenso en la resistencia vascular sistémica y un aumento renal del flujo sanguíneo y la excreción de sodio. Desde el punto de vista de la relajación del músculo liso, el mecanismo de acción está dado por la activación de la adenilciclasa, con consiguiente elevación de los niveles de intracelulares de AMP_c. Al igual que la dopamina, el fenoldopam tiene efectos vasodilatadores especialmente marcados en lechos especiales (renales, mesentéricos, coronarios, músculo - esqueléticos, vasos cerebrales).

Tanto el comienzo como el final de la desaparición del efecto del fenoldopam son rápidos, pues su vida media es de 5 - 10 minutos; por ello, es útil en el tratamiento de las crisis hipertensivas.

SIMPATICOMIMÉTICOS DE ACCIÓN INDIRECTA

Cierto número de agentes con este tipo de mecanismo de acción se utiliza como drogas de abuso y otros inducen su acción terapéutica como aparente reacción a los disturbios funcionales que originan antes que a la modificación específica que generan.

Fármacos que favorecen la síntesis de catecolaminas

Un agente que presenta este mecanismo de acción es la levodopa, que se administra a los pacientes con Enfermedad de Parkinson. La levodopa es captada por los sistemas de transporte facilitado para aminoácidos aromáticos y ya en el SNC, entra a las neuronas dopaminérgicas para convertirse en dopamina (→ facilitación de la transmisión dopaminérgica).

Fármacos que aumentan la liberación de catecolaminas

Las anfetaminas son fármacos estructuralmente relacionados con las catecolaminas y su mecanismo de acción implica la liberación relativamente brusca de noradrenalina y dopamina desde las terminales nerviosas (los efectos dependen más de la liberación de dopamina). Aunque se han utilizado para el tratamiento de la obesidad mórbida, las anfetaminas son sobre todo drogas de abuso, gracias a su capacidad psicoestimulante. En dosis altas, las anfetaminas pueden llegar a causar taquicardia, hipertensión y hasta colapso cardiovascular.

Fármacos que inhiben la recaptación de catecolaminas

La cocaína es un alcaloide natural contenido en las hojas de la planta de coca, que crece en varias regiones de Suramérica. La cocaína incrementa la función mediada por catecolaminas por medio de la prevención de su recaptación del espacio sináptico y de allí que sus efectos farmacológicos sean muy semejantes a los de las anfetaminas, con excepción de la menor duración del efecto (30 minutos). En un tiempo la cocaína se usó como anestésico local, siendo reemplazada por agentes mucho más seguros.

La cocaína es una de las drogas de abuso cuyo consumo está más extendido, y su “presentación” varía de acuerdo a su forma de administración, que puede ser inhalatoria (inhalada o “fumada”), intravenosa o incluso para su administración oral, aunque esta última modalidad es muy poco común, por su absorción errática y relativamente lenta.

Fármacos que inhiben el metabolismo de las catecolaminas

Las catecolaminas son metabolizadas por las enzimas mono amino oxidasa y catecol - O - metiltransferasa, por lo que la inhibición de las mismas teóricamente llevaría al aumento de la actividad

adrenérgica (y dopaminérgica); sin embargo, los fármacos que tienen uno u otro mecanismo muestran solo una actividad mínima tras su administración aguda, ya que la finalización de la función transmisora de las catecolaminas no depende del metabolismo, sino de la recaptación de las mismas. Esto no quiere decir que fármacos con los mecanismos de acción citados no tengan relevancia clínica, toda vez que la administración crónica de los mismos (unas dos semanas) puede conllevar efectos beneficiosos en la terapia de entidades como la depresión (inhibidores de la mono amino oxidasa) o la enfermedad de Parkinson (inhibidores de la mono amino oxidasa y/o de la catecol - O - metiltransferasa).

BIBLIOGRAFÍA

- Bagatini A, Roberto CR, Zanettini M, Rezer G. **Dexmedetomidina: Farmacología e Uso Clínico.** Rev Bras Anestesiol; 2002; 52: 5: 606 - 617.
- Cáceres Lórigal FM, Pérez López H. 2000. **Crisis Hipertensivas: Actualización Terapéutica.** Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc; 14(2): 124 - 32.
- Gertler R, Brown C, Mitchell DH, Silvius EN. **Dexmedetomidine: a novel sedative - analgesic agent.** BUMC Proceedings 2001; 14: 13 - 21.
- Hoffman BB, Taylor P. Neurotransmission: **The Autonomic and Somatic Motor Nervous Systems.** en: Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic, p. 115 - 153. 10th edition. McGraw - Hill. USA. 2001.
- Hoffman BB. **Catecholamines, Sympathomimetic Drugs, and Adrenergic Receptor Antagonists.** en: Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic, p. 215 - 268. 10th edition. McGraw - Hill. USA. 2001.
- Ishide T. 2002. **Denopamine, a Selective Beta₁ - Receptor Agonist and a New Coronary Vasodilator.** Curr Med Res Opin 18(7): 407 - 13, 2002.
- Jordan J, Lipp A, Tank J, Schroder C, Stoffels M, Franke G, Diedrich A, Arnold G, Goldstein DS, Sharma AM, Luft FC. 2002. **Catechol - o - methyltransferase and blood pressure in humans.** Circulation; 106(4): 460 - 5.
- Quan DB, Wandres DL, Schroeder DJ. 1993. **Clonidine in pain management.** Ann Pharmacother; 27(3): 313 - 5.
- Romero - Veccione E. 1994. **Tratamiento Farmacológico de la Obesidad.** Consideraciones sobre los Obesos Hipertensos. Arch Venez Farmacol Ter; 13(2): 87 - 91.
- Stone LS, MacMillan LB, Kitto KF, Limbird LE, Wilcox GL. 1997. **The alpha - 2a Adrenergic Receptor Subtype Mediates Spinal Analgesia Evoked by alpha - 2 Agonists and is Necessary for Spinal Adrenergic - Opioid Synergy.** J Neuroscience 1997, 17(18): 7157 - 65.

Todos los cambios importantes son como la muerte. No puedes mirar al otro lado hasta que te encuentras allí

Michael Crichton (Jurassic Park)

Fármacos Antiadrenérgicos

Carmine Pascuzzo - Lima

Al igual que en el caso de los fármacos simpaticomiméticos, los agentes antiadrenérgicos pueden presentar dos tipos distintos de mecanismo de acción, es decir, pueden mostrar acción directa o acción indirecta. Aunque los fármacos de acción indirecta fueron los primeros de utilidad clínica, los mismos han caído casi en desuso por la disponibilidad de agentes directos de gran eficacia y selectividad.

ANTIADRENÉRGICOS DE ACCIÓN DIRECTA

Bloqueantes de los Receptores α - Adrenérgicos

Estos agentes actúan en forma selectiva ocupando los receptores alfa sin estimularlos, logrando su efecto al impedir la acción de las catecolaminas endógenas. Los agentes más importantes son los bloqueantes de los receptores alfa 1, un grupo que incluye a representantes como el prazosín (prototipo, duración de acción relativamente corta), terazosín, el doxazosín y el trimazosín, todos con similares efectos farmacológicos, sobre todo a nivel vascular.

Estos fármacos causan vasodilatación importante, con caída de la resistencia periférica y disminución de la presión arterial (*sobre todo diastólica*). Ya que esta disminución puede ser importante, es común que se generen respuestas reflejas simpáticas, con taquicardia, aumento del volumen latido y retención hidrosalina (\rightarrow posibles edemas), por lo que estos agentes han de asociarse con diuréticos. Los alfa - bloqueantes también reducen la presión venosa pulmonar por venodilatación. Estos fármacos, a diferencia de otros antihipertensivos, tienen efectos positivos sobre el perfil lipídico, pues disminuyen los niveles de LDL - colesterol y de los triglicéridos, con aumento simultáneo del del HDL - colesterol.

Usos Clínicos

- Hipertensión Arterial: Aunque hubo una época de auge para estos fármacos, hoy no se consideran de primera elección, pues no se asocian a una mejor sobrevida de los hipertensos, habiendo ciertas evidencias que sugieren que incluso podrían empeorarla. Generalmente, su uso se decide en ciertos

casos en los que haya concomitancia de trastornos del perfil lipídico, aunque aún en estos casos la asociación con diuréticos es muy importante.

- Insuficiencia cardíaca congestiva severa: Solo en ciertos casos, asociados a digitálicos y diuréticos.

Farmacocinética

Estos agentes tienen buena absorción oral, aunque la misma puede dificultarse por alimentos. Tienen distribución a múltiples tejidos y suele obtenerse un buen efecto antihipertensivo con dosis únicas al día, aunque con el prazosín esto es menos frecuente. Básicamente la eliminación es hepática, en otras palabras, por metabolismo.

Reacciones Adversas

- Estos agentes (sobre todo el prazosín) pueden asociarse a lo que se conoce como el “fenómeno de primera dosis”, consistente en repentina y potencialmente grave hipotensión ortostática, que puede llegar a generar la pérdida de la conciencia.
- Otras Reacciones: Mareos, palpitaciones, fatiga, náuseas, cefalea, incontinencia urinaria, impotencia, congestión nasal, xerostomía, etc.

Otros Bloqueadores Alfa

Aparte de los representantes ya mencionados, se cuenta con otros agentes de menor selectividad, entre los que pueden destacarse los siguientes.

1. Bloqueadores alfa 1 y alfa 2, como la Fentolamina, la Fenoxibenzamina (*irreversible*), los Alcaloides del Ergot (Dihidroergotoxina), el urapidilo y la indoramina. Naturalmente, el efecto de estos agentes es el de bloquear la acción de las catecolaminas endógenas sobre los receptores alfa, aunque algunos representantes tienen también la capacidad de afectar a otros receptores, como por ejemplo los de serotonina o los de acetilcolina. Estos agentes son de poco uso clínico, estando entre sus indicaciones más valiosas las del tratamiento paliativo o preoperatorio del feocromocitoma (fenoxibenzamina). Estrictamente hablando, los alcaloides del Ergot no deben ser considerados como antagonistas propiamente dichos, pues son *agonistas parciales* de los receptores alfa.
2. Bloqueadores adrenérgicos α_2 : El prototipo es la Yohimbina, que además puede bloquear receptores de serotonina. La yohimbina llegó a usarse con cierta frecuencia para tratar la impotencia y otras disfunciones sexuales, pero ni esa ni otras indicaciones son actualmente frecuentes.

3. Bloqueadores alfa - adrenérgicos con efecto bloqueador concomitante de receptores beta adrenérgicos: Se estudian en el siguiente apartado.

Bloqueantes de los Receptores β - Adrenérgicos

Como antagonistas β - adrenérgicos, bloqueadores beta o simplemente beta - bloqueantes, estos fármacos se unen selectivamente a los receptores β de manera competitiva y reversible, explicándose sus efectos farmacológicos por la ausencia de las respuestas que estos receptores deberían inducir al activarse. Los beta - bloqueantes pueden no selectivos, cuando se produce un bloqueo competitivo semejante tanto de los receptores adrenérgicos β_1 como de los β_2 , y “cardio - selectivos” o β_1 - selectivos, que a dosis convencionales no presentan casi ningún efecto β_2 (o en todo caso, efecto β_2 muy limitado). Además, los beta - bloqueantes pueden presentar las siguientes propiedades adicionales:

- Bloqueo α agregado: Son capaces de antagonizar también a los receptores α (labetalol, carvedilol).
- Acción Simpaticomimética Intrínseca (ASI): Facultad de activar en parte a los receptores ocupados, actuando como agonistas parciales (también llamados antagonistas parciales). Esta acción puede ser útil cuando no se desea eliminar por completo la acción mediada por el receptor bloqueado y puede darse de manera inespecífica (pindolol) o relativamente específica (celiprolol $\rightarrow \beta_2$). Estrictamente hablando, hasta la fecha ni se ha determinado que los agentes que tengan esta propiedad sean particularmente superiores a aquellos que carecen de la misma, aunque hay reportes de que el uso de celiprolol sería ventajoso en pacientes hipertensos con asma concurrente.
- Acción Estabilizante de Membrana (AEM): Implica una menor sensibilidad a la activación por parte de las células excitables, sea espontánea o mediada por estímulos externos (propranolol).
- Hidrofobicidad: Aunque no sería una característica particular propiamente dicha, existen agentes con gran liposolubilidad, lo cual puede contribuir a sus reacciones adversas,
- Cardioselectividad: Ya se explicó que ciertos agentes se unen preferencialmente a los receptores cardíacos, esto es a los receptores β_2 . aunque en algunas condiciones clínicas pueden ser de elección (cardiopatía isquémica), en el tratamiento de otras entidades, como la hipertensión arterial, no parecen mostrar una clara superioridad. Adicionalmente, pueden ser considerados como los agentes de elección en los asmáticos, ya que los agentes no - selectivos pueden inducir y/o exacerbar las crisis.

Farmacocinética

La farmacocinética depende mucho de la hidrofobicidad. Los agentes hidrofóbicos (propranolol, metoprolol, timolol) se absorben rápida y completamente en el tracto gastrointestinal, pero sufren gran efecto de primer paso hepático (baja biodisponibilidad oral → 10 - 30%); su eliminación es sobre todo hepática. Los agentes hidrofílicos (atenolol, esmolol) se absorben incompletamente y se eliminan por el riñón sin modificación o como metabolitos activos. Algunos beta - bloqueantes, como el bisoprolol, son eliminados sustancialmente tanto por la vía hepática como por la vía renal.

Reacciones Adversas

Estos agentes suelen ser bien tolerados por lo que las reacciones adversas son poco frecuentes y tienden a manifestarse en grado leve o moderado.

- *Cardiovasculares*: Reducción de la frecuencia cardíaca, con aumento del período refractario del nodo AV (posibilidad de bradicardia extrema, bloqueo AV); disminución del flujo sanguíneo tisular por bloqueo β_2 (posibilidad de fenómeno de Raynaud). Por lo anterior, es desaconsejable su uso en pacientes con bradiarritmias o claudicación intermitente, excepto en pacientes seleccionados. Aunque pueden usarse en el tratamiento crónico de la insuficiencia cardíaca, su uso es riesgoso en pacientes si hay descompensación de la misma, sobre todo si es severa.
- *Metabólicas*: Posible enmascaramiento de manifestaciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (menos temblor y taquicardia), hipertrigliceridemia con descenso del HDL - Colesterol.
- *Pulmonares*: Aumento de la resistencia de las vías aéreas → Contraindicados en asmáticos o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- *Neurológicas*: Efectos inespecíficos del bloqueo beta (fatiga, trastornos del sueño, depresión, cefalea), que ocurren más con los agentes hidrofóbicos.
- *Otras*: Manifestaciones alérgicas, trastornos gastrointestinales inespecíficos.
- *Interacciones*: Ciertos fármacos, como la colestiramina y el colestipol pueden disminuir su absorción, mientras que otros pueden causar modificación del metabolismo, con consiguiente alteración de las concentraciones plasmáticas → disminución por inducción hepática (fenitoína, fenobarbital) o aumento por inhibición hepática (cimetidina). Puede haber adición con otros depresores de la función eléctrica cardíaca u otros antihipertensivos. Algunos Antiinflamatorios no Esteroideos son capaces de antagonizar los efectos antihipertensivos beta - bloqueantes.

Usos Clínicos

Se ha probado utilidad clínica de los beta - bloqueantes en las siguientes entidades:

- Enfermedad Isquémica del Miocardio: Tanto en el tratamiento agudo como en el crónico, ya que disminuyen el consumo miocárdico de oxígeno del miocardio al reducir el ritmo cardíaco, la contractilidad cardíaca y la presión arterial sistólica. Naturalmente, cuando la enfermedad isquémica se asocia secundariamente a Insuficiencia Cardíaca, esta mejora también.
- Hipertensión Arterial: Junto con los diuréticos, son fármacos de primera elección para tratar la hipertensión arterial primaria no complicada o asociada a ciertos procesos como la enfermedad isquémica. El efecto antihipertensivo estaría dado sobre todo por la inhibición de la producción de renina, angiotensina II y aldosterona por bloqueo de receptores β_1 yuxtaglomerulares, con una menor contribución dada por la disminución directa del gasto cardíaco (dependiente de una menor frecuencia cardíaca y una menor contractilidad). Otros mecanismos implicados son: Aumento de los niveles plasmáticos y excreción urinaria de prostaglandinas, reducción de la síntesis y liberación de endotelina - 1 en células endoteliales, disminución de los niveles de calcio a nivel del citosol, ciertos efectos centrales y bloqueo de receptores beta - 2 presinápticos (usualmente facilitan la liberación de noradrenalina por la terminal nerviosa simpática, por lo que su bloqueo reduciría el tono alfa - adrenérgico vascular). Los beta - bloqueantes también resultan de gran utilidad para el tratamiento paliativo de muy diversos tipos de hipertensión secundaria (feocromocitoma, hipertiroidismo, etc.).
- Arritmias Cardíacas: Sobre todo taquicardias supraventriculares y ventriculares, como resultado de sus efectos electrofisiológicos (disminución de cronotropismo, de la conducción y del automatismo).
- Insuficiencia Cardíaca: Su uso crónico mejora la estructura y función ventricular izquierda, con reducción del tamaño ventricular y aumento de la fracción de eyección. Aparte de las ventajas que pueden obtenerse en los casos de pacientes cuya patología se relacione con isquemia, hipertensión y/o arritmias, puede haber beneficios adicionales relacionados con la mejoría del uso miocárdico de energía, por inhibición de la producción de ácidos grasos y disminución del estrés oxidativo. Otro mecanismo que explicaría la utilidad de estos fármacos en el tratamiento crónico de la Insuficiencia Cardíaca sería la sensibilización de receptores, que implicaría un efecto opuesto al producido agudamente por el fármaco (“Farmacología Paradójica” → sometimiento de un órgano blanco a condiciones de estrés, con adaptaciones favorables a largo plazo). Como ya se indicó, no

es conveniente usar beta - bloqueantes en pacientes con Insuficiencia Cardíaca agudamente *descompensada*.

- Indicaciones No Cardiovasculares: Glaucoma, Migraña, Ansiedad, Trastornos de Pánico.

En el siguiente esquema se resumen las características farmacológicas de Bloqueantes de los Receptores β - Adrenérgicos seleccionados:

Agente	BD* (%)	Excreción Renal (%)	UPP (%)	T _{1/2} (horas)	Selectividad B ₁	ASI**	Bloqueo α Agregado	Solubilidad en lípidos	Dosis diaria usual (mg)
Acebutolol	36	40	26	2,7	+	+	-	++	200 - 800
Atenolol	58	94	< 5	6,1	++	-	-	-	25 - 100
Betaxolol	80	15	50	15	++	0	-	-	5 - 20
Bisoprolol	80	50	30	9 - 12	++	0	-	++	2.5 - 10
Carteolol	-	85	98	7 - 10	-	+	-	-	2.5 - 10
Carvedilol	25	< 2	95	2,2	-	0	+	++	12.5 - 50
Celiprolol	80	~100	5	4 - 5	++	+	-	-	200 - 400
Esmolol		0,15	55	0,15	++	0	-	--	0,3 /kg/min
Labetalol	40	94	< 5	6 - 8	-	+	+	+++	200 - 1200
Metoprolol	50	10	11	3 - 4	++	-	-	+++	50 - 200
Nadolol	30	73	20	16 - 20	-	-	-	-	40 - 320
Penbutolol	30 - 50	-	80 - 98	5	-	+	-	+++	10 - 20
Pindolol	75	54	51	3,6	-	+++	-	++	10 - 60
Propranolol	26	< 0,5	87	3 - 6	-	-	-	+++	40 - 480
Timolol	50	15	60	4	-	-	-	+++	20 - 60

* BD; Biodisponibilidad. ** Acción Simpatocomimética Intrínseca

ANTIADRENÉRGICOS DE ACCIÓN INDIRECTA

Fármacos que interfieren con la síntesis de catecolaminas

En general se trata de agentes reconocidos por enzimas de la vía biosintética de catecolaminas, causando depleción de las mismas por falta de síntesis; además, la inserción de estos agentes en la vía sintética de catecolaminas genera falsos neurotransmisores, que presentan afinidad mínima por los

adrenoceptores. El uso clínico de estos fármacos es muy limitado, estando circunscrito a ciertos casos de hipertensión primaria o secundaria (*metildopa*, *metiltirosina*) o como coadyuvantes de la terapia de la Enfermedad de Parkinson (*carbidopa* o *benzerazida*, que inhiben la conversión periférica de levodopa a dopamina).

Bloqueo del sistema de transporte de las vesículas de almacenamiento

La reserpina y la tetrabenazina impiden que las vesículas sinápticas almacenen el neurotransmisor, que es metabolizado por la monoamina oxidasa intracelular. Este proceso es irreversible, por lo que la restauración funcional depende de la síntesis de nuevas vesículas. La acción antiadrenérgica está dada por la depleción y carencia de neurotransmisor cuando se requiere del mismo. La reserpina fue de los primeros agentes eficaces para tratar la hipertensión, pero ya prácticamente ha caído en desuso, pues se asocia a trastornos incompatibles con una buena calidad de vida para el paciente, como la depresión. La reserpina no solamente depleta los depósitos de catecolaminas, sino también los de serotonina.

Bloqueo de liberación del Neurotransmisor

La liberación de catecolaminas ocurre por exocitosis y podría inhibirse con drogas como la *guanetidina* o el *bretilio*. La guanetidina es una droga que luego de entrar a la sinapsis gracias al sistema de captación de noradrenalina, es capaz de inhibir la liberación de este neurotransmisor, puesto que se liga a la membrana de las vesículas ya va reemplazando gradualmente al transmisor. De hecho, la guanetidina puede ser liberada a través de los mecanismos habituales de liberación de catecolaminas, actuando entonces como un falso neurotransmisor. El *guanadrel* es una droga similar que actúa solo de manera periférica (no entra al SNC). Estos fármacos son muy raramente utilizados en la actualidad.

El tosilato de bretilio es un antiarrítmico de la clase funcional III y por ende es capaz de prolongar el potencial de acción en las células miocárdicas, posiblemente a través del bloqueo de los canales de potasio. Sin embargo, esta droga tiene otro mecanismo que puede ser relevante para su acción antiarrítmica, que consiste en la inhibición de la liberación sináptica de noradrenalina.

Otros Mecanismos

Aunque no se conoce con certeza el mecanismo de acción, la amiodarona (antiarrítmico de la misma clase funcional que el bretilio) también es capaz de generar un efecto antiadrenérgico no competitivo,

quizás por una disminución de la producción de AMPc por interacción en un sitio no relacionado directamente con el receptor.

BIBLIOGRAFÍA

- ALLHAT Collaborative Research Group. **Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid - Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).** JAMA 2000; 283: 1967 - 75.
- Bond RA. 2001. **Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing?** TiPS 22 (6): 273 - 80.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. **JNC VII Express: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.** Bethesda: National Institutes of Health. NIH Publication 03 - 5233.
- Klabunde RE. 2006. **The Pharmacologic Treatment of Cardiac Arrhythmias.** En: Cardiovascular Pharmacology Concepts; Klabunde RE (ed). [http://cvpharmacology.com/clinical_topics/arrhythmias.htm]
- López - Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp - Pedersen C. **Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β - adrenérgicos.** Rev Esp Cardiol 2005; 58: 65 - 90.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Drogas Simpaticolíticas o Adrenolíticas.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 117 - 25. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Malgor LA. 1999. **Farmacología de los Beta Bloqueantes.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 107 - 24. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Moser M. 2000. **Beta - Blockers in the Management of Cardiovascular Disease.** CME. Clinical Update [<http://www.medscape.com/viewarticle/420880>]
- Moser M. **ACE Direct Vasodilators.** En: Clinical Management of Hypertension; Moser M (ed). Professional Communications, Inc. New York. 3rd Edition, 1998 (www.medscape.com).
- van Zyl AI, Jennings AA, Bateman ED, Opie LH. 1989. **Comparison of Respiratory Effects of Two Cardioselective Beta - Blockers, Celiprolol and Atenolol, in Asthmatics with Mild to Moderate Hypertension.** Chest; 95 (1): 209 - 13.
- Velasco M, Romero B, Betancourt M, Suárez N, Contreras F. 2002. **Uso de los antagonistas Beta - adrenérgicos en la hipertensión arterial.** Arch Venez Farmacol Ter; 21(2): 139 - 47.
- Wright JM. 2000. **Choosing a first - line drug in the management of elevated blood pressure: What is the evidence? 2: (Beta) - blockers.** Canadian Medical Association. Journal; 163(2): 188 - 92.

Vive como si fueras a morir mañana. Aprende como si fueras a vivir para siempre

Mahatma Gandhi

Introducción a la Farmacología Autacoidea. Farmacología Histaminérgica

Carmine Pascuzzo - Lima

AUTACOIDES

La palabra autacoide se utiliza para referirse a las “hormonas locales”, en el sentido de mediadores endógenos presentes en diversos tejidos cuyo blanco está muy cerca del sitio de su liberación (incluso en la misma célula liberadora); muchas de ellas son producidas por el organismo en respuesta a cambios o agresiones localizadas. En ciertos tejidos, algunas de estas moléculas pueden cumplir funciones de tipo no autacoide. Los autacoides se liberan en respuesta muy diversos estímulos fisiológicos y fisiopatológicos, habiéndose identificado función autacoidea en las siguientes (*listado alfabético no exhaustivo*):

<i>Adenosina</i>	<i>Histamina</i>	<i>Prostaglandinas</i>
<i>Cininas</i>	<i>Leucotrienos</i>	<i>Serotonina</i>
<i>Factores Quimiotácticos</i>	<i>Óxido Nítrico</i>	<i>Tromboxanos</i>
	<i>Prostaciclina</i>	

HISTAMINA

La histamina es una molécula de bajo peso molecular obtenida a partir de la L - histidina, gracias a la enzima histidina descarboxilasa; se considera que es una amina biogénica, en el sentido de que se trata de un transmisor que no forma parte de vías metabólicas generales de la célula. La histamina está presente en el Sistema Nervioso Central, las células parietales de la mucosa gástrica, los mastocitos, los basófilos y muchas otras células.

Aparentemente, la histamina es un mediador muy antiguo desde el punto de vista filogenético, por lo que puede encontrarse en diversos organismos, formando parte de múltiples toxinas y apareciendo incluso en bacterias y plantas.

El papel fisiológico de la histamina depende de su interacción con sus receptores, que son proteínas transmembrana heptahelicales ligadas a proteína G. Estos receptores presentan actividad constitutiva, en otras palabras, parte de los mismos se presenta en forma activa aún en ausencia de histamina.

Normalmente, las formas activa e inactiva de estos receptores se encuentran en equilibrio dinámico, que puede romperse por la unión preferencial de ligandos (*ver esquema más adelante*). Los subtipos de receptores histaminérgicos conocidos hasta la fecha son los siguientes:

- H1. Se encuentra en el SNC, en el músculo liso de vías aéreas, en los tractos gastrointestinal y genito-urinario, aparato cardiovascular, médula adrenal, células endoteliales, linfocitos. Desde el punto de vista de la respuesta inmune, se relaciona con la liberación de mediadores, con la expresión de moléculas de adhesión, con la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos y con la función de otros múltiples mediadores, como el Interferón Gamma y el Factor de Necrosis Tumoral; esto implica su participación en manifestaciones como prurito, vasodilatación (→ posible hipotensión), dolor, rubor, etc. Desde el punto de vista neurológico, las acciones de este receptor se relacionan con el ciclo de sueño - vigilia, la termorregulación, conductas emocionales y de agresión, memoria, aprendizaje y locomoción
- H2. Se relaciona con la secreción gástrica de ácido clorhídrico (*la favorece*). También funciona como autoreceptor en células como los mastocitos, estando relacionado tanto con la respuesta inmune tanto desde el punto de vista humoral como celular.
- H3. Básicamente es un receptor relacionado con neuronas histaminérgicas, funcionando como un autoreceptor neuronal presináptico, que limita la función histaminérgica en el SNC; sin embargo, también parece cumplir funciones como heteroreceptor en el SNC, modulando la función dopaminérgica, serotoninérgica, colinérgica y noradrenérgica. Puede participar en reacciones inflamatorias relacionadas con las vías aéreas y aparentemente es uno de los mediadores del prurito que acompaña a las reacciones alérgicas.
- H4. Fue el último (*por ahora ☺*) de los receptores de histamina en ser descubierto y en ser clonado. Aparentemente, predomina ampliamente en la médula ósea y en células hematopoyéticas periféricas, con una expresión baja en otros tejidos. Así, se le encuentra en intestino, bazo, timo, células gliales, y diversas células como los neutrófilos, eosinófilos, células T, etc. Naturalmente, este receptor participaría en la hematopoyesis, pero también tendría un papel en la quimiotaxis eosinofílica.

La descripción anterior demuestra lo crucial del papel de la histamina en la inflamación alérgica, involucrando su liberación conjunta con otros mediadores como leucotrienos y prostaglandinas. Esta liberación ocurre desde los basófilos y los mastocitos y puede estar mediada por mecanismos dependientes o no de IgE. Aunque otros participan también, el receptor H₁ es el más relacionado con la participación de la histamina en las reacciones inmunes (de hecho, dependiendo de la predominancia de la expresión de uno u otro receptor, la histamina puede presentar efectos proinflamatorios o antiinflamatorios).

FARMACOLOGÍA HISTAMINÉRGICA

Al menos desde el punto de vista teórico, la función histaminérgica puede modificarse positiva o negativamente desde el punto de vista farmacológico:

Mimetismo Histaminérgico (Activación)

- Mecanismo de Acción Indirecto: Existen diversos mecanismos que podrían favorecer la liberación endógena de histamina o, al menos, su mayor permanencia en el sitio de acción; sin embargo, ninguno tiene aplicación farmacológica. Un aspecto de importancia clínica, sin embargo, es la liberación de histamina que ocurre con la administración de ciertos fármacos, sin que medien factores inmunológicos (*pseudoalergias*).
- Mecanismo de Acción Directo: Como representantes de este mecanismo se incluyen básicamente los usos clínicos de agonistas histaminérgicos para el diagnóstico de Aclorhidria (el diagnóstico es positivo cuando no se produce secreción ácida por administración de histamina).

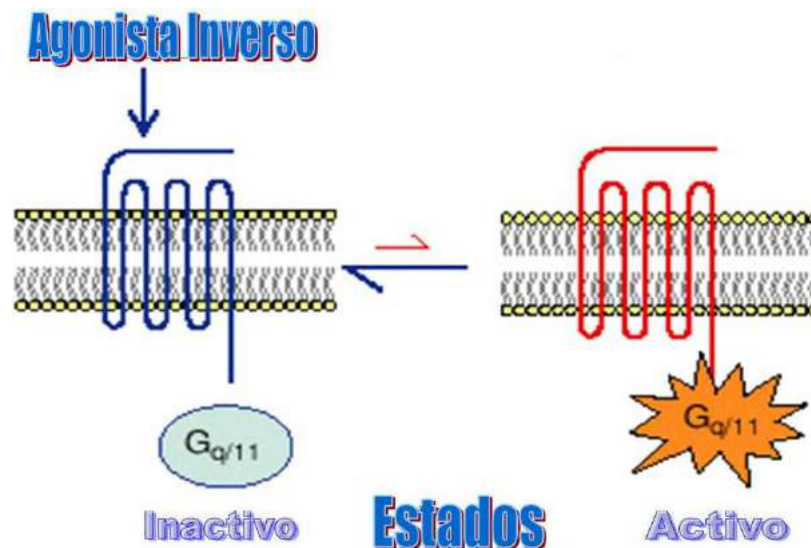
Antagonismo Histaminérgico (Inhibición)

- Mecanismo de Acción Indirecto: La liberación de histamina puede ser inhibida por el uso de agonistas Beta - 2 adrenérgicos, nedocromil, cromolín y algunos otros agentes, lo cual es de utilidad sobre todo en el tratamiento de pacientes asmáticos. Fármacos como el nedocromil y el cromolín se conocen genéricamente como *Inhibidores de la Degranulación de las Células Cebadas*.
- Mecanismo de Acción Directo: Este mecanismo de acción es el principal de dos grupos farmacológicos de importancias, como lo son los bloqueantes H₁ y los bloqueantes H₂. Los bloqueantes H₁ se describen ampliamente más adelante. Los bloqueantes H₂ se utilizan básicamente en el tratamiento de la enfermedad ácido - péptica y son tratados aparte.
- Antagonismo Funcional: Dado por el uso de fármacos cuya acción se contrapone a la mediada por histamina, como sería el caso de los agonistas adrenérgicos (*adrenalina*).

ANTAGONISTAS H₁

Los bloqueadores de los receptores H₁ de Histamina son a veces conocidos como antihistamínicos H₁ o simplemente antihistamínicos, aunque esta última denominación es incorrecta debido a la existencia de agentes que actúan también en otros subtipos de receptor.

Un aspecto crucial de la farmacología de estos agentes es que no son antagonistas propiamente dichos, sino agonistas inversos, en otras palabras, se trata de agentes que se unen preferentemente al estado inactivo de los receptores de histamina, estabilizándolo como se muestra a continuación:



Puede observarse que de manera basal (*figura*) existe un equilibrio entre las formas activa e inactiva del receptor, que puede ser desplazado hacia las primeras por la unión de agonistas (*imagen a la izquierda*) o hacia las segundas por acción de agonistas inversos (*imagen a la derecha*).

CLASIFICACIÓN

Existen más de 40 representantes de este tipo de antihistamínicos, por lo que los mismos constituyen uno de los grupos farmacológicos más utilizados a nivel mundial. La clasificación tradicional ha sido desde el punto de vista químico, aunque son básicamente moléculas de etilamina con 2 grupos aromáticos y cadenas “laterales” variadas. Esta clasificación, sin embargo, es de poca importancia clínica, por lo que se prefiere la funcional, que divide a estos fármacos en dos “generaciones”.

Los representantes de estas generaciones tienen como diferencia principal un aspecto farmacocinética, como lo es el su capacidad de atravesar o no de manera significativa la barrera hematoencefálica, con la consiguiente capacidad o no de generar efectos en el Sistema Nervioso Central. Por esa razón, a veces

se conoce a los agentes de estas generaciones como “antihistamínicos sedantes” y “antihistamínicos no - sedantes” (respectivamente, de primera y segunda generación).

La siguiente tabla resume la clasificación de los antihistamínicos según sus aspectos químicos y funcionales:

<u>Clasificación</u>	<u>Clasificación Funcional</u>	
	<i>Primera Generación</i>	<i>Segunda Generación</i>
<u>Química</u>		
Alquilaminas	Bronfeniramina, Clorfeniramina, Feniramina	Acrivastina
Piperazinas	Buclizina, Meclizina, Ciclizina	Cetirizina, Levocetirizina
Piperidinas	Azatadina, Ciproheptadina, Difenilpiralina, Ketotifeno	Astemizol, Desloratadina, Ebastina, Fexofenadina, Levocabastina, Loratadina, Terfenadina, Olopatadina, Mizolastina
Etanolaminas	Cabinoxamina, Clemastina, Dimenhidrinato, Difenhidramina, Doxilamina, Feniltoloxamina	-
Etilenodiaminas	Antazolina, Pirilamina	-
Fenotiazinas	Metdilazina, Prometazina	-
Otras	Doxepina (<i>acción H₁ y H₂</i>)	Azelastina, Emedastina, Epinastina

Muchos agentes son en realidad metabolitos o moléculas muy relacionadas con otras pre - existentes. Aunque no se acepta ampliamente, se ha llegado a usar el término de “agentes de tercera generación” en relación con agentes no sedantes con mejor perfil de efectos adversos cardíacos.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La actividad de la histamina a través del receptor H₁ es básicamente pro - inflamatoria, que es entonces inhibida por los bloqueantes H₁. Estos agentes disminuyen la respuesta muscular lisa en pequeños vasos y en vías aéreas, antagonizando el aumento de la permeabilidad capilar; esto desfavorece la producción de edema local, prurito, rash, dolor (este último también es inhibido en parte gracias a la acción anestésica local de ciertos agentes). Aunque estos agentes no presentan efecto alguno sobre la

secreción gástrica, pueden modificar hasta cierto punto la presión sanguínea por participación de receptores H₁ y H₂. Aunque la mayoría de estas acciones pueden considerarse como antiinflamatorias, los antihistamínicos son consistentemente superados por los glucocorticoides a este respecto.

El resto de las acciones farmacológicas de los antihistamínicos depende de dos aspectos básicos:

- Facilidad de atravesar la barrera hemato - encefálica: Los representantes de primera generación atraviesan la barrera hemato - encefálica, por lo que ocupan los receptores histaminérgicos centrales (corteza frontal y temporal, hipocampo, tallo encefálico), en una proporción variable entre 50 y 90 %. Esta unión genera manifestaciones funcionales depresoras, como sedación y fatiga fácil.
- Relación estructural con drogas colinérgicas, adrenérgicas, serotoninérgicas o anestésicas locales:
 - o *Acciones Anticolinérgicas*: Los receptores H₁ presentan una homología estructural de alrededor de 45 % con los receptores muscarínicos, por lo cual muchos agentes histaminérgicos se pueden unir a ellos. Esta unión genera una acción atropino - similar, con posibles efectos antieméticos y antiparkinsonianos. Entre los agentes con esta acción están la difenhidramina y la doxilamina.
 - o *Acciones Antiadrenérgicas*: Aunque débiles, pueden llevar a posible hipotensión ortostática (sobre todo con Prometazina).
 - o *Acción Anestésica Local*: Además del bloqueo H₁ *per se*, ciertos agentes como la difenhidramina y la prometazina pueden inhibir los canales de Na⁺ en membranas excitables.
 - o *Acciones Antiserotoninérgicas*: El representante por excelencia es la ciproheptadina, cuyo uso más bien corresponde a sus acciones en los receptores de serotonina que en los de histamina.

FARMACOCINÉTICA

Todos estos agentes presentan buena absorción por vía oral y aunque la biodisponibilidad como no suele superar el 50 %, los niveles alcanzados son habitualmente suficientes para la acción clínica.

El aspecto más importante de la farmacocinética de estos agentes se relaciona con su distribución, pues, como ya se ha mencionado, tienen capacidad diferencial de atravesar la barrera hematoencefálica. Los agentes de primera generación atraviesan fácilmente esta barrera por ser moléculas lipofílicas, de peso molecular relativamente bajo, no reconocidas por la bomba de glicoproteína P que se expresa en la superficie luminal de las células endoteliales no - fenestradas del Sistema Nervioso Central. Los agentes de segunda generación, que sí son reconocidos por esta bomba, son además moléculas lipofóbicas, de gran peso molecular, presentando usualmente carga eléctrica significativa a niveles fisiológicos de pH.

Los agentes de primera generación y muchos de los de segunda generación son metabolizados por el sistema microsomal hepático (citocromo P₄₅₀), por lo que sus niveles pueden aumentar en pacientes con trastornos hepáticos o disminuir ante la administración concomitante de inductores metabólicos. Los metabolitos de muchos de los agentes de segunda generación son farmacológicamente activos, un aspecto que favorece una mayor duración de su efecto terapéutico.

Notables excepciones a la eliminación citada son la cetirizina y la acrivastina, que en más del 50 % se excretan inalteradas por la orina. La fexofenadina se excreta casi totalmente inalterada por las heces.

Haya diferencias clínicamente relevantes en el inicio, la magnitud y la duración de la acción de los antihistamínicos. En general, la acción comienza después de 1 - 3 horas de la primera dosis, con duraciones muy variables, mayores para los agentes de segunda generación. La siguiente tabla muestra parámetros farmacocinéticos de interés para algunos representantes:

Generación	T_½ (horas)	Duración de Acción (horas)	VD	UPP (%)	Metabolito Activo
<u>PRIMERA</u>					
Difenhidramina	2 - 4	3 - 6	3 - 7	85 - 98	
Dimenhidrinato	2	4 - 6			
Clorfeniramina	2 - 3	4 - 6	3 - 10	69 - 72	
Tripolidina	1 - 3	4 - 6	9	90	Acrivastina
Prometazina		2 - 3	7 - 13	13	76 - 93
<u>SEGUNDA</u>					
Cetirizina	1	12 - 24	0,5	88	
Astemizol	2 - 4	>24	48	96	Norastemizol
Ebastina	2 - 3	12 - 24			Carebastina
Loratadina	1 - 2	24	120	97	Desloratadina
Terfenadina	1 - 2	12 - 24	3	98	Fexofenadina
Fexofenadina		2 - 3	15 - 18	6	60 - 70

Aunque las preparaciones tópicas y oftálmicas de los antihistamínicos difieren en su farmacocinética, en general no pueden administrarse solo una vez al día, debido a su eliminación de las mucosas. Con estos preparados puede haber absorción sistémica. Aunque a nivel mundial la comercialización de estos preparados tópicos es altamente permitida, se ha planteado que su uso no cubre laguna terapéutica alguna y que quizás debería proscribirse.

USOS CLÍNICOS

Usos Relacionados con Reacciones Alérgicas

El uso clínico más importante de estos agentes está determinado por el tratamiento paliativo de reacciones alérgicas agudas que involucren mucosas y piel. Son muy útiles en la rinitis alérgica, disminuyendo la congestión, rinorrea, estornudos, así como el prurito nasal, palatino, ótico, laríngeo. Igualmente son útiles para el tratamiento de manifestaciones urticariformes diversas, con una disminución clínicamente significativa de la erupción cutánea y del prurito (en este caso, se ha sugerido el uso alterno de agentes de segunda generación en la mañana y primera generación en la noche). Aparentemente, los antihistamínicos pueden aliviar las manifestaciones en ciertas urticarias de origen diverso, incluyendo las inducidas por frío o presión.

Los antihistamínicos no reemplazan a la adrenalina en el tratamiento de reacciones anafilácticas severas ni a los esteroides en el tratamiento de enfermedades como la dermatitis atópica; sin embargo, en ambos casos, se puede considerar su uso como coadyuvante de la terapia.

Aunque se usan con frecuencia en el tratamiento paliativo en infecciones del tracto respiratorio superior, otitis, sinusitis y asma, la evidencia no sugiere una gran eficacia terapéutica. En los preparados “para el resfriado” usualmente se combinan con otros agentes, como descongestionantes y/o analgésicos, de los que parece derivarse gran parte de su supuesta eficacia.

En realidad, los antihistamínicos no se han estudiado con la extensión y cuidado que lo han sido otros grupos farmacológicos y el solapamiento de sus efectos terapéuticos y tóxicos no hace sino dificultar más la decisión clínica. Dado que la mayoría los agentes es útil para las indicaciones relacionadas a manifestaciones alérgicas sería lógico, pese a su mayor costo, recurrir principalmente a los agentes de segunda generación, sobre todo si la sedación resulta peligrosa o inconveniente. Debe destacarse también que en el tratamiento paliativo de trastornos alérgicos, las manifestaciones pueden no desaparecer por completo, ya que puede haber participación de otros mediadores.

Usos No Relacionados con Reacciones Alérgicas

Aunque no son de primera elección, los antihistamínicos de primera generación se usan ampliamente en ciertas condiciones relacionadas con el Sistema Nervioso Central. El uso más relevante sería como antieméticos y/o para la prevención y tratamiento del vértigo y la cinetosis (“mareo del movimiento”), ya que la señal histaminérgica del núcleo vestibular al centro del vómito puede ser bloqueada por agentes como dimenhidrinato, difenhidramina, meclizina y prometazina.

Otros usos incluyen el tratamiento del dolor migrañoso y la sedación como parte de la medicación preanestésica (en este caso, la sedación y sequedad de mucosas concomitantes pueden ser deseables).

Aunque en muchos países se da la venta libre de antihistamínicos de primera generación para el tratamiento del insomnio (“*sleep aids*”), este uso no está formalmente aprobado en Venezuela, aunque sí viene “sugerido” por la existencia de múltiples anticatarrales como presentaciones “para la noche”.

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

Los antihistamínicos son fármacos que generalmente son muy bien tolerados, sobre todo los de segunda generación. Las reacciones adversas más importantes por su frecuencia y magnitud son las relacionadas con el Sistema Nervioso Central y de allí que sean los agentes de primera generación lo que más se asocian a toxicidad.

Toxicidad en el Sistema Nervioso Central

Como se ha indicado antes, estos fármacos pueden causar depresión del Sistema Nervioso Central, que puede variara desde las somnolencia hasta la inducción franca de coma (raro). Esta depresión se ha podido comprobar a casi cualquier nivel de dosis con los agentes de primera generación, con detrimento cuantificable de la habilidad para realizar tareas sencillas o complejas.

Este deterioro funcional temporal es de relevancia particular en casos de personas con déficit cognitivo real o potencial (ancianos, por ejemplo) y en el caso de pacientes con empleos en el que el estado de alerta es importante (chóferes, pilotos, etc.). En ambos casos los agentes de segunda generación son inequívocamente de elección, independientemente de consideraciones relacionadas con el costo.

Es de interés destacar que el detrimento funcional puede persistir hasta la mañana siguiente de la administración nocturna del fármaco, cuando ya la sedación no es perceptible (“*resaca*”).

Otras manifestaciones reportadas incluyen acufenos, diplopía y midriasis. Puede presentarse excitación paradójica, sobre todo en los niños, habiéndose reportado incluso convulsiones en casos raros.

El paciente puede subestimar (o no reconocer) las manifestaciones centrales de los antihistamínicos H₁, en una situación análoga a la encontrada con el uso de otros agentes sedantes como el etanol. De hecho, los antihistamínicos de primera generación son frecuentes drogas de abuso, asociándose al desarrollo de adicción y tolerancia clínica al efecto sedante (aunque no se reporta para el efecto antialérgico).

Aunque se reporta con cierta frecuencia la producción de cefalea y aumento del apetito por antihistamínicos, la relación de causalidad no es muy clara.

Toxicidad Cardíaca

Todos los antihistamínicos tienen cierta capacidad de modificar la función cardíaca, pudiendo generar, aunque raramente, taquicardia, hipotensión o hipertensión.

Menos frecuente aún es la aparición de arritmias francas, que se caracterizan por un intervalo QT anormalmente largo (taquicardia ventricular polimorfa, “*torsade des pointes* »); estas arritmias se han reportado con astemizol y terfenadina, por lo cual estos fármacos preferiblemente no deben usarse (¡*después de todo, hay más de cuarenta!*). Este tipo de arritmia depende del bloqueo de la corriente por los canales rectificadores de potasio, lo cual retardaría la repolarización. Diversos estudios han comprobado una potencia para este efecto mil veces menor en agentes diferentes de astemizol y terfenadina, si bien la ebastina también parece ser arritmogénica

Los antihistamínicos de primera generación con acción antimuscarínica y bloqueante α - adrenérgica pueden prolongar el intervalo QT.

Todas estas manifestaciones de toxicidad son mucho más probables cuando se administran los antihistamínicos en pacientes con enfermedad cardíaca pre - existente y/o con desequilibrios electrolíticos, como hipocalemia, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Otras Manifestaciones de Toxicidad

Las manifestaciones relacionadas con la posible acción anticolinérgica en algunos de estos agentes es bastante frecuente, manifestándose bajo la forma de xerostomía (sequedad de mucosas), trastornos urinarios diversos (disuria, polaquiuria, retención urinaria) y trastornos digestivos diversos (Náuseas, epigastralgia, vómitos, estreñimiento, diarrea).

En casos muy raros se ha reportado leucopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, fotosensibilidad, aumento de las enzimas hepáticas y franca hepatitis. Se ha reportado disgeusia con antihistamínicos como azelastina y emedastina.

Aunque se ha llegado a sospechar en relación con el uso de doxilamina, en realidad la teratogénesis humana no ha sido reportada para ningún antihistamínico, si bien se considera que los más seguros en el embarazo serían la cetirizina, la loratadina y la emedastina (de cualquier manera, en embarazadas deben usarse solamente con prescripción médica). Resulta preferible no administrar antihistamínicos a mujeres que estén amamantando porque estos agentes pueden llegar a inhibir la lactancia, amén de que pueden presentarse en pequeñas cantidades en la leche (generalmente, en concentraciones equivalentes a menos del 1 % a la alcanzada en la madre).

BIBLIOGRAFÍA

- Alper BS. 2000. **Choice of antihistamines for urticaria.** Arch Fam Med; 9: 748 - 51.
- Armstrong SC, Cozza KL. 2003. **Med - psych drug - drug interactions update: Antihistamines.** Psychosomatics; 44 (5): 430 - 4.
- Ebell MH. 2004. **Cochrane Briefs: Antihistamines for the common cold.** AFP; 70(3) [http://www.aafp.org/afp/20040801/contents.html]
- Eseverri JL, Marín AM. 2000. **Proyección de los nuevos antihistamínicos.** Allergologia et Immunopathologia; 28(3): 143 - 51.
- Estelle F, Simons R. 2004. **Advances in H₁ - Antihistamines.** The New England Journal of Medicine; 351(1): 2203 - 17.
- Hennessy S, Strom BL. 2000. **Nonsedating antihistamines should be preferred over sedating antihistamines in patients who drive.** Ann Intern Med; 132: 405 - 7.
- Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, Schunack W, Levi R, Haas HL. 1997. **International Union of Pharmacology. XIII. Classification of Histamine Receptors.** Pharm Rev; 49(3): 253 - 78.
- López - Martín JM, Catalán - Oliver C, López - González E, Sancho - Calabuig A. 1997. **Antihistamínicos tópicos. ¿Hasta cuándo?** Atención Primaria; 19(1): 58 - 9.
- Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S, Ferner RE. 2000. **Sedation with “non - sedating” antihistamines: Four prescription - event monitoring studies in general practice.** BMJ; 320(7243): 1184 - 6.
- Rodríguez A, González JI. 2000. **Datos sobre seguridad de los antihistamínicos obtenidos de ensayos clínicos publicados.** Allergologia et Immunopathologia; 28(5): 272 - 7.
- Rozados R. 2001. **Los neurotransmisores en general.** psicomag.com. RedNodo.com.
- Schwartz JH. 2000. **Neurotransmitters.** In Principles of Neural Science. 4th Edition. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM Editors. Mc Graw Hill, New York. Chapter 10: 280 - 97.
- Serra Grabulosa JM, Sánchez Turet M, Grau C. 2002. **Efectos secundarios del antihistamínico clorfeniramina sobre el sistema nervioso central.** Rev Neurol; 34: 1178 - 82.

Quiero que ella encuentre a alguien que pueda verla como yo lo hago ahora: A través de TUS ojos
Kim Carey (Bruce Almighty)

Amor es lo que sentimos hacia quienes nos muestran lo que hay de amable en nosotros
Gerry Spence

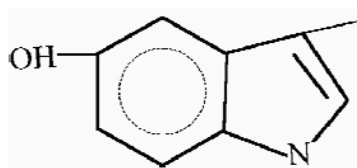
El buen humor gana batallas que la fuerza y la razón perderían
Juan Carlos Abellá

Ama a quien puedas, ama todo lo que puedas, ama intensamente, ama mucho; amar es la única decisión respecto a la cual nunca se puede recurrir demasiado
Linda Parkinson - Carlisle

Farmacología Serotoninérgica

Carminé Pascuzzo - Lima

La hidroxilación y descarboxilación secuencial del triptófano lleva a la obtención de la serotonina, que



$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ recibió su nombre por la primera acción que se le atribuyera, pues se trata de una sustancia derivada del *suero* con capacidad para aumentar el *tono* vascular. La localización básica de la serotonina es a nivel gastrointestinal (células enterocromafines

gastrointestinales), donde de hecho se encuentra la mayor cantidad de este transmisor de todo el organismo (> 90 %); debe destacarse, sin embargo, que el pequeño remanente ubicado en otras áreas es de gran importancia funcional sobre todo a nivel del Sistema Nervioso Central y de las plaquetas.

La serotonina es un mediador muy antiguo y se le encuentra en numerosos organismos, incluyendo plantas y bacterias. Es importante destacar que la serotonina es un componente importante de ciertas toxinas, apareciendo en las secreciones de animales ponzoñosos como las avispas y los escorpiones.

Las funciones de la serotonina a nivel del Sistema Nervioso Central son sumamente variadas, contribuyendo a la regulación de múltiples funciones vegetativas, autonómicas, y conductuales, que incluyen el sexo, el apetito, la ansiedad, el dolor, el sueño, la termorregulación, la agresividad y la emesis, entre otros. A nivel del músculo liso en general, las funciones de la serotonina usualmente incluyen la contracción del mismo, causando un modesto efecto constrictor en las vías aéreas, efecto procinético en el tracto gastrointestinal y vasoconstricción a nivel del músculo liso vascular; hay una excepción, sin embargo, ya que la serotonina puede mediar vasodilatación dependiente del endotelio en ciertos lechos vasculares (músculo esquelético y cardíaco). La serotonina también participa en la hemostasia, gracias a sus efectos en la agregación plaquetaria.

Es de señalar que a nivel del Sistema Nervioso Central (glándula pineal), la serotonina puede sufrir procesos secuenciales de N - acetilación y O - metilación, que llevan a la obtención de melatonina, un metabolito que, entre otras funciones, participa en la regulación de los ritmos biológicos, sobre todo con relación a los cambios relacionados con el ciclo día - noche.

RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS

Los receptores serotoninérgicos (5 - HT) incluyen al menos 15 subtipos, por lo que son la familia de receptores más numerosa que se conoce hasta la fecha.

Receptores 5 - HT1: Receptores ligados a proteína G (*inhiben* la adenilciclase), ubicados sobre todo a nivel del tallo encefálico, mediando inhibición como autorreceptores serotoninérgicos.

Receptores 5 - HT2: Receptores ligados a proteína G (ligados a fosfolipasa C → generación de diacilglicerol e inositol trifosfato), ubicados en la corteza cerebral y a nivel plaquetario.

Receptores 5 - HT3: Se trata de los únicos receptores ionotrópicos en lo que a transmisión aminérgica se refiere (canales catiónicos). Están presentes sobre todo en las terminales parasimpáticas gastrointestinales, pero también en zonas encefálicas como el área postrema.

Receptores 5 - HT4: Receptores ligados a proteína G (*activan* la adenilciclase), con localización ubicua en el organismo. Entre las localizaciones más importantes se encuentran algunas del Sistema Nervioso Central, como el hipocampo y otras de tipo gastrointestinal, como las neuronas de los plexos entéricos, el músculo liso y células secretoras.

Receptores 5 - HT6, 5 - HT7: Receptores ligados a proteína G (*activan* la adenilciclase), supuestamente involucrados en la relajación del músculo liso y de vasos sanguíneos.

FARMACOLOGÍA SEROTONINÉRGICA

La función serotoninérgica puede modificarse positiva o negativamente desde el punto de vista farmacológico, utilizando agentes con mecanismos de acción directa (agonistas y antagonistas) o indirecta (modificadores de la vía de transmisión serotoninérgica). Hasta hace poco las modificaciones indirectas eran prácticamente las únicas de utilidad clínica, pero en la actualidad se cuenta con mayores conocimientos acerca de las acciones de agonistas y antagonistas.

Mimetismo Serotoninérgico (Activación)

- Mecanismo de Acción Indirecto: Existen diversos mecanismos que pueden utilizarse para favorecer la presencia de serotonina endógena en el espacio sináptico, pero lo más importante desde el punto de vista clínico son los siguientes:
 - o *Inhibición de la recaptación de serotonina*: Al igual que sucede para la transmisión mediada por otras aminas (catecolaminas, por ejemplo), la acción serotoninérgica a nivel central culmina con la recaptación del transmisor, por lo que la inhibición de este proceso puede llevar al

aumento de serotonina en los espacios sinápticos. Los agentes que tienen este mecanismo de acción básicamente se utilizan desde el punto de vista psicofarmacológico, sobre todo para la terapia de la depresión. Existen agentes capaces de inhibir la recaptación de serotonina selectivamente (fluoxetina, paroxetina, sertralina), pero otros son no - selectivos (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, amoxapina, desipramina, nortriptilina, protriptilina). Hay un pequeño grupo de agentes con limitada capacidad de inhibir la recaptación de serotonina, pero que muestran la capacidad adicional de bloquear los receptores 5HT_{2a} (trazodona y la nefazodona). Los efectos de ciertas drogas de abuso, como la 3,4 - metilendioxitmetanfetamina (MDMA o éxtasis) pueden explicarse en parte por inhibición de la recaptación de serotonina.

- *Inhibición de la monoaminoxidasa*: Son fármacos que inhiben la desaminación oxidativa de las monoaminas, incluyendo no solamente a la serotonina sino también a otros mediadores como las catecolaminas. Su uso básico es en la terapia de la depresión, sobre todo si se inhibe la monoaminoxidasa tipo B, que es la más común en el cerebro. Como ejemplos de representantes con este mecanismo de acción pueden citarse la fenelzina y la trancilpromina.
- *Liberadores de serotonina*: La fenfluramina y la dexfenfluramina son agentes que fueron utilizados para el control de la obesidad, pero su uso se ha discontinuado por su toxicidad cardíaca. Estos fármacos inducen una liberación rápida de serotonina, que en segunda instancia llevan a la depleción del transmisor.
- *Administración de Precursores*: Aunque la administración de triptófano como tal tiene efectos clínicos marginales, el uso de 5 - hidroxitriptófano ha mostrado mayor eficacia, con usos potencialmente beneficiosos con respecto a diversas entidades, como la depresión, la cefalea crónica, la fibromialgia, el insomnio, etc. Debe señalarse que el uso de este agente no solo aumenta los niveles endógenos de serotonina, sino también los de melatonina.
- Mecanismo de Acción Directo: Dada la existencia de múltiples subtipos de serotonina, la regulación farmacológica de la actividad serotoninérgica podría mostrar una selectividad como ninguna vista con otros mediadores. De esta manera, en general se cuenta con agentes que pueden llegar a mostrar selectividad incluso por *subtipos* específicos de receptor.
 - *Agonistas 5 - HT_{1D}*: Los compuestos disponibles se conocen como triptanes y son utilizados como antimigrañosos. Sobre la farmacología de este grupo se ahonda más adelante.

- *Agonistas 5 - HT_{1A}*: La estimulación selectiva de este tipo de receptores es la base de la acción de ciertos agentes con capacidad sedante y ansiolítica, como la buspirona.
- *Agonistas 5 - HT_{1A}*: Este tipo de agente aparece básicamente como droga de abuso, gracias a sus efectos alucinógenos. El representante prototipo de estos agentes es el la dietilamida del ácido lisérgico, más conocida como LSD.
- *Agonistas 5 - HT_{4A}*: Los fármacos con este mecanismo de acción usualmente son agonistas parciales antes que antagonistas propiamente dichos y se utilizan como procinéticos. El agente prototipo es el cisapride.

Antagonismo Serotoninérgico (Inhibición)

- Mecanismo de Acción Indirecto:

- *Facilitación de la Recaptación*: Se ha indicado antes que la inhibición de la recaptación de serotonina permite la obtención de efectos antidepressivos, que supuestamente no deberían lograrse con mecanismo opuesto (*favorecer* la recaptación); no obstante eso, lo cierto es que la tianeptina, un agente que favorece la recaptación de serotonina tiene un efecto antidepressivo que es clínicamente importante.
- *Inhibición de la Triptófano Hidroxilasa*: Al inhibir la biosíntesis de triptófano, se obtienen los efectos opuestos a los obtenidos con 5 - hidroxitriptófano, incluyendo la disminución de niveles tanto de serotonina como melatonina. El agente más utilizado en este sentido es la p - clorofenilalanina.

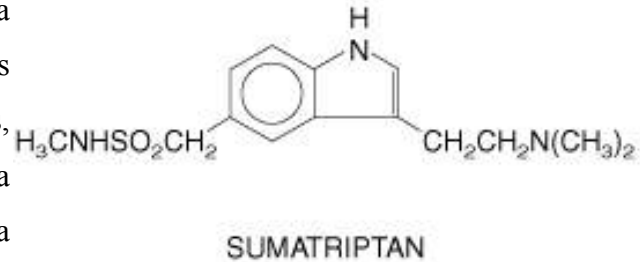
- Mecanismo de Acción Directo:

- *Antagonistas 5HT₂*: Estos receptores se encuentran sobre todo a nivel presináptico, por lo que causan retroalimentación negativa de la liberación de serotonina; de allí que la inhibición de este receptor conlleve un aumento de la serotonina en el espacio sináptico, con efectos cualitativamente similares a los obtenidos con los fármacos inhibidores de la recaptación. Entre los representantes de este grupo se encuentran la ketanserina y la nefadozona, que como ya se ha dicho también tiene una modesta capacidad inhibitoria de la recaptación de serotonina.
- *Antagonistas 5HT₂/5HT₃*: La clozapina y agentes relacionados son fármacos utilizados como antipsicóticos, pero como este mecanismo de acción no es el que se reconoce como fundamental en la terapia de esta alteración psiquiátrica, se le suele incluir en un grupo más o menos difuso conocido como el de los *Antipsicóticos Atípicos*.

- *Antagonistas 5HT₃*: Son agentes con acción primordial en el centro del vómito (“zona gatillo”), por lo que se usan como antieméticos. Entre los representantes están la metoclopramida, el ondansetron, el dolasetron y el granisetron (estos últimos muestran gran selectividad 5HT₃).

TRIPTANES

Los triptanes son derivados indólicos, con potente acción agonista serotoninérgica, utilizados para el tratamiento de las crisis agudas de migraña. Su mecanismo de acción se basa en que la estimulación de los receptores 5 - HT_{1B/1D} lleva a la reversión de la vasodilatación, que está entre los puntos cruciales del dolor migrañoso (*ver apéndice*); además, reducen la inflamación neurogénica y la nocicepción a nivel central. El efecto sobre la dilatación sería relativamente directo, mientras que el relacionado con la inflamación dependería de la disminución de neuropéptidos proinflamatorios, mediada por autoreceptores presinápticos.



Las características farmacodinámicas de los triptanes en relación con su acción en los receptores 5 - HT_{1B/1D} son similares, pero tienen diferencias farmacocinéticas.

El primero de los triptanes fue el sumatriptán, que al igual que sus análogos posteriores (almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán), tiene acción agonista sobre receptores 5 - HT_{1B}, 5 - HT_{1D} y 5 - HT_{1F}, con efectos limitados en otros subtipos. El sumatriptán se considera ahora como un “representante de primera generación”, para diferenciarlo de los otros agentes disponibles, que tienen una farmacocinética más favorable: El sumatriptán tiene una vida media corta y baja biodisponibilidad oral (incluso se usa por inyección subcutánea o spray nasal); además, su paso por la barrera hematoencefálica intacta puede ser errático.

Los triptanes son bien tolerados, no asociándose usualmente sino a reacciones adversas relativamente menores, como mareos y prurito o problemas relacionados con la vía de administración, (irritación en el sitio de inyección o mal sabor luego de administración nasal en spray). Cuando se administran por vía oral, pueden asociarse a parestesia, fatiga, rubor, náuseas y sudoración profusa.

Generalmente los triptanes sufren metabolismo de fase I, mediado por monoamina oxidasas y/o por diversas enzimas tipo citocromo P₄₅₀; sin embargo, cada representante que implica un perfil único de interacciones, pues cada uno presenta un perfil único de metabolismo:

Agente	Metabolismo (<i>se muestra primero el modo primario para cada agente</i>)
Almotriptán	Monoaminoxidasa A, Citocromo P ₄₅₀ (3A4 2D6)
Eletriptán	Citocromo P ₄₅₀ (3A4)
Frovatriptán	Citocromo P ₄₅₀ (1A2)
Naratriptán	Citocromo P ₄₅₀ , Monoaminoxidasa A
Rizatriptán	Monoaminoxidasa A
Sumatriptán	Monoaminoxidasa A
Zolmitriptán	Citocromo P ₄₅₀ (1A2), Monoaminoxidasa A

Pese a lo dicho, debe destacarse que, dados sus efectos vasculares, se ha reportado asociación de los triptanes con casos de trastornos cardíacos de cierta importancia, incluyendo casos moderados y severos de espasmo coronario e isquemia miocárdica transitoria. También en razón de sus efectos vasculares, los triptanes se contraindican en pacientes con historia de enfermedad isquémica y/o vasospástica, así como en los pacientes con hipertensión arterial no controlada. Dada la eliminación de diversos triptanes, no conviene su uso en aquellos pacientes que consumen inhibidores de la monoaminoxidasa.

FARMACOTERAPIA DE LA MIGRAÑA

Las posibles medidas para el manejo de la migraña pueden clasificarse con base en dos características:

- Relación temporal con la crisis aguda: Agentes paliativos para la crisis aguda y agentes profilácticos para prevenir las crisis
- Tipo de medida: Según sean farmacológicas o no farmacológicas.

Medidas No - Farmacológicas: Este tipo de medidas puede ser de particular utilidad para la prevención de las crisis migrañosas, pero las mismas son poco eficaces para el manejo de la crisis (a pesar de esto, se cuenta con algunas medidas posibles, pero su eficacia es en todo caso, anecdótica. Entre las medidas profilácticas no - farmacológicas se encuentran las siguientes:

- Reducción de la exposición a situaciones de estrés.
- Regularidad en los hábitos de sueño, alimentación y ejercicio.
- Práctica de técnicas de relajación.
- Evitación de desencadenantes conocidos o potenciales. Entre los desencadenantes frecuentes se encuentran el trauma, el consumo de cafeína y la ingestión de ciertos alimentos (por ejemplo el

chocolate, el queso y el vino rojo. Puede haber desencadenantes muy variados de paciente a paciente, pero la historia natural de la enfermedad usualmente concede la oportunidad de determinar cuáles son en cada caso individual.

- Despistaje de psicopatología subyacente, como la depresión o la ansiedad.

Medidas Farmacológicas: Aunque su eficacia puede variar considerablemente en cada caso, existen fármacos útiles tanto para el tratamiento agudo de las crisis como para la prevención de las mismas. En el caso del tratamiento agudo, la intervención precoz puede detener la crisis migrañosa cuando esta es aún incipiente e incluso en el período prodrómico que se presentan en algunos pacientes.

a) Tratamiento de la crisis aguda: Existen diversos grupos farmacológicos con utilidad para el tratamiento paliativo de la migraña, gracias a su acción en al menos uno de los componentes de la patogenia de la enfermedad (componentes vascular e inflamatorio). Debe destacarse que el uso indiscriminado de la mayor parte de estos agentes puede llevar a cefalea de rebote.

- *Agonistas Serotoninérgicos (Triptanes):* De elección en el manejo de crisis moderadas - severas.
- *Antiinflamatorios no esteroideos (AiNEs):* Pueden ser de elección con crisis leves o moderadas, pero sus efectos son limitados en los casos severos (acetaminofén, ibuprofeno).
- *Alcaloides del Ergot:* Estos agentes son en general agonistas parciales o antagonistas francos de receptores adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos. Considerando este aspecto, se supone que la acción antimigrañosa fundamental dependería de la acción en receptores 5-HT_{1B/1D}, pero también pueden contribuir también a la respuesta ciertos efectos no serotoninérgicos de los alcaloides del ergot, como por ejemplo el antagonismo parcial en receptores alfa 1 adrenérgicos.
- *Opioides:* Se usan raramente, pero pueden llegar a indicarse en algunos casos de crisis severas con poca o ninguna respuesta a otros agentes.

b) Profilaxis de la crisis: En general, suelen ser agentes con mecanismos de acción opuestos a los de los agentes de uso agudo, pues la mayor parte de ellos implica la inducción crónica de cambios por retroalimentación, que modificarían la densidad de los receptores que median la crisis migrañosa. (esto hace que la crisis no ocurra o que sea menos severa). El tratamiento profiláctico debe comenzarse siempre con bajas dosis del fármaco elegido, con titulación paulatina según la respuesta observada.

- *Beta - Bloqueantes*: Se busca el bloqueo crónico de los receptores beta, con la finalidad de aumentar la población β_2 y mantener un tono dilatador más alto. Este efecto final parece paradójico, pues el dolor justamente aparece a consecuencia de la relajación vascular; sin embargo, el aumento del tono dilatador basal implica que la vasoconstricción propia de la primera fase de la crisis migrañosa no ocurriría, por lo que tampoco se daría la vasodilatación secundaria posterior.
- *Antagonistas Serotoninérgicos*: Como la ciproheptadina, que quizás por retroalimentación negativa podrían llevar a cambios crónicos semejantes a los agudos inducidos por agentes como los triptanes.
- *Antidepresivos tricíclicos*: Ciertos agentes, como la amitriptilina, presentan capacidad de unión a los receptores de serotonina (5 - HT₂) y de allí su utilidad clínica.
- *Antieméticos*: Al igual que sucede con otros agentes similares, el uso de la metoclopramida tiene su fundamento en su capacidad de bloquear los receptores 5 - HT₃.
- *Calcioantagonistas*: Aunque se han realizado diversos ensayos clínicos con agentes dihidropiridínicos o no - dihidropiridínicos, el efecto de este tipo de fármacos es casi deleznable en comparación con el de otros fármacos.

APÉNDICE: MIGRAÑA

Epidemiología

La migraña es una patología frecuente, que afecta alrededor de uno de cada dos hombres, con una frecuencia duplicada o triplicada en el sexo femenino. La frecuencia del diagnóstico de migraña ha ido aumentando de manera paulatina, posiblemente por mayor conocimiento acerca de la enfermedad.

Clínica

La migraña es un desorden primario caracterizado por cefaleas pulsátiles recurrentes y que puede afectar profundamente la calidad de vida del paciente. Aparte de la cefalea, que suele ser unilateral, pueden presentarse también otras manifestaciones, como fotofobia, fotofobia y náuseas. En un porcentaje significativo de pacientes, la cefalea puede ser precedida por manifestaciones neurológicas focales transitorias, conocidas como *auras*. Los casos de migraña con presencia de auras suelen denominarse “migraña clásica”, mientras que los casos con ausencia de las mismas serían parte del cuadro de la “migraña común”. Aparte de estos “tipos”, puede haber varios cuadros “intermedios”,

cuyos límites diagnósticos pueden ser imprecisos; así, puede haber casos de migraña con aura prolongada, migraña con aura de inicio aguda y hasta casos de migraña sin cefalea propiamente dicha.

Aparte de las manifestaciones aurales (prodrómicas), los pacientes con crisis migrañosas pueden presentar manifestaciones post - drómicas, como cansancio y falta de atención.

La frecuencia de las crisis es muy variable en, con un rango que va desde 1 - 2 crisis anuales a 1 - 4 crisis por mes. Las crisis llegan a durar horas o días, pudiendo ser seguidos por largos períodos sin cefalea.

Fisiopatología

En la migraña clásica, se supone que hay un período inicial de constricción vascular que causa las manifestaciones aurales, seguida de vasodilatación importante que generaría la cefalea. No obstante, estos cambios vasculares simples no pueden explicar por sí solos otros aspectos de la migraña, como el edema local o la sensibilidad focal que se produce en estos pacientes.

Al menos en algunos casos, la presencia de anomalías anatómicas vasculares pueden ser factores primarios o coadyuvantes de la patología, pero también pueden presentarse anomalías *de la regulación de la función vascular*, que implicarían a la transmisión serotoninérgica.

En una hipótesis adicional, se propone que el sistema trigémino - vascular podría ser el causante de la liberación de neuropéptidos vasoactivos que causarían y/o facilitarían la respuesta nociceptiva (sustancia P, neurocininas, etc.). La respuesta trigeminal implicaría la generación reimpulsos nociceptivos hacia neuronas centrales que a su vez enviarían señales álgidas a centros superiores (estos se sensibilizarían cada vez más mientras progresa la crisis).

Tipos de Migraña

La International Headache Society (IHS, Sociedad Internacional de la Cefalea) divide las migrañas y trastornos relacionados en dos grandes grupos:

- a) Cefaleas Primarias: Se trata de desórdenes en los que no se logra identificar un factor patológico. Entre otras, se incluyen en este grupo entidades como la migraña propiamente dicha, la cefalea tensional y las cefaleas por rebote farmacológico.
- b) Cefaleas Secundarias: Son aquellas que aparecen como manifestaciones de enfermedades orgánicas subyacentes, como la meningitis o los tumores cerebrales.

Para cada uno de los síndromes clínicos implicados en las categorías citadas, existe cierto número de requerimientos específicos, sin los cuales no se acepta el diagnóstico de certeza de cualquiera de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

- Adeva Bartolomé MT, Hermoso Farcía JI. 2005. **Factores precipitantes de la crisis de migraña.** SEMERGEN; 31(8): 347 - 50.
- Anónimo. 2005. **Migraine Viewpoints.** American Family Physician; 72(7): 1170 - 1
- Armstrong SC, Cozza KL. 2002. **Triptans.** Psychosomatics; 43(6): 502 - 4.
- Belsey JD. 2004. **Cost effectiveness of oral triptan therapy: a trans - national comparison based on a meta - analysis of randomised controlled trials.** Curr Med Res Opin; 20(5): 659 - 69.
- Bigal ME, Bordini CA, Antoniazzi AL, Speciali JG. 2003. **The Triptan Formulations. A critical evaluation.** Arq Neuropsiquiatr; 61(2 - A): 313 - 20
- Birdsall TC. 1998. **5 - Hydroxytryptophan: A Clinically - Effective Serotonin Precursor.** Altern Med Rev; 3(4): 271 - 80.
- De Ponti F. 2004. **Pharmacology of serotonin: What a clinician should know.** Gut; 53: 1520 - 35
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. 2001. **Oral triptans (Serotonin 5 - HT_(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: A meta - analysis of 53 trials.** The Lancet; 358(9294): 1668 - 75.
- Gallagher RM, Cutrer FM. 2002. **Migraine: Diagnosis, Management, and New Treatment Options.** Am J Manag Care; 8: S58 - 73.
- Kramer TAM. 2001. **Medscape Psychopharmacology Today: Mechanisms of Action.** Medscape Mental Health 6(1) (<http://www.medscape.com/Medscape/psychiatry/journal/public/archive/2001/toc - 0601.html>).
- Molero - Chamizo A. 2005. **3,4 - metilendioximetanfetamina (‘éxtasis’): Efectos emocionales y cognitivos a largo plazo y depleción serotoninérgica.** Rev Neurol; 41 (2): 108 - 14.
- Piñeyro G, Blier P. 1999. **Autoregulation of Serotonin Neurons: Role in Antidepressant Drug Action.** Pharm Rev; 51(3): 533 - 91.
- Rozados R. 2001. **Los neurotransmisores en general.** psicomag.com. RedNodo.com.
- Sanders - Bush E, Mayer SE. 2005. **5 - Hydroxytryptamine (Serotonin): Receptor Agonists and Antagonists.** In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Buxton ILO, Blumenthal D, Eds. Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition. Editorial McGraw - Hill. New York. (<http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=937067>).
- Schwartz JH. 2000. **Neurotransmitters.** In Principles of Neural Science. 4th Edition. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM Editors. Mc Graw Hill, New York. Chapter 10: 280 - 97.
- Silberstein SD. 2001. **Migraine: Preventative Treatment.** Curr Med Res Opin 17(1s): s87 - 93.
- Wenzel RG, Sarvis CA, Krause ML. 2003. **Over - the - Counter - Drugs for Acute Migraine Attacks: Literature Review and Recommendations.** Pharmacotherapy; 23(4): 494 - 505.

Para decirlo de manera sencilla, sabemos que estas drogas [*los psicofármacos*] funcionan, pero no tenemos idea de cómo lo hacen

Thomas A. M. Kramer

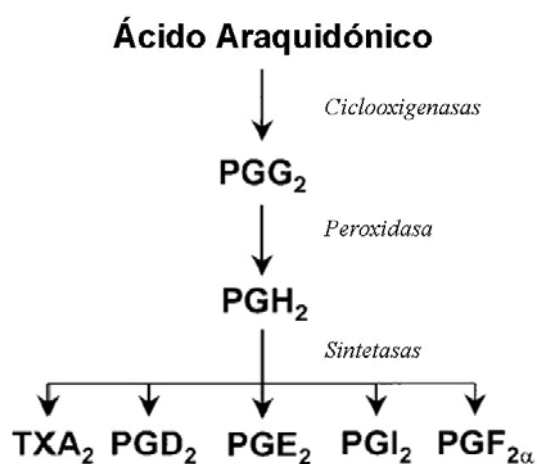
Vive tu vida y olvida tu edad

Norman Vincent Peale

Farmacología de las Prostaglandinas

Carmine Pascuzzo - Lima

Las prostaglandinas constituyen una familia de autacoides cuya síntesis es iniciada por acción de la enzima ciclooxigenasa, que transforma al ácido araquidónico, de 20 átomos de carbono, en PGH_2 , un endoperóxido



inestable que puede transformarse en tres metabolitos *primarios*: Las prostaglandinas PGE_2 , PGD_2 y $\text{PGF}_{2\alpha}$. Aparte de las prostaglandinas, la vía sintética de la ciclooxigenasa puede dar origen también a dos tipos adicionales de prostanoides bioactivos a partir del PGH_2 : Los tromboxanos (TXA_2) y las prostaciclina (PGI_2 , en realidad se trata de prostaglandinas modificadas). Estos cinco productos metabólicos fundamentales se corresponden a su vez con la existencia de cinco clases de receptores de membrana ligados a

proteína G, respectivamente denominados EP, DP, FP, TP e IP; además, hay receptores adicionales para la señalización por estas moléculas, como por ejemplo los receptores nucleares de proliferación peroxisomal (receptores de PGI_2). Los receptores FP, IP y TP parecen ser especies únicas, mientras que los receptores DP y EP (para PGD_2 y PGE_2) presentan varios subtipos (al menos dos y cuatro, respectivamente).

El ácido araquidónico puede metabolizarse también por la *lipooxigenasa*, originando otros mediadores que incluyen a los *leucotrienos* y a los *oxoeicosanoides*. Los productos de ambas vías se conocen de manera conjunta como *eicosanoides*.

La modificación farmacológica de la señalización por leucotrienos tiene importancia sobre todo en el tratamiento del asma, por lo que se tratará sobre la misma en conjunto con otros fármacos utilizados para tratar esa enfermedad. Del mismo modo, la farmacología de las prostaciclina y los tromboxanos está orientada básicamente a la modificación de la agregación plaquetaria, que se estudiará aparte. Por esto, a continuación solo se estudian aspectos generales de la farmacología de las prostaglandinas.

FISIOLOGÍA DE LAS PROSTAGLANDINAS

Antes de pasar a la farmacología propiamente dicha, conviene realizar un repaso acerca del rol funcional que tienen estos ubicuos mediadores en distintos procesos y sistemas biológicos (de hecho, las prostaglandinas son producidas por prácticamente todos los tejidos biológicos).

Inflamación - Dolor - Fiebre

Se ha demostrado sin lugar a dudas que las prostaglandinas (y las prostaciclina) son mediadores fundamentales de estos procesos, aunque los representantes específicos varían con la patogenia en particular y en las distintas localizaciones del organismo. En algunos casos, sobre todo con relación al dolor, las prostaglandinas pudieran potenciar la respuesta causada por otros mediadores, como las cininas o la histamina. El mecanismo básico de la producción de la fiebre implica la liberación de mediadores inflamatorios de las células endoteliales de los vasos hipotalámicos; tales mediadores incluyen a las prostaglandinas, generadas no solo por la ciclooxigenasa 2, que es lo más usual en este tipo de reacciones, sino también por una isoforma especial, que es la ciclooxigenasa 3.

Como es lógico de esperar por su rol en la respuesta inflamatoria, las prostaglandinas participan como mediadores y/o reguladores en otras funciones relacionadas con el sistema inmune. En este sentido, es de interés señalar el papel que la PGE₂ tendría en los pacientes con cáncer, como probable mediador de la inmunodepresión que suele acompañar a este tipo de patología.

Función Gastrointestinal

Se ha demostrado la presencia de prostaglandinas en todo el tracto gastrointestinal, en el cual la PGE₂ mediaría contracción, que no es, sin embargo, la principal función de las prostaglandinas a este nivel. En realidad, las prostaglandinas son *citoprotectoras* a nivel gastrointestinal, fundamentalmente en relación con la mucosa gástrica. Esta función depende de varios mecanismos, incluyendo:

- a) Disminución de la secreción gástrica, mediada por PGE₂ (receptor EP₃) y PGI₂.
- b) Efecto vasodilatador en la mucosa gástrica (mediado por PGE₂ o PGI₂).
- c) Efecto estimulador de la secreción mucosa, con aumento de su viscosidad (mediado por PGE₂).

Aunque se considera que el efecto protector de la mucosa gástrica depende fundamentalmente de la función de la ciclooxigenasa 2, hay evidencias que implican cierta participación de la ciclooxigenasa 1. Si bien el efecto protector es más destacado en la mucosa gástrica, las prostaglandinas también parecen mediar protección mucosa en otras zonas del tracto gastrointestinal, sobre todo a nivel del colon.

Función Cardiovascular

Las células vasculares pueden secretar y/o responder a diversos prostanoideos. Desde el punto de vista endotelial, es la PGI₂ el más importante, ya que las células del endotelio son particularmente ricas en prostaciclina sintetasa. La prostaciclina actuaría básicamente a nivel del músculo liso (inhibición de la contracción) y de las plaquetas (inhibición de la agregación). Otras prostaglandinas, como la PGE₂, pueden favorecer también el tono vasodilatador vascular, además de tener un papel potencial en otros procesos, como la angiogénesis. Desde el punto de vista de las células sanguíneas, podría decirse que la producción más importante se deriva de las plaquetas, bajo la forma de tromboxanos, que son poderosos agentes vasoconstrictores y agergantes plaquetarios (puede considerarse que prostaciclina y tromboxanos son antagonistas funcionales a nivel de la hemostasia).

Aunque se trata de una función importante solo durante cierto período de la vida, es muy importante el destacar que los prostanoideos se requieren tanto para el mantenimiento de la permeabilidad del ducto arterioso durante la vida fetal como para su cierre después del nacimiento.

Función Reproductiva

En 1930 dos ginecólogos de norteamericanos, Kurzrok y Lieb, descubrieron que la contractilidad uterina variaba, por exposición al semen humano; algunos años después, Goldblat (Inglaterra) y Wuler (Suecia) reportaron un hallazgo parecido, en el sentido de que el extracto prostático inducía cambios en la actividad contráctil del músculo liso. Finalmente, este material fue identificado por Euler como un derivado lipídico, al cual llamó “prostaglandina”, debido a su origen. Puede verse que las primeras funciones asociadas con las prostaglandinas fueron de hecho en la esfera reproductiva. En el caso del fluido seminal, se han detectado concentraciones importantes de PGE₂, PGE₁, PGE₃ y PGF₂, que potencialmente ayudarían a relajar el músculo del cuerpo uterino, en concordancia con los hallazgos iniciales de Kurzrok y Lieb; adicionalmente, estas prostaglandinas podrían favorecer la concepción por su efecto contráctil en estructuras uterinas específicas, como el cuello y las trompas de Falopio. La participación de la PGE₁ podría ser crucial además para la función eréctil.

Distintas prostaglandinas se han implicado en el proceso reproductivo desde el punto de vista femenino. Por ejemplo, la PGE₂ participa en la maduración cervical durante el trabajo de parto, mientras que la PGF₂ está involucrada en procesos como la ovulación, la luteólisis y, aparentemente, en el desencadenamiento del trabajo de parto.

Como se indicó, las prostaglandinas participan en el mantenimiento de la permeabilidad del ducto arterioso, pero además son vitales en el proceso global de adaptación cardiovascular neonatal.

Función Renal

La corteza renal produce normalmente PGE₂ y PGI₂, aparte de pequeñas cantidades de TXA₂, mientras que la médula renal produce sobre todo PGE₂ (20 veces la cantidad que produce la corteza). Tanto la PGE₂ como la PGI₂ tienen efectos vasodiladores renales, con reducción del flujo renal. Además, las prostaglandinas son natriuréticas, inhibiendo la reabsorción de sodio.

Función Pulmonar

Las acciones de las prostaglandinas en los bronquios y en los vasos pulmonares son muy importantes. En general, la vía traqueobronquial presenta contracción ante PGF₂, TXA₂, y PGD₂, con ligera dilatación ante PGE₂ y PGI₂. Los vasos sanguíneos pulmonares se contraen por PGF₂ y TXA₂, aunque puede haber dilatación moderada a PGE₂ e importante a prostaciclina.

Función Neurológica

La relación de las prostaglandinas con los procesos dolorosos y con la termorregulación de la fiebre tienen aspectos periféricos y centrales, pero estos mediadores parecen participar también en otras funciones muy importantes del SNC.

En primera instancia, las prostaglandinas están en las zonas de control autonómico y de procesamiento sensorial, por lo que podrían relacionarse con la integración de tales funciones. Igualmente, las prostaglandinas participan en la regulación del ciclo sueño - vigilia, de una manera que parece relacionarse con la termorregulación.

FARMACOLOGÍA DE LAS PROSTAGLANDINAS

Como ocurre con otros sistemas de señalización, la función de los prostanoideos en general, y de las prostaglandinas en particular, puede ser regulada mediante mecanismos de acción directa (uso de agonistas y antagonistas) o mecanismos de acción indirecta (modificación de la vía de señalización, con alteración de los niveles de mediadores endógenos).

Hasta la fecha, ha habido diversos problemas relacionados con el uso de agentes directos, siendo los dos más importantes el hecho de que los prostanoideos y sus análogos tienden a mostrar una vida media sumamente breve y, por otra parte, el hecho de que buena parte de los agentes obtenidos muestran notable "promiscuidad" por sus receptores, en otras palabras, no resultan ser lo suficientemente selectivos para su uso farmacológico (en la mayor parte del organismo, la "selectividad" de los agentes endógenos no está dada tanto por la capacidad particular de reconocer un tipo especial de receptores,

sino por el tipo de receptor que se encuentre presente en las *inmediaciones* del sitio de liberación de tales agentes).

La farmacología indirecta está dada básicamente por el uso de agentes capaces de inhibir las enzimas ciclooxigenasas y por tanto capaces de inhibir la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Este tipo de drogas, que se estudiará aparte en el capítulo siguiente, se conoce como Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) y también como drogas tipo aspirina, pues esta es el prototipo del grupo.

También existen agentes indirectos diferentes de los AINEs, como la Lipocortina, que son capaces de inhibir la fosfolipasa 2, que es la enzima responsable en primera instancia de la disponibilidad de araquidonato para las vías sintéticas de la ciclooxigenasa y de la lipooxigenasa; de esta manera, fármacos como estos no solo inhiben la síntesis de *todos* los eicosanoides. También puede aumentarse la presencia de lipocortina en el organismo por administración de glucocorticoides, pues inducen la síntesis de la misma.

Aparte de los esteroides, muchas hormonas, como la hormona tiroidea, son capaces de modular la expresión génica de las enzimas relacionadas con la síntesis de prostanoides (aunque, por supuesto, la acción clínica primaria que suele buscarse con la terapia hormonal no suele ser esa).

USOS CLÍNICOS DE LAS PROSTAGLANDINAS Y SUS ANÁLOGOS

Aunque todavía su importancia clínica es modesta, pueden usarse este tipo de agentes en diversas condiciones clínicas, relacionadas con las funciones ya descritas (estas indicaciones se corresponden con usos básicos en ciertos órganos y sistemas, que se retomarán en cada apartado específico).

- Farmacología Gastrointestinal: El misoprostol es un derivado metilado de la PGE₁, que reúne acción inhibitoria de la secreción con acción protectora de la mucosa gástrica. Es de elección en las úlceras inducidas por AINEs, producidas justamente por alteración del mecanismo de las prostaglandinas. El misoprostol suele usarse como abortivo ilícito en los países en los que el aborto está prohibido.
- Farmacología Uterina: Se cuenta con diversos fármacos útiles para la inducción del aborto terapéutico en el segundo trimestre o antes (de elección, porque el útero es refractario a la oxitocina en este período; usualmente se usan en combinación con otros agentes, como la mifepristona, que es un anti - progestágeno); también pueden usarse para controlar la hemorragia postparto (la contracción uterina es capaz de colapsar pequeños vasos sangrantes, como arteriolas, vénulas y capilares). La PGE₂ en el contexto obstétrico se conoce como dinoprostona y tiene un

efecto dependiente del momento fisiológico → relajante en útero no grávido y contracturante ya pasado el segundo trimestre del embarazo; en general, cuando se acerca el momento del parto favorece la maduración cervical (*borramiento del cuello uterino*). La PGF_{2α} tiene efecto contracturante del músculo liso uterino (la 15 - metil PGF_{2α} o *carboprost* es un derivado con mayor vida media).

- Farmacología Vascular:

- El Alprostadil (Prostavasin) es un fármaco cuyo uso se ha aprobado para pacientes con enfermedad oclusiva severa de arterias periféricas, pudiendo administrarse por vía intravenosa o intraarterial. Existe una presentación intracavernosa (MUSE: **M**edicated **U**rethral **S**ystem for **E**rection) que puede ser utilizada para el tratamiento de la impotencia masculina, pero desde el advenimiento del sildenafil y otros fármacos similares, esta administración se ha hecho muy rara, aunque todavía persiste el uso intrauretral, a veces en combinación con sildenafil o prazosín.
- Aunque en teoría la regulación de la agregación plaquetaria resultaría posible con prostaglandinas o sus análogos, farmacológicamente este fin es muy difícil, por lo que es ampliamente preferido el uso de AiNEs. No obstante, debe destacarse la existencia del sulotrobán, molécula no prostanoide que se une al receptor de tromboxanos como *antagonista* (→ *inhibe* la agregación).
- *Conducto Arterioso*: Hasta ahora el cierre farmacológico del conducto arterioso se ha llevado básicamente con el uso de un AiNEs, que es la indometacina; sin embargo, se ha propuesto que dadas las relaciones de las prostaglandinas en el cierre fisiológico del ducto, los antagonistas selectivos del receptor EP₄ podrían ser un tratamiento más efectivo y menos tóxico. De una manera análoga, cuando se requiera la permeabilidad persistente del conducto arterioso podrían utilizarse agonistas selectivos del receptor EP₄.

BIBLIOGRAFÍA

- Andersson KE. 2001. **Pharmacology of Penile Erection**. Pharm Rev; 53(3): 417 - 50.
- Breyer RM. 2001. **Prostaglandin EP1 Receptor Subtype Selectivity Takes Shape**. Mol Pharm; 59(6): 1357 - 9.
- Gené J, Prieto A, Catalán A. 1997. **Protección gástrica en el tratamiento con AINE**. Aten Primaria; 19: 207 - 11.
- Maggi M, Filippi S, Ledda F, Magini A, Forti G. 2000. **Erectile dysfunction: from biochemical pharmacology to advances in medical therapy**. European Journal of Endocrinology; 143: 143 - 54

- Rozados R. 2001. **Los neurotransmisores en general.** psicomag.com. RedNodo.com.
- Salonia A, Rigatti O, Montorsi F. 2003. **Sildenafil in Erectile Dysfunction: A Critical Review.** Curr Med Res Opin; 19(4): 241 - 62.
- Smith GCS. 1998. **The Pharmacology of the Ductus Arteriosus.** Pharm Rev; 50(1): 35 - 38.
- Valsecia ME, Malgor LA. 1999. **Farmacología de los Eicosanoides: Prostaglandinas y Productos Relacionados.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 93 - 111. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Zipser RD, Laffi G. 1985. **Prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes in clinical medicine.** West J Med; 143: 485 - 97.

La persistencia es hermana gemela de la excelencia. Una es cuestión de calidad, la otra es cuestión de tiempo

Marabel Morgan

Analgésicos - Antiinflamatorios - Antipiréticos

Carminé Pascuzzo - Lima

Las drogas Antiinflamatorias No Esteroides (AINEs) en general son un grupo de agentes de estructura química diferente que tienen como mecanismo de acción fundamental la disminución de la síntesis de prostaglandinas, mediada por su inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Al compartir su mecanismo básico de acción, la mayor parte de estas drogas comparten también gran parte de sus acciones farmacológicas y de sus efectos indeseables.

La aspirina es el prototipo del grupo y es la droga con la cual los distintos agentes son comparados, por lo que también se les conoce como drogas “tipo aspirina”; otra denominación común para este grupo de agentes es el de drogas “anti - ciclooxigenasa” pues inhiben esta enzima, responsable de la síntesis de prostaglandinas, las cuales son mediadoras de la producción de fiebre, dolor e inflamación; no obstante, algunos de estos agentes pueden tener también otras acciones que pueden contribuir a sus efectos farmacológicos, incluyendo, entre otras, la posibilidad de afectar también la vía biosintética de la lipo - oxigenasa.

Debe destacarse que algunos de los representantes de este grupo farmacológico tan amplio prácticamente carecen de acción antiinflamatoria, por lo que los mismos deberían denominarse más correctamente como drogas analgésicas - antipiréticas. En el contexto de la terapia del dolor se les suele conocer como analgésicos no - narcóticos o no - opioides.

Estas drogas constituyen los agentes farmacológicos más vendidos en todo el mundo y son muy usados incluso por automedicación; de esta manera, forman parte de los medicamentos “over - the - counter”, ya que se considera prácticamente imposible estimar con alguna exactitud el grado de su uso (solamente en los Estados Unidos se producen unos 60 millones de prescripciones cada año, lo cual por supuesto, excluye las cifras de uso por automedicación).

Aunque los AINEs difieren químicamente y farmacocinéticamente de forma notable, es aventurado afirmar que esas diferencias tengan consecuencias clínicas de importancia y a pesar de ello y de que ya

esta familia de drogas está compuesta por innumerables agentes, cada año se integran más al mercado farmacológico.

Tomando lo anterior en consideración, se exponen en primera instancia los aspectos generales de este grupo de fármacos, con un resumen final de las características particulares de agentes seleccionados.

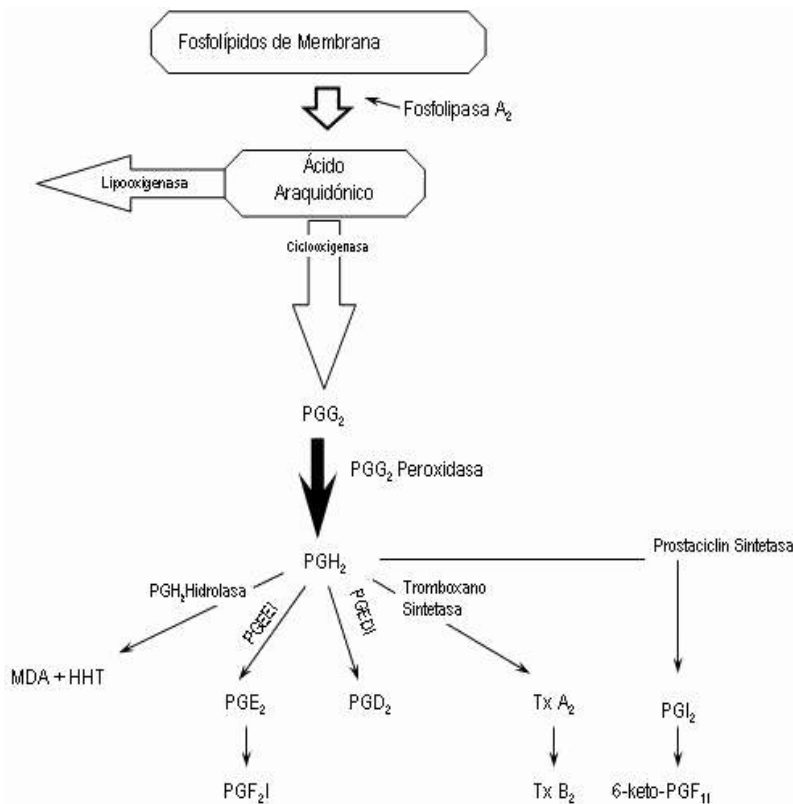
GRUPOS FARMACOLÓGICOS

Toda vez que sus acciones son muy similares, estos fármacos generalmente se suelen clasificar con base en su estructura química, aunque debe reconocerse que dicha clasificación tiene poca importancia clínica.

- Derivados Salicilados, como la Aspirina
- Derivados p - aminofenólicos, como el Acetaminofén
 - *Estrictamente hablando, fármacos como el acetaminofén no pueden ser considerados como “drogas antiinflamatorias”.*
- Derivados acéticos
 - Indólicos (Indometacina)
 - Heteroarílicos (Diclofenac)
- Derivados propiónicos, como el Ibuprofeno
- Derivados antranílicos, como Ácido Mefenámico
- Derivados enólicos
 - Oxicams (piroxicam)
 - Pirazolónicos (Fenilbutazona, Dipirona)
- Alcanonas, como la Nabumetona
- Otros
 - Inhibidores Selectivos de la COX - 2 (“Coxibs”):
 - “Primera Generación”: Celecoxib, rofecoxib
 - “Segunda Generación”: Parecoxib, valdecoxib, lumaricoxib, etoricoxib.
 - Apazona
 - Nimesulide

MECANISMOS DE ACCIÓN

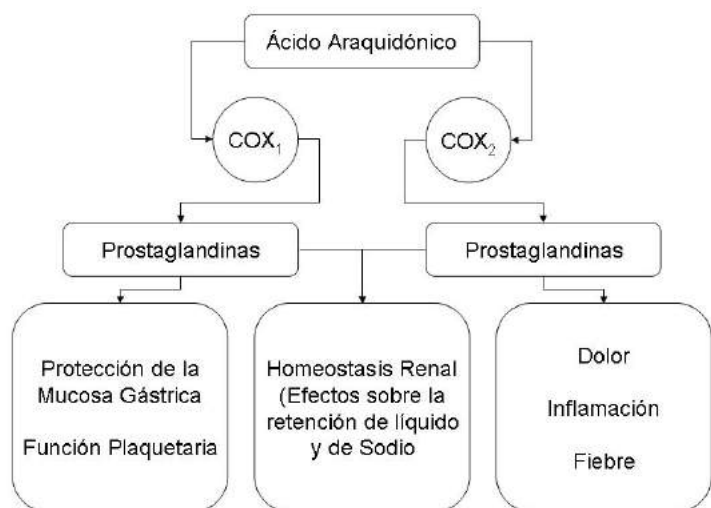
Como ya se ha indicado anteriormente, el mecanismo básico de acción de estos fármacos es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por medio de la inhibición de la ciclooxigenasa, aunque algunos poseen otras acciones, como la inhibición de la función leucocitaria (adhesión, proliferación, etc.), la inhibición de la formación de radicales libres, supuestos efectos “centrales” y muchas más.



Existen dos tipos fundamentales de Ciclooxigenasa (más una tercera en localizaciones limitadas):

- Existen dos tipos fundamentales de Ciclooxigenasa (más una tercera en localizaciones limitadas):

 - **COX₁**, que es la forma constitutiva de la enzima. Esta enzima es fundamental para la producción de prostaglandinas (con funciones homeostáticas) y tromboxano A₂ (TXA₂). Se acepta que la mayor parte de los efectos colaterales ocurren por inhibición de esta isoenzima.
 - **COX₂**, que es la forma inducible de la enzima ciclooxigenasa. La inhibición de esta isoforma sería la responsable del efecto antiinflamatorio de estos fármacos. Esta enzima es casi indetectable en condiciones normales, aumentando sus niveles dramáticamente en condiciones de inflamación.
 - **COX₃**, que sería una forma de distribución central, posiblemente relacionada con la acción analgésica de los AINEs.



El conocimiento de que existen estas dos isoenzimas con responsabilidades diferenciales en cuanto a efectos terapéuticos y adversos ha hecho que se planteara el beneficio teórico de la administración de fármacos que inhibieran de manera selectiva a la COX₂, lo que de una manera teórica al menos llevaría a la obtención de los efectos terapéuticos con un mínimo de toxicidad (especialmente desde el punto de vista gastrointestinal).

Las drogas “clásicas”, como la aspirina, el diclofenac y el ibuprofeno son inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, habiendo incluso algunas (como el piroxicam y la indometacina) que pueden inclusive poseer una mayor afinidad por la COX₁.

El nimesulide y el meloxicam son fármacos con una moderada selectividad sobre la COX₂, mientras que el acetaminofén muestra selectividad por la COX₃; algunos fármacos relativamente nuevos (“Coxibs”), presentan una selectividad muy importante por la COX₂.

De una manera muy general, el segundo gráfico mostrado indica las funciones principales que se le atribuyen a las isoformas COX₁ y COX₂.

ASPECTOS GENERALES DE FARMACOCINÉTICA

De una manera general, estos agentes suelen ser bien absorbidos tras su administración por vía oral. Poseen un bajo volumen de distribución (< 0,2 l/Kg), aunque pueden penetrar al líquido sinovial (algunos incluso presentan tendencia a acumularse en el mismo, la cual constituye una propiedad deseable en ciertas circunstancias clínicas).

En general, se trata de ácidos débiles y suelen presentar una alta unión a proteínas plasmáticas (> 90%), sobre todo con la albúmina, por lo que eventualmente pueden llegar a desplazar a otros fármacos también unidos. La eliminación de los AiNEs se produce generalmente por medio del metabolismo hepático y excreción renal de los correspondientes metabolitos inactivos (algunos representantes son en realidad prodrogas, como el sulindac y la nabumetona y otros tienen metabolitos activos, como es el caso de la aspirina).

Aunque la mayoría de los AiNEs se usa preferiblemente por vía oral, existen algunas preparaciones y/o formas alternativas de administración, incluyendo algunas de tipo parenteral y tópico.

Las preparaciones tópicas se presentan como geles, sprays o parches, lográndose concentraciones musculares semejantes a las conseguidas con la administración sistémica, mientras que las concentraciones plasmáticas generalmente no sobrepasan el 10 %.

USOS CLÍNICOS GENERALES

Los AINEs son agentes que en muchas patologías se utilizan crónicamente y, frecuentemente, por toda la vida del paciente. Algunos de sus usos clínicos son mencionados a continuación:

- Tratamiento de enfermedades en las que la inflamación es el factor principal: Artritis, LES, Gota, espondilitis anquilosante, etc.
- Analgesia
- Tratamiento de la Fiebre
- Profilaxis del IM
- Cierre del Ducto arterioso permeable
- Terapia antitumoral, para la cual se han demostrado múltiples mecanismos que dependen de algunos efectos de la COX y de las Prostaglandinas, como por ejemplo la inhibición de la apoptosis, el aumento de la angiogenesis y de la capacidad de invasión, la modulación de la inflamación y de la inmunosupresión, y la conversión de procarcinógenos en carcinógenos propiamente dichos

EFFECTOS ADVERSOS

Pese a su seguridad relativa, los AINEs pueden afectar diferentes órganos y sistemas.

- Daño de la mucosa gastrointestinal: La reacción adversa más frecuente. Por cada 10.000 prescripciones, hay unos 2 casos de toxicidad gastrointestinal importante, implicando una afectación relevante dado el volumen de uso. Para tratar las artropatías la dosis de AINEs es muy alta, por lo que este tipo de reacción ocurre en más de la mitad de los pacientes (toxicidad importante en 2 % de los casos). El daño depende básicamente de la inhibición de las prostaglandinas de la mucosa gástrica, disminuyendo la protección de la misma. Los AINEs producen toxicidad gastrointestinal tanto por acción directa sobre la mucosa como por su efecto sistémico (con reducción del flujo gástrico, por ejemplo), por lo que las formas parenterales no están libres de estos efectos. En muchos casos, puede ser necesaria la administración conjunta de gastroprotectores con los AINEs, aunque con ciertos agentes, como los Coxibs (ver luego), la protección se considera “inherente”, aunque probablemente no sea completa.
- Bloqueo de la agregación plaquetaria: Aparición o exacerbación de trastornos de tipo hemorrágico.

- En el embarazo:
 - Inhibición de la motilidad uterina (embarazo prolongado).
 - Cierre prematuro del ducto arterioso.
- Trastornos de la función renal: Los efectos más comunes suelen ser moderados y reversibles, pero las complicaciones relativamente raras de nefritis intersticial y necrosis papilar suelen ser irreversibles.
- Otras (raras): Hepatitis, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad en el SNC.
- Interacciones:
 - Anticoagulantes: efecto aumentado, posibles hemorragias.
 - Antihipertensivos: IECA/Beta - bloqueantes → Menor efecto renal por inhibición de PGs.
 - Litio, Metotrexato: Intoxicación por excreción reducida.

CARACTERÍSTICAS PARTICULARES DE GRUPOS Y/O AGENTES

Aspirina (Ácido Acetilsalicílico)

Farmacocinética:

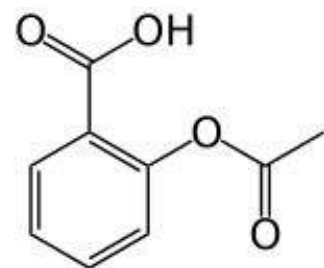
Tiene una absorción rápida e inalterada, desde el estómago y el intestino superior. Su metabolismo es hepático, resultando los metabolitos acetato y salicilato (activo). Su vida media es de unos 15 minutos y su excreción es renal, bien sea inalterada o en forma de conjugados glucurónicos.

Mecanismo de acción: Inhibición covalente, no - selectiva de la COX; Interferencia con sistema de kaliceína; Alteración de la síntesis de Radicales libres

Efectos farmacológicos: Antitinflamatorio, Antiagregante, Analgésico, Antipirético

Efectos adversos:

- Trastornos Gastrointestinales
- En el SNC:
 - “*Salicilismo*”. Síndrome caracterizado por cefalea, visión borrosa, vértigo, trastornos auditivos (tinnitus); alcalosis respiratoria/acidosis metabólica.



- Otros:
 - Hepatotoxicidad
 - Trastornos de la Filtración glomerular
 - Trastornos de la Función cardíaca
 - Hipersensibilidad
 - Síndrome de Reye: Raro; puede ocurrir en niños que toman aspirina. Consiste en un fallo hepático agudo con encefalopatía, que puede incluso llegar a la muerte (aproximadamente, 40% de los niños afectados puede fallecer). Características principales: Vómitos, cefaleas intensas, conducta aberrante, cansancio, desorientación, etc.

Indicaciones de la Aspirina

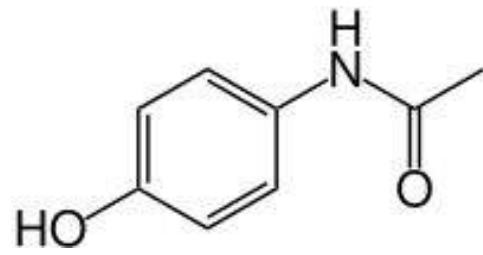
- Antiinflamatorio: Artritis Reumatoidea, Fiebre reumática, entre otras (dosis altas: 2 - 4 g/día).
- Analgésico: Dolor leve - moderado, de origen diverso, más no de tipo cólico o visceral intenso, como el del IM (dosis medias: 0,5 - 1,5 g/día)
- Antipirético: Si *no hay* contraindicaciones (dosis medias: 0,5 - 1,5 g/d).
- Antiagregante: Profilaxis de la isquemia miocárdica (dosis bajas: 80 - 100 mg/d). La aspirina es útil para la prevención secundaria del infarto y hay evidencias de que también podría serlo para la prevención primaria.
- Otros: Reducción de la incidencia y progreso de cáncer de colon

Dados los aspectos endémicos que caracterizan al dengue en Venezuela, la aspirina debe considerarse **contraindicada** para su uso como antipirético en presencia de cuadros catarrales inespecíficos, debido a la posibilidad de que tales entidades puedan representar la forma clásica del dengue, que supera la frecuencia de la forma hemorrágica en una razón de 8: 1; estas formas clásicas podrían “convertirse” en formas hemorrágicas en caso de tratamiento con aspirina u otro agente con capacidad antiagregante importante.

Acetaminofén (“Paracetamol”)

Farmacocinética: Absorción rápida, cercana al 100 %. Se metaboliza por conjugación a sulfato y glucuronato. Su vida media es de unas 2 horas y se excreta por la orina en forma inalterada o como conjugados glucurónicos. Dado su carácter no ácido, el acetaminofén puede atravesar con facilidad la barrera hemato - encefálica, lo cual puede ser importante para sus efectos farmacológicos.

Mecanismo de acción: Tiene una capacidad muy limitada de inhibición de la ciclooxigenasa periférica, aunque se reporta que la misma puede aumentar dependiendo del tono oxidativo de los tejidos. Además, el acetaminofén aparentemente es capaz de afectar selectivamente a la ciclooxigenasa del área preóptica del hipotálamo, que sería diferente a la COX₁ y COX₂ (isoenzima COX₃). Este último mecanismo sería entonces el responsable de su notable acción antipirética. Además, podría interferir con la síntesis de óxido nítrico mediada por sustancia P y/o con la transducción de la señal por NMDA.

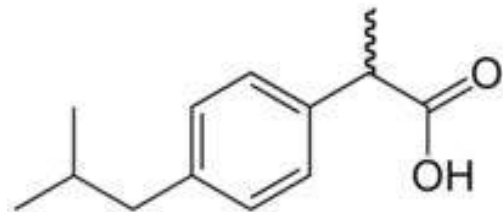


Efectos Farmacológicos: Analgésico y Antipirético. Por lo explicado para la aspirina, el acetaminofeno puede considerarse como de elección en Venezuela para lograr estos fines, junto al Ibuprofeno.

Efectos Adversos: El efecto adverso más importante del acetaminofeno es la hepatotoxicidad, pero la misma es muy rara con el uso de dosis habituales (exceptuando quizás en niños pequeños y en alcohólicos crónicos); en realidad, su presentación requiere usualmente de una sobredosisificación extrema o de la presencia de daño hepático previo en el paciente.

Ibuprofeno

Farmacocinética: Tiene una absorción rápida, casi completa, con una elevada UPP (99 %). Se metaboliza por hidroxilación o carboxilación, con una vida media de 2 horas. Se excreta por vía renal (metabolitos o sus conjugados).



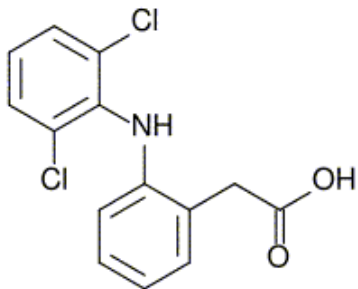
Mecanismo de acción: Aparte de la inhibición de la COX, el ibuprofeno no parece presentar otros mecanismos de importancia. Sin embargo, ciertos agentes relacionados, como el ketoprofeno, pueden tener otras acciones como inhibición de la lipooxigenasa y ciertos efectos a nivel central.

Efectos Farmacológicos: Antiinflamatorio, Analgésico, Antipirético. Como ya se indicó anteriormente, puede considerarse como de elección en Venezuela en sus usos analgésico y antipirético.

Efectos adversos: Intolerancia gástrica (menor frecuencia que otros AiNEs); Trombocitopenia, rash, cefalea, visión borrosa, retención de líquido (edema).

Diclofenac

Farmacocinética: Su absorción es rápida, pero presenta un importante efecto de primera pasada. Tiene una vida media de 1 - 2 horas. Tiene una distribución que puede ser interesante en la terapia de ciertas patologías, ya que *se acumula en el líquido sinovial*. Su metabolismo hepático (hidroxilación + conjugación), con excreción renal y biliar (2: 1).



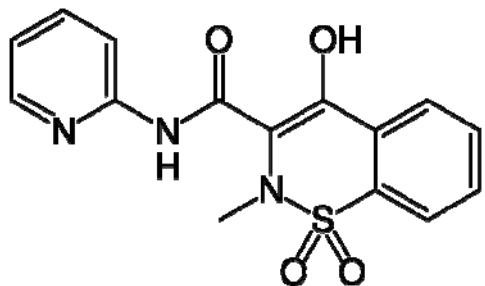
Mecanismo de acción: Inhibidor **muy** potente de la COX.

Efectos Farmacológicos: Antiinflamatorio, Analgésico, Antipirético

Efectos adversos: Intolerancia gástrica importante, con *mayor frecuencia* que otros AiNEs; Alteración de las Transaminasas, alteraciones del SNC, rash, edema.

Piroxicam

Farmacocinética: Su absorción es rápida, pero posee un ciclo enterohepático de cierta relevancia. Su vida media es larga, pues oscila entre 42 y 76 horas. Excreción de metabolitos conjugados con glucuronato (pequeña fracción inalterada). *Este fármaco se acumula en el líquido sinovial*.



Mecanismo de acción: Es un inhibidor **muy** potente de la COX. Algunas drogas relacionadas, como el meloxicam son moderadamente selectivos para la COX₂.

Efectos Farmacológicos: Antiinflamatorio, Analgésico, Antipirético

Efectos adversos: Intolerancia gástrica importante, con *mayor frecuencia* que otros AiNEs; Alteración de la excreción renal del litio (toxicidad por litio)

Dipirona (Aminopirina)

Farmacocinética: Buena absorción oral. Su biotransformación genera metabolitos activos (con vida media de 2 - 4 horas). La excreción es renal de los metabolitos o sus conjugados.

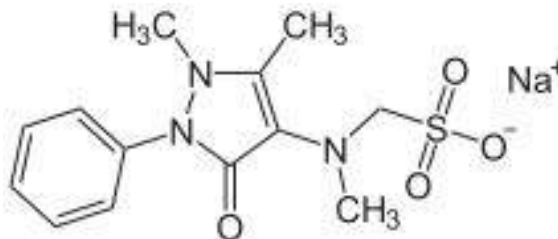
Mecanismo de acción: Aparte de la inhibición de la COX, parece tener un ligero efecto relajante de la musculatura lisa, cuyo mecanismo no se conoce aún.

Efectos Farmacológicos: Antiinflamatorio leve; Analgésico, Antipirético (bastante eficaz y rápido). Se ha reportado cierto efecto antiagregante.

Efectos adversos:

o La reacción adversa más importante de la Dipirona es la agranulocitosis, que está mediada por anticuerpos específicos y cuyo tiempo medio de aparición es de alrededor de dos días (se han reportado frecuencias variables entre 1: 3.000 y 1: 100.000). Hay diversos estudios que ponen en duda esta reacción adversa, pero esto podría ser debido al hecho de que la agranulocitosis, en poblaciones expuestas o no, es relativamente rara y, por ende, la fracción etiológica de la dipirona es de alrededor de un 3 % en los países en los que es legal su uso.

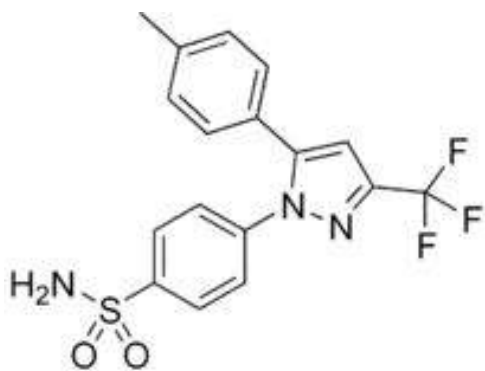
o Reacciones cutáneas, decaimiento, hipotensión, depresión del SNC.



En general, este fármaco no se considera de primera elección en ningún caso, pues hay agentes de eficacia similar que no causan agranulocitosis; de hecho, su uso *como alternativa* ya casi ha desaparecido, habiendo sido proscrito ya de múltiples países. **NO DEBE USARSE** (*¿Entendido?*).

Inhibidores Selectivos de la Cox₂

Como se indicó, aparte de los agentes moderadamente selectivos pre - existentes (nimesulide, meloxicam), hay nuevos fármacos que inhiben selectivamente la COX₂, constituyendo el grupo de los Coxibs, hipotéticamente menos tóxicos, cuyos primeros representantes fueron el celecoxib (en la figura)



y el rofecoxib.

Los datos de los mayores ensayos clínicos realizados hasta ahora (CLASS, VIGOR y TARGET) indican que si bien estos fármacos estarían realmente asociados a una menor frecuencia de trastornos gastrointestinales (0,40 - 0,50 % contra 0,60 - 0,92 %), esto sería a expensas de una mayor frecuencia de otros efectos de mayor gravedad, en particular los relacionados con

accidentes cerebrovasculares (5,80 - 8,40 % contra 4,80 - 6,50 %) y diversos riesgos de tipo cardiovascular (angina, infarto, eventos tromboembólicos diversos); en los estudios realizados contra placebo, se ha observado que el riesgo de estas complicaciones en los pacientes tratados con fármacos activos tiende a duplicarse o triplicarse. Esto implicaría que la utilización de estos fármacos en la

actualidad debe estar limitada en todo caso a indicaciones sumamente específicas y no como alternativas habituales a los AiNEs “clásicos”.

Esta controversia relacionada con el riesgo cardiovascular y de accidentes cerebrovasculares sigue aumentando, al punto que el rofecoxib ha sido retirado del mercado por la compañía que lo producía, pero deben destacarse dos aspectos fundamentales: En primera instancia, este riesgo aumentado se ha observado con el uso crónico de estos agentes (básicamente como antiinflamatorios), por lo que tal problema podría no ser tan importante para una indicación relativamente breve como sería la analgesia perioperatoria, para la cual podrían incluso ser de elección, ya que la falta de acción antiagregante de estos agentes resultaría ventajosa; incluso, podrían usarse en casos de inflamación de corta duración. En segundo lugar, hay evidencias de que el riesgo, aunque no inexistente, podría ser menor para la llamada segunda generación de inhibidores de la COX - 2, a la cual pertenecen agentes como el valdecoxib, el parecoxib, el etoricoxib y el lumaricoxib.

De cualquier manera, la discusión sobre el uso y seguridad de estos agentes es hasta cierto punto fútil en el contexto nacional, puesto que los mismos han sido objeto de medidas legales tomadas por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Venezuela, mismas que también afectan al nimesulide.

Otros Agentes no Esteroideos de Utilidad para la Terapia de la Inflamación

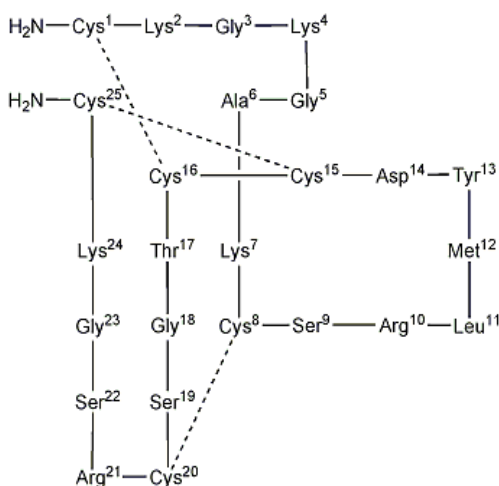
Aunque todavía existen muy pocos datos acerca de su posible uso en seres humanos, se dispone de un nuevo grupo de AiNES: Los NO - NSAIDs (“NO - AiNEs”), llamados así por poseer una estructura química que les permite ser donadores de Óxido Nítrico, mediador que podría contrarrestar, al menos parcialmente, la toxicidad gastrointestinal.

Aparte de los antiinflamatorios esteroides y los AiNEs, hay otros fármacos considerados como modificadores del curso de las enfermedades reumáticas (DMARDs, por sus siglas en inglés). Entre estos agentes se encuentran las sales de oro (aurotiomalato, auranofina), ciertos antimaláricos (cloroquina), el metotrexato, la ciclosporina, la leflunomida, la penicilamina, la sulfasalazina, el probenecid y el alopurinol.

Cabe destacar la relativamente reciente incursión de los “agentes biológicos”, como los inhibidores de la acción del Factor de Necrosis Tumoral: Etanercept (receptor de FNT unido a un fragmento FC de inmunoglobulina), infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico), adalimumab (anticuerpo monoclonal humano); el anakinra, que es un antagonista del receptor de IL - 1; el abatacept, que es un modulador de la co - estimulación de las células B y T; el rituximab (anticuerpo monoclonal contra el antígeno

CD20 de los linfocitos B circulantes). La utilidad de estos fármacos, que en general tienen una vida media de varios días, se ha comprobado en diversas enfermedades inflamatorias, muy particularmente para tratar la artritis reumatoidea, solos o en combinación con metotrexato. Aunque se ha demostrado que estos fármacos pueden mejorar la calidad de vida e incluso la supervivencia de los pacientes con enfermedades inflamatorias, se trata de agentes sumamente costosos, por lo que el tratamiento anual con los mismos puede costar de 10.000 a 18.000 dólares; por otra parte, puesto que modifican la función inmune, se suelen asociar a un riesgo incrementado de diversas infecciones, incluyendo la tuberculosis.

Otros Agentes no Esteroides de Utilidad para la Terapia del Dolor: Ziconotide



La prevalencia del dolor crónico intenso se sitúa alrededor del 5 - 10% de la población y el abordaje es en muchas ocasiones realmente complejo e intervencionista, incluyendo medidas como la administración de opioides vía intratecal en infusión continua.

La FDA ha aprobado recientemente (a finales del año 2004) el uso de un nuevo fármaco para el manejo del dolor crónico severo en pacientes que requieren tratamiento intra - tecal y son tolerantes o refractarios a la terapia convencional. Este fármaco es el ziconotide (previamente, SNX - 111), cuyo nombre comercial es Prialt ®. Es el primer fármaco de este tipo aprobado para uso clínico y representa la primera novedad en cuanto al mecanismo de acción para el tratamiento del dolor en muchos años.

El ziconotide es un péptido de 25 aminoácidos (no es un opioide, no es un AiNEs propiamente dicho, y tampoco es un Anestésico de ningún tipo) usado en el tratamiento del dolor crónico. Es un equivalente sintético del veneno (ω - conotoxina) del *Conus magus* (una especie de caracol marino) y su mecanismo de acción esta dado por el bloqueo altamente selectivo de los canales del calcio dependientes de voltaje tipo N en los nervios nociceptivos primarios de la médula espinal (estos canales se expresan en el cerebro, pero se concentran de manera especial en el asta dorsal medular), lo cual reduce la percepción del dolor al deprimir su transmisión espinal; así, este medicamento es parte de una nueva clase de drogas conocidas como bloqueadores del canal de calcio tipo N.

En cuanto a su farmacocinética, es de mencionar que se excreta menos de un 1 % inalterado por la orina, lo que implica un metabolismo importante, lo cual es lógico, puesto que se trata de un péptido.

Su vida media después de administración intratecal es de unas cuatro horas y media, aunque puede variar entre tres y seis horas y media (depuración de 0,3 - 0,4 ml/min)).

Aparentemente, no genera adicción y puede ser un analgésico 1000 veces superior a la morfina, generando efectos más dirigidos hacia el dolor que hacia el estado de ánimo que esta última; igualmente, no produce la alodinia y la hiperalgesia inducida por morfina que se observa a veces en el tratamiento del dolor neuropático. No se obtienen buenos resultados con las vías oral (por su naturaleza peptídica) ni intravenosa, por lo que, lamentablemente, su uso es exclusivamente por vía intratecal, por lo que la administración, aparte de ser costosa, es muy invasiva, implicando riesgos adicionales.

La terapia con ziconotide se considera indicada solamente para el tratamiento del dolor crónico severo en aquellos pacientes para quienes se autoriza la terapia intratecal y que resultan ser intolerantes o refractarios a otros tratamientos, tales como las terapias analgésicas sistémicas y la terapia intratecal con morfina (con la cual pudiera administrarse en combinación); puesto que el ziconotide se ha asociado a importantes reacciones adversas (ver luego), se suele considerar como una última alternativa para el mencionado fin. No obstante, ciertos estudios apuntan a que, en ciertas situaciones y al menos por vía intratecal, este agente podría considerarse como de primera elección.

Las reacciones adversas serían debidas a la alteración de la función de los canales del calcio tipo N en localizaciones diferentes a la anteriormente citada para su efecto terapéutico. Los más comunes son vértigos, náuseas, confusión, y cefalea. Otros pueden incluir la debilidad y astenia, hipertonia, ataxia, visión anormal, anorexia, somnolencia, insensibilidad en los pies y trastornos de la memoria; también se ha reportado un aumento de la fosfoquinasa de creatinina.

Entre las reacciones adversas más severas (pero menos frecuentes) se encuentran las alucinaciones, la ideación y/o intento suicida, síntomas maníacos y psicóticos, trastornos del habla y la aparición o empeoramiento de la depresión y meningitis. Tomando en consideración lo anterior, se contraindica en enfermos con antecedentes de psicosis, esquizofrenia, depresión clínica, y desorden bipolar.

BIBLIOGRAFÍA

- Adis International Limited. 1997. **NSAID Topical Formulations: A Way of Reducing Toxicity in the Elderly?** *Drugs & Ther Perspect*; 9(3): 11 - 13.
- Aguillón JC, Cruzat A, Contreras - Levicoy J, Dotte A, Pesce B, Aravena O, Salazar L, Catalán D, Abello P, Aguirre A, Llanos C, Cuchacovich M. 2005. **Terapias emergentes en artritis reumatoide.** *Rev Méd Chile*; 133: 969 - 976.
- Albornoz JC. 1997. **Efectos Secundarios de los AINES. Revisión.** *Revista de la Sociedad Médico Quirúrgica del Hospital de Emergencia Pérez de León*; 28(1): 48 - 54.

- Andersohn F, Konzen C, Garbe E. 2007. **Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs.** *Ann Intern Med*; 146(9): 657 - 65.
- Añez G, Balza R, Valero N, Larreal Y. 2003. **Impacto económico del dengue y del dengue hemorrágico en el Estado de Zulia, Venezuela, 1997 - 2003.** *Rev Panam Salud Pública*; 19(5): 314 - 20.
- Arab G, Avilé J, Rivera M, Martínez J, Parte - Pérez MA, Sánchez N, Contreras F, Collazo M. 2003. **Efectos Cardiovasculares de los Inhibidores de la COX - 2: ¿Un mito o una realidad?** *AVFT*; 22(1) [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642003000100006&lng=es&nrm=iso].
- Aranow C, Weinstein A. 1998. **Nonsteroidal Anti - Inflammatory Drugs (NSAIDs).** [<http://www.hamline.edu/lupus/articles>].
- Benseñor IM. 2005. **Dipyron and blood dyscrasia revisited: “non - evidence based medicine”.** *Sao Paulo Med J*; 123(3): 99 - 100.
- Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. 2007. **Agentes Analgésicos - Antipiréticos; Farmacoterapia de la Gota.** En: Brunton LL; Lazo JS, Parker KL, ed. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 11^{ma} Edición. McGraw - Hill. México. pp: 671 - 716.
- Cairns JA. 2007. **The coxibs and traditional nonsteroidal anti - inflammatory drugs: A current perspective on cardiovascular risks.** *Can J Cardiol*; 23(2): 125 - 31.
- Cruz Arnés, M; Vila Álvarez, J; Saá Requejo, CM; Moreno Hernández, A; Fernández Amézaga, J. 2001. **Efectividad terapéutica de los AiNEs tópicos.** *Medicina General*; 35: 536 - 8.
- Fan PT, Leong KH. 2007. **The Use of Biological Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis.** *Ann Acad Med Singapore*; 36: 128 - 34
- Figuroa M, Guercio M, Paiva A, Lares M, Hong A. 2006. **Efecto de la dipirona sobre la agregación plaquetaria.** *AVFT*; 25(1): 39 - 44.
- García López F. 2005. **Enseñanzas de los inhibidores de COX - 2 en el proceso de evaluación de medicamentos.** *Oncología*; 28 (5): 215 - 217.
- Goodin S, Shiff SJ. 2004. **NSAIDs for the Chemoprevention of Oral Cancer: Promise or Pessimism?** *Clin Cancer Res* 10: 1561 - 4.
- Hamerschlak N, Cavalcanti AB. 2005. **Neutropenia, agranulocytosis and dipyron.** *Sao Paulo Med J*; 123(5): 247 - 9.
- Hirota K, Lambert DG. 2000. **Effects of intravenous and local anesthetic agents on ω - conotoxin MVIIA binding to rat cerebrocortex.** *Can J Anesth*; 47(5): 467 - 70.
- Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. 2005. **Population - based drug - induced agranulocytosis.** *Arch Intern Med*; 165(8): 869 - 74.
- Landaeta L. 2005. **Ratificada Suspensión de Medicamentos con Fenilpropalamina y Ciclooxygenasa 2.** [<http://www.mpps.gob.ve/ms/modules.php?name=News&file=article&sid=861>].
- McClellan K, Scott LJ. 2003. **Tramadol/Paracetamol.** *Drugs* 63(11): 1079 - 87.
- McRae F, MacKenzie L, McColl K, Williams D. 2004. **Strategies against NSAID - Induced Gastrointestinal Side Effects: Part 1.** *Pharm J*; 272: 187 - 9.
- Moore RA, Derry S, Phillips CJ, McQuay HJ. 2006. **Nonsteroidal anti - inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase - 2 selective inhibitors (coxibs) and gastrointestinal harm: review of clinical trials and clinical practice.** *BMC Musculoskeletal Disorders*, 7: 79.
- Palencia I. 2005. **Disminuyeron en 25% Casos de Dengue en Lara.** [<http://www.mpps.gob.ve/ms/modules.php?name=News&file=article&sid=651>]

- Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM. 1999. **Combination Therapy with Multiple Disease - Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis: A Preventive Strategy.** *Ann Intern Med*; 131: 768 - 74.
- Reilly J, Raje RR. 1998. **Nonsteroidal Anti - inflammatory Drugs: An Essential Class of Drugs Revisited.** [<http://www.nyschp.org>].
- Sawynok J. 2003. **Topical and Peripherally Acting Analgesics.** *Pharmacol Rev*; 55(1): 1 - 20.
- Scheiman JM. 2002. **Gastrointestinal Outcomes: Evidence for Risk Reduction in Patients Using Coxibs.** *Am J Manag Care*; 8: S518 - S28
- Shi W, Wang YM, Yan M, Li D, Chen BY, Cheng NN. 2004. **Risk Factors for Adverse Drug Reactions from Non - Steroidal Anti - Inflammatory Drugs in Shangai Patients with Arthropathy.** *Acta Pharmacolo Sin*; 25(3): 357 - 65.
- Simmons DL, Botting RM, Hla T. 2004. **Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition.** *Pharmacol Rev* 56: 387 - 437.
- Stichtenoth DO, Frölich JC. 2003. **The Second Generation of Cox - 2 Inhibitors. What Advantages do the Newest Offer?** *Drugs*; 63 (1): 33 - 45.
- Strand V, Singh JA. 2007. **Improved Health - related Quality of Life With Effective Disease - modifying Antirheumatic Drugs: Evidence From Randomized Controlled Trials.** *Am J Manag Care*; 13: S237 - S251
- Taylor PC. 2003. **Anti - TNF α Therapy for Rheumatoid Arthritis: an Update.** *Internal Medicine*; 42: 15 - 20.
- Therapeutics Initiative. The University of British Columbia. 2001 - 2002. **COX - 2 inhibitors update: Do journal publications tell the full story?** *Therapeutics Letters*; Nov/Dec/Jan: 43.
- Thompson JC, Dunbar E, Laye RR. 2006. **Treatment Challenges and Complications with Ziconotide Monotherapy in Established Pump Patients.** *Pain Physician*; 9: 147 - 52.
- Valía - Vera JC, Villanueva VL, Asensio - Samper JM, López - Alarcón MD, de Andrés JA. 2007. **Ziconotide: Una alternativa innovadora en el dolor crónico neuropático intenso.** *Rev Neurol*; 45(11): 665 - 9.
- Valsecia ME y Malgor LA. 1999. **Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no Esteroides (AiNEs): Drogas tipo aspirina.** En: Malgor LA, Valsecia ME; *Farmacología Médica*, p. 112 - 32. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, van't Veer MB, Herings RM, Wilson JH, Stricker BH. 1999. **A population - based case - cohort study of drug - associated agranulocytosis.** *Arch Intern Med*; 159(4): 369 - 74.
- Vidal MA, Torres LM. 2006. Ziconotide. *Rev Soc Esp Dolor* 13; 4: 263 - 4
- Vitale V, Battelli D, Gasperoni E, Monachese N. 2008. **Intrathecal therapy with ziconotide: Clinical experience and considerations on its use.** *Minerva Anestesiol*; 74(12): 727 - 33.
- Wagner W, Khanna P, Furst D. 2004. **Antiinflamatorios no esteroideos; antirreumáticos modificadores de enfermedad; analgésicos no opioides y medicamentos utilizados para el tratamiento de la gota.** En: Katzung BG, ed. *Farmacología Básica y Clínica*. 9^{na} edición. Manual Moderno. México. pp: 575 - 604
- Wallace MS, Rauck R, Fisher R, Charapata SG, Ellis D, Dissanayake S and the Ziconotide 98 - 022 Study Group. 2008. **Intrathecal Ziconotide for Severe Chronic Pain: Safety and Tolerability Results of an Open - Label, Long - Term Trial.** *Anesth Analg*; 106: 628 - 37
-

Manov I, Motanis H, Frumin I, C Iancu T. 2006. **Hepatotoxicity of anti - inflammatory and analgesic drugs: Ultrastructural aspects.** Acta Pharmacologica Sinica; 27 (3): 259 - 72.

Weberschock TB, Müller SM, Boehncke S, Boehncke WH. 2007. **Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non - steroidal anti - inflammatory drugs (NSAIDs): A systematic structured review of the literature.** Arch Dermatol Res; 299: 169 - 75.

Zipser RD, Laffi G. 1985. **Prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes in clinical medicine.** West J Med; 143: 485 - 97.

- ¿Cómo se siente, amigo? [*después de haber pasado “unas fiebres”*]

- Sabrosito, como si me hubieran pegado con todos los palos del monte

Florentino (En “Cantaclaro”, de Rómulo Gallegos)

Con respecto a los analgésicos, se tiene el mismo problema. No dudo que la aspirina sea un analgésico eficaz [*pero*] yo he conducido estudios en los que no ha sido posible distinguirla del placebo

Louis Lasagna

Suyo era un problema que no es inusual para las personas con talento para hacer que las cosas parezcan fáciles: Los demás comienzan a asumir que las cosas son fáciles para ellos y dejan de apreciar el sacrificio y esfuerzo involucrados

Kitty Fergusson (Stephen Hawking: Quest for a theory of everything)

Volumen 4. Quimioterapia

Introducción a la Quimioterapia

Carmine Pascuzzo - Lima

Por siglos, no se conoció la etiología de las enfermedades infecciosas y naturalmente el manejo de las mismas tenía poco fundamento, exceptuando algunos casos en los que la evidencia empírica señalaba la utilidad de ciertos fármacos, como era el caso del uso de la quinina o las artemisininas en la terapia de la malaria (como prueba de la poca base científica de estos tratamientos, baste decir que se consideraba a la quinina como un *febrífugo*, con supuesta actividad antipirética aún en entidades diferentes de la malaria).

En la actualidad se dispone de un número considerable de fármacos para el tratamiento de las infecciones, conocidos genéricamente como *antimicrobianos*; dependiendo de su origen, puede clasificarse a los mismos como *antibióticos* (productos naturales generados por varias especies de microorganismos, sobre todo hongos y actinomicetales) o *quimioterápicos* (productos sintéticos o derivados semi - sintéticos de productos naturales).

Pese a estas definiciones, con mucha frecuencia se designan los químicos con actividad contra microorganismos como antibióticos, antimicrobianos o quimioterápicos de manera indistinta; además, el término antibiótico suele usarse comúnmente como sinónimo de antibacteriano (*ver luego*), mientras que el de quimioterápico suele asociarse con mucha frecuencia a las drogas usadas para el tratamiento del cáncer.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTIMICROBIANOS

Las acciones farmacológicas de los antimicrobianos debieran dirigirse contra los microorganismos causantes de enfermedad, pero también pueden afectar al huésped, usualmente generando reacciones adversas. Esto se debe fundamentalmente a la similitud de algunos componentes de las células microbianas y de las células de los mamíferos (ver apéndice 1), pero algunos de los efectos sobre el

huésped pueden depender de mecanismos no relacionados con la acción antimicrobiana (reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo).

Acciones sobre el Microorganismo:

Los antimicrobianos pueden ejercer dos tipos básicos de acción sobre los microorganismos:

- Actividad inhibitoria del desarrollo o multiplicación de los microorganismos, la cual podría llegar a revertirse ante el cese del tratamiento antimicrobiano. Esta acción recibe denominaciones diferentes según los microbios que estén implicados en cada tipo de infección (acción *bacteriostática*, por ejemplo). Naturalmente, en este caso, se espera que el sistema inmune del individuo sea capaz de eliminar los microorganismos remanentes.
- Destrucción completa del microorganismo implicado, en un efecto terapéutico que se considera como *irreversible*, y en teoría manera independiente del estado inmunológico del individuo (acción bactericida, fungicida, viricida, etc.).

Existen drogas de acción sobre bacterias que de acuerdo a su concentración en el sitio de acción o dependiendo del lugar donde actúen pueden ser bactericidas o bacteriostáticas.

La descripción del número y le tipo de agentes contra los que puede actuar un antimicrobiano determinado comprenden lo que se denomina su *espectro*, que puede ser amplio, limitado o intermedio. Hay diversos microorganismos que colonizan los tejidos humanos en una relación simbiótica, que pueden ser afectados por los antimicrobianos; por esta razón, el uso de agentes de espectro limitado suele ser más conveniente que el de agentes de amplio espectro.

USO DE LOS ANTIMICROBIANOS:

La utilidad de los antimicrobianos puede implicar su uso preventivo (*profiláctico*) o curativo, como se muestra a continuación:

Uso Profiláctico:

- **Quirúrgico:** La antibioticoterapia profiláctica perioperatoria es la que se usa de manera preventiva alrededor de la intervención quirúrgica y se extiende en general desde 1 hora antes de la operación hasta las primeras 24 horas del postoperatorio, muchas veces por medio de administración única (aunque puede abarcar lapsos más prolongados, este proceder puede llegar a atentar contra la verdadera acción profiláctica). Esta profilaxis se usa para prevenir la infección cuando en un procedimiento quirúrgico potencialmente se pueda causar contaminación por bacterias de los

tejidos que en condiciones normales se encuentran libres de ellas. Su uso es frecuente e incluso hasta obligatorio en intervenciones quirúrgicas altamente contaminadas o con alta probabilidad de contaminación, como las cirugías que interesan el tracto digestivo o las vías urinarias. En los procesos quirúrgicos “limpios” (riesgo de infección < 5 %) no suele usarse esta profilaxis, a menos que se trate de casos en los cuales las consecuencia de una posible infección puedan ser muy severas (cirugía cardiovascular y cirugía ortopédica, por ejemplo).

- Clínico:

- o Prevención Clínica Primaria: Prevención de la infección en áreas o individuos que sean reconocidamente susceptibles (ejemplo: Uso de Penicilina G para prevenir la oftalmía neonatal en neonatos).
- o La Prevención Clínica Secundaria implica el objetivo de reducir las manifestaciones clínicas de la enfermedad suministrando un antimicrobiano como preventivo, un ejemplo sería la indicación de uso de la Isoniacida por un año a un individuo PPD (+) (“positivo” a la tuberculosis).

Uso Curativo:

- Tratamiento Presuntivo de una Infección Sospechada: Dependiendo de los datos epidemiológicos y clínicos de las enfermedades infecciosas, es posible la suposición acerca del agente causal de una entidad dada, por lo que puede indicarse el tratamiento farmacológico apropiado, por lo menos hasta que los exámenes paraclínicos y/o la evolución de la enfermedad en el paciente sea tal que descarte la sospecha inicial (naturalmente, si tales exámenes confirman la causalidad sospechada, el tratamiento inicial debe continuarse y si otras causas son descubiertas, el tratamiento debe ser cambiado).
- Tratamiento de un Proceso Infeccioso Definido: Cuando se realizan los exámenes clínicos y paraclínicos necesarios, y se determina el diagnóstico de certeza de una enfermedad infecciosa, se procede a la institución del tratamiento adecuado. Aún cuando los criterios clínicos y epidemiológicos pueden arrojar un diagnóstico causal de alta probabilidad, el examen en fresco de los fluidos apropiados y la realización del cultivo y antibiograma microbiano son procedimientos que no deberían ser excluidos nunca (aunque con frecuencia lo son, usualmente en razón de aspectos de tipo económico).

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS:

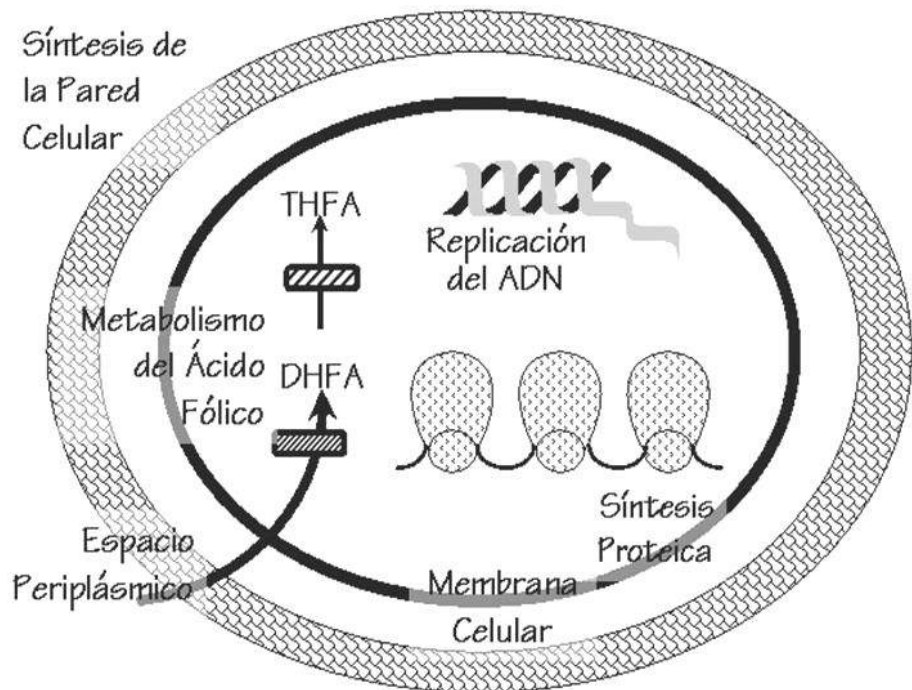
Existen múltiples formas de clasificar los antimicrobianos, pero la más común implica la clasificación de los mismos según el tipo de agente microbiano sobre el cual actúan preferentemente; así, se podría hablar de los siguientes cinco tipos fundamentales de agentes:

- Prionostáticos o agentes antiprionicos
- Antivirales
- Antibacterianos
- Antimicóticos: Acción contra hongos.
- Antiparasitarios: Acción contra protozoarios o acción contra helmintos (también se incluiría teóricamente la acción contra ectoparásitos)

Esta clasificación no es excluyente, toda vez que hay fármacos que pueden actuar contra diversos tipos de organismos (generalmente bacterias/hongos/protozoarios). En muchos casos, se “categoriza” a los fármacos antimicrobianos de una manera más específica; por ejemplo, suele hablarse de agentes antiherpéticos (acción contra herpes - virus), de tuberculostáticos (acción contra *Mycobacterium tuberculosis*) o de

antiamibianos (acción contra *Entamoeba histolytica*). El antimicrobiano ideal debería poseer las siguientes características:

- a) Sería de Espectro suficiente contra el o los microorganismos causantes de la infección
- b) No induciría resistencia
- c) Sería fácil de administrar
- d) Tendría una distribución rápida
- e) Tendría una vida media larga
- f) Tendría una toxicidad selectiva, generando pocas reacciones adversas



g) Preservaría la flora microbiana normal

h) Sería económico

La terapia farmacológica está incuestionablemente más desarrollada con respecto a las enfermedades bacterianas, puesto que son los agentes más importantes en cuanto a la patología humana, como se muestra en el apéndice 2 (al menos el 90 % de las infecciones documentadas en hospitalizadas tienen etiología bacteriana). Las infecciones virales en realidad son más frecuentes, pero suelen ser autolimitadas y más benignas que las bacterianas (ver apéndice 3; mecanismos básicos de la patogenia bacteriana). De hecho, después de las enfermedades cardiovasculares, las infecciones ocupan el segundo lugar de muertes a nivel mundial (25 %).

Aunque es válida hasta cierto punto para hongos y protozoarios, la clasificación según el blanco celular que se ofrece a continuación está más orientada a la terapia antibacteriana.

Antimicrobianos que Actúan en la Pared Celular

La pared celular es una estructura que no está presente en los animales, pero sí en otros seres vivos, como por ejemplo las plantas o las bacterias. La composición habitual de la pared celular incluye una serie repetitiva de moléculas de peptidoglicanos, unidos por enlaces covalentes que resultan de la acción de transpeptidasas ubicadas en la capa externa de la membrana citoplasmática. En los microbios, la función de la pared tiene varias funciones, como el mantenimiento de la arquitectura celular y de la presión osmótica del microorganismo (menor a la presión osmótica de las células de los mamíferos). Sin esta estructura, las células bacterianas estallarían al encontrarse en un medio isotónico de sangre o tejidos. Los antibióticos actúan impidiendo la formación de esta estructura celular inhibiendo las enzimas que producen el polímero que forma la misma.

Entre estos agentes se tienen a los que actúan inactivando las transpeptidasas (penicilinas, cefalosporinas, monobactams, etc.) y los que inhiben la peptidoglicano sintetasa (glicopéptidos). También existen representantes que tienen como blanco elementos de la pared de ciertos microbios específicos, como la isoniacida, que presenta una acción preferencial sobre la pared celular de las micobacterias, o las candinas, que son lipopéptidos que inhiben la síntesis de la pared fúngica.

Antimicrobianos que Actúan en la Membrana Celular:

La membrana celular es una estructura presente en células de los microorganismos y los mamíferos. Su estructura está compuesta por lípidos y proteínas, cuya función es ser una barrera selectiva de permeabilidad y lleva a cabo funciones de transporte activo con la finalidad de controlar la

composición interna de la célula. Entre estos agentes se encuentran aquellos que alteran los fosfatos y/o interfieren con su síntesis (antibióticos peptídicos) y los que alteran los ergosteroles y/o interfieren con su síntesis (polienos, imidazoles)

Antimicrobianos que Actúan en los Ribosomas

Son agentes capaces de alterar la función ribosomal, por lo que interfieren con el proceso de la síntesis proteica microbiana. Entre los agentes de los que se dispone en la actualidad, se cuenta con algunos que pueden interferir la función a nivel de distintas subunidades ribosomales, incluyendo la 30S (Aminoglucósidos, Tetraciclinas), la 50S (Cloranfenicol, Macrólidos, Estreptograminas, Cetólidos, Oxazolidinonas) y la 70S (Oxazolidinonas).

Antimicrobianos que Actúan en los Cromosomas

Entre los mecanismos posibles están la competición con bases púricas (griseofulvina), la interferencia con la acción de la ADN - Girasa (quinolonas), la inhibición de la síntesis de folatos (Sulfas, diaminiopiridinas), la formación de metabolitos que alteran las cadenas de ADN (metronidazol), la formación de complejos covalentes con bases nitrogenadas (actinomicina), y la inhibición de la ARN Polimerasa ADN - dependiente (rifampicina).

Aunque aún no existen agentes en uso clínico, un mecanismo adicional que podría considerarse en este apartado es el de la terapia génica, definida como “la introducción de material genético nuevo en las células del individuo con el propósito de generar un beneficio terapéutico en el paciente”. Desde el punto de vista de la terapia antimicrobiana, se implica la introducción de genes diseñados específicamente para bloquear o inhibir la expresión y/o función de productos genéticos microbianos, de manera que la replicación del patógeno se inhiba parcial o totalmente.

FARMACODINÁMICA DE LOS ANTIMICROBIANOS

La farmacodinámica en general implica a aquellos aspectos relacionados con sus efectos bioquímicos y fisiológicos de las drogas, así como el de sus mecanismos de acción, no obstante, en el contexto de la terapia antimicrobiana el significado de este término no se corresponde del todo con esta definición. En este contexto, sería lógico implicar como farmacodinámica solamente a los aspectos relacionados con la acción y los mecanismos de la acción antimicrobiana, pero lo cierto es que esta acción suele estudiarse en el contexto de los parámetros *farmacocinéticos* de cada agente.

La razón de lo anterior estriba en que la acción de los antimicrobianos depende crucialmente de dos aspectos farmacocinéticos, como lo son la concentración y el tiempo (apéndice 4). La influencia de cada uno de estos factores rara vez es uniforme, por lo que prácticamente siempre se puede determinar el predominio neto de uno de ellos. De esta manera, puede considerarse la existencia de dos tipos fundamentales de acción de los antimicrobianos: La actividad concentración - dependiente y la actividad tiempo - dependiente.

En el primer caso se encuentran todos aquellos antibióticos que para ejercer su efecto antibacteriano solo requieren alcanzar niveles elevados en el sitio primario de la infección, con una probabilidad de éxito terapéutico tanto mayor cuanto mayor sea la concentración, aún si la misma no se mantiene en el tiempo. De manera general, los antimicrobianos cuya acción está determinada por este modelo deben ser administrados en dosis elevadas, espaciadas por intervalos de tiempo relativamente prolongados (esto implica la presentación de lapsos en los que los niveles plasmáticos de los antimicrobianos son aparentemente “sub - terapéuticos”). Los aminoglucósidos y las quinolonas serían representantes típicos de este modelo de acción.

La actividad tiempo - dependiente es propia de un gran número de agentes, como los beta - lactámicos, los macrólidos y agentes relacionados, las tetraciclinas, y los glucopéptidos, entre otros. El aumento de la dosis muy por encima de los niveles mínimos necesarios no se asocia a beneficios adicionales de importancia, por lo que ese tipo de agentes, a diferencia de los que tienen acción concentración - dependiente, deben ser administrados en intervalos de tiempo determinados por su vida media plasmática, buscando que la concentración valle sea siempre superior a la mínima inhibitoria. Para el uso correcto de los agentes con acción dependiente, es entonces fundamental tomar en consideración la farmacocinética de los mismos, lo cual no es tan relevante en el caso de los agentes dependientes de concentración. El éxito terapéutico de estos representantes es directamente proporcional a la fracción de tiempo de tratamiento durante la cual se mantienen niveles por encima de la concentración mínima inhibitoria.

Cuando se usan antimicrobianos cuya acción es dependiente de la concentración, en ciertos períodos de tiempo los niveles plasmáticos de los agentes utilizados no superan los que se requieren *in vitro* para la inhibición del crecimiento bacteriano. Esto implica que la cinética de crecimiento de microorganismos debe ser tal que la fase logarítmica de crecimiento bacteriano no se reanude antes de la siguiente administración, en otras palabras, la proliferación microbiana debe detenerse por varias horas después de la exposición a una nueva y alta concentración de antimicrobiano, aún si la misma ya hubiera descendido por debajo de los niveles de concentración mínima inhibitoria. La capacidad de un

antimicrobiano de generar una inhibición prolongada del desarrollo de los microorganismos es conocida como *Efecto Post - Antibiótico*. Con frecuencia, la duración del efecto post - antibiótico es directamente proporcional a la máxima concentración lograda del antimicrobiano.

COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS

Hay diversas circunstancias clínicas que ameriten el uso simultáneo de dos o más antimicrobianos:

1. Proporcionar cobertura de amplio espectro en simulaciones clínicas donde aún se desconoce el agente causal (en este caso, la combinación puede ser reemplazada por la monoterapia cuando se compruebe la etiología).
2. Tratamiento de las infecciones causadas simultáneamente por dos o más gérmenes con susceptibilidad antimicrobiana diferente.
3. Prevención de la resistencia antimicrobiana, pues la probabilidad de que una cepa microbiana particular desarrolle resistencia simultánea ante drogas de mecanismo de acción diferente es más reducida (aunque no es imposible que ocurra).
4. Tratar de reducir la toxicidad de uno de los antimicrobianos administrados, en razón de que la combinación permitiría el uso de dosis menores del mismo.
5. Obtener sinergismo antibacteriano, considerando al mismo como el uso de una combinación de fármacos que permite la obtención de una acción antibacteriana que supera a la individual de cada uno de los agentes administrados.

El uso de combinaciones de antimicrobianos no debe decidirse a la ligera, particularmente porque hay casos en los que la asociación de unos agentes con agentes genera una interferencia mutua de la actividad (*antagonismo*), generando una menor eficacia terapéutica.

Adicionalmente, debe tomarse en consideración que el uso de combinaciones de antimicrobianos puede implicar a otras desventajas, como toxicidad aditiva, mayor costo del tratamiento y, en algunos casos, selección de cepas resistentes.

CRITERIOS PARA LA CORRECTA UTILIZACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS:

El objetivo fundamental del tratamiento antimicrobiano es la eliminación de un patógeno infectante sin causar daño al huésped, siendo este un objetivo para el que se deben tomar en consideración los siguientes aspectos:

1. Diagnóstico de certeza del agente causal específico: Aunque es válido comenzar el tratamiento sobre la base de criterios clínicos y/o epidemiológicos, los mismos no reemplazan los exámenes microbiológicos. Esta identificación no solo es importante para optimizar el tratamiento individual, sino también para el estudio ecológico de los agentes infecciosos.
2. Reconocimiento de factores del huésped que pueden llegar a modificar el curso del proceso infeccioso y por ende la eficacia terapéutica de los agentes que puedan ser utilizados para la farmacoterapia.
3. Determinación de la relación riesgo/beneficio con respecto a la infección del paciente y los potenciales daños que puedan originarse del tratamiento. En este aspecto pueden considerarse también detalles de tipo económico, pues los mismos pueden interferir con el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.
4. Selección del antimicrobiano más adecuado, con base en aspectos tales como el espectro del mismo, su selectividad, el uso previo por el paciente o en su entorno, etc.

Hay reportes de que hasta un 50 % de las prescripciones de los antimicrobianos en el ámbito hospitalario puede ser inadecuado.

RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia de las bacterias a los antibióticos es un problema que se complica cada vez más, pues su frecuencia aumenta paralelamente con la del uso de antimicrobianos. Se entiende por resistencia el mecanismo por el que la bacteria puede disminuir o inactivar la acción de los antimicrobianos. Según la Organización Mundial de la Salud, el desarrollo de resistencia estaría ampliamente relacionado con la pobreza, puesto que la misma se asocia a inadecuado acceso a drogas efectivas, defectos en la regulación de venta y manufactura de antimicrobianos y alta frecuencia de terapias antimicrobianas incompletas.

La capacidad de resistencia a antibióticos que presentan los microorganismos, puede ser una característica intrínseca o innata, o bien puede resultar de la presión selectiva que surge en un ambiente alterado por el uso de antimicrobianos, como frecuentemente se observa en situaciones clínicas. Esta resistencia *adquirida* puede generarse por medio de mutaciones, por la adquisición microbiana de material genético heterólogo, por plásmidos o transposones (*adquisición horizontal*). La resistencia bacteriana puede ser la responsable del fracaso terapéutico, así como de la aparición de entidades infecciosas cuyo tratamiento sea más difícil que lo habitual.

Aunque hay innumerables mecanismos específicos para que se genere resistencia bacteriana, los mismos se pueden enmarcar en al menos uno (a veces varios) de los siguientes mecanismos *generales*:

- a) Inactivación enzimática del antibiótico
- b) Alteración del blanco celular del antibiótico, bien sea por mutaciones que alteran el sitio de reconocimiento, por la existencia de moléculas alternativas que realicen la función afectada por el antimicrobiano o por sobre - producción de la molécula blanco (→ posible insuficiencia de la dosis habitual del antimicrobiano).
- c) Disminución de la concentración del antimicrobiano en el sitio celular de acción, bien sea por disminución de su entrada o por medio de la facilitación de su salida, por medio de *bombas de eflujo*. Vale destacar la recientemente comprobada existencia de los sistemas de resistencia múltiple, que comprenden un grupo de transportadores capaces de expulsar activamente una serie de moléculas no relacionadas estructuralmente y que están presentes sobre todo en bacterias Gram - negativas.
- d) Cambios en la permeabilidad del agente microbiano, haciendo que un antibiótico de acción intracelular llegue con más dificultad a su sitio de acción.
- e) Cambios en el metabolismo microbiano, que deja de ser sensible al antibiótico.
- f) Sobreproducción del blanco antimicrobiano
- g) “Bypass” metabólico (generación de nuevas vías metabólicas que sean insensibles al antimicrobiano)
- h) Secuestro del antibiótico por unión a una proteína

Los siguientes son factores que promueven la resistencia bacteriana:

- a) Prácticas de mal uso de antibióticos: Puede implicar una indicación clínica incorrecta (por ejemplo, en infecciones virales); el uso de agentes de amplio espectro sin que estén realmente indicados; la Auto - Medicación; el uso de regímenes inadecuados; usos profilácticos erróneos (por ejemplo en cirugías “limpias”); elección empírica inapropiada; tratamiento de la “demanda” del paciente en lugar de la patología que presenta y el uso de antibióticos en altas concentraciones en la comida animal (esto llevaría a la presencia de antibióticos en los alimentos de consumo humano que tengan origen animal).
- b) Alteración de la flora bacteriana normal

- c) Ambientes que favorecen la resistencia a drogas; especialmente aquellos en los que hay hacinamiento: Hospitales, asilos, ancianatos, etc.
- d) Fracaso al seguir los principios de control de infecciones
- e) Inmunodepresión

La resistencia de la que se ha hablado hasta ahora es la resistencia *microbiológica*, que no debe confundirse con la resistencia *clínica*. La resistencia clínica implica el fracaso en la obtención de concentraciones suficientes del antimicrobiano en el fluido o tejido particular en el que se encuentra el microorganismo. En contraposición al término resistencia, se habla de *sensibilidad* o *susceptibilidad* de un microorganismo cuando se puede obtener su destrucción o la inhibición de su crecimiento con un antimicrobiano determinado.

En Venezuela, existe el llamado *Programa Nacional para la Contención de la Resistencia a los Medicamentos Antimicrobianos*, que busca reducir dicha resistencia al limitar el uso de los antibióticos, aunque esto no se ha hecho con respecto a todos los agentes. Todavía no se sabe a ciencia cierta que efecto pueden haber tenido hasta ahora las medidas que se han tomado.

TERAPIA BACTERIOFÁGICA

Los bacteriófagos o fagos son parásitos intracelulares obligados que se multiplican dentro de las bacterias, llegando a ocupar toda su maquinaria biosintética; en otras palabras, se trata de virus que atacan a las bacterias. El concepto de usar fagos como agentes antibacterianos apareció casi simultáneamente con su descubrimiento, pero fue abandonado tras determinar que las preparaciones disponibles se eliminaban del organismo demasiado rápidamente como para tener un valor clínico importante.

Recientemente, el interés por la terapia fágica antibacteriana ha venido aumentando y ya se ha demostrado su potencial capacidad terapéutica en diversos tipos de infecciones bacterianas de tipo supurativo.

PROBIÓTICOS

Los probióticos son microorganismos vivos (aislados o en mezclas), que pueden administrarse oralmente para mejorar o restaurar el balance de la flora bacteriana del paciente, sobre todo desde el punto de vista del tracto gastrointestinal y muy en especial después de que el paciente haya padecido una enfermedad diarreica (sin embargo, también se han utilizado en preparaciones vaginales). Entre los

microorganismos más utilizados como probióticos se encuentran *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus*.

Los probióticos también se conocen como bioprotectores, bioprolifáticos o bioterapéuticos siendo esta última denominación más adecuada si el probiótico ayuda directamente a la resolución de procesos específicos, como es el caso del uso de *Saccharomyces boulardii* para el tratamiento de la enfermedad recurrente por *Clostridium difficile*.

No deben confundirse los términos probiótico y prebiótico; este último término comprende a aquellos nutrientes u otras sustancias que pueden administrarse para *favorecer* la proliferación y desarrollo de la flora gastrointestinal. Generalmente se trata de ingredientes que no son afectados por el proceso digestivo normal, pero sí por las bacterias, fundamentalmente fructo y galacto - oligosacáridos (se incluye también en este concepto al contenido dietario de fibra).

APÉNDICE 1: CONTRASTE ENTRE LAS CÉLULAS EUCARIÓTICAS Y LAS CÉLULAS PROCARIÓTICAS

Las diferencias entre las células eucarióticas y las procarióticas son muy importantes para orientar la terapia antimicrobiana. Las diferencias más importantes son las siguientes:

1. Falta de compartimentalización de la célula procariótica: Esto implica que los blancos farmacológicos intracelulares pudieran ser más accesibles para una droga situada en el citoplasma; el material genético, por ejemplo se presenta como un “cuerpo nuclear” sin membrana (*nucleoide*). En algunos casos, las células procarióticas pueden poseer estructuras adicionales de cobertura, como la pared celular.
2. Generalmente los procariotes poseen solo un único cromosoma circular, unido a la membrana celular en un sitio denominado mesosoma. También pueden poseer fragmentos aislados de material genético (plásmidos).
3. Los ribosomas bacterianos en general son más pequeños y menos complejos que los eucarióticos (de allí su diferencia en Coeficientes de sedimentación Svedberg: 80S en mamíferos contra 70S en bacterias, con disociación respectiva a subunidades 60S - 40S y 50S - 30S).
4. Aunque algunos procariotes poseen esteroides en su membrana celular, las bacterias generalmente carecen de los mismos.

APÉNDICE 2: CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DE LAS BACTERIAS CON IMPORTANCIA MÉDICA

La mayoría de los patógenos bacterianos pueden clasificarse como Gram - positivos o Gram - negativos, aunque hay algunas excepciones notables como los micoplasmas, las clamidias, las espiroquetas y las micobacterias.

Bacterias Gram - negativas: Pueden ser cocos o bacilos, de tipo aeróbico. Es uno de los grupos más ricos en patógenos para el humano: *Pseudomonas aeruginosa* (uno de los patógenos oportunistas más importantes), *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis* (tos ferina), *Haemophilus influenzae* (meningitis, neumonía), y ciertas especies de *Legionella*, *Brucella* y *Francisella*, entre otras. Las bacterias del género *Neisseria* causan enfermedades como meningitis (*N. meningitidis*) y gonorrea (*N. gonorrhoeae*), pudiendo considerarse como cocos piógenos (*ver luego*).

Cocos Piógenos: Bacterias esféricas que generan diversos tipos de enfermedades supurativas, incluyendo tanto cocos Gram - positivos (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) como Gram - negativos (*Neisseria*) que comparten características ecológicas, aunque filogenéticamente no están realmente relacionados. Los cocos Gram - positivos son el grupo de patógenos bacterianos más importantes para el hombre (producen una tercera parte de todas las infecciones bacterianas en el ser humano). *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* pueden ser encontrados normalmente en la piel, pero *S. aureus* tiene un potencial importante de patogenicidad y cada vez se encuentran más cepas resistentes a los antimicrobianos (puede causar desde infecciones dermatológicas relativamente menores hasta septicemia y choque tóxico). El estreptococo más importante desde el punto de vista patogénico es *Streptococcus pyogenes*, sobre todo en su variedad beta - hemolítica; aunque puede causar una variedad de trastornos similares a los generados por los estafilococos (especialmente infecciones respiratorias altas y bajas), todavía muestra una aceptable susceptibilidad ante los antimicrobianos disponibles.

Enterobacterias: Se trata de bacilos Gram - negativos con metabolismo anaeróbico facultativo, que viven en el tracto gastrointestinal de diversos animales. El prototipo de este grupo es *Escherichia coli*, pero existen otros patógenos de importancia, como *Shigella dysenteriae*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, y ciertas especies de los géneros *Proteus*, *Yersinia* y *Erwinia*.

Espiroquetas: Son un grupo especial de bacterias, con morfología y motilidad únicas, pues se trata de células en espiral que pueden moverse gracias a filamentos axiales denominados flagelos. La mayoría de las espiroquetas son de vida libre, pero algunas colonizan a los animales de manera que puede ser

patógena. Entre los representantes patógenos de importancia se encuentran *Treponema pallidum* (sífilis) y *Borrelia burgdorferi* (Enfermedad de Lyme).

Vibrios: Son bacterias pequeñas Gram - negativas, con forma de un bastón curvado (“bacilos coma”). Su capacidad aeróbica es facultativa y se encuentran principalmente en entornos acuáticos (fluviales, marítimos, etc.). El agente más relacionado con la enfermedad humana es *Vibrio cholera*, causante del cólera epidémico, una de las enfermedades bacterianas más letales que se conoce (diarrea persistente → deshidratación grave → muerte).

Espirilos: Se trata de bacterias aeróbicas Gram negativas de forma helical, sin capacidad de motilidad propia. Los patógenos humanos más importantes de este grupo son *Campylobacter jejuni* y *Helicobacter pylori*, especialmente este último, pues se ha comprobado su asociación con la enfermedad ácido - péptica.

Bacterias generadoras de endosporas: Aunque hay excepciones, se trata usualmente de bacilos Gram - positivos que forman esporas en condiciones anaeróbicas; desde el punto de vista clínico, los géneros más importantes son *Bacillus* y *Clostridium*. Entre los representantes más importantes se encuentran *B. anthracis* (ántrax), *B. cereus* (intoxicación alimentaria), *C. botulinum* (intoxicación alimentaria), *C. tetani* (tétanos), *C. perfringens* (intoxicación alimentaria) y *C. difficile* (colitis pseudomembranosa). Aunque no forma esporas, *Listeria monocytogenes* es un agente relacionado con los géneros señalados (→ Listeriosis).

Actinomicetales y bacterias relacionadas: Los actinomicetales reciben su nombre por el hecho de compartir diversas características que los asemejan a los hongos; la mayor parte de ellos no tiene patogenicidad importante, antes bien son la fuente de diversos antimicrobianos como las tetraciclinas, los macrólidos, los aminoglucósidos y el cloranfenicol, entre otros. Aunque no son actinomicetales propiamente dichos, existen dos géneros bacterianos relacionados que pueden causar enfermedad en el ser humano: *Mycobacterium* y *Corynebacterium*; el primero incluye a los agentes causales de la tuberculosis (*M. tuberculosis*) y la lepra (*M. leprae*), mientras que el representante más importante del segundo es *C. diphtheriae*, el agente causal de la difteria.

Rickettsias y Clamidias: Son dos grupos de bacterias poco relacionados filogenéticamente, pero que tienen en común la necesidad de ser parásitos intracelulares obligados de las células eucarióticas. En el caso de las Rickettsias esta necesidad se relaciona con la pobre selectividad de su permeabilidad de membrana y en el caso de las clamidias se relaciona con su incapacidad de producir ATP en cantidades suficientes para mantener su propio metabolismo (“parásitos de energía”). Las Rickettsias aparecen de

manera natural en el intestino de diversos artrópodos y pueden transmitirse por medio de la picadura de los mismos, causando enfermedades como la Fiebre de las Montañas Rocosas. Las Clamidias son pequeñas bacterias que pueden colonizar e infectar el ojo y el tracto urogenital humano, generando usualmente enfermedades venéreas y mucho más raramente afecciones de otros sistemas como neumonía.

Micoplasmas: Son bacterias sin pared celular, estando recubiertas por una membrana trilaminar simple. Pueden ser saprófitos en la cavidad oral y el tracto urinario o asociarse a entidades patológicas de poca frecuencia relativa, como la neumonía atípica.

APÉNDICE 3: MECANISMOS DE PATOGENICIDAD BACTERIANA

La patogenicidad bacteriana depende de una compleja interacción entre el huésped y el patógeno, pudiendo establecerse dos determinantes básicos con respecto a este último:

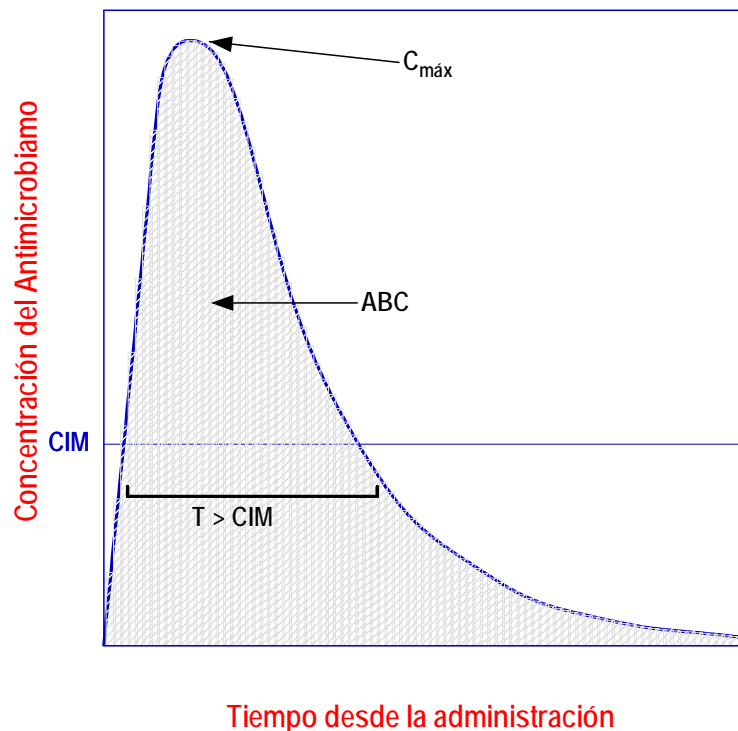
1. Capacidad de invasión tisular: Esta capacidad incluye la habilidad de colonizar (adherencia y multiplicación inicial), la capacidad de sobrepasar los mecanismos de defensa del huésped y la producción de diversas sustancias extracelulares que favorecen la invasión. Las vías de entrada más habituales para la colonización bacteriana son el tracto urogenital, el aparato digestivo, las vías aéreas y las mucosas.
2. Capacidad de producción de toxinas: Las toxinas pueden ser exotoxinas o endotoxinas, liberándose las primeras desde la célula bacteriana activa y las segundas solamente luego de la lisis (muerte) celular. Las toxinas pueden actuar en regiones muy alejadas del sitio de la infección primaria y en muchos casos son las responsables de las principales alteraciones originadas por el proceso infeccioso.

APÉNDICE 4: FARMACODINÁMICA Y FARMACOCINÉTICA ANTIBACTERIANA

La acción de los antimicrobianos depende de la concentración alcanzada por los mismos y/o por el tiempo de exposición del agente microbiano; por esta razón, existe una serie de parámetros propios del campo de la microbiología que conviene conocer:

- **Concentración Inhibitoria Mínima (CIM)**: Se trata del nivel mínimo de un antimicrobiano que debe ser logrado para inhibir el desarrollo y la proliferación bacteriana.

- Concentración Bactericida Mínima, (CBM): Nivel mínimo de un antimicrobiano que debe alcanzarse para que se pueda lograr la *destrucción* bacteriana.
- Cociente Inhibitorio: Es el resultado de la división de la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) entre la CIM del antimicrobiano frente al patógeno específico. Para los antimicrobianos de acción concentración - dependientes se requiere alcanzar un alto cociente inhibitorio, que oscila usualmente entre 8 y 10.
- Tiempo de exposición a concentraciones superiores a la CIM ($t > CIM$). Para los antimicrobianos de acción tiempo - dependiente se requiere que este parámetro alcance el mayor valor posible, normalmente un mínimo de 40 - 50 % del tiempo de administración.
- Cociente (ABC)/CIM: Es la relación entre el área bajo la curva y la CIM del antimicrobiano. El área bajo la curva mide la exposición total del patógeno frente al antimicrobiano y por lo tanto aumenta cuando aumentan el tiempo de exposición y/o la concentración máxima alcanzada. De esta manera, puede considerarse que este cociente es un parámetro intermedio entre los dos citados anteriormente.



En general, el uso de estos parámetros permite pronosticar el éxito terapéutico, pero el poder predictivo de cada uno de ellos puede ser muy diferente para cada antimicrobiano en particular y para cada patógeno específico.

BIBLIOGRAFÍA

- Azanza JR. 2001. **Utilidad de la farmacocinética en los tratamientos antimicrobianos.** *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 19: 359 - 61.
- Bunnell BA, Morgan RA. 1998. **Gene Therapy for Infectious Diseases.** *Clin Microbiol Rev*; 11(a): 42 - 56.
- Cordiés - Jackson L, Machado - Reyes LA, Hamilton - Cordiés ML. 1998. **Principios generales de la terapéutica antimicrobiana.** *Acta Médica*; 8(1): 13 - 27.

- Cordiés - Jackson L, Machado - Reyes LA. 1998. **Combinaciones de antimicrobianos**. Acta Medica; 8(1): 101 - 4.
- de las Cagigas Reig AL, Blanco J. 2002. **Prebióticos y Probióticos: Una Relación Beneficiosa**. Revista Cubana Aliment Nutr; 16(1): 63 - 8.
- Elmer GW. 2001. **Probiotics: 'Living Drugs'**. Am J Health - Syst Pharm; 58(12): 1109.
- Fluit AC, Visser MR, Schmitz FJ. 2001. **Molecular Detection of Antimicrobial Resistance**. Clin Microbiol Rev; 14(4): 836 - 71.
- Fox A. 2005. **Lecture 32: The Bacterial Cell**. Course: Medical Microbiology, PAMB 650/720.
- Fuchs Y. 1994. **Mecanismos Moleculares de la Resistencia Bacteriana**. Salud Pública Mex 1994; 36: 428 - 38.
- García E, López R. 2002. **Los Bacteriófagos y sus productos génicos como agentes antimicrobianos**. Rev Esp Quimioter; 15(4): 306 - 12.
- Gilberg K, Laouri M, Wade S, Isonaka S. **Analysis of Medication Use Patterns: Apparent Overuse of Antibiotics and Underuse of Prescription Drugs for Asthma, Depression, and CHF**. J Managed Care Pharm 2003; (9)3: 232 - 37
- Guerrero J. 1991. **Criterios Farmacológicos - Clínicos en el Uso de Antimicrobianos**. Ediciones FUNDAEDUCO. 3º Edición. Barquisimeto.
- Labarca L. 2002. **Nuevos conceptos en farmacodinamia ¿Debemos repensar cómo administramos antimicrobianos?** Rev Chil Infectol; 19(supl) [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716 - 10182002019100005&lng=es].
- Lomaestro BM. 2002. **A Short Course in Short - Course Therapy**. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. [http://www.medscape.com/viewarticle/419294].
- Mayer G. 2004. **Bacteriophage**. En: Microbiology and Immunology On - line Textbook. University of South Carolina [http://www.med.sc.edu: 85/mayer/phage.htm].
- Mueller M, de la Peña A, Derendorf H. 2004. **Issues in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti - Infective Agents: Kill Curves versus MIC**. Antimicrob Agents Chemother; 48(2): 369 - 77.
- Nix DE. 2002. **Optimization of Antimicrobial Therapy to Minimize Medication Errors**. Medscape Pharmacists; 3(1) [http://www.medscape.com/viewarticle/436908].
- Planta MB. 2007. **The Role of Poverty in Antimicrobial Resistance**. J Am Board Fam Med; 20: 533 - 9.
- Planta MB. **The Role of Poverty in Antimicrobial Resistance**. J Am Board Fam Med 2007; 20: 533 - 9.
- Rodvold KA. 2001. **Pharmacodynamics of Antiinfective Therapy: Taking What We Know to the Patient's Bedside**. Pharmacotherapy; 21(11s): 319s - 30s.
- Sánchez - Díaz P. 2003. **Sistemas MDR y Resistencia a los Antimicrobianos**. Rev Esp Quimioter; 16(2): 172 - 87.
- Soriano F. 2002. **Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma**. Enferm Infecc Microbiol Clin; 20(8): 407 - 12.
- Strachan I. 1998. **Antibioticoterapia Profiláctica Perioperatoria**. Acta Médica; 8(1): 105 - 9.
- Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG. 2001. **Bacteriophage Therapy**. Antimicrob Agents Chemother; 45(3). 649 - 59.
- Todar K. 2005. **Todar's Online Textbook of Bacteriology**. [http://www.textbookofbacteriology.net/]
- Turnidge J, Christiansen K. 2005. **Antibiotic use and resistance - proving the obvious**. The Lancet; 365(9459): 548 - 9.
- Wade P. 2004. **The right drug for the right bug**. Pharm J; 274: 365 - 8.

Weinstein RA. 2001. **Short and Sweet: Abbreviated Antibiotic Courses.** 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy Infectious Diseases. [<http://www.medscape.com/viewarticle/418761>].

Wickens H, Wade P. 2005. **Understanding Antibiotic Resistance.** Pharm J; 275: 501 - 4.

...la enfermedad más peligrosa es el tipo de funcionamiento llamado “enfermedad infecciosa”. Existen trastornos que pueden afectar al ser humano en una u otra forma, pero no representan una amenaza para la especie en general quedan limitados al individuo afectado... puede conducir a la muerte de ese individuo u millones como el...

Isaac Asimov (“Las Amenazas de Nuestro Mundo”)

Hace doscientos años que un tal Leewenhoek fue el primero en asomarse a un mundo nuevo, poblado de millares de especies de seres pequeñísimos, ya feroces y aún mortíferos, ya útiles, solícitos y hasta indispensables...

Paul de Kruif (“Cazadores de Microbios”)

El investigador verdaderamente exitoso es casi siempre un hombre que elige un problema importante y después decide la mejor manera de resolverlo

Sir John Henry Gaddum

Paul Ehrlich, quien trabajara con Koch, consideró la tarea como la búsqueda de una “bala mágica”, que no dañaría el cuerpo, afectando sólo a las bacterias.

Isaac Asimov (“Nueva Guía de la Ciencia”)

Introducción a la Farmacología de los Antibióticos Betalactámicos. Penicilinas

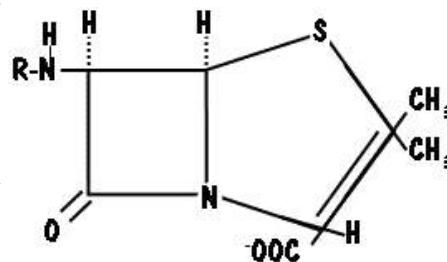
Carmine Pascuzzo - Lima

La historia de los antibióticos beta - lactámicos comienza en 1928 con Alexander Fleming y su clásica observación de que un agente difusible proveniente del hongo *Penicillium* presentaba actividad antibacteriana. Sin embargo, aparte de la demostración de una eficacia limitada de filtrados insuficientemente purificados inyectados a animales de experimentación, el descubrimiento de Fleming no tuvo verdadera significancia clínica sino hasta el año 1940, en el cual Florey y Chain estudiaron en ratones el efecto de un extracto purificado contra una infección estreptocócica previamente comprobada como letal. En la actualidad, se dispone de una gran cantidad de beta - lactámicos, con variaciones estructurales diversas.

CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS BETA - LACTÁMICOS

Estos agentes reciben su nombre por la presencia de un anillo beta - lactámico en su estructura química, tal y como lo muestra la figura anexa, que representa la estructura básica de las penicilinas (el anillo cuadrado es el núcleo beta - lactámico). Con base en esta estructura, pueden definirse los siguientes grupos de antimicrobianos:

1. Penicilinas: Presentan la fusión del anillo beta - lactámico con un anillo pentagonal, conformando una estructura básica que es el ácido α - penicilánico (ver figura).
2. Cefalosporinas: Presentan la fusión del anillo beta - lactámico con un anillo hexagonal, conformando una estructura básica que es el ácido 7α - cefalosporánico.
3. Monobactams: Su estructura es sencilla, presentado al anillo beta - lactámico aislado.
4. Carbapenems: Presentan la fusión del anillo beta - lactámico con un anillo pentagonal, lo que configura una estructura muy similar a la de las penicilinas; sin embargo, hay varias diferencias, de



las cuales las más importantes son el reemplazo del átomo de nitrógeno del grupo beta - lactámico por un átomo de azufre, y el del átomo de azufre por uno de carbono.

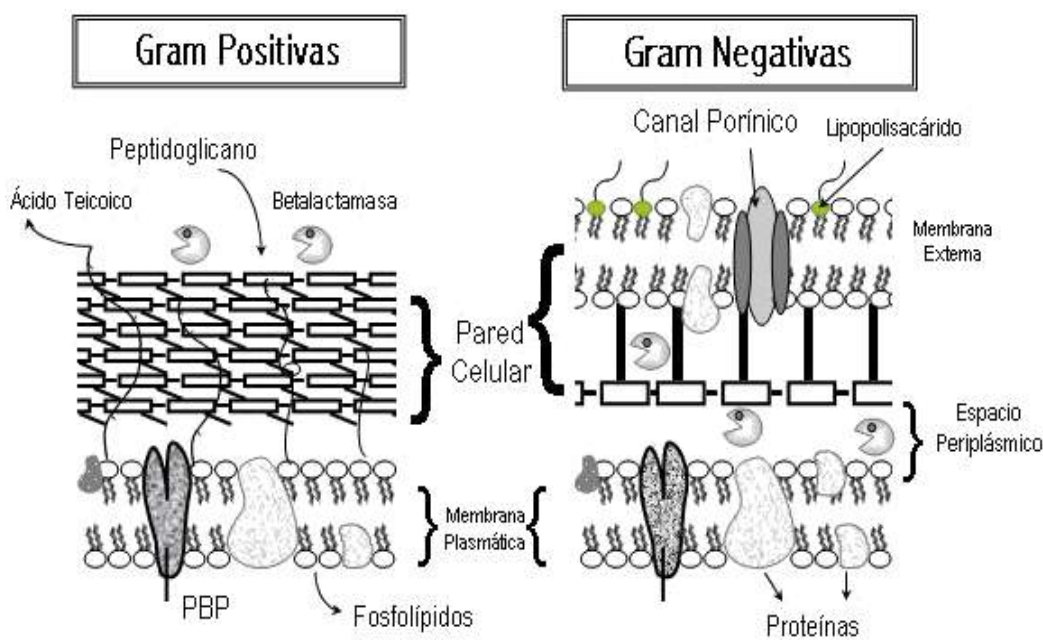
5. Inhibidores de las Beta - Lactamasas: Presentan una estructura muy similar a la de las penicilinas, con cambios diversos que los hacen menos susceptibles a las beta - lactamasas (ver *Resistencia*).

Con excepción de los inhibidores de las beta - lactamasas, que presentan ciertas características peculiares, todos los agentes de los grupos mencionados comparten el mismo mecanismo de acción.

En los últimos años se ha generado un renovado interés por la consecución de nuevos agentes, usando variaciones químicas previamente inexploradas, como la fusión de anillos adicionales a las moléculas originales e incluso modificaciones diversas en el anillo beta - lactámico, cuya indemnidad se consideraba prácticamente esencial para la actividad de este tipo de antimicrobianos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BETA - LACTÁMICOS

Los beta - lactámicos ejercen su acción antibacteriana inhibiendo la correcta síntesis de la pared celular, lo que finalmente derivará en lisis celular; son, pues, agentes *bactericidas*. Es de destacar que la pared celular está ausente en las células de los mamíferos, por lo que puede esperarse poca afectación del



huésped con acciones que tengan a esta estructura como blanco farmacológico.

Los beta - lactámicos producen inhibición de la última etapa de la síntesis del peptidoglicano, que es el componente fundamental de la

pared celular (las dos etapas anteriores se corresponden con la síntesis citoplasmática de los precursores UDP - acetil - muramil - pentapéptido y UDP - acetil - glucosamina y la unión de estos en polímeros largos, que son incluidos entre los fosfolípidos de la membrana celular.).

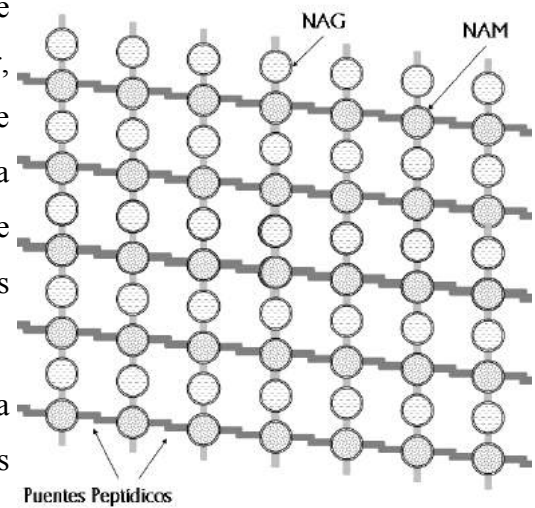
Debe destacarse que la estructura de la pared celular de las bacterias Gram - positivas y Gram - negativas es muy diferente (de hecho, esta diferencia es la base de la tinción de Gram), como muestra la figura.

Tanto las bacterias Gram positivas como las bacterias Gram negativas presentan una membrana celular recubierta por una capa de peptidoglicano, pero esta capa es mucho más gruesa en las bacterias Gram positivas que en las bacterias Gram negativas; sin embargo, puede considerarse que envoltura de estas últimas es considerablemente más compleja, pues presenta una membrana adicional (la membrana externa), que recubre a la capa de peptidoglicano.

Aunque los componentes que forman al peptidoglicano son sintetizados a nivel citoplasmático (*ver luego*), el ensamblaje ocurre en el espacio periplásmico (el espacio delimitado por la cara externa de la membrana celular y la interna de la capa de peptidoglicano; ver figura de la página anterior)

El peptidoglicano es un heteropolímero formado por repeticiones sucesivas de secuencias de dos moléculas glucídicas, que son la N - acetilglucosamina (NAG) y el ácido N - acetilmurámico (NAM), que no es más que el resultado de la fusión de la una molécula de lactato con una de N - acetilglucosamina. Por su diferencia estructural con la N - acetilglucosamina, el ácido murámico es capaz de formar enlaces con otras moléculas del mismo en cadenas adyacentes, formando puentes peptídicos cruzados que le dan estabilidad a la capa de peptidoglicano, al formar una estructura reticular, es decir, en forma de malla (*ver figura anexa*). Estos puentes son de diferente naturaleza dependiendo de que la bacteria sea Gram positiva (unión mediada por un pentapéptido de glicina) o Gram negativa (unión directa de los residuos murámicos).

La formación de estos puentes peptídicos involucra la participación de dos tipos distintos de enzimas, que son las carboxipeptidasas y las transpeptidasas. La acción de los beta - lactámicos se da justamente a este nivel, ya que estos agentes son capaces de inhibir las transpeptidasas, con lo cual la pared resultante es demasiado débil como para impedir la lisis osmótica de la célula bacteriana. Debe destacarse que el anillo beta - lactámico puede causar acilación de la transpeptidasa, lográndose una inhibición enzimática irreversible.



Puesto que la vía biosintética de la pared celular es importante solo durante la fase de multiplicación celular, las bacterias deben estar atravesando la misma para que los beta - lactámicos muestren su actividad. Aunque la acción en las transpeptidasas es la más importante, los beta - lactámicos también tienen cierta capacidad de inhibir a las carboxipeptidasas y a algunas endopeptidasas.

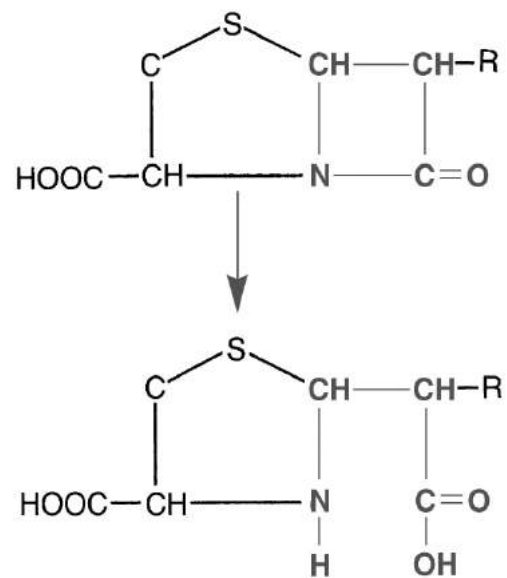
Existen al menos diez o doce proteínas a las que pueden unirse los beta - lactámicos y tomadas conjuntamente son conocidas como *Proteínas Fijadoras de Penicilinas* (PBP por sus siglas en inglés; *Penicillin Binding Proteins*).

En los últimos años se ha descubierto que los beta - lactámicos son también capaces de inhibir a las moléculas supresoras de las hidrolasas de la pared celular, facilitando la destrucción del peptidoglicano.

La presencia de la membrana externa en los Gram negativos es la causa de que los beta - lactámicos originales tuvieran una acción muy limitada contra estas bacterias, pues esa membrana imposibilita el acceso de antimicrobianos hidrosolubles al sitio de ensamblaje del peptidoglicano.

RESISTENCIA BACTERIANA A LOS BETA - LACTÁMICOS

Aunque la resistencia a estos antimicrobianos puede ocurrir por otros mecanismos, el principal de ellos implica la producción de enzimas que los inactivan, conocidas genéricamente como beta - lactamasas. Las beta - lactamasas se presentan en el espacio periplásmico de las bacterias Gram negativas, pero son secretadas como exoenzimas. La síntesis de estas enzimas puede ser constitutiva (cromosómica) o inducible (medida por plásmidos). En las bacterias Gram negativas, los plásmidos se transfieren por conjugación, mientras que en las bacterias Gram positivas la adquisición se debe a la participación de ciertos virus (fagos transductores). Las beta - lactamasas destruyen el anillo beta - lactámico gracias a la ruptura del enlace amídico, misma que se produce después de la interacción con el grupo carbonilo del mismo (*ver figura*); esta interacción puede estar mediada por iones de metales de transición como el zinc (betalactamasas de clase molecular B o metalo - lactamasas) o por un residuo de serina (betalactamasas de clases moleculares A, C y D). Ambas formas son activas contra penicilinas y cefalosporinas; las primeras tienen actividad adicional contra los monobactams y las segundas contra los carbapenems.



La alternativa terapéutica contra la resistencia mediada por beta - lactamasas es el uso de inhibidores de las mismas, que son, como se dijo anteriormente, análogos estructurales de la penicilinas. El ácido clavulánico es el prototipo de estos inhibidores y su actividad contra las beta - lactamasas es la base de la clasificación de Bush - Jacoby - Medeiros en cuatro grupos:

Grupo 1: Cefalosporinas no susceptibles al ácido clavulánico (clase C).

Grupo 2: Penicilinasas y cefalosporinasas sensibles al ácido clavulánico (clases A y D).

Grupo 3: Penicilinasas, cefalosporinasas y carbapenemasas (clase B).

Grupo 4: Penicilinasas no susceptibles al ácido clavulánico (clase no definida).

La exposición continua de bacterias al gran número de beta - lactámicos existentes en la actualidad ha generado la aparición de beta - lactamasas capaces de hidrolizar agentes que solían ser resistentes a las mismas. Estas nuevas formas enzimáticas se conocen en su conjunto como beta - lactamasas de espectro extendido (ESLB; **E**xtended **S**pectrum **B**eta - **L**actamasas) y son transmitidas por medio de plásmidos.

En los últimos años, la frecuencia de aparición de las ESLBs ha ido aumentando, aunque de una manera muy dependiente de la localización geográfica. Pese a que aún no hay suficientes datos al respecto, la aparición de las ESLBs puede llevar a la necesidad de usar combinaciones inéditas de beta - lactámicos e inhibidores de las beta - lactamasas, pues las bacterias productoras de este tipo de lactamasas no solo suelen ser resistentes a los beta - lactámicos en general, sino que también son frecuentemente resistentes a otros antimicrobianos no relacionados químicamente, como los aminoglucósidos, las tetraciclinas y la combinación de sulfas con diaminopiridinas (fenómeno de *co - resistencia*).

Otros mecanismos de Resistencia a los Beta - lactámicos

Existen diversos mecanismos adicionales que pueden resultar de importancia en la generación de resistencia a los beta - lactámicos; entre estos mecanismos se encuentran los citados a continuación:

- a) Cambios de la Permeabilidad: Como ya se indicó, las bacterias Gram negativas cuentan con una membrana externa, que dificulta en gran medida el paso de los beta - lactámicos. Estos agentes solo pueden alcanzar el espacio periplásmico luego de atravesar poros proteicos (porinas; ver esquema en la segunda página). La resistencia es secundaria a alteraciones en la estructura de dichas porinas, lo que conduce a que ciertas moléculas no puedan ya atravesarlas.

- b) Modificación de las Proteínas Fijadoras de Penicilinas: Los beta - lactámicos deben unirse a estas proteínas para que se produzca su efecto bactericida. Hay diversas alteraciones posibles con respecto a las PBPs, incluyendo modificaciones estructurales, cambios de concentración y cambios en su expresión (falta de expresión de alguna de ellas o expresión de tipos adicionales). Estas variaciones pueden alterar la fijación de los beta - lactámicos (actividad reducida) y se presentan especialmente en cocos Gram positivos.
- c) Expresión de Bombas de Eliminación Activa: Los mecanismos de expulsión consisten en bombas de flujo, dependientes de energía, capaces de bombear al antimicrobiano al exterior de la célula. Este mecanismo se ha demostrado fundamentalmente en bacilos gramnegativos, como por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa*.
- d) Ausencia de Enzimas Autolíticas: Como ya se ha indicado, parte del mecanismo de acción de los beta - lactámicos está mediado por la acción de enzimas autolíticas bacterianas; cuando estas enzimas están ausentes, el efecto logrado con estos antimicrobianos puede ser bacteriostático en lugar de bactericida (este tipo de reacción se corresponde más con la *tolerancia* a los beta - lactámicos antes que a resistencia propiamente dicha).
- e) Ausencia de Pared Celular: Se trata de una resistencia de tipo natural, que se presenta en aquellas bacterias que carecen normalmente de pared celular, como por ejemplo los miembros del género *Mycoplasma*.

Es de interés destacar que las bacterias del género *Chlamydia* no cuentan con cantidades importantes de peptidoglicano en su pared, pero aún así estas bacterias resultan sensibles a las penicilinas, constituyendo este hecho una paradoja que se conoce como la anomalía de las clamidias. Se han detectado tres proteínas fijadoras de proteínas en las clamidias, algunas de las cuales podrían presentar homología con aquellas que participan en la síntesis de peptidoglicano.

PENICILINAS

Como ya se ha indicado, las penicilinas son compuestos que comparten como estructura básica al ácido α - penicilánico, que puede considerarse químicamente como la fusión del anillo beta - lactámico con uno de tiazolidina (*ver estructura en la primera página*).

Las penicilinas pueden ser de origen natural o semi - sintético (las penicilinas semi - sintéticas presentan cambios químicos que le confieren un mejor perfil desde el punto de vista de la farmacocinética y/o del espectro antibacteriano).

Clasificación

La clasificación de las penicilinas se basó originalmente en ciertas características químicas y en parte en su obtención desde el punto de vista histórico; sin embargo, en la actualidad tal clasificación tiene importancia médica, pues se correlaciona con la utilidad clínica de estos antimicrobianos, determinando la existencia de grupos o “generaciones” de penicilinas, tal y como se muestra a continuación:

Penicilina Benzatínica y formas relacionadas

Son las formas “naturales”, obtenidas inicialmente por fermentación. Se incluyen las penicilinas “G” (sódica, potásica, procaína, benzatínica), que son básicamente de uso parenteral y las penicilinas “V” (fenoximetilpenicilina) y agentes semejantes, que pueden administrarse por vía oral (*ácido - resistentes*).

Son activas especialmente contra bacterias aerobias, específicamente contra cocos Gram - positivos y Gram - positivos, así como también contra algunos bacilos Gram - positivos.

Dentro de las penicilinas parenterales, se considera a las formas sódica y potásica como “solubles”, para administración intravenosa, mientras que las penicilinas benzatínica y procaínica, de baja solubilidad, se reservan para uso intramuscular (tienen una acción más prolongada por su lenta absorción, lo que es particularmente cierto para la penicilina benzatínica).

Es de destacar que para la mayoría de las penicilinas se reporta la dosificación según su masa (en miligramos), pero para las formas parenterales es común que se cuantifique la dosis por medio del uso de *unidades de penicilina* (U), cada una de las cuales debe ser equivalente a 0,6 µg de penicilina, o lo que es lo mismo, 1 miligramo de penicilina debe ser equivalente a 1667 Unidades (se acepta un *mínimo* de 1500 Unidades para los distintos preparados comerciales).

Penicilinas resistentes a las Beta - lactamasas:

Se trata de penicilinas semisintéticas, básicamente resistentes a la acción de las beta - lactamasas de origen estafilocócico (esta resistencia se obtiene al costo de una menor actividad antibacteriana).

Entre los representantes de este grupo se encuentran la oxacilina, la cloxacilina, la dicloxacilina, la nafcilina y la meticilina (parenteral).

Penicilinas de amplio espectro:

También conocidas como penicilinas de espectro ampliado, que es mayor al de las penicilinas G y V, pero son sensibles a las beta - lactamasas. Se trata de amino - penicilinas, que a veces son consideradas como “penicilinas de segunda generación”. Estos agentes fueron las primeras penicilinas con actividad contra bacilos Gram - negativos como *E. coli* y *H. influenzae*. Son agentes de este grupo la Ampicilina, la Amoxicilina, la Bacampicilina, la Metampicilina, la Hetacilina y la Pivampicilina.

Penicilinas de espectro dirigido:

Su espectro es bastante amplio, pero su uso suele limitarse a indicaciones especiales. Químicamente, son carboxi - penicilinas y ureido - penicilinas, que a veces se consideran como penicilinas de tercera y cuarta generación respectivamente o, tomadas conjuntamente, como *Penicilinas Antipseudomonas*.

Entre las carboxi - penicilinas se encuentran la Carbenicilina, la Ticarcilina, la Carindamicina y la Sulbenicilina, mientras que la Azlocilina, la Mezlocilina, la Alpacilina y la Piperacilina son ureido - penicilinas.

Penicilinas resistentes a beta - lactamasas de enterobacterias:

Se trata de agentes cuya acción básica se dirige hacia las enterobacterias productoras de beta - lactamasas, básicamente amidinopenicilinas. Entre los agentes de este grupo se encuentran la Foramidocilina y la Temocilina.

Farmacocinética

A continuación se presentan detalles farmacocinéticos generales de los grupos de penicilinas que se han descrito, presentando un esquema final en el que se resumen ciertas características de representantes específicos.

Penicilina Benzatínica y formas relacionadas

Las penicilinas de tipo V son estables en medio ácido y su absorción se favorece por los alimentos. Las penicilinas benzatínica y procaínica se administran básicamente por vía intramuscular, liberándose con lentitud hacia la circulación, permitiendo la obtención de concentraciones que si bien no son elevadas, resultan bastante estables (tras una sola administración, pueden detectarse niveles de penicilina benzatínica por varias *semanas*).

Tanto las penicilinas G como las penicilinas V se distribuyen ampliamente, alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas, pero no pasan la barrera hemato - encefálica si no hay

inflamación meníngea. Al igual que sucede con el resto de las penicilinas, estos agentes pueden atravesar la barrera placentaria y pasar a la leche materna.

La eliminación de estos compuestos es sobre todo renal (en un 90 % por secreción tubular y en un 10 % por filtración glomerular), una característica que es compartida por la mayoría de las penicilinas.

Penicilinas resistentes a las Beta - lactamasas:

En su mayoría se trata de agentes para administración oral, y aunque la absorción es rápida, puede ser muy variable (25 - 80%); la meticilina se usa solo por vía parenteral (intramuscular). Comparadas con el grupo anterior, estas penicilinas tienen una capacidad un poco mayor de atravesar la barrera hemato - encefálica en ausencia de inflamación. La eliminación de estos agentes es básicamente hepática.

Penicilinas de amplio espectro:

Los agentes más importantes son la ampicilina y la amoxicilina, los cuales se administran por vía oral, aunque en el caso de la ampicilina la vida media es algo más corta y la absorción suele ser menos eficiente.

Tanto la ampicilina como la amoxicilina tienen una distribución amplia en el organismo y se eliminan por vía renal (puede haber cantidades detectables de ampicilina en heces).

Penicilinas de espectro dirigido:

Se administran por vía parenteral, y tienen una amplia distribución en el organismo. Al igual que la mayoría de las penicilinas, la eliminación de los agentes de este grupo es predominantemente por vía renal, aunque las ureido - penicilinas pueden mostrar metabolismo hepático importante.

Penicilinas resistentes a beta - lactamasas de enterobacterias:

La farmacocinética de estos agentes se parece a la de otras penicilinas, con la diferencia de que algunos, como la Temocilina, alcanzan vidas medias mucho mayores (240 en lugar de 60 - 90 minutos, que es la vida media más habitual de los otros agentes en ausencia de trastornos renales o hepáticos).

A continuación se muestran ciertas características de agentes seleccionados:

	UPP (%)	Vida media (min)	Eliminación Renal
Penicilina G	50 - 60	30	75
Penicilina V	75 - 85	30 - 45	20 - 40
Meticilina	30 - 40	30	80
Cloxacilina	95	30	40 - 80

Ampicilina	20	60 - 75	70
Amoxicilina	20	60 - 75	70
Carbenicilina	50	60 - 80	85
Mezlocilina	50	60	50
Ticarcilina	45	75	80
Temocilina	85	240	80

La vida media de las penicilinas puede ser aumentada por la administración conjunta de *probenecid*, que es un agente que inhibe la secreción tubular renal.

Espectro Antimicrobiano y Usos Terapéuticos

Estas propiedades dependen del tipo de cada penicilina, como ya se ha indicado. De una manera general, pueden considerarse los siguientes usos para cada uno de los grupos descritos:

Penicilina Benzatínica y formas relacionadas:

Son de elección para el tratamiento de infecciones causadas por cocos Gram - positivos no productores de beta - lactamasas (infecciones por neumococos, estreptococos, meningococos, estafilococos, gonococos, *Actinomyces*, *Treponema pallidum*, *Clostridium*, *Listeria*, *Bacteroides*).

En el caso de las infecciones por neumococos y gonococos resulta de elección la penicilina procaínica, mientras que en los casos de sífilis y de fiebre reumática resulta de elección la penicilina benzatínica.

Penicilinas resistentes a las Beta - lactamasas:

Como lo indica su nombre, son de elección para el tratamiento de infecciones agentes productores de beta - lactamasas, fundamentalmente del género *Staphylococcus*.

Penicilinas de amplio espectro:

Aunque su espectro incluye los agentes microbianos sensibles a las penicilinas G y V, no tienen los mismos usos terapéuticos. Son útiles en infecciones causadas por *Haemophilus influenzae* tipo B, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*, así como contra especies de los géneros *Neisseria*, *Streptococcus*, *Salmonella* y *Shigella*.

Penicilinas de espectro dirigido:

Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Proteus* indol (+) y bacterias Gram - negativas ampicilina - resistentes; también útiles en infecciones por *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Bacteroides*.

Penicilinas resistentes a beta - lactamasas de enterobacterias:

Naturalmente, estos agentes son de elección para el tratamiento de infecciones contra enterobacterias productoras de betalactamasas (por ejemplo *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *P. aeruginosa*, *H. Influenzae*, *B. catarrhalis*).

El uso clínico de las penicilinas no está por completo determinado por el espectro antimicrobiano. Por ejemplo, las amidino - penicilinas incluyen a su espectro a prácticamente todas las bacterias susceptibles a las demás penicilinas, pero su uso indiscriminado aumentaría la posibilidad de resistencia, amén de un mayor costo del tratamiento.

El espectro antimicrobiano de las penicilinas puede ser aumentado al combinarlas con agentes inhibidores de las beta - lactamasas. Adicionalmente, las penicilinas en general muestran un efecto sinérgico notable con los aminoglucósidos al usarse contra agentes Gram - negativos. Estas dos propiedades también son válidas para otros beta - lactámicos, como las cefalosporinas.

Reacciones Adversas

La frecuencia *general* de reacciones adversas oscila entre 0,7 y 10 %, pero las penicilinas son agentes muy bien tolerados, lo que favorece su elección para el tratamiento de muy diversas entidades. Dado que la vía oral es la más usada, las penicilinas se asocian con frecuencia a diversos trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, etc.).

La administración intramuscular de penicilinas es muy dolorosa, por lo que habitualmente se prefiere el uso de penicilina benzatínica que permite espaciar mucho los intervalos de dosificación (en muchos casos, se puede usar dosis única).

Las manifestaciones de toxicidad más importantes de estos agentes son las reacciones de hipersensibilidad, aunque la incidencia real de las mismas puede no superar 10 % (incluso puede ser menor del 1 %). Esta manifestación tiene una amplia gama de posibles presentaciones clínicas: Desde una simple erupción cutánea hasta la relativamente remota posibilidad de choque anafiláctico. En este tipo de reacciones se involucran todos los tipos de penicilinas, existiendo la posibilidad de reacción cruzada entre ellas y los agentes relacionados estructuralmente, como las cefalosporinas (reacción cruzada en uno de cada 17 pacientes con *verdadera* hipersensibilidad a las penicilinas).

En altas dosis, la penicilina G puede generar trastornos irritativos directos a nivel del Sistema Nervioso Central, sobre todo si es administrada por vía intratecal o endovenosa. Entre estas manifestaciones se encuentran las siguientes: Confusión, convulsiones, mioclonías, hiperreflexia, coma. La vía intravenosa también puede asociarse a flebitis por irritación en el sitio de inyección.

En los casos en los que se administren preparados potásicos de penicilinas, pueden presentarse alteraciones electrolíticas, que pueden ser particularmente importantes en pacientes que presenten nefropatías (→ hiperpotasemia; la penicilina G potásica contiene 1,7 mEq de potasio por cada millón de unidades). Las alteraciones por efecto de las preparaciones sódicas pueden llegar a ser lo suficientemente graves como para descompensar a los pacientes con insuficiencia cardíaca (se administran 2,3 mEq de sodio por cada millón de unidades de penicilina G sódica, mientras que se administran 4,7 mEq por cada gramo de carbenicilina).

Aunque raramente, se reporta la posibilidad de trastornos renales no relacionados con el contenido de sodio o potasio (síndrome nefrítico), así como alteraciones de tipo hepático y hematológico.

Ciertos agentes se han relacionado con reacciones adversas particulares. Por ejemplo, la amoxicilina y la ampicilina pueden asociarse con colitis por *C. difficile*, la nafcilina puede inducir neutropenia, la carbenicilina y la ticarcilina pueden causar hipokalemia o sangramiento por disfunción plaquetaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Bradford PA. 2001. **Extended - Spectrum β - Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat.** Clin Microbiol Rev; 14(4): 933 - 51.
- Gleckman RA, Czachor JS. 2000. **Antibiotic Side Effects.** Semin Respir Crit Care Med; 21(1): 53 - 60.
- Gobernado M. 2005. **Betalactamasas de espectro extendido en aumento.** Rev Esp Quimioterap; 18(2): 115 - 7.
- Guisen JM, Goffin C. 1999. **Lack of Cell Wall Peptidoglycan versus Penicillin Sensitivity: New Insights into the Chlamydial Anomaly.** Antimicrob Agents Chemother; 43(10): 2339 - 44.
- Hamilton - Miller JMT. 1999. **β - Lactams: variations on a chemical theme, with some surprising biological results.** J Antimicrob Chemother; 44: 729 - 34.
- Holten KB, Onusko EM. 2000. **Appropriate Prescribing of Oral Beta - Lactam Antibiotics.** Am Fam Physician; 62: 611 - 20.
- Koch AL. 2003. **Bacterial Wall as Target for Attack: Past, Present, and Future Research.** Clin Microbiol Rev; 16(4): 673 - 87.
- Lee NLS, Yuen KY, Kumana CR. 2001. **β - Lactam Antibiotic and β - Lactamase Inhibitor Combinations.** JAMA; 285: 386 - 88.
- Lozano Valdés D, Larrondo Muguercia H, Herrera Torres ML, Rivero Arias E, Zamora Marín R, Araujo Praderas LJ. 1998. **Penicilinas.** Acta Médica; 8(1): 28 - 39.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Antibióticos Betalactámicos. Penicilinas. Cefalosporinas. Inhibidores de Betalactamasas. Nuevos Betalactámicos: Carbapenems y Monobactams.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 5 - 26. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Marín M, Gudíol F. 2003. **Antibióticos betalactámicos.** Enferm Infecc Microbiol Clin; 21(1): 42 - 55.

- Mediavilla A, García - Lobo JM. 2003. **Antibióticos Beta - Lactámicos**. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. *Farmacología Humana*, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 1105 - 27.
- Pichichero ME. 2005. **A Review of Evidence Supporting the American Academy of Pediatrics Recommendation for Prescribing Cephalosporin Antibiotics for Penicillin - Allergic Patients**. *Pediatrics*; 115(4): 1048 - 57.
- Rasmussen BA. 1997. **Carbapenem - Hydrolyzing b - Lactamases**. *Antimicrob Agents Chemother*; 41(2): 223 - 32.
- Rolinson GN. 1998. **Forty years of β - lactam research**. *J Antimicrob Chemother*; 41: 589 - 603
- Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. 2001. **Is this patient allergic to penicillin? An evidence - based analysis of the likelihood of penicillin allergy**. *JAMA*; 285: 2498 - 505.
- Samaha - Kfoury JN, Araj GF. 2003. **Recent developments in β - Lactamases and extended spectrum lactamases**. *BMJ*; 327: 1209 - 13.
- Todar K. 2005. **Todar's Online Textbook of Bacteriology**. [<http://www.textbookofbacteriology.net/>]
- Woster PM. 2002. **Chemistry of Beta Lactam Antibiotics**. PHA 421 - Infectious Disease Module [<http://wiz2.pharm.wayne.edu/module/pha421.html>].

El saber no se obtiene por azar, hay que buscarlo con afán y alimentarlo con diligencia

Abigail Adams

Amar es el más poderoso hechizo para ser amado

Baltasar Gracián

No busques al amigo para matar las horas, búscale con horas para vivir

Khalil Gibran

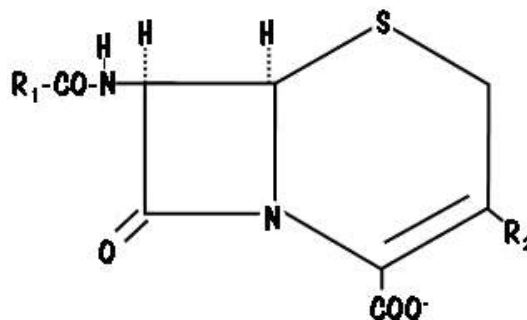
Cefalosporinas. Inhibidores de las Betalactamasas. Monobactams. Carbapenems. Glucopéptidos

Carmine Pascuzzo - Lima

CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas son antibióticos semi - sintéticos derivados de la Cefalosporina C, una sustancia con débil actividad antibacteriana producida por el hongo *Cephalosporium acremonium*. El efecto antibacteriano de estos agentes fue comprobado por por Brotzu, Abraham y Newton, en el año 1945.

Este grupo de fármacos está estructural y farmacológicamente relacionado con las penicilinas, presentando una estructura química derivada del ácido 7 - amino - cefalosporánico, con un anillo β - lactámico y un



anillo de dihidrotiazina adyacente (*ver figura*). Las cefamicinas son agentes derivados de bacterias del género *Streptomyces*, con una sustitución metoxílica en la posición 7 del anillo betalactámico (estas es una de las posiciones no adyacentes al anillo de dihidrotiazina, la que no está ocupada por el grupo carbonilo). Por razones económicas, los procesos químicos actuales para obtener cefalosporinas útiles clínicamente se realiza a partir de Penicilina G en lugar de Cefalosporina C (su fermentación a gran escala es muy costosa). El mecanismo de acción de las cefalosporinas se corresponde con el de los beta - lactámicos en general, es decir, inhibición de las transpeptidasas bacterianas, con ulterior generación de una pared celular incapaz de impedir la lisis osmótica (\rightarrow acción *bactericida*).

Clasificación

Al igual que ocurre para las penicilinas, las cefalosporinas se clasifican en distintos grupos sobre la base de su espectro antibacteriano y su uso clínico; la delimitación entre los grupos resultantes, sin embargo, es más neta que para las penicilinas. Los grupos farmacológicos de cefalosporinas son cuatro, ubicando a cada agente individual en distintas generaciones, que difieren no solo en su espectro, sino

también en su estabilidad general y ante beta - lactamasas, absorción oral, metabolismo y reacciones adversas. A continuación se resumen las características básicas de cada generación de cefalosporinas:

Las cefalosporinas de primera generación son para administración oral y parenteral. Las orales son llamadas fenilglicinas o derivados hidroxifenilglicinas que incluyen la cefalexina, cefadroxilo y cefradina; entre las parenterales se cuenta con la cefalotina, cefazolina, cefradina (administración oral también) y cefapirina. Este grupo de antibacterianos incluye sustitutos de la penicilina G que son resistentes a las penicilinasas de los *Staphylococcus*, por tanto tienen buena actividad contra bacterias aerobias gram - positivas (con excepción de Enterococos, *Staphylococcus* resistentes a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* y pneumococos resistentes a penicilina), y algunos gram - negativos adquiridos en la comunidad (*P. mirabilis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*).

Las cefalosporinas de segunda generación ofrecen una cobertura mayor frente a los bacilos gram - negativos que las de primera generación. Todas estas cefalosporinas tienen actividad contra la mayoría de los microorganismos destruidos por agentes de la primera generación, pero su cobertura es más extensa ya que incrementan su actividad contra microorganismos gram - negativos, en especial tres: *Haemophilus influenzae* y *Neisseria* sp. Existe un subgrupo entre estos agentes, los cuales son cefoxitina - es la más potente del sub - grupo - cefotetan y cefmetazole que son activos contra el grupo de *B. fragilis*. Con excepción de la cefuroxima, las cefalosporinas de segunda generación no deben administrarse en meningitis. Estas, al igual que las de primera generación se dividen en orales y parenterales. Las primeras son llamadas también ésteres - prodrogas e incluyen al Loracarbef (que a pesar de ser una droga fenilglicina, se puede clasificar como de segunda generación por sus propiedades antibacterianas), cefaclor, cefuroxime axetil y cefprozil. Las segundas son el cefamandol, cefonicid, cefoxitina, ceforinida, cefuroxime, cefotetan y el cefmetazole.

Las cefalosporinas de tercera generación suelen resultar más eficaces *in vitro* frente a los bacilos gramnegativos y frente a los cocos grampositivos (excepto *S. aureus*) que los fármacos de primera y segunda generaciones. Las cefalosporinas de tercera generación son el tratamiento de elección en la meningitis por bacilos gramnegativos y se utilizan también para combatir otras infecciones por bacilos gramnegativos. Todo este grupo de tercera generación son extremadamente activas contra la mayoría de las bacterias gram - negativas (excepto *Enterobacter* y *Citrobacter*) incluyendo las mencionadas anteriormente, es decir, las Enterobacteriaceae y otros organismos entéricos y *Serratia marcescens*, y también contra bacterias productoras de Beta - lactamasas. La ceftazidime y el cefoperazone son activas contra *Pseudomonas aeruginosa*, pero son menos activas que otros agentes de tercera generación contra cocos gram - positivos. Estos antibióticos no están indicados en la profilaxis

quirúrgica de rutina. Al igual que en los grupos anteriores hay parenterales y orales. Cefixime, cefdinir, cefpodoxima proxetil y ceftibuten son las orales y cefoperazone, ceftazidime, moxalactam, cefotaxime, ceftizoxime, cefmenoxime y ceftriaxone son parenterales. Las últimas cinco son aminotiazolil - iminometoxi - cefalosporinas.

Las cefalosporinas de cuarta generación de incluyen el cefepime y el cefpirone - ambas de administración parenteral - tienen un extenso espectro de acción comparadas con las de tercera generación y tienen una gran estabilidad contra Beta - lactamasas mediadas cromosomalmente y por plásmidos, además de poca o ninguna capacidad para inducir la producción de Beta - lactamasas tipo I. Cubren *Enterobacter* y *Citrobacter* y tiene particular uso terapéutico en el tratamiento de infecciones debidas a bacilos aerobios gram - negativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación con lo cual se logra su erradicación y tienen mejor actividad contra algunos gram - positivos.

Farmacocinética

En cuanto a su farmacocinética (Tabla 3), todas las cefalosporinas a excepción de la cefalexina, cefadroxilo, cefradina, locararbef, cefaclor, cefuroxime axetil, cefprozil, cefixime, cefpodoxima proxetil, ceftibuten y cefdinir, deben ser administradas parenteralmente porque tienen una pobre absorción oral y no alcanzan concentraciones sistémicas y urinarias adecuadas para el tratamiento. Estos antibióticos difunden bien a la mayor parte de los tejidos y líquidos corporales, incluso líquido pleural, ascítico y tejido prostático; también atraviesan la placenta y pasan a la leche materna. Ellas alcanzan altas concentraciones en líquido pericárdico y sinovial; la penetración en humor vítreo es pobre, pero en humor acuoso se obtienen buenas concentraciones después de una administración sistémica de cefalosporinas de tercera generación. Cefapirina y cefamandol alcanzan niveles elevados en tejido óseo. Las concentraciones en bilis son usualmente altas; las máximas son las obtenidas después de la administración del cefoperazone y el cefpiramide.

La biotransformación de las cefalosporinas por el huésped no es clínicamente importante y su eliminación ocurre a través de la vía renal por secreción tubular y/o filtración glomerular y puede alcanzar valores de 200 a 2000 mg/ml, y se recupera entre un 55 - 90% de las dosis administradas en las primeras horas. En caso de insuficiencia renal debe ajustarse la dosis o espaciar los intervalos de dosificación. Los agentes bloqueadores de los túbulos (por ejemplo, probenecid) pueden aumentar sustancialmente los valores séricos, porque retardan la secreción tubular de la mayoría de las cefalosporinas, pero no del moxalactam. Cefoperazone y cefpiramide son las excepciones porque se excretan por la bilis en las heces y es por eso que se usan frecuentemente en pacientes con

insuficiencia renal. La hiperbilirrubinemia induce un aumento en la excreción urinaria, lo que implica una reducción en la excreción biliar. Las cefalosporinas que contienen grupos acetilo en la posición R (cefalotina, cefapirina y cefotaxime) son desacetiladas en el hígado y sus metabolitos son biológicamente menos activos que los compuestos madre. Los metabolitos desacetilados son también excretados por vía renal. La tabla muestra detalles farmacocinéticos de agentes seleccionados:

Fármaco	Vía	UPP (%)	T _{1/2} (h)	Metabolismo Hepático	Excreción Renal
<u>Primera Generación</u>					
<u>Cefalotina</u>	IV - IM	70	0,5 - 0,9	20 - 30	50 - 80
<u>Cefapirina</u>	IV - IM	45 - 50	0,6 - 0,8	40	50 - 90
<u>Cefazolina</u>	IV - IM	85	1,5 - 1,8	-	95
<u>Cefalexina</u>	VO	10 - 15	0,9 - 1,3	-	90
<u>Cefradina</u>	VO - IV - IM	10 - 20	0,8 - 1,3	-	90
<u>Cefadroxil</u>	VO	15 - 20	1,4 - 1,5	-	90
<u>Segunda Generación</u>					
Cefamandol	IV - IM	70 - 80	0,6 - 1,0	-	80 - 95
Cefoxitina	IV - IM	70 - 80	0,75 - 1,0	<2	80 - 95
Ceforanida	IV - IM	80	2,7 - 3,0	-	80 - 95
Cefuroxima	IV - IM	33	1,3 - 1,7	-	90 - 95
Cefuroxima Acetil	VO	50	1,2	-	90 - 95
Cefaclor	VO	25	0,6 - 0,9	-	60 - 85
Cefonicid	IV - IM	95 - 98	3,5 - 4,5	-	90
Cefotetan	IV - IM	88	3,5	7	80
<u>Tercera Generación</u>					
Cefotaxima	IV - IM	38	1,0 - 1,1	30 - 50	85
Moxalactam	IV - IM	50	2,0 - 2,3	-	70 - 95
Ceftizoxima	IV - IM	30	1,4 - 1,8	-	80 - 90
Ceftriaxona	IV - IM	83 - 96	6,0 - 9,0	-	40 - 65
Cefoperazona	IV - IM	87 - 93	1,9 - 2,1	80	25
Ceftazidima	IV - IM	17	1,6 - 1,9	-	75 - 90
<u>Cuarta Generación</u>					
Cefepime	IV - IM	-	2	-	75 - 90

Reacciones Adversas

Desde el punto de vista cualitativo, las reacciones adversas de las cefalosporinas son prácticamente idénticas a las de las penicilinas, aunque se considera que la capacidad de inducir hipersensibilidad es más reducida, por lo que se acepta que el anillo de tiazolidina de las penicilinas sería responsable de una parte considerable de su capacidad alérgica. La incidencia de hipersensibilidad ante las cefalosporinas puede ser de menos de la mitad de la incidencia para las penicilinas. Puede haber reacción cruzada entre ambos tipos de agentes, pero la probabilidad de que este fenómeno se presente puede ser mucho menor a lo que previamente se aceptaba; de esta manera, en pacientes alérgicos a las penicilinas, la administración de cefalosporinas puede ser una posibilidad a tomar en cuenta.

Las cefalosporinas administradas por vía oral pueden causar complicaciones gastrointestinales como náuseas, vómito o diarrea, mientras que las administradas por vía intravenosa pueden irritar el endotelio venoso causando flebitis (1 - 2% de los pacientes). Al igual que ocurre para las penicilinas, la administración intramuscular de las cefalosporinas puede ser muy dolorosa.

Algunas cefalosporinas, como cefoperazona, cefamandol y moxalactam, pueden causar hipotrombinemia y alteración en la formación de factores vitamina K dependientes, con el consiguiente riesgo de sangramiento.

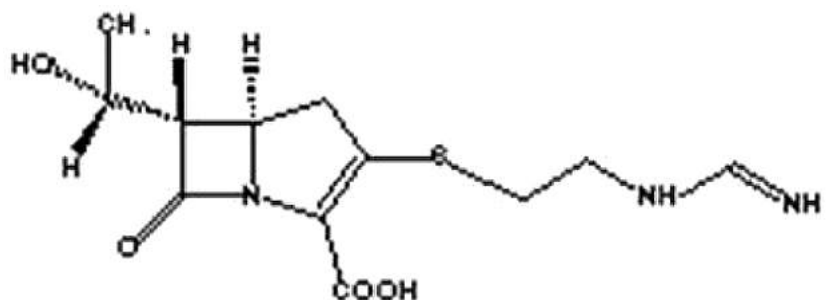
Se ha observado reacción tipo antabuse (intolerancia al alcohol) con ciertos agentes específicos.

Dado su amplio espectro, el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación se ha asociado con casos de super - infección.

CARBAPENEMS

En los 70s se descubrió la tienamicina, un potente antimicrobiano derivado del *Streptomyces cattlea*.

Esta molécula no solo presentaba una importante actividad antibacteriana, sino que también era capaz de inactivar a las beta - lactamasas; lamentablemente, en las concentraciones que se hubieran



requerido para su uso clínico, la tienamicina era capaz de inducir su propia inactivación química. Este problema se soslayó con la introducción de ciertas modificaciones estructurales en la tienamicina, que

llevaron a la consecución del imipenem (*ver figura*). En la actualidad, existen otros carbapenems, como el meropenem, el ertapenem, el panipenem, el faropenem, el lenapenem, el biapenem y el sanfretinem.

Los carbapenems tienen un amplio espectro antibacteriano, resultando de utilidad contra agentes aerobios y anaerobios, tanto Gram - negativos como Gram - positivos. Sin embargo, estos agentes no coinciden del todo en cuanto a su espectro antimicrobiano, por lo que podrían reconocerse al menos dos grupos diferentes:

- Grupo 1: Carbapenems de amplio espectro, con actividad limitada contra bacilos Gram - negativos no fermentadores. Estos se indicarían particularmente para el tratamiento de infecciones comunitarias severas y el prototipo sería el ertapenem.
- Grupo 2: Carbapenems de amplio espectro, con buena actividad contra bacilos Gram - negativos no fermentadores. Estos agentes serían especialmente adecuados para el tratamiento de infecciones nosocomiales y los representantes típicos serían el meropenem y la combinación imipenem/cilastatina.

Un tercer grupo incluiría agentes con actividad contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (en estas cepas la resistencia está mediada básicamente por la existencia de PBP 2a, una proteína fijadora de penicilinas por la cual los beta - lactámicos en general presentan muy baja afinidad).

Aunque su frecuencia aún no es lo suficientemente importante como para que tenga significado clínico, se ha detectado importante actividad adquirida de carbapenemasas (beta - lactamasas de clase molecular B) en ciertos patógenos infrecuentes (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas spp*, *Flavobacterium spp.*, *Legionella gormanii*, *Bacillus cereus* y un pequeño sub - grupo de *Bacteroides fragilis*).

El imipenem se administra por vía parenteral porque no se absorbe por vía oral, se une a proteínas plasmática entre 13 y 21%, con vida media de 1 hora (la vida media del meropenem es similar, pero la del ertapenem es de 4 horas).

El imipenem se excreta renalmente entre 70 y 80% y puede ser degradado por la enzima renal dehidropeptidasa 1, por lo que debe ser administrado conjuntamente con un inhibidor de esta enzima (cilastatina sódica) para el tratamiento de infecciones urinarias.

Las reacciones adversas de los carbapenems son parecidas a las que son producidas por otros beta - lactámicos y puede existir reacción alérgica cruzada con los mismos. Aparte de la hipersensibilidad, los efectos más reportados son: náuseas, vómitos, diarreas, alteraciones hematológicas y de la función

renal. Se ha reportado interacción con el ácido valproico, disminuyendo las concentraciones de este anticonvulsivante, un efecto que se produciría sobre todo en el paciente anciano.

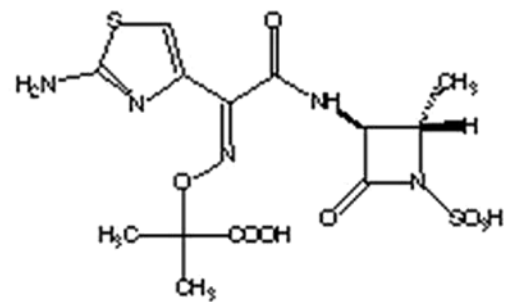
MONOBACTAMS

La fermentación del *Chromobacterium violaceum* llevó al aislamiento de beta - lactámicos *monocíclicos* con gran actividad contra bacterias Gram - negativas, siendo el aztreonam el representante prototipo (*ver figura*). La acción del aztreonam es especialmente importante sobre la PBP - 3.

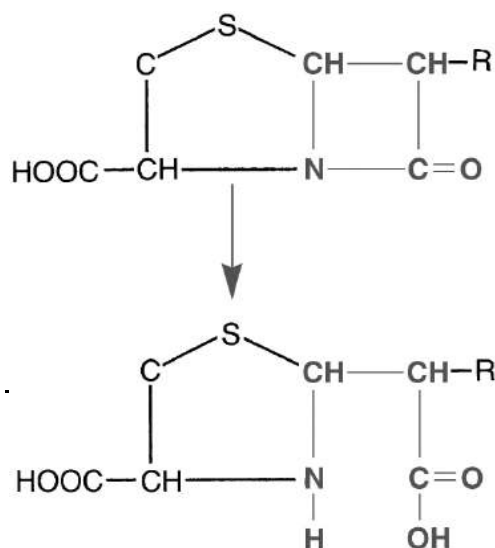
El aztreonam se administra solo por vía parenteral, ya que su absorción gastrointestinal es muy errática. Su distribución es muy amplia y su eliminación es renal y hepática (*excreción biliar*) en una relación de 2: 1; su vida media es de 1,5 - 2 horas.

El espectro antibacteriano del aztreonam puede considerarse como muy semejante al de los aminoglucósidos, pues abarca especialmente bacterias Gram - Negativas. Entre los agentes sensibles a aztreonam se encuentran los siguientes: *Escherichia Coli*, *Klebsiella*, *Serratia marcescens*, *Proteus*, *Salmonella*, *Haemophilus Influenzae*, *Neisseria Gonorrhoeae* y *Pseudomonas Aeruginosa*. Dado este espectro antimicrobiano y el hecho de que un 67 % del aztreonam se excreta inalterado por vía renal, este fármaco puede resultar especialmente útil para el tratamiento de infecciones urinarias.

El aztreonam posee efectos adversos semejantes a los de los demás beta - lactámicos, sobre todo desde el punto de vista de los trastornos gastrointestinales, pero su carencia de estructura bicíclica hace que no se produzca hipersensibilidad cruzada con los mismos.



INHIBIDORES DE LAS BETA - LACTAMASAS



Como ya se ha indicado, uno de los mecanismos más importantes por el cual las bacterias pueden lograr resistencia ante los beta - lactámicos es la generación de enzimas (*beta - lactamasas*) que al ser liberadas al espacio extra - celular son capaces de inactivar a estos agentes, por medio de la destrucción del anillo beta - lactámico (*ver figura*).

Esa destrucción podría ser teóricamente vencida con el uso de dosis mayores de los beta - lactámicos implicados, lo que saturaría los sitios de unión de las beta - lactamasas; sin embargo, con esto se corre el riesgo de generar una inducción enzimática bacteriana que aumente la actividad lactamásica de manera acorde al cambio de dosis. Por esta razón, se recurre al uso de *inhibidores de las beta - lactamasas*, que son agentes con una actividad antibacteriana intrínseca sumamente reducida, pero tan semejantes en su estructura a las penicilinas y las cefalosporinas que pueden unirse al sitio activo de las beta - lactamasas; de esta manera, pueden considerarse como inhibidores competitivos, con la característica particular de que la inhibición causada es de *tipo irreversible*. En realidad, sí se produce la ruptura del anillo beta - lactámico de estos agentes, pero luego quedan unidos a la enzima; por eso se les ha denominado también inactivadores “suicidas” de las betalactamasas. Dada su baja actividad, estos agentes no se utilizan nunca aisladamente, sino que se combinan con beta - lactámicos más eficaces.

Los representantes más importantes son el ácido clavulánico, que es un producto natural (derivado del *Streptomices clavuligerus*), y los agentes semi - sintéticos sulbactam y tazobactam. De por sí, no todas las formas de beta - lactamasas son susceptibles de inhibición por estos agentes, pero este problema se ha complicado con la más o menos reciente aparición de nuevas formas enzimáticas que se conocen en su conjunto como beta - lactamasas de espectro extendido.

Farmacocinética

Se absorben por vía gastrointestinal. Ni la ampicilina ni el sulbactam tienen una buena disponibilidad gastrointestinal, pero en la formulación oral de la combinación los mismos se presentan unidos covalentemente en forma de un doble éster (*sultamicilina*), lo que permite una disponibilidad de un 80%, comparable a la de la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico (90%).

La distribución en el organismo es semejante a la de los β - lactámicos, presentando una unión relativamente modesta a las proteínas plasmáticas.

El ácido clavulánico sufre un importante metabolismo hepático, mientras que el sulbactam y el tazobactam se eliminan por vía renal. La vida media de estos agentes es generalmente corta, menor de dos horas.

Asociaciones

En teoría, los inhibidores de las beta - lactamasas pueden combinarse con cualquier penicilina o cefalosporina; en la práctica, sin embargo, la elección de fármacos para la asociación queda supeditada

a la actividad del beta - lactámico específico y a la similitud farmacocinética que debe haber entre los miembros de la combinación.

Así pues, aunque no son las únicas posibles, las principales combinaciones de beta - lactámicos e inhibidores de las beta - lactamasas son las siguientes:

- Acido clavulánico + Amoxicilina
- Acido clavulánico + Ticarcilina
- Sulbactam + Ampicilina
- Sulbactam + Cefoperazona
- Tazobactam + Piperacilina

La combinación amoxicilina - ácido clavulánico es especialmente útil en el tratamiento oral de la otitis media, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio inferior por *H. Influenzae* y *B. catarralis* productoras de betalactamasas, e infecciones de piel por estafilococos y estreptococos. La combinación ticarcilina - ácido clavulánico se usa por vía parenteral (IV) para tratar infecciones nosocomiales de tipo respiratorio, intraabdominal, obstétrico y de tejidos blandos producidas por agentes multirresistentes.

La combinación ampicilina - sulbactam se usa básicamente en infecciones graves de piel, infecciones ginecológicas e intraabdominales, gonorrea por cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de penicilinasas, infecciones respiratorias, infecciones de osteo - articulares, meningitis, infecciones urinarias y para la profilaxis quirúrgica.

Aunque una gran proporción de cepas de *E coli* son resistentes a la combinación de Beta - lactámicos con inhibidores de las Beta - lactamasas, muchas son sensibles a la asociación piperacilina/tazobactam.

Reacciones Adversas

La combinación de Beta - lactámicos con inhibidores de las Beta - lactamasas son usualmente muy bien toleradas. Aparte de las manifestaciones propias de cada agente individual, las manifestaciones más importantes de toxicidad derivada *del uso de asociaciones* de beta - lactámicos e inhibidores de las beta - lactamasas son las siguientes: Rash, diarrea, aumento transitorio de las enzimas hepáticas; generalmente estas manifestaciones son leves o moderadas, aunque su frecuencia es algo mayor que con el uso asilados del beta - lactámico correspondiente. Se han reportado casos esporádicos de hepatitis colestásica reversible con el uso de ácido clavulánico. Otras reacciones adversas se corresponden con las del grupo de beta - lactámico asociado al inhibidor y con el agente específico que forme parte de la combinación.

Estos agentes no deben ser utilizados a menos que la infección particular que se pretenda tratar (o prevenir) esté manifiestamente relacionada con bacterias productoras de beta - lactamasas.

GLUCOPÉPTIDOS

Aunque no son agentes beta - lactámicos, los glucopéptidos son antibióticos que también actúan sobre la pared bacteriana, por lo que conviene un breve resumen acerca de su farmacología. Los glucopéptidos son moléculas complejas que contienen un heptapéptido como estructura central. Los agentes más importantes son la vancomicina (aislada a partir de *Amycalaptosis orientalis*) y la teicoplanina (obtenida de *Actinoplanes teichomiceticus*).

Estos agentes se utilizan básicamente por vía parenteral, aunque la vancomicina no debe administrarse por vía intramuscular (produce necrosis muscular); aunque se distribuyen ampliamente, carecen casi por completo de la capacidad de atravesar la barrera hemato - encefálica, por lo que pueden llegar a administrarse por vía intratecal. Solo cuando se utilizan para el tratamiento de infecciones intraluminales del tracto gastrointestinal pueden administrarse por vía oral. La eliminación fecal de los glucopéptidos, cuando se administran por vía parenteral, es escasa, por lo cual en la diarrea por *C. difficile* es preferible la administración del glucopéptido por vía oral.

Los glucopéptidos son agentes bactericidas activos frente a cocos y bacilos grampositivos (estafilococos, estreptococos), incluyendo algunos anaerobios. Básicamente actúan sobre la segunda fase de la síntesis de la pared de la bacteria, inhibiendo la formación del peptidoglucano. Los glucopéptidos también alteran la permeabilidad de la membrana citoplasmática de los protoplastos y pueden alterar la síntesis del ARN. Estos mecanismos de acción múltiples pueden explicar la aún baja tasa de resistencias en la mayoría de microorganismos Gram - positivos.

En los últimos 15 - 20 años han aparecido numerosos reportes de enterococos con elevado grado de resistencia ante los glucopéptidos; desde hace una década, también se reportan casos de resistencia en otras bacterias, como *S. aureus*. Indicaciones clínicas y dosificación

Los glucopéptidos deben ser antibióticos de uso restringido. Sus principales indicaciones son:

1. Tratamiento de infecciones graves por Gram - positivos con resistencia a Beta - lactámicos.
2. Tratamiento de infecciones graves por Gram - positivos en pacientes con alergia inequívoca a los agentes Beta - lactámicos.
3. Colitis pseudomembranosa por *C. difficile*, como alternativa al metronidazol, que es de elección.
4. Profilaxis de endocarditis en paciente alérgico a betalactámicos.

5. Profilaxis de implantación de cuerpos extraños (sólo en hospitales con una tasa de incidencia de infecciones por SARM muy elevada).

Aunque los glucopéptidos se han considerado los fármacos de elección para las infecciones por estafilococos resistentes a la meticilina, deben realizarse una serie de consideraciones sobre su utilización en esta indicación. Los glucopéptidos son la alternativa a los betalactámicos en el tratamiento de infecciones estreptocócicas y enterocócicas. Se ha demostrado sinergia con aminoglucósidos, por lo cual se ha utilizado esta asociación en el tratamiento de la endocarditis.

Reacciones Adversas

Vancomicina: Su infusión rápida puede desencadenar el “síndrome del hombre rojo”, que se caracteriza por la aparición de prurito y eritema de predominio en cuello y parte alta del tronco, junto con hipotensión y hasta paro cardíaco; el síndrome es causado por liberación de histamina de los basófilos y células cebadas. La aparición de flebitis es frecuente (10%) si se administra el fármaco por una vía periférica. Se han reportado casos de nefrotoxicidad, ototoxicidad, trombopenia y/o neutropenia.

Teicoplanina: Es menos tóxica que la vancomicina. La flebitis es poco frecuente y el síndrome del hombre rojo, la ototoxicidad y la nefrotoxicidad, excepcionales. También puede producir neutropenia y/o trombopenia reversibles al retirar el antibiótico.

El margen terapéutico de estos fármacos puede considerarse como estrecho, por lo que se aconseja monitorización de niveles en pacientes con insuficiencia renal, en ancianos, en pacientes críticos, en obesos, en pacientes con anasarca, en la insuficiencia hepática y siempre que se utilicen dosis elevadas.

No se considera que los glucopéptidos sean seguros en el embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Andraca Perera JR, Rodríguez Gil E, Fundora Santana A. 2001. **Cefalosporinas**. Rev Cubana Farm; 35(3): 219 - 24.
- Bradford PA. 2001. **Extended - Spectrum β - Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat**. Clin Microbiol Rev; 14(4): 933 - 51.
- Brink AJ, Feldman C, Grolman DC, Muckart D, Pretorius J, Richards GA, Senegal M, Sieling W. 2004. **Appropriate Use of the Carbapenems**. SAMJ; 94(10): 857 - 61.
- Cazzola M, Matera MG, Donner CF. 1998. **Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Newer Oral Cephalosporins**. Clin Drug Invest; 16(4): 335 - 46.
- Dancer SJ. 2001. **The problem with cephalosporins**. J Antimicrob Chemother; 48(4): 463 - 78.
- González - Piñera JG, Barreto Penié J, Rodríguez MA, Machado Reyes A, Mora E, Lescay M. 1998. **Glicopéptidos**. Acta Medica; 8(1): 54 - 7.

- Hammond ML. 2004. **Ertapenem: a Group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties.** J Antimicrob Chemother; 53(S2): ii7 - ii9
- Holten KB, Onusko EM. 2000. **Appropriate Prescribing of Oral Beta - Lactam Antibiotics.** Am Fam Physician; 62: 611 - 20.
- Lee NLS, Yuen KY, Kumana CR. 2001. **β - Lactam Antibiotic and β - Lactamase Inhibitor Combinations.** JAMA; 285: 386 - 88.
- Livermore DM. 1997. **Acquired carbapenemases.** J Antimicrob Chemother; 39, 67 - 76.
- Llinares Tello F, Bosacoma Ros N, Hernández Prats C, Climent Grana E, Selva Otaolaurruchi J, Ordoñas Baines JP. 2003. **Interacción farmacocinética entre ácido valproico y antibióticos carbapenémicos: Descripción de tres casos.** Farm Hosp.; 27(4): 258 - 63.
- Lomaestro BM. 2002. **Promising New Antimicrobials and Antivirals.** 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. [http://www.medscape.com/viewprogram/823_index]
- Marín M, Gudíol F. 2003. **Antibióticos betalactámicos.** Enferm Infecc Microbiol Clin; 21(1): 42 - 55.
- Mediavilla A, García - Lobo JM. 2003. **Antibióticos Beta - Lactámicos.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 1105 - 27.
- Pichichero ME. 2005. **A Review of Evidence Supporting the American Academy of Pediatrics Recommendation for Prescribing Cephalosporin Antibiotics for Penicillin - Allergic Patients.** Pediatrics; 115(4): 1048 - 57.
- Rivas KB, Rivas MA, Dávila EL, Rodríguez M. 2002. **Cefalosporinas. De la Primera a la Cuarta Generación.** RFM; 25(2) [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798 - 04692002000200003&lng=en&nrm=iso]
- Rivero Arias E, Herrera Torres ML, Larrondo Muguercia H, Lozano Valdés D, Pérez DL. 1998. **Carbapenémicos y monobactámicos.** Acta Médica; 8(1): 66 - 70.
- Sader H. 2002. **Nuevas alternativas en el armamento anti - infeccioso que el clínico debe conocer: Antibacterianos.** Rev chil infectol; 19(supl.1) [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716 - 10182002019100002&lng=es&nrm=iso].
- Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DCE. 1995. **Current Perspectives on Glycopeptide Resistance.** Clin Microbiol Rev; 8(4): 585 - 615.
- Woster PM. 2002. **Chemistry of Beta Lactam Antibiotics.** PHA 421 - Infectious Disease Module [<http://wiz2.pharm.wayne.edu/module/pha421.html>].
- Zamora Marín R, Areu Regateiro A, Gundián J, Manresa R, Sánchez J, Morales Sirgado R. 1998. **Cefalosporinas.** Acta Médica; 8(1): 40 - 7.

... la gente considera erróneamente que la ciencia es lineal y mecánica [pero] ni siquiera los conceptos más consolidados - como la idea de que los gérmenes causan enfermedades - están tan consolidados como la gente cree.

Michael Crichton (Jurassic Park)

No busques al amigo para matar las horas, búscale con horas para vivir

Khalil Gibran

Su nombre era Fleming, un pobre agricultor inglés. Un día escuchó a alguien pidiendo ayuda desde un pantano cercano, por lo que corrió hacia allí, hallando un niño enterrado hasta la cintura en el lodo, aterrorizado, tratando de liberarse. El agricultor Fleming salvó al niño de una muerte lenta y terrible. Al día siguiente, un carruaje llegó a los predios del agricultor, un noble bajó del mismo y se presentó diciendo: "Quiero recompensarlo, usted salvó a mi hijo". "No puedo aceptar", respondió el agricultor. Entonces, el hijo del agricultor salió a la puerta "¿Es ese su hijo?" preguntó el noble. "Si," respondió el

agricultor con orgullo. “Le propongo un trato. Déjeme dar a su hijo una buena educación; si se parece a su padre será un hombre del cual estará muy orgulloso”. El agricultor aceptó. Tras graduarse de la Escuela de Medicina, el hijo del agricultor Fleming llegó a ser muy respetado, nada menos que *Sir Alexander Fleming*, descubridor de la Penicilina. Años después, el hijo del noble enfermó de pulmonía. ¿Qué lo salvó? La Penicilina. ¿El noble inglés? Randolph Churchill ¿Su hijo? *Sir Winston Churchill*.

JDTB

Aminoglucósidos

Carminé Pascuzzo - Lima

ANTIMICROBIANOS QUE ACTÚAN A NIVEL RIBOSOMAL

Los antimicrobianos que actúan a nivel ribosomal son básicamente agentes que inhiben la síntesis proteica (*ver apéndice*) y por eso en general debería corresponderse a drogas con acción bacteriostática, pues solo afectarían a formas microbianas metabólicamente activas, inhibiendo su desarrollo ulterior. Como se detalla luego, hay excepciones importantes a tal suposición, incluyendo algunos agentes que pueden ser bacteriostáticos o bactericidas dependiendo de las condiciones y/o de la especie bacteriana que cause una condición particular. Los antimicrobianos de acción ribosomal son químicamente heterogéneos y ubican su blanco en diversas subunidades, como muestra el siguiente listado:

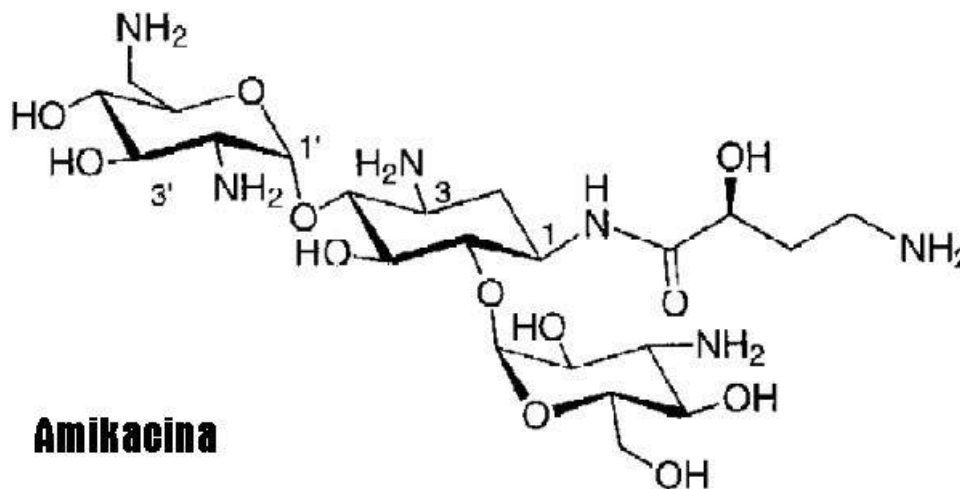
Subunidad(es) Ribosomal(es) de Acción	Agente/Grupo Farmacológico
30S	Aminoglucósidos (Amikacina)
30S	Tetraciclinas (Oxitetraciclina)
50S	Macrólidos (Eritromicina)
50S	Cetólidos (Telitromicina)
50S	Cloranfenicol
50S	Estreptograminas (Quinupristina/Dalfopristina)
50S - 70S	Oxazolidinonas (Linezolid)

De manera general, el perfil de los agentes que actúan en la misma subunidad suele ser bastante similar, pero hay excepciones importantes, de las cuales la más notoria es la de los aminoglucósidos, que no solo tienen un perfil farmacológico notablemente diferente del de las tetraciclinas, sino que se caracterizan por ser agentes de acción ribosomal con acción predominantemente *bactericida*.

AMINOGLUCÓSIDOS

El primer aminoglucósido, la estreptomina, se aisló a partir de *Streptomyces griseus* en 1943 y se dio a conocer clínicamente en 1944. La consecución ulterior de otros representantes, así como la de cierto número de derivados semi - sintéticos ha contribuido a que este grupo de antimicrobianos sea de los más importantes en la actualidad para el tratamiento de las infecciones causadas por bacilos gram - negativos.

Los aminoglucósidos son aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino (*aminociclitol*). Los grupos amino usualmente se presentan protonados,



Amikacina

por lo que los aminoglucósidos han de considerarse como moléculas básicas policationicas, una característica que tiene una profunda influencia en lo que respecta a sus efectos biológicos, ya que la existencia de esos sitios

cargados positivamente es la base de la alta afinidad que tienen estos agentes por el ARN procariótico. El carácter policationico de los aminoglucósidos es también el determinante fundamental de los aspectos más importantes de la farmacocinética de estos compuestos.

El componente aminociclitol de los aminoglucósidos puede estar dado por la desoxiestreptamina o la estreptidina (este último caso se presenta solamente en la estreptomina). La espectinomina es un “aminoglucósido” que presenta solamente el componente aminociclitol. Los aminoglucósidos con desoxiestreptamina son los más utilizados, incluyendo dos tipos fundamentales:

- Agentes Disustituidos 4,6:
 - o *Familia de la Kanamicina:* Kanamicina, Amikacina, Tobramicina, Dibekacina
 - o *Familia de la Gentamicina:* Gentamicina, Sisomicina, Netilmicina, Isepamicina
- Agentes Disustituidos 4,5: Neomicina, Paromomicina

Otra forma de clasificación de los aminoglucósidos tiene en cuenta el posible origen de los representantes: Natural (estreptomicina, kanamicina, neomicina, gentamicina, tobramicina) o Semi - sintético (amikacina, dibekacina, netilmicina, sisomicina, isepamicina).

Mecanismo de Acción

La acción de los aminoglucósidos comprende una interacción inicial con la superficie externa de la membrana celular bacteriana, transporte a través de la membrana interna y, finalmente, la unión a la subunidad 30S de los ribosomas, la cual es crucial para la lectura de alta fidelidad del material genético (la lectura *de alta fidelidad* implica un error o menos por cada 3.000 enlaces peptídicos generados).

Aunque todos los aminoglucósidos se unen a la subunidad 30S para interferir con la síntesis proteica, lo cierto es que la interacción parece ser diferente para agentes de diferentes grupos químicos.

Los aminoglucósidos con desoxiestreptamina aumentan la tasa de error ribosomal permitiendo que se incorporen aminoácidos erróneos; además, parecen también de inhibirían el ensamblaje de la subunidad 30S. Aunque se une en un *locus* muy cercano y también induce la lectura errónea del código genético, la estreptomicina actuaría básicamente estabilizando un estado conformacional específico del ribosoma, que se conoce como estado de ambigüedad ribosomal o estado *ram* (*ribosomal ambiguity*).

La espectinomicina inhibe la traslocación del peptidil - ARN del sitio aceptor (A) al sitio donante (P), pero no causa lectura errónea, por lo que suele tener solo efecto bacteriostático en la célula microbiana.

Un detalle vital para la acción de los aminoglucósidos es que los mismos deben ser *captados* por la célula bacteriana para ejercer su acción. Esta captación dependería de una secuencia de tres pasos:

- 1) Unión electrostática de los aminoglucósidos a los grupos negativamente cargados de fosfolípidos, lipopolisacáridos y proteínas de la *membrana externa* de las bacterias gram - negativas (o de fosfolípidos y ácidos teicóicos en gram - positivas). Esto genera desplazamiento de iones de Mg^{2+} y Ca^{2+} , lo que generaría daños a la membrana externa con aumento de su permeabilidad.
- 2) Fase I de captación dependiente de energía: Requiere alcanzar cierto umbral de potencial, que depende de la cadena respiratoria ligada a membrana (por eso los anaerobios u otros organismos con sistemas deficientes de transporte electrónico son resistentes a los aminoglucósidos). En esta fase solo pocas moléculas de aminoglucósido logran pasar, pero inducen la síntesis incipiente de proteínas anómalas, que al incorporarse a la membrana disminuyen aún más su integridad.
- 3) Fase II de captación dependiente de energía: Gran paso adicional de moléculas de aminoglucósido llevan a la virtual saturación de los ribosomas, lo cual acelerará ulteriormente la muerte celular.

Esta serie de cambios de permeabilidad no solamente permite el paso de los aminoglucósidos, sino que contribuye a la muerte celular. De hecho, se ha llegado a proponer que en estos cambios estriba la diferencia básica que permite a los aminoglucósidos comportarse como *bactericidas*, mientras que otros agentes de acción ribosomal son básicamente *bacteriostáticos*.

Farmacocinética

Dado que son moléculas con alta carga eléctrica, los aminoglucósidos no se absorben por el tracto gastrointestinal, por lo que se administran por medio de vías parenterales, como la intramuscular (de elección) y la intravenosa. Luego de administración intramuscular, los aminoglucósidos alcanzan sus picos de concentración en un lapso de 30 a 90 minutos.

Es de interés señalar que hay ciertas circunstancias en las que podrían usarse formas especiales de administración, como las soluciones para inhalación o los preparados liposomales para uso local o intravenoso. La única administración oral de aminoglucósidos con importancia clínica está dada por preparados para los cuales se espera un efecto *luminal* en el tracto digestivo, sobre todo para la terapia de pacientes con parasitosis o encefalopatía hepática (paramomicina, neomicina).

El carácter catiónico de los aminoglucósidos implica que son altamente hidrosolubles, por lo que su paso a través de las membranas celulares es escaso, con bajas concentraciones en la mayor parte de los tejidos y nulas a nivel ocular y encefálico (necesidad de administración intratecal o intraventricular para procesos infecciosos del SNC; subconjuntival o intravítrea para procesos oculares). Los aminoglucósidos se unen poco a proteínas plasmáticas (< 10 %) y en los tejidos se distribuyen en el líquido intersticial, por lo que el volumen de distribución se asemeja al del agua extracelular, con valores de 0,2 a 0,3 l/kg. Dado que el pH ácido y la presencia de cationes divalentes inhiben la actividad de los aminoglucósidos, los mismos tienen baja actividad en las secreciones, en las cuales además no alcanzan niveles altos.

Los aminoglucósidos tienden a alcanzar concentraciones relativamente altas en ciertas localizaciones, incluyendo las células tubulares renales y las del oído interno (cinética saturable de captación).

Los aminoglucósidos se excretan sin cambios por filtración glomerular, eliminándose más del 90% de la dosis antes de 24 h, por lo que la concentración urinaria es urinaria suele ser 25 - 100 veces mayor que la plasmática poco después de la administración. Dado que la eliminación de estos antimicrobianos depende fundamentalmente de la filtración glomerular, la dosificación de los mismos debe ajustarse según parámetros de funcionalismo renal (que además deben ser monitoreados durante el tratamiento).

Las pautas clásicas de administración de aminoglucósidos requieren de multidosis en pacientes con función renal normal, toda vez que estos antimicrobianos tienen vidas medias de dos a tres horas. Sin embargo, en los últimos años se ha estado probando la pauta de monodosis (una dosis cada 24 horas), cuya eficacia clínica depende fundamentalmente de dos características de la acción de estos agentes: Acción dependiente de la concentración máxima y Efecto Postantibiótico.

Actividad Antimicrobiana

La actividad bactericida de los aminoglucósidos depende fundamentalmente de los niveles séricos máximos que sean alcanzados, estando poco relacionada con el tiempo de exposición (“*área bajo la curva*”). Esto implica que la terapia racional con estos agentes debe realizarse con la mayor dosis que pueda ser administrada, con la única limitación de la toxicidad que se presente en cada caso particular; es de destacar que la importancia de la toxicidad (*ver luego*) hace que la terapia se limite a no más de una semana consecutiva, con posible reinstauración ulterior si se requiere.

El *efecto post - antibiótico* no es más que la persistencia en la inhibición del crecimiento de bacterias supervivientes en un medio “libre” de antibióticos (niveles indetectables); en otras palabras, el efecto post - antibiótico implica que los microorganismos tardan en recuperarse y re - entrar en fase logarítmica de crecimiento luego de usar un antimicrobiano. Este efecto es muy notorio con respecto a los aminoglucósidos y, como se mencionó anteriormente, su existencia es parte del fundamento que permite el uso de pautas de monodosis.

Dado su mecanismo de acción, no es de sorprender que estos antibióticos actúen sobre todo contra bacilos aerobios Gram - negativos, con actividad muy limitada contra Gram - positivos (estafilococos) y casi nula contra anaerobios. La estreptomicina se considera como un fármaco de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis, por su actividad antimicobacteriana.

Debe destacarse que la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos mejora considerablemente al combinarlos con penicilinas u otros agentes beta - lactámicos, especialmente cuando se trata del manejo de infecciones causadas por enterococos (este notable sinergismo se debe sobre todo a una mayor captación de aminoglucósidos). Los aminoglucósidos tienen incompatibilidad *química* con los beta - lactámicos, por lo que nunca deben ser mezclados en la misma solución (inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos).

A pesar de su toxicidad renal (*ver luego*), los aminoglucósidos pueden ser administrados en pacientes con trastornos de la función renal, pero aunque se cuenta con distintas formas de ajustar la dosificación

(nomogramas, ecuaciones, etc.), en este tipo de pacientes es obligatorio el mantenimiento de un monitoreo extremadamente cuidadoso.

Resistencia

Los procesos por los cuales una bacteria puede mostrar resistencia ante los aminoglucósidos incluyen al menos cuatro tipos de mecanismo:

- a) **Modificación enzimática de la molécula:** Es el mecanismo más frecuente y supone la existencia de enzimas que alteran químicamente a los aminoglucósidos. En general, las enzimas inactivadoras de aminoglucósidos suelen modificar los extremos amino y/o hidroxilo de los mismos, existiendo familias de enzimas cofactor - dependientes con actividad fosfotransferasa, acetiltransferasa y nucleotidiltransferasa. La modificación enzimática de los aminoglucósidos no solo altera la capacidad antibacteriana *per se*, sino que también impide o retrasa la fase II de captación. Algunas cepas bacterianas son capaces de aumentar la expresión de las enzimas inactivadoras y la información genética para la síntesis de las mismas puede adquirirse por conjugación y transferencia de ADN en forma de plásmidos y factores de transferencia.
- b) **Disminución de la captación y/o acumulación del fármaco:** Es el mecanismo que explica la resistencia natural de bacterias como los anaerobios, pues estas formas microbianas tienen muy poca energía disponible para la captación de aminoglucósidos. No es frecuente que se muestre como un mecanismo de resistencia *adquirido*.
- c) **Eflujo o “salida” del fármaco:** Este mecanismo implica la existencia de una bomba que expulse a los aminoglucósidos del interior de la célula. Al igual que el anterior, se trata de un mecanismo de resistencia *natural* común y aunque su presencia como mecanismo de resistencia *adquirida* no es imposible, es poco probable que sea muy frecuente.
- d) **Mutaciones ribosomales (modificación del sitio activo):** Existen diversas posibilidades, todas las cuales tienen en común la inducción de una afinidad baja o nula en el *locus* de unión de los aminoglucósidos. Entre otras, se han descrito cambios en las proteínas ribosomales y la metilación enzimática de el ARN 16S. Este mecanismo es importante con respecto a las bacterias causales de entidades clínicas como la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*).

Es importante señalar que la resistencia a los aminoglucósidos depende de muchos factores, incluyendo el agente específico utilizado, el tipo de bacteria (y cepa de la misma) y hasta el área geográfica (de hecho, las cepas resistentes que se aíslan en un hospital dado pueden resultar muy diferentes a las

aisladas de centros de salud de la misma ciudad). Pese a que la resistencia aumenta cada vez más, aún la mayor parte de los gram - negativos clínicamente relevantes son susceptibles a los aminoglucósidos. Aunque la inhibición de las enzimas bacterianas implicadas en resistencia ha sido exitosa con relación a agentes como los beta - lactámicos (→ uso de inhibidores de las betalactamasas), estas medidas no se han podido extrapolar exitosamente a la terapia con aminoglucósidos, debido al elevado número de enzimas involucradas. Los resultados más alentadores han sido obtenidos con uso de dímeros de aminoglucósidos y derivados acilados de aminoglucósidos.

Reacciones Adversas

Los aminoglucósidos son bien tolerados por vía intravenosa e intramuscular y no suelen provocar reacción inflamatoria local, pero todos comparten la capacidad para provocar trastornos importantes a nivel renal, ótico y, menos frecuentemente, a nivel neuromuscular. Los intentos para obtener agentes menos tóxicos han sido poco fructíferos, pues la menor toxicidad de los derivados se ha asociado también indefectiblemente a menor eficacia clínica. En cierta forma, un ejemplo de esta búsqueda fútil hasta ahora es el de la espectinomicina que como ya se indicó es un aminociclitol puro: Este agente carece prácticamente de nefrotoxicidad y ototoxicidad, pero también posee una eficacia clínica baja.

Nefrotoxicidad

Con una frecuencia del 5 - 25%, la nefrotoxicidad por aminoglucósidos aparece en forma de una insuficiencia renal no oligúrica, con un aumento gradual de la creatinina sérica y disminución paulatina de la osmolaridad urinaria. Este fenómeno ocurre debido a que los aminoglucósidos tienden a acumularse en las células epiteliales del túbulo proximal, lo que puede conducir a necrosis de las mismas (“*necrosis tubular aguda*”). Aunque suele ser reversible, la toxicidad renal puede hacerse irreversible con tratamientos largos, por lo que los mismos no son recomendables. El riesgo de nefrotoxicidad aumenta con la edad avanzada, la hipovolemia, la deshidratación, los antecedentes previos de nefropatía, el uso de esquemas de multidosis, y el uso concurrente de otros nefrotóxicos.

Ototoxicidad

Muy frecuentemente (hasta 50 % de los pacientes), los aminoglucósidos causan toxicidad ótica que puede ser irreversible y que incluye manifestaciones vestibulotóxicas y cocleotóxicas. Las alteraciones auditivas ocurren por destrucción de las células ciliadas del órgano de Corti, mientras que las vestibulares se presentan por lesiones en las células ciliadas de de los conductos semicirculares.

La toxicidad auditiva comienza por los niveles de frecuencia altos (4.000 a 8.000 Hz), momento en que todavía suele ser reversible; cuando la afectación incluye ya a los niveles más bajos, la lesión suele ser parcial o totalmente irreversible. Aunque es menos notoria desde el punto de vista clínico, la toxicidad vestibular suele presentarse paralelamente a la auditiva. Con la natural excepción de los relacionados con el tipo de manifestación como tal, los mismos factores que favorecen la nefrotoxicidad se asocian a mayor riesgo de ototoxicidad (tratamientos largos, uso conjunto de diuréticos, la edad avanzada, etc.); sin embargo, hay una diferencia apreciable, pues la ototoxicidad es muy dependiente de la dosis, tanto desde el punto de vista diario como desde el punto de vista acumulativo.

Obviamente, la ototoxicidad puede resultar más severa en pacientes con problemas auditivos preexistentes.

Bloqueo Neuromuscular

Puede ocurrir con cualquier representante y aunque es rara puede llegar a ser fatal. Se manifiesta como debilidad de la musculatura respiratoria, parálisis flácida y midriasis y básicamente depende de un mecanismo parecido al de los relajantes musculares curarizantes. Es más probable cuando los pacientes presentan trastornos relacionados con la transmisión neuromuscular o usan fármacos que interfieren con la misma; además, el riesgo puede ser mayor en el caso de ciertos trastornos electrolíticos, como la hipomagnesemia y la hipocalcemia.

Con frecuencia se requiere de la administración intravenosa de gluconato cálcico para el manejo de pacientes que presenten esta manifestación de toxicidad.

Otras Reacciones Adversas. Interacciones

Aparte de las citadas ya, las manifestaciones de toxicidad de los aminoglucósidos no son frecuentes e incluso la hipersensibilidad ante estos agentes es rara.

Existe cierto número de factores que pueden alterar la toxicidad de los aminoglucósidos, sobre todo a nivel renal. Entre estos factores se encuentra el uso de diuréticos (u otras condiciones que causen depleción de volumen), el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el uso de antiinflamatorios no esteroideos, etc.

Se han preconizado medidas diversas para disminuir la toxicidad de los aminoglucósidos, en especial la renal. Entre estas medidas están el aporte de sodio, el uso de inhibidores cálcicos, la administración de daptomicina o de Acido - Pol - 1 - L - Aspártico, pero ninguna parece ser realmente eficaz, con la posible excepción de las pautas de administración en monodosis y el uso de preparados liposomales.

APÉNDICE: SÍNTESIS PROTEICA BACTERIANA

El comienzo de la síntesis proteica implica la formación de un complejo de iniciación, que está formado en las bacterias por ARNm, dos subunidades ribosomales y una molécula de ARNt N - formil - metionina en el sitio donante (P) de la mayor subunidad ribosomal. Ya formado el complejo, una molécula de ARNt con un anticodón complementario entra al sitio aceptor (A), permitiendo la acción de la peptidil - transferasa, que genera un enlace peptídico entre la formil - metionina y el aminoácido llevado por el ARNt. Luego de formar el primer enlace, hay translocación ribosomal respecto al ARNm, moviéndose el dipeptidil - ARN al sitio P, lo que deja el sitio A libre para repetir la elongación hasta la lectura de un codón de terminación. Aunque este proceso es similar en todos los organismos, los ribosomas bacterianos en general son más pequeños y menos complejos que los eucarióticos (de allí su diferencia en Coeficientes de sedimentación Svedberg: 80S en mamíferos contra 70S en bacterias, con disociación respectiva a subunidades 60S - 40S y 50S - 30S). A pesar de esto, el ribosoma bacteriano es lo suficientemente complejo como para que el estudio del mecanismo de acción de los antimicrobianos que actúan a este nivel sea difícil: tres moléculas de ARN y más de cincuenta proteínas. Dos de las moléculas de ARN (ARNs 5S y 23S) y 33 de las proteínas conforman la subunidad mayor (50 S), mientras que la subunidad menor (30S) incluye una molécula de ARN (16S) y entre 20 y 21 proteínas.

Las diferencias entre los antimicrobianos de acción ribosomal pueden llevar desde una acción muy selectiva en bacterias hasta la posibilidad de acción en otros procariotes (efecto de tetraciclinas contra protozoarios) o incluso en los eucariotes (acción del cloranfenicol en mitocondrias eucarióticas, generando reacciones adversas).

BIBLIOGRAFÍA

- Barranco - Hernández E. 1998. **Aminoglucósidos**. Acta Médica; 8(1): 48 - 53.
- Kotra LP, Haddad J, Mobashery S. 2000. **Aminoglycosides: Perspectives on Mechanisms of Action and Resistance and Strategies to Counter Resistance**. Antimicrob Agents Chemother; 44(12): 3249 - 56.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Antibióticos Aminoglucósidos. Azúcares Complejos Polipeptídicos. Rifamicinas**. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 27 - 33. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Antibióticos de Amplio Espectro**. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 34 - 45. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.

- Mingeot - Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. 1999. **Aminoglycosides: Activity and Resistance.** Antimicrob Agents Chemother; 43(4): 727 - 37.
- Mingeot - Leclercq MP, Tulkens PM. 1999. **Aminoglycosides: Nephrotoxicity.** Antimicrob Agents Chemother; 43(5): 1003 - 12.
- Palomino J, Pachón J. 2003. **Aminoglucósidos.** Enferm Infecc Microbiol Clin; 21 (2): 105 - 15.
- Schiffelers R, Storm G, Bakker - Woudenberg I. 2001. **Liposome - encapsulated aminoglycosides in pre - clinical and clinical studies.** J Antimicrob Chemother; 48(3): 333 - 44.
- Todar K. 2005. **Todar's Online Textbook of Bacteriology.** [<http://www.textbookofbacteriology.net/>].
- Vakulenko SB, Mobashery S. 2003. **Versatility of Aminoglycosides and Prospects for Their Future.** Clin Microb Rev; 16(3): 430 - 50.

El placer sin la literatura es la muerte, o mejor dicho, la sepultura de un hombre vivo

Séneca

Macrólidos. Lincosamidas. Cetólidos

Carminé Pascuzzo - Lima

MACRÓLIDOS

Los macrólidos son bases débiles, compuestas de lactonas de 14 - 16 miembros, unidas a azúcares aminadas o neutrales por medio de enlaces glicosídicos. La eritromicina, que es el agente prototipo, se deriva de *Streptomyces erythraeus*, pero se han obtenido numerosas moléculas por sustitución lactónica.

Mecanismo de acción

Los macrólidos inhiben la síntesis proteica al estimular la disociación del complejo peptidil - ARNt durante la elongación de la cadena, lo cual logran por su unión reversible a la subunidad ribosomal 50S. Pueden ser bacteriostáticos o bactericidas dependiendo de diversos factores.

Farmacocinética

Los macrólidos son rápidamente inactivados en medios ácidos como el del contenido gástrico, por lo que se administran como ésteres inactivos. Por ejemplo, en el caso de la eritromicina, se cuentan con preparados en forma de estearato, etilsuccinato y estolato (estos preparados también ayudan a ocultar el sabor amargo de estos agentes). Los macrólidos semi - sintéticos más recientes, como la claritromicina y la azitromicina son más resistentes a los medios ácidos. Aunque su distribución es amplia, los macrólidos tienen poca difusión meníngea en ausencia de inflamación, pero pasan a la saliva, al líquido pleural, a los exudados óticos, las secreciones bronquiales y a la leche materna; no pasan la barrera placentaria.

Dado que tienen diferencias en la acumulación (y liberación) celular, los macrólidos presentan gran variación de la vida media, siendo la más baja la de la eritromicina, con 3,5 horas; algunos agentes, como la azitromicina, presentan vidas medias cercanas a las 70 horas.

Con excepción de la azitromicina, todos los macrólidos sufren metabolismo hepático, presentando efecto de primer paso. Se eliminan por vía biliar en forma de metabolitos y de producto activo,

Espectro Antimicrobiano

Básicamente, los macrólidos son activos contra cocos gram - positivos, pero también tienen acción contra anaerobios y algunos bacilos gram - positivos. Aunque en general la acción de los macrólidos contra bacilos gram - negativos no es buena, la azitromicina tiene efecto significativo contra algunas especies.

Dado que el sitio de unión de los macrólidos se solapa con el de las lincosamidas y las estreptograminas de tipo B, estos antimicrobianos presentan posibilidad de resistencia cruzada, siendo conocidos en conjunto como complejo MLSB (**M**acrolides, **L**incosamides, **S**treptogramin **B**).

Usos Terapéuticos

El principal uso clínico de los macrólidos los implica como alternativas para el tratamiento de infecciones diversas en pacientes alérgicos a los beta - lactámicos, especialmente a las penicilinas. Entre las entidades en las que este uso alternativo es correcto, se encuentra el tratamiento de la faringitis estreptocócicas (profilaxis de fiebre reumática). Otros usos de los macrólidos son los que siguen:

1. Profilaxis antes de intervenciones buco - dentales, del tracto respiratorio superior, esofágicas o gastrointestinales en general.
2. Neumonía comunitaria, sobre todo por *C. pneumoniae*, *B. pertussis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*. En realidad, las cefalosporinas serían de primera elección en estos casos, pero si se sospecha la infección por *Mycoplasma*, los macrólidos pueden agregarse o usarse como agentes únicos (en este caso, serían de elección los agentes más recientes, como la azitromicina).
3. Otitis media: Entre los agentes causales más importantes se encuentran *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. En general, los beta - lactámicos son de elección, pero pueden utilizarse combinaciones como eritromicina/sulfasoxazol o trimetoprim - sulfametoxazol en el caso de pacientes alérgicos o en áreas con alta frecuencia de cepas productoras de beta - lactamasas.
4. Infecciones por *Campylobacter jejuni*: En general se asocian a procesos gastroenteríticos, con diarrea, dolor abdominal, fiebre, etc. El tratamiento de elección es la eritromicina.
5. Infecciones por *Chlamydia trachomatis*: Dependiendo de la edad del paciente, puede elegirse el uso oral de doxiciclina, con la eritromicina o azitromicina como alternativas. Debe recordarse la importancia del despistaje y tratamiento de la pareja sexual del paciente.

6. Otras: Infecciones por *Legionella pneumophila* (enfermedad del legionario), enfermedad de Lyme, infecciones por agentes del complejo de *Mycobacterium avium*, infecciones por *Ureaplasma urealyticum*.

La eritromicina es capaz de estimular el receptor de motilina, por lo que puede usarse en trastornos de la motilidad intestinal, como por ejemplo, en los pacientes con gastroparesia diabética.

Reacciones Adversas

Los macrólidos están entre los antimicrobianos menos tóxicos, siendo los trastornos gastrointestinales su reacción adversa más frecuente, aunque ocurren menos con los agentes más recientes (no afectan al receptor de motilina). Los macrólidos pueden generar aumento transitorio de las transaminasas y aunque ha habido casos de hepatitis colestática, estos solo han ocurrido con *estolato* de eritromicina.

Como manifestaciones raras de hipersensibilidad, puede haber rash, fiebre y eosinofilia. Se han reportado trastornos auditivos reversibles.

Todos los macrólidos tienen la capacidad de *inhibir* la enzima CA4 del complejo citocromo P₄₅₀, pero esta capacidad varía con el agente:

Eritromicina ≥ *Troleandomicina* > *Claritromicina* > *Azitromicina* ≥ *Diritromicina*

Algunas de las interacciones de los macrólidos, como por ejemplo la de la eritromicina con cisapride o carbamazepina pueden llegar a causar arritmias cardíacas fatales.

En general, el perfil de seguridad de los macrólidos más recientes es mejor que el de la eritromicina.

LINCOSAMIDAS

En 1962 se obtuvo un antibiótico a partir del *Streptomyces lincolnensis*, que fue llamado lincomicina; posteriormente se obtuvo la clindamicina, un derivado semisintético. Dado que la lincomicina se prescribe muy poco en la actualidad, el resto de la descripción se refiere a la clindamicina.

La clindamicina es un inhibidor de la síntesis proteica gracias a su capacidad de unirse a la subunidad ribosomal 50S, en un sitio que se solapa con el de los macrólidos, los cetólidos y el cloranfenicol.

Dado que la clindamicina no es sustrato para las bombas de efusión de macrólidos, la misma puede ser útil contra ciertas cepas resistentes, pero en general su espectro es similar al de la eritromicina. Debe destacarse, no obstante, que la clindamicina tiene una actividad mayor contra anaerobios (especies de *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Clostridium*), siendo su uso clínico más importante el tratamiento de la infección por estos agentes.

La clindamicina tiene una buena absorción oral, administrándose bajo la forma inactiva de palmitato. También puede usarse por vía intramuscular. La distribución de este antimicrobiano es muy amplia. Aunque puede haber una pequeña fracción de clindamicina en orina y heces, la mayor parte se metaboliza a N - demetilclindamicina y sulfóxido de clindamicina, que se excretan por bilis y orina.

La diarrea es la reacción adversa más relevante (2 a 20% de los pacientes tratados) y puede haber colitis pseudomembranosa producida por una toxina del *C. difficile*, presentándose como un síndrome potencialmente letal que incluye dolor abdominal, diarrea, fiebre, sangre y moco en las heces (frecuencia muy variable, de 0,01 a 10%). Puede haber rash en uno de cada diez pacientes.

Entre otras reacciones más raras se encuentran el síndrome de Stevens - Johnson, aumentos transitorios de las transaminasas, granulocitopenia, trombocitopenia e inhibición de la transmisión neuromuscular (efecto potenciado de relajantes musculares). Puede haber tromboflebitis local tras administración intravenosa.

CETÓLIDOS

Los cetólidos constituyen una nueva clase de antimicrobianos que se relacionan química y funcionalmente con los macrólidos, las lincosamidas y las estreptograminas. Puede considerarse que la telitromicina es el agente prototipo.

La diferencia básica en la estructura de los cetólidos y los macrólidos está dada por la presencia de un grupo cetónico en la posición 3 del anillo lactónico, lo cual aparte de conferirles mayor estabilidad en medio ácido, contribuye a menor riesgo de resistencia.

El mecanismo de la acción de los cetólidos no tiene diferencias significativas con el de los macrólidos, esto es, una interacción con la subunidad 50S ribosomal, que induce inhibición de la formación del enlace peptídico y bloquea la elongación de las cadenas proteicas. Sin embargo, aparentemente la interacción de los cetólidos con su sitio de unión es más intensa que la interacción de los macrólidos, por lo que el espectro sería aún mayor, especialmente en el caso de cepas bacterianas resistentes.

Los cetólidos son particularmente eficaces contra neumococos, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, clamidias, legionelas, micoplasmas y anaerobios (exceptuando *B. fragilis*).

La telitromicina está aprobada por FDA para uso en la neumonía comunitaria, la enfermedad obstructiva crónica y la sinusitis; además, es notablemente efectiva en la sepsis causada por gérmenes intracelulares (clamidias, legionelas, micoplasmas).

BIBLIOGRAFÍA

- Chambers HF. 2005. **Protein Synthesis Inhibitors and Miscellaneous Antibacterial Agents**. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Buxton ILO, Blumenthal D, Eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition. Editorial McGraw - Hill. Nueva York. [<http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=949329>]
- Farrington E. 1998. **Macrolide antibiotics**. *Pediatr Nur*; 24(5): 433 - 44
- File TM. 2000. **In Vitro Susceptibility and In Vivo Efficacy of Macrolides: A Clinical Contradiction**. *Medscape Clinical Updates*. [http://www.medscape.com/viewprogram/723_pnt]
- González - Piñera JG, Barreto J, Rodríguez - Rodríguez MA, Pino Alfonso NL. 1998. **Macrólidos**. *Acta Medica*; 8(1): 71 - 4
- Lomaestro BM. 2001. **Promising New Antimicrobials and Antivirals**. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. [http://www.medscape.com/viewprogram/823_index]
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Antibióticos Aminoglucósidos. Azúcares Complejos Polipeptídicos. Rifamicinas**. En: Malgor LA, Valsecia ME; *Farmacología Médica*, p. 27 - 33. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Antibióticos de Amplio Espectro: Tetraciclinas - Cloramfenicol - Macrólidos**. En: Malgor LA, Valsecia ME; *Farmacología Médica*, p. 34 - 45. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- McConnell SA. 1999. **Review and Comparison of Advanced - Generation Macrolides Clarithromycin and Dirithromycin**. *Pharmacotherapy*; 19(4): 404 - 15
- Mensa J, García - Vázquez E, Vila J. 2003. **Macrólidos, cetólidos y estreptograminas**. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 21(4): 200 - 8
- Morejón García M, Salup Díaz R, Cué Brugueras M. 2003. **Nuevos antimicrobianos**. *Rev Cubana Farm*; 37(2): 41 - 5.
- Roberts MC, Sutcliffe J Courvalin P, Bogo Jensen L, Rood J, Helena Seppala H. 1999. **Nomenclature for Macrolide and Macrolide - Lincosamide - Streptogramin B Resistance Determinants**. *Antimicrob Agents Chemother*; 43(12): 2823 - 30.
- Sader H. 2002. **Nuevas alternativas en el armamento anti - infeccioso que el clínico debe conocer: Antibacterianos**. *Rev chil infectol*; 19(supl.1) [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019100002&lng=es&nrm=iso].
- White RL. 2002. **Antibiotic Resistance: Where Do Cetolides Fit?** *Pharmacotherapy* 22(1s): 18s - 29s.

Me he dado cuenta de que el noventa y cinco por ciento de los que pueblan la tierra es solo indolente, Johnny. El uno por ciento es de santos y otro uno por ciento es de imbéciles. El tres por ciento restante está compuesto de personas que pueden hacer lo que dicen poder hacer y usted es una de ellas

Stephen King

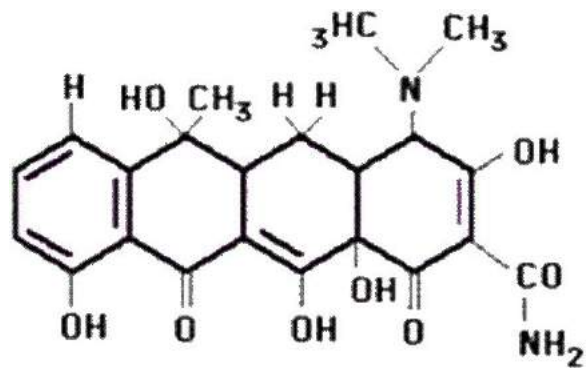
No existe un camino fácil desde la tierra hasta las estrellas

Séneca

Tetraciclinas

Carminé Pascuzzo - Lima

Las tetraciclinas están formadas por la fusión de cuatro anillos bencénicos con diversos sustituyentes (*ver figura*). Al igual que otros agentes que afectan la función ribosomal, las tetraciclinas se consideran “antimicrobianos de amplio espectro”, pues actúan contra bacterias gram - positivas y gram - negativas,



anaerobios, *Rickettsias*, *Chlamydias*, etc. (¡incluso tienen cierta actividad contra protozoarios!). La primera tetracyclina fue la clortetracyclina, aislada en 1948 a partir de un cultivo de *Streptomyces aureofaciens*; otras tetraciclinas se derivan también de especies de *Streptomyces* (demeclociclina, oxitetracyclina), y otras son derivados semisintéticos (tetracyclina, metacyclina, doxyciclina, minociclina). De estos agentes, el más usado es la doxyciclina.

En los últimos años, ha aparecido un nuevo tipo de representantes, las glicilciclinas, más potentes y menos susceptibles a resistencia que las tetraciclinas “clásicas”; la tigiliciclina es el prototipo de este nuevo grupo.

Aunque antes se clasificaba a las tetraciclinas sobre todo con respecto a su duración de acción (corta, intermedia o larga), la aparición de las glicilciclinas ha hecho que sea clínicamente más conveniente la separación en “generaciones”, como se muestra a continuación:

Generación	Representantes
Primera	Clortetracyclina, Oxitetracyclina, Tetracyclina (<i>agentes “naturales”</i>)
Segunda	Doxyciclina, Minociclina, Demeclociclina, Metacyclina, Rolitetracyclina, Guameciclina, Etamociclina, Tiacyclina, Mepicyclina, Terramicina, Limeciclina, Clomociclina, Penimociclina
Tercera	Tigiliciclina (GAR - 936), WAY 152,288, TGB - MINO (<i>glicilciclinas</i>)

En algunas clasificaciones, se limita la “segunda generación” a la Rolitetraciclina, la Limeciclina y la Clomociclina, ubicando los otros agentes del cuadro anterior en la “primera generación”. Un derivado no glicilciclínico, la dactilociclina, está actualmente en pruebas clínicas de fase I - II.

Mecanismo de Acción

Las tetraciclinas atraviesan la membrana externa de las bacterias por medio de porinas (difusión pasiva) y llegan al citoplasma por un mecanismo dependiente de energía. Dentro del citoplasma, inhiben la síntesis bacteriana de proteínas por medio de la unión a la subunidad ribosomal 30S, previniendo el acceso del aminoacil - RNAt al sitio aceptor del complejo ribosomal. Las tetraciclinas entran a las bacterias gram - negativas por difusión pasiva y a las gram - positivas por mecanismos activos que no se comprenden muy bien aún. Su capacidad de formar quelatos con distintos iones metálicos puede coadyuvar a su acción, al interferir con la acción de enzimas necesarias para la síntesis proteica (esta capacidad implica posibles problemas de absorción oral; ver luego).

Las tetraciclinas pueden inhibir también la síntesis proteica en el huésped, pero la magnitud de este efecto es muchísimo menor porque las células eucarióticas carecen del mecanismo activo para captar estos antimicrobianos.

Existen algunas tetraciclinas (anhidrotetraciclina, 6 - tetraciclina) capaces de causar disrupción de las membranas bacterianas; estas moléculas se conocen a veces como tetracícilinas atípicas.

Farmacocinética

La absorción oral de la mayoría de las tetraciclinas es incompleta, aunque varía mucho con el agente (clortetraciclina → 30 %; minociclina → 100 %); la fracción absorbida es tanto menor cuanto mayor sea la dosis. Dado que la absorción se da sobre todo en el estómago y porción proximal del intestino delgado, la misma puede ser susceptible a la presencia de alimentos. Además, gracias a mecanismos de quelación, la absorción de las tetraciclinas puede verse interferida por múltiples productos: Sales y/o geles metálicos (sobre todo cationes divalentes y trivalentes: Aluminio, calcio, magnesio, hierro, zinc), subsalicilato de bismuto, productos lácteos, colestiramina, colestipol. Las tetraciclinas deben ser administradas al menos dos horas antes o después de las comidas.

Aunque la administración oral es la más común, puede haber preparaciones parenterales alternativas (oxitetraciclina, limeciclina, doxiciclina y minociclina) o exclusivas (rolitetraciclina y tigelciclina). También hay preparados para administración tópica (ocular).

La distribución de las tetraciclinas es muy amplia, alcanzando casi todos los tejidos y fluidos corporales, aunque muestran una afinidad particular por ciertos tejidos, lográndose altas concentraciones en las células reticuloendoteliales del hígado, bazo y médula ósea, así como también en el tejido óseo y dentario. Además, se ha observado su acumulación en ciertos tumores sólidos. Las tetraciclinas cruzan la barrera placentaria y pueden alcanzar concentraciones relativamente altas en la leche materna.

La eliminación de las tetraciclinas es fundamentalmente por vía urinaria, aunque puede haber concentraciones importantes en la bilis (reabsorción parcial por recirculación enterohepática). El metabolismo hepático no suele ser importante, excepto en pocos agentes como la minociclina.

Espectro antimicrobiano

Las tetraciclinas son agentes bacteriostáticos con muy amplio espectro, eficaces incluso contra especies de *Rickettsia*, *Coxiella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Ureaplasma*, *Legionella*, *Plasmodium* y micobacterias atípicas. No son útiles contra hongos y casi todas las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes. Tienen actividad importante en infecciones por especies de *Brucella*, *Borrelia*, *Vibrio*, *Legionella*, *Helicobacter*, *Treponema*, y *Yersinia*.

Las tetraciclinas son intrínsecamente más activas contra bacterias gram - positivas que contra bacterias gram - negativas, pero la resistencia adquirida es común, teniendo usualmente carácter cruzado. La resistencia adquirida es mediada por la adquisición plasmídica de nuevos genes y se basa en los siguientes aspectos:

1. Decremento de la acumulación del antibiótico por disminución del influjo y/o adquisición de un mecanismo activo de eflujo.
2. Producción de *proteínas de protección ribosomal*, que desplazan a las tetraciclinas de su sitio de unión (aunque no se sabe si también *previenen* la unión ulterior).
3. Inactivación enzimática de las tetraciclinas (*Bacteroides* sp).
4. Mutaciones del ARNr (*Propionibacterium acnes*, *Helicobacter pylori*).
5. Mecanismos no bien determinados aún, pero al parecer no relacionados con los mencionados.

Según los estudios realizados hasta el momento, las glicilciclinas parecen ser menos susceptibles a algunos de estos mecanismos de resistencia.

Usos Terapéuticos

A pesar de su amplio espectro, las tetraciclinas son reservadas básicamente para el tratamiento de ciertos tipos de infecciones en particular, sobre todo aquellas causadas por especies de *Rickettsia*, *Mycoplasma* y *Chlamydia*. Pueden ser útiles también en el tratamiento de entidades como el ántrax, la brucelosis, la tularemia, el cólera y la actinomicosis. Adicionalmente, por su acción contra los protozoarios, las tetraciclinas se han utilizado profilácticamente para la prevención de la malaria.

Las tetraciclinas (dosis bajas) se usan para tratar el acné, sobre la base de que inhiben el desarrollo de propionibacterias que metabolizan lípidos a ácidos grasos irritantes en los folículos sebáceos.

En algunos países se usan pequeñas cantidades de tetraciclinas en la alimentación animal, por su acción promotora del crecimiento. Algunos investigadores han alertado sobre la posibilidad de que esta práctica genere la aparición de pequeñas cantidades de tetraciclinas en productos animales y/o en el ambiente, lo cual favorecería la resistencia a estos antimicrobianos.

Reacciones Adversas

Las tetraciclinas producen trastornos gastrointestinales, incluyendo ardor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea, etc. Sin embargo, las manifestaciones más importantes de su toxicidad implican efectos a nivel de los dientes (cambios de coloración) y sobre todo de los huesos, pues pueden alterar su crecimiento (efecto reversible con tratamiento breve). Estos trastornos hacen que las tetraciclinas se contraindiquen en embarazadas y que solo se usen en niños si no hay alternativas terapéuticas disponibles.

La tromboflebitis es común con su administración venosa y la terapia prolongada se ha asociado a trastornos leucocitarios y plaquetarios. A nivel central, las tetraciclinas pueden aumentar la presión intracraneal (*pseudotumor cerebri*), así como causar trastornos vestibulares.

Ciertos agentes pueden asociarse a hepatotoxicidad o nefrotoxicidad y se han observado casos de fotosensibilidad dérmica en algunos pacientes (hiperpigmentación o eritema de la piel después de la exposición a la luz). Las reacciones de hipersensibilidad propiamente dicha (rash, urticaria, etc.) son bastante raras con el uso de tetraciclinas. El tratamiento con tetraciclinas puede llevar a superinfección, particularmente a nivel gastrointestinal (por su absorción generalmente incompleta).

Las tetraciclinas pueden disminuir el efecto de los anticonceptivos orales y cuando se administran concomitantemente con warfarina es necesario un monitoreo estricto (potencian la anticoagulación). Otras posibles interacciones que pueden presentarse con las tetraciclinas (sobre todo con doxiciclina) son las siguientes:

Fármaco	Efecto
---------	--------

Barbitúricos	Aumento de su metabolismo hepático
Fenitoína	Aumento de su metabolismo hepático
Carbamazepina	Aumento de su metabolismo hepático
Digoxina	Toxicidad por digoxina
Anticonceptivos Orales	Disminución del efecto de los ACO (→ Embarazo)

Su asociación con penicilinas para el tratamiento de infecciones bacterianas puede resultar en antagonismo antes que en sinergismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Chambers HF. 2004. **Protein Synthesis Inhibitors and Miscellaneous Antibacterial Agents**. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Buxton ILO, Blumenthal D, Eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition. Editorial McGraw - Hill. Nueva York. [<http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=949329>].
- Chopra I, Roberts M. 2001. **Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance**. Microbiol Mol Biol Rev. 2001 June; 65(2): 232 - 60.
- Connell SR, Tracz Dm, Nierhaus KH, Taylor DE. 2003. **Ribosomal Protection Proteins and Their Mechanism of Tetracycline Resistance**. Antimicrob Agents Chemother; 47(12): 3675 - 81.
- Coppoc G. 1996. **Tetracycline Antibiotics**. Purdue Research Foundation [<http://www.vet.purdue.edu/depts/bms/courses/chmr/tetra.htm>].
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Antibióticos de Amplio Espectro: Tetraciclinas - Cloramfenicol - Macrólidos**. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 34 - 45. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Morejón García M, Salup Díaz R, Cué Brugueras M. 2003. **Actualización en tetraciclinas**. Rev Cubana Farm; 37(3) [http://www.infomed.sld.cu/revistas/far/vol37_3_03/far08303.htm].
- Pérez - Trallero E, Iglesias L. 2003. **Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol**. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21(9): 520 - 9
- Rodríguez Rodríguez MA, Gundián González - Piñera J, Barreto Penié J, Lim Alonso N, Areu A, Pardo Núñez A. 1998. **Tetraciclinas**. Acta Medica; 8(1): 75 - 9.

Hay algo fascinante acerca de la ciencia. Uno obtiene una masa impresionante de conjeturas a partir de un grupo insignificante de hechos

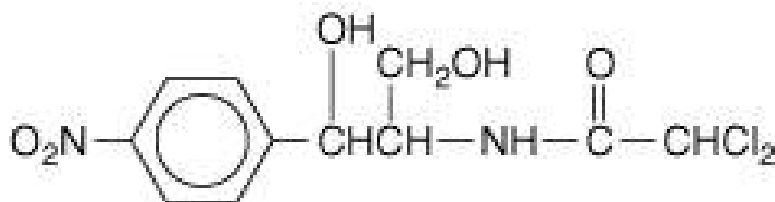
Mark Twain

Cloranfenicol. Estreptograminas. Oxazolidinonas

Carmine Pascuzzo - Lima

CLORANFENICOL

El cloranfenicol fue el primer antimicrobiano de amplio espectro del que se dispuso en la práctica clínica (1948). Aunque posteriormente se logró también exitosamente su síntesis química como



derivado nitrobencénico, fue aislado por primera vez a partir de *Streptomyces venezuelae*. La estructura de este agente no se relaciona con la de otros antimicrobianos, si bien se dispone de

dos drogas químicamente relacionadas con características farmacológicas bastante parecidas, que son el tianfenicol (presenta un grupo sulfometilo en lugar de un grupo nitro) y el florfenicol (presenta un sustituyente fluorado en lugar de sustituyente clorado, solo está disponible para usos veterinarios).

Mecanismo de acción

El cloranfenicol es básicamente un agente de tipo bacteriostático. Tiene la capacidad de inhibir la síntesis proteica en bacterias intra y extracelulares, a las que penetra por difusión facilitada. El cloranfenicol es también capaz de inhibir hasta cierto punto la síntesis proteica en células eucarióticas (especialmente la síntesis proteica *mitocondrial*). Esta inhibición de la síntesis proteica ocurre gracias a la unión reversible del fármaco a la unidad ribosomal 50s, en un *locus* que se solapa con el de los macrólidos y las lincosamidas, por lo que hay inhibición competitiva mutua con agentes de estos grupos.

Farmacocinética

El cloranfenicol puede administrarse por vía oral, toda vez que su absorción gastrointestinal es bastante amplia y rápida (los preparados palmíticos y esteáricos reducen el sabor amargo de la droga).

También hay preparaciones parenterales para administración intravenosa o intramuscular, en las cuales este fármaco se presenta en forma de succinato sódico. La liberación de cloranfenicol libre a partir del succinato sódico ocurre rápidamente gracias a las esterases plasmáticas, pero hasta un tercio de la dosis administrada podría eliminarse por vía renal antes de que eso ocurra.

La distribución del cloranfenicol es muy amplia y suele alcanzar concentraciones importantes incluso en el Sistema Nervioso Central, donde, de hecho, puede llegar a acumularse independientemente de que haya inflamación meníngea o no.

La amplia distribución del cloranfenicol implica que el mismo puede aparecer tanto en la leche materna como en los líquidos placentarios, además de otros fluidos como la bilis y el humor acuoso. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 50 %.

Exceptuando la posibilidad de eliminación renal inalterada de la forma de succinato sódico, la eliminación del cloranfenicol depende fundamentalmente del metabolismo hepático, incluyendo la conjugación glucurónica del metabolito resultante. Este compuesto glucurónico se excreta por vía renal, conjuntamente con una pequeña fracción no metabolizada de cloranfenicol (esta fracción no suele exceder un 10 % de la dosis administrada).

Dada la toxicidad de cloranfenicol (*ver luego*), es muy importante la evaluación de posibles cambios farmacocinéticos en los pacientes a los que se administrará la droga, así como la posible monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco. Esto es especialmente relevante en lo referente a la función hepática (neonatos, ancianos, pacientes con cirrosis, etc.).

Reacciones Adversas

El cloranfenicol puede resultar sumamente tóxico, por lo que su indicación debe ser limitada a pocos casos muy bien seleccionados. La mayor parte de su toxicidad depende de la inhibición de la síntesis proteica del paciente, especialmente la mitocondrial.

Los trastornos diversos relacionados con el tracto gastrointestinal (irritación, náuseas, vómitos, diarrea, etc.), son las manifestaciones más frecuentes de la toxicidad del cloranfenicol. Suelen ocurrir de manera dosis - dependiente y sobre todo si se administran tratamientos largos (más de una semana).

La reacción adversa *más importante* depende de los efectos del cloranfenicol en la médula ósea, pues es capaz de causar reversiblemente anemia y/o leucopenia y/o trombocitopenia, usualmente cuando los tratamientos se prolongan más de una semana (debe realizarse monitorización por hemograma). Existe además una forma idiosincrásica de alteración de la médula ósea, que es irreversible y frecuentemente

fatal; esta forma de aplasia medular no depende de la dosis ni de la duración del tratamiento y aparece con una frecuencia de 1/20.000 a 1/80.000. Aunque estos efectos pueden ocurrir con tianfenicol, se supone que las manifestaciones serían siempre reversibles.

En los recién nacidos, sobre todo si son prematuros, puede presentarse un complejo de manifestaciones que se conoce como el *Síndrome del Bebé Gris*, en el cual el niño presenta inicialmente alteraciones respiratorias y gastrointestinales, que son seguidas luego por hipotonía, hipotermia y cianosis (el neonato adquiere un color ceniciento y de allí el nombre de la entidad). Esta manifestación puede ser mortal hasta en la mitad de los casos y parece depender de la inmadurez de los sistemas de eliminación de la droga, especialmente en lo concerniente a la capacidad de conjugación glucurónica y, en menor grado, de la capacidad de excreción renal de la droga no conjugada. Esta manifestación es más común cuando se utilizan dosis elevadas de cloranfenicol.

El cloranfenicol es un inhibidor de las enzimas hepáticas (Citocromo P₄₅₀), por lo que puede generar interacciones farmacológicas manifestadas por la prolongación de la vida media de otros fármacos (fenitoína, hipoglicemiantes, anticoagulantes, etc.). Naturalmente, dado que su eliminación depende del metabolismo hepático, los niveles de cloranfenicol pueden ser afectados por la administración conjunta de otras drogas, como el fenobarbital (→ menores niveles plasmáticos y posible ineficacia terapéutica).

Aunque no es particularmente frecuente, pueden presentarse manifestaciones de hipersensibilidad ante la administración de cloranfenicol, generalmente de poca intensidad. Además, en raras ocasiones se han reportado trastornos oculares y parestesias digitales.

Espectro Antimicrobiano

El cloranfenicol tiene uno de los espectros antibacterianos más amplios conocidos, incluyendo bacterias intracelulares como clamidias y rickettsias. Usualmente es bacteriostático para enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp, etc.), pero puede presentar una potente actividad bactericida contra cocos Gram - positivos.

En realidad, con excepción de ciertas cepas de los géneros *Pseudomonas*, *Shigella* y *Salmonella*, prácticamente ninguna bacteria conocida presenta resistencia natural importante contra el cloranfenicol. En los raros casos de verdadera resistencia al cloranfenicol, la misma suele depender de la presencia de plásmidos que codifican para la producción de la Cloranfenicol acetil - transferasa, enzima que convierte al fármaco en un derivado biológicamente inerte (que no puede ocupar el sitio de acción en el ribosoma).

Usos Terapéuticos

Dada su toxicidad, el cloranfenicol solo se usa en casos en que la vida del paciente esté gravemente amenazada y/o en los casos en que haya alergia y/o resistencia a fármacos alternativos. De esta manera, el cloranfenicol podría usarse (pero **no** como primera elección) en casos de fiebre tifoidea, meningitis bacteriana, infecciones diversas por anaerobios, rickettsiosis y brucelosis. Hay preparados oftálmicos.

ESTREPTOGRAMINAS

Este tipo de antimicrobianos es producido por *Streptomyces pristinaeipiralis*, del cual se ha obtenido una familia importante de compuestos, que incluyen a las pristinamicinas, las virginiamicinas, las mikamicinas y las oestreomicinas. Se puede considerar como representante prototipo a la combinación quinupristina - dalfopristina (acción sinérgica de inhibición de la síntesis proteica); la dalfopristina y la quinupristina son los derivados químicos hidrosolubles e inyectables que se obtienen respectivamente a partir de las pristinamicinas de tipos IA (una estreptogramina del grupo A) y IIA (una estreptogramina del grupo B). En la actualidad, se dispone de un agente adicional, que es la sinergistina.

Aunque las estreptograminas constituyen un nuevo grupo de antimicrobianos, las mismas presentan notable relación química y farmacológica con los macrólidos y las lincosamidas, al punto que ciertos determinantes de resistencia, como los fenotipos MLSB, son compartidos por estos tres tipos de agente.

Hasta el momento, la mayor experiencia clínica se tiene contra enterococos *multiresistentes*, pues aún no se considera a estos agentes como de primera línea en el tratamiento de patología alguna; de hecho, el uso clínico se orientaría básicamente a casos de infecciones severas que amenacen la vida del paciente y sean causadas por hasta enterococos resistentes a vancomicina y/o casos de infecciones de piel complicadas que sean causadas por estafilococos o estreptococos resistentes a meticilina.

Puede haber enterococos naturalmente resistentes a quinupristina - dalfopristina, pero la resistencia adquirida es también posible, habiéndose descrito como mecanismos la modificación del sitio de unión, la inactivación enzimática y el eflujo activo de los agentes.

Mecanismo de acción

Aunque esto no ocurre con cada agente considerado de manera individual, la combinación de la quinupristina y la dalfopristina es generalmente bactericida. Esta acción sinérgica se debe a que, si bien ambas actúan en la subunidad ribosomal 50S, alteran pasos diferentes de la síntesis proteica: La

dalfopristina previene la elongación de la cadena peptídica, mientras que la quinupristina actúa más tardíamente, causando liberación de cadenas incompletas.

Pese a la vida media de cada agente (*ver luego*), la acción de la combinación quinupristina - dalfopristina es bastante duradera, gracias a un notable efecto post - antibiótico.

Farmacocinética

Luego de su administración IV, la vida media de la quinupristina y sus metabolitos es de unas tres horas, mientras que la vida media de la dalfopristina y sus metabolitos es de alrededor de una hora.

La eliminación de estos compuestos y sus metabolitos es básicamente hepática y biliar, aunque también se produce un 15 - 20 % de eliminación urinaria.

Reacciones Adversas

Se trata de fármacos generalmente bien tolerados, siendo sus reacciones adversas más importantes las relacionadas con el dolor y la inflamación en el sitio de inyección. También se describen otras manifestaciones diversas, aunque la frecuencia no suele superar el 10 %. Entre estas manifestaciones se encuentran: Artralgias, mialgias, náusea - vómitos, rash, cefaleas.

Se han reportado trastornos hepáticos leves y transitorios, y aunque se ha probado la inhibición *in vitro* del citocromo P₄₅₀ - _{3A4}, hasta ahora no hay informes sobre interacciones importantes.

Se ha reportado que la superinfección por Gram - positivos puede ocurrir hasta en 20 % de los pacientes.

Espectro Antimicrobiano

Se ha comprobado la eficacia de quinupristina - dalfopristina contra distintas bacterias gram - positivas, incluyendo *E. faecium*, *S. aureus*, y *S. epidermidis*, pero su actividad contra *E. faecalis* es mínima.

También se ha reportado actividad contra *H. influenzae*, *C. pneumoniae* y especies de *Micoplasma*, *Legionella* y *Clostridium*. La resistencia a quinupristina - dalfopristina es aún baja (< 5 %).

OXAZOLIDINONAS

Las oxazolidinonas son una clase de antimicrobianos relativamente nueva, con estructura química única y con buena actividad contra bacterias gram - positivas, no mostrando resistencia cruzada con otros agentes. Los prototipos de este grupo son el linezolid, el eperezolid y el ranbezolid.

Entre los agentes que inhiben la función ribosomal, probablemente sean las oxazolidinonas las que actúan a nivel más precoz, impidiendo eventos previos a la traslación (efecto en las unidades 50S y 70S → Inhibición del complejo de iniciación). Su acción es básicamente bacteriostática.

Estos agentes pueden usarse por vía oral y su espectro es muy amplio: Cocos gram - positivos, resistentes o no (neumococo, enterococo, estafilococo), anaerobios, (*B. fragilis*, *C. perfringens*, *flavobacterium*, *peptococcus*, etc.) y *M. tuberculosis* multirresistente. Entre otras infecciones que pueden tratarse con oxazolidinonas, se encuentran las infecciones estafilocócicas comunitarias multiresistentes, así como las causadas por cepas de *S. aureus* resistentes a oxacilina.

Hasta ahora no hay reportes importantes de resistencia a las oxazolidinonas.

BIBLIOGRAFÍA

- Chambers HF. 2004. **Protein Synthesis Inhibitors and Miscellaneous Antibacterial Agents**. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Buxton ILO, Blumenthal D, Eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition. Editorial McGraw - Hill. Nueva York. [<http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=949329>].
- Lomaestro BM. 2001. **Promising New Antimicrobials and Antivirals**. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. [http://www.medscape.com/viewprogram/823_index]
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Antibióticos de Amplio Espectro: Tetraciclinas - Cloramfenicol - Macrólidos**. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 34 - 45. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Manzella JP. 2001. **Quinupristin - dalfopristin: A new antibiotic for severe gram - positive infections**. American Family Physician; 64(11): 1863 - 6.
- Mensa J, García - Vázquez E, Vila J. 2003. **Macrólidos, cetólidos y estreptograminas**. Enferm Infecc Microbiol Clin; 21(4): 200 - 8
- Morejón García M, Salup Díaz R, Cué Brugueras M. 2003. **Nuevos antimicrobianos**. Rev Cubana Farm; 37(2): 41 - 5.
- Pigrau C. 2003. **Oxazolidinonas y gluco péptidos**. Enferm Infecc Microbiol Clin; 21: 157 - 65.
- Roberts MC, Sutcliffe J Courvalin P, Bogo Jensen L, Rood J, Helena Seppala H. 1999. **Nomenclature for Macrolide and Macrolide - Lincosamide - Streptogramin B Resistance Determinants**. Antimicrob Agents Chemother; 43(12): 2823 - 30.
- Sader H. 2002. **Nuevas alternativas en el armamento anti - infeccioso que el clínico debe conocer: Antibacterianos**. Rev chil infectol; 19(supl.1) [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019100002&lng=es&nrm=iso].
- Thal LA, Zervos MJ. 1999. **Occurrence and epidemiology of resistance to virginiamycin and streptogramins**. J Antimicrob Chemother; 43(2): 171 - 6.

Probarás que lo último en envejecer es el corazón...

Little Marie ("Balboa")

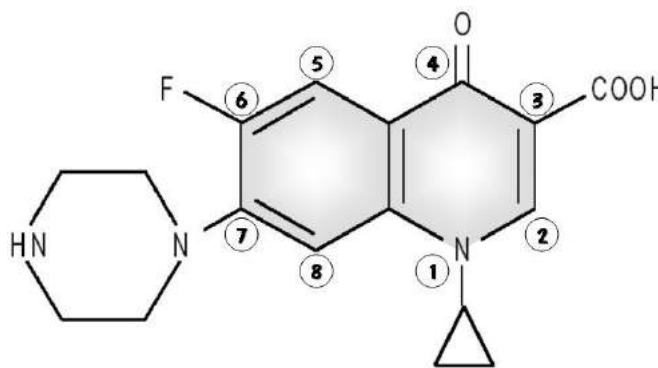
Quinolonas

Carmin Pascuzzo - Lima

Las quinolonas son antimicrobianos conocidos desde el año 1962, cuando se introdujo el ácido nalidíxico; en la actualidad, diversas modificaciones estructurales han llevado a la consecución de múltiples derivados que abarcan un total de tres a cuatro generaciones, dependiendo de la clasificación que se considere.

CLASIFICACIÓN

Antes de pasar a la clasificación propiamente dicha, se hace necesario plantear ciertos detalles acerca de la química de las quinolonas. La estructura básica de estos agentes está formada por un par de anillos, presentando un nitrógeno en la posición 1 (preferiblemente sustituido con un grupo ciclopropilo), un grupo carboxilo en la posición 3 y un grupo carbonilo en la posición 4; las posiciones 2, 3 y 4 parecen ser críticas para la actividad de las quinolonas. Los anillos descritos se muestran sombreados en la figura anexa, que representa a la ciprofloxacina (este representante podría considerarse como el *prototipo* de estos agentes, aunque no fue el primero en ser usado clínicamente).



Las sustituciones u otras modificaciones químicas en las distintas posiciones de estos anillos pueden modificar profundamente distintas características farmacológicas, como la biodisponibilidad oral o la potencia con respecto a tipos específicos de bacterias (Gram negativas, Gram positivas, anaerobios); sin embargo, el punto más importante es la posición 6, pues aumenta considerablemente el espectro y la potencia de estos agentes si se presenta una sustitución con un átomo de flúor. Estas quinolonas fluoradas, o fluoroquinolonas como se les llama habitualmente, no solo presentan un mejor espectro, sino que también presentan características farmacocinéticas más ventajosas que las de otros agentes.

Las características estructurales, sumadas a diferencias clínicamente relevantes del espectro antibacteriano configuran la base de la clasificación de las quinolonas. En cada generación puede haber derivados fluorados, aunque algunas clasificaciones los excluyen de la primera generación.

El siguiente listado muestra una posible clasificación “generacional” de las quinolonas (no exhaustiva ni universalmente aceptada):

I Generación: Ácido nalidíxico, ácido oxolínico, enoxacina, flumequina, miloxacina.

II Generación: Ciprofloxacina, amifloxacina, difloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, ofloxacina, norfloxacina, pifloxacina, temafloxacina. En algunos casos, se considera la existencia de dos clases (I y II) en esta generación, incluyendo a la ciprofloxacina y la ofloxacina como miembros de la clase II por su actividad contra patógenos atípicos, mientras que representantes carentes de esta actividad, como la norfloxacina, la enoxacina y la lomefloxacina pertenecerían a la clase I.

III Generación: Esparfloxacina, gatifloxacina, grepafloxacina, levofloxacina

IV Generación: Clinafloxacina, gemifloxacina, moxifloxacina, trovafloxacina

Aunque hay cierto acuerdo en cuanto a los agentes de primera generación, debe destacarse que no ocurre lo mismo con respecto a la división en subsiguientes generaciones, con adjudicación de agentes específicos a distintas generaciones e incluso con división en número distinto de generaciones. En general, puede admitirse que los agentes de las primeras generaciones tienen un espectro relativamente limitado a bacterias Gram negativas, mientras que los representantes de generaciones posteriores tienen actividad creciente contra Gram positivos.

De los agentes citados, la esparfloxacina, la trovafloxacina y la grepafloxacina han sido posteriormente retirados del mercado en varios países por problemas de toxicidad.

MECANISMO DE ACCIÓN

Para comprender el mecanismo de acción de las quinolonas, debe conocerse la función de dos enzimas bacterianas importantes, que son la ADN Girasa y la ADN Topoisomerasa IV. La ADN Girasa controla el super - enrollamiento del ADN, disminuyendo la presión conformacional que se resulta de la traslocación de los complejos de transcripción y replicación a lo largo del ADN. La Topoisomerasa IV es una enzima homóloga de la ADN Girasa, con la cual comparte importantes aspectos estructurales y funcionales; su diferencia básica estriba en que la Topoisomerasa IV no mediaría el enrollamiento del ADN, sino que favorecería la separación (“desencadenamiento”) de los cromosomas aún ligados tras la

replicación del ADN. Estas enzimas son esenciales para el crecimiento y la división celular y ambas son heterotetraméricas, presentando cada una dos tipos diferentes de subunidad: En el caso de la ADN Girasa, se trata de dos unidades tipo A y dos de tipo B (GyrA y GyrB); la topoisomerasa tiene dos subunidades de tipo C y dos de tipo D (ParC y ParE).

Las quinolonas ejercen una rápida y eficaz inhibición de la síntesis de ADN al bloquear la reacción de super - enrollamiento catalizada por la ADN Girasa, lo cual resulta en una clara actividad bactericida, a la cual contribuye notablemente la inhibición adicional de la Topoisomerasa IV.

De manera general, puede afirmarse que el grado de inhibición de la ADN Girasa se correlaciona con la actividad de las quinolonas contra bacterias Gram negativas, mientras que el grado de inhibición de la Topoisomerasa IV se correlaciona con la actividad contra bacterias Gram positivas.

Al igual que ocurre con otros antimicrobianos, como los aminoglucósidos, la actividad de las quinolonas es concentración - dependiente; en otras palabras, tal actividad no depende tanto de la exposición total de las bacterias a estos agentes, sino de la exposición de las mismas a cierto umbral de concentración, por debajo del cual la actividad desaparece casi por completo. Este aspecto es muy relevante, porque al decidir un esquema terapéutico, el mismo debe basarse en la administración de quinolonas en dosis tan altas como sea posible sin que aparezcan reacciones adversas importantes; debe destacarse que el uso de dosis altas también es deseable para evitar la resistencia bacteriana (*ver luego*). La relación de la acción de las quinolonas con respecto a su concentración es bifásica (en forma de “U” invertida); en otras palabras, la acción aumenta inicialmente al incrementar la dosis, pero si la dosis es excesiva, estos agentes van perdiendo su actividad, como resultado de la alteración paulatina del metabolismo del ARN, lo que conlleva la no - disponibilidad de ciertas proteínas bacterianas que serían esenciales para la acción bactericida. Por esta misma razón, las quinolonas **no** deben administrarse en combinación con antimicrobianos que interfieran con la función ribosomal (inhibidores de la síntesis proteica). Las quinolonas presentan efecto post - antibiótico, aunque es relativamente breve (1 - 2 h).

Se ha descrito sinergismo de las quinolonas con otros antimicrobianos, pero la magnitud e incluso la aparición del mismo es prácticamente imposible de predecir.

FARMACOCINÉTICA

La vía oral es de elección para administrar quinolonas, pues su biodisponibilidad suele ser muy buena, al punto que facilita la *terapia secuencial*, o la transición de tratamientos intravenosos a orales (niveles séricos comparables con ambas vías).

Aunque los alimentos no interfieren con la absorción de las quinolonas, sí puede haber interferencia por la presencia de cationes (aluminio, magnesio, calcio, hierro, zinc) o de fármacos como el sucralfato.

La vida media de las quinolonas varía mucho con el representante, con un rango que va desde poco más de una hora hasta más de 16 horas; en razón de esto, se suelen administrar una o dos veces al día. En general, las quinolonas se excretan por vía renal, pero algunos agentes, como la moxifloxacina, presentan eliminación hepática. La ciprofloxacina se elimina por metabolismo en un 15 - 30 %.

La distribución de las quinolonas es muy amplia, alcanzando niveles importantes en casi todos los tejidos y fluidos corporales, con excepción del líquido cefalorraquídeo, la grasa y el ojo. Su penetración es particularmente buena con respecto al tejido renal.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

La clasificación de las quinolonas que se ofreció inicialmente está muy relacionada con el espectro antimicrobiano de las mismas. Las de primera generación tienen solo moderada acción contra bacterias Gram negativas y por eso son poco usadas en la actualidad; esta acción contra Gram negativos es sustancialmente mayor en los agentes de la segunda generación, los cuales además también tienen efecto sobre ciertos patógenos atípicos (la ciprofloxacina es activa contra *Pseudomonas aeruginosa*).

Los agentes de tercera y cuarta generación retienen el espectro de los de segunda generación, pero además tienen actividad clínicamente significativa contra Gram positivos (estreptococos, estafilococos, enterococos); la diferencia básica entre estas dos generaciones está dada por la cobertura que ofrecen los agentes de cuarta generación contra los anaerobios.

En razón del espectro antimicrobiano descrito y de sus características farmacocinéticas, el uso clínico más importante de las quinolonas es el tratamiento de infecciones urinarias, complicadas o no, incluso considerándose como de primera elección, a la par que la combinación trimetoprim - sulfametoxazol.

Otros usos clínicos de las quinolonas incluyen el tratamiento de diversas infecciones de tejidos blandos, infecciones óseas (osteomielitis), infecciones respiratorias comunitarias o nosocomiales, infecciones intraabdominales y ciertas enfermedades de transmisión sexual (uretritis/cervicitis por *Neisseria gonorrhoeae*, chancroide por *Haemophilus ducreyi*, infección por *Chlamydia trachomatis*). En el caso de las infecciones respiratorias, las quinolonas son particularmente útiles si las mismas son causadas por agentes atípicos, como *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* o *Mycoplasma pneumoniae*.

También pueden ser útiles en infecciones graves por *S. pneumoniae* resistente a betalactámicos y como drogas de segunda línea en el tratamiento de la tuberculosis.

RESISTENCIA

Existen múltiples mecanismos de resistencia ante las quinolonas, procedentes en su mayoría de mutaciones *de novo* (es posible la adquisición de resistencia por plásmidos, pero no es frecuente).

Los cambios más importantes que llevan a la resistencia microbiana son aquellos determinados por mutaciones en los genes que codifican para la ADN Girasa y la Topoisomerasa IV, aunque otros puntos de mutación han sido descritos (mutaciones en los genes que codifican para porinas y bombas de eflujo, por ejemplo). La exposición prolongada de las bacterias a dosis sub - inhibitorias de quinolonas puede llevar a la selección de cepas mutantes, por lo que la indicación de dosis altas es importante.

La resistencia a las quinolonas se ha reportado principalmente con respecto a tres especies bacterianas: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.

REACCIONES ADVERSAS

Son drogas muy bien toleradas, de manera que es muy raro que se requiera su discontinuación por reacciones adversas (1 a 3 % de los tratamientos con fluoroquinolonas).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son las gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, regusto amargo; aparte de estas reacciones, también ha ocurrido hepatotoxicidad con algunos agentes y de hecho esa ha sido la principal razón por la que algunos se han retirado del mercado. Pueden presentarse reacciones dermatológicas, sobre todo rash, prurito y fototoxicidad (es necesario prevenir al paciente contra la exposición excesiva a la luz solar). De manera ocasional, puede presentarse toxicidad del Sistema Nervioso Central (cefalea, mareos, vértigo, ansiedad, temblor, fatiga, insomnio, etc.).

Aunque la frecuencia no es alta, se reporta la posibilidad de manifestaciones articulares y tendinosas (artralgia, erosión de cartilago, ruptura tendinosa, etc.). Este tipo de toxicidad es la razón por la cual las quinolonas no se recomiendan en individuos que no hayan completado aún su crecimiento (niños y adolescentes) ni tampoco en embarazadas o madres en período de lactancia.

Se ha reportado la prolongación del intervalo QT, lo que puede precipitar arritmias ventriculares fatales (“*torsades de pointes*”); aunque esta reacción se reconoce hoy en día como un efecto de clase, es más frecuente con representantes específicos, tales como la grepafloxacin y la esparfloxacin.

Aparte de la ya mencionada con respecto a los cationes y al sucralfato, las quinolonas presentan otras interacciones, entre las cuales las más importantes implican su capacidad de aumentar los niveles de teofilina y cafeína, así como aumento de los efectos anticoagulantes de agentes cumarínicos como la

warfarina. La gatifloxacina aumenta los niveles de digoxina. Se ha reportado riesgo de alteraciones hepáticas y reacciones cutáneas graves con el uso de moxifloxacina, por lo que debe contraindicarse en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Alós JI. 2003. **Quinolonas**. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 21(5): 261 - 8.
- Azanza JR, Sádaba B, Mediavilla A, Flórez J. 2003. **Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos**. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. *Farmacología Humana*, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 1169 - 86.
- Ball P. 2000. **Quinolone Generations: Natural History or Natural Selection?** *J Antimicrob Chemoter*; 46(T1): 17 - 24.
- Bearden DT, Danziger LH. 2001. **Mechanism of Action of and Resistance to Quinolones**. *Pharmacotherapy* 21(10s): 224s - 232s.
- Cordiés Jackson L, Machado Reyes LA, Hamilton ML. 1998. **Quinolonas y terapia antimicrobiana**. *Acta Médica*; 8(1): 58 - 65.
- Drlica K, Zhao X. 1997. **DNA Gyrase, Topoisomerase IV, and the 4 - Quinolones**. *Microbiol Mol Biol Rev*; 61(3): 377 - 92.
- Gleckman RA, Czachor JS. 2000. **Antibiotic Side Effects**. *Semin Respir Crit Care Med*; 21(1): 53 - 60.
- Lee MK, Kanatani MS. 1999. **Quinolones: which generation for which microbe?** *West J Med* 170: 359 - 61.
- Lomaestro BM. 2001. **Promising New Antimicrobials and Antivirals**. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. [http://www.medscape.com/viewprogram/823_index]
- Oliphant CM, Green GM. 2002. **Quinolones: A comprehensive review**. *Am Fam Physician*; 65(3): 455 - 64.
- Petri WA. 2001. **Sulfonamides, trimethoprim - Sulfametoxazole, Quinolones, and Agents for Urinary Tract Infections**. En: Hardman JG, Limbird LE, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th edition. McGraw - Hill. USA. pp: 1171 - 88.
- Vargas E. 2008. **Comunicación sobre Riesgos de Medicamentos para Profesionales Sanitarios: Moxifloxacino**. [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2008_4.pdf]

No sabían lo que hacían. Me temo que ese será el epitafio de la especie humana. Tengo la esperanza de que no lo sea. Quizá tengamos suerte.

Michael Crichton (Presa)

Quien lucha por una buena causa no fracasa nunca.

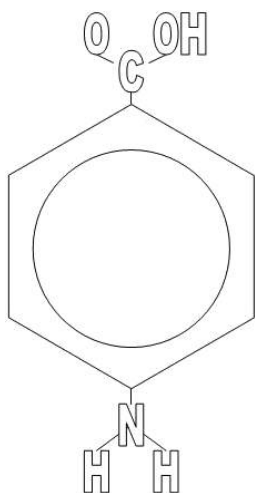
Isaac Asimov (Por una buena causa)

Sulfamidas. Diaminopirimidinas

Carmin Pascuzzo - Lima

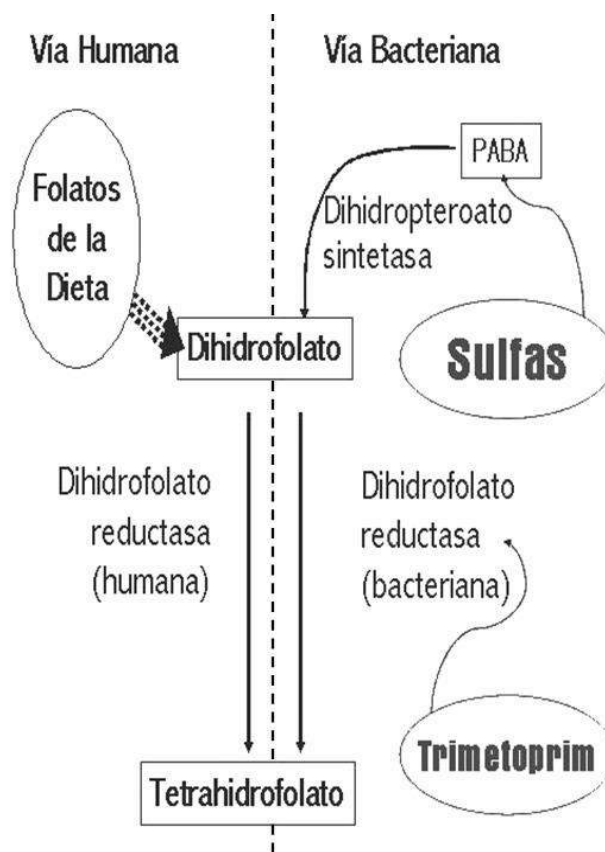
SULFAMIDAS

Las sulfamidas o sulfas fueron los primeros quimioterápicos eficaces empleados en el tratamiento de las infecciones en el hombre y, más aún, se trata de los primeros antimicrobianos utilizados con eficacia. Aunque la primera sulfamida (azosulfamida o prontosil) fue sintetizada por Domagk en la década de los treinta, el verdadero desarrollo de estos agentes se dio durante la segunda guerra mundial, debido a la gran necesidad de limitar las muertes de los soldados participantes, que solían fallecer no tanto como resultado directo de las heridas recibidas, sino a consecuencia de las infecciones relacionadas.



Mecanismo de Acción

El ácido fólico es esencial para la síntesis de los ácidos nucleicos y aunque las células de los mamíferos requieren de su obtención por la dieta, las bacterias pueden sintetizarlo a partir de la pteridina y el para - amino benzoato (PABA, *ver figura*), gracias a la enzima dihidropteroato sintetasa. Esto implica que la inhibición de esta enzima es un blanco farmacológico específicamente dirigido contra las bacterias, que



al menos teóricamente no debería afectar al huésped. Las sulfamidas son básicamente derivados de la sulfanilamida, que es un análogo estructural del PABA en el cual el grupo carboxilo es reemplazado por un grupo sulfonilo (SO_2NH_2).

Así pues, las sulfas actúan como antagonistas competitivos del PABA, impidiendo la síntesis de dihidrofolato (ver esquema en página anterior); al no contar con este metabolito, la síntesis de ácidos nucleicos se hace imposible y el desarrollo bacteriano resulta inhibido (efecto bacteriostático).

Clasificación

La clasificación de las sulfas se basa en su duración de acción, por lo que se tienen representantes de acción corta (sulfisoxazol, sulfametizol; vida media ≤ 7 horas), intermedia (sulfametoxazol, sulfadiazina; vida media de 11 a 24 horas) y prolongada (sulfadimetoxina, sulfadoxina; vida media > 24 horas); al haber ciertos agentes con acciones especiales, pueden agregarse como “grupos” a las sulfas de acción gastrointestinal (sulfaguanidina, sulfatalidina, sulfasalazina) y a las de acción tópica (sulfadiazina argéntica; ver *Antisépticos y Desinfectantes*). La importancia de esta clasificación es muy relativa, pues solo algunos de los agentes citados tienen usos clínicos *importantes*.

Farmacocinética

Las sulfas pueden administrarse por varias vías, incluyendo la oral, la intravenosa y la tópica. Prácticamente todos los representantes pueden administrarse por vía oral (biodisponibilidad variable; absorción rápida), pero solo algunos suelen utilizarse por vía intravenosa (sulfadiazina, sulfisoxazol, sulfadiazina, sulfametoxazol); la sulfadiazina argéntica es el único agente con usos tópicos relevantes. Representantes como la sulfasalazina tienen una absorción insignificante tras su administración oral, por lo que se usan solo cuando se desea una acción intraluminal en el tracto digestivo (“agentes de acción gastrointestinal”).

Las sulfamidas tienen una amplia distribución, lográndose buenos niveles en fluidos como el líquido sinovial, el pleural y el peritoneal, aunque en el líquido cefalorraquídeo la concentración alcanzada puede ser relativamente baja. Estos fármacos pueden atravesar la barrera placentaria. La mayor parte de las sulfas se excreta por la orina, tanto en forma activa como bajo la forma de metabolitos (derivados de procesos de acetilación y conjugación). Como ya se indicó, la rapidez de eliminación de las sulfas es muy variable, con vidas medias que pueden encontrarse en un rango que va desde 4 a más de 200 horas.

Espectro Antibacteriano

El espectro antimicrobiano de estos agentes bacteriostáticos es muy amplio, pero en realidad no son de primera elección para el tratamiento de ninguna infección, aunque pueden serlo cuando se usan en

combinación con otros agentes como el trimetoprim (*ver luego*). El espectro básico original de estos agentes era sobre todo contra bacterias gram positivas (estreptococos, estafilococos y neumococos), pero la resistencia adquirida es en la actualidad bastante amplia (menor si se usan en combinación).

Entre otros organismos sensibles a las sulfamidas se encuentran los siguientes: Especies de *Actinomyces*, *Nocardia* e *Histoplasma*; *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae* y diversos Gram negativos (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Yersinia pestis*, *Brucella sp.*). Además, las sulfamidas son activas contra distintos protozoarios, como el *Plasmodium malariae* y el *Toxoplasma gondii* (la sulfadoxina es un importante agente antimalárico, cuando se usa en combinación con pirimetamina).

La resistencia a sulfamidas ha ido aumentando paulatinamente desde su introducción y está dada por múltiples mecanismos, como por ejemplo la disminución de la permeabilidad, la expulsión activa de la célula, las mutaciones en el gen de la dihidropteroato sintetasa y el desarrollo de vías metabólicas alternas para obtención de folatos.

Efectos Adversos

Aunque no suelen ser graves, las reacciones adversas que ocurren con el uso de sulfas son bastante frecuentes. Entre estas se encuentran las reacciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, anafilaxia, etc.) y diversos trastornos digestivos (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea). Las alteraciones hematológicas (leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, agranulocitosis) no son frecuentes, pero en los pacientes con déficit de glucosa - 6 - fosfato deshidrogenasa, existe riesgo importante de que se desarrolle anemia hemolítica. Puede haber alteraciones renales (cristaluria, hematuria, anuria, etc.).

Puede haber manifestaciones de neurotoxicidad, como cefaleas, mareos y/o depresión.

Aunque la toxicidad hepática de las sulfas es bastante baja, estos fármacos tienen la capacidad de desplazar a la bilirrubina de su sitio de unión en las proteínas plasmáticas, causando un aumento importante de los niveles de bilirrubina libre y por consiguiente un aumento del riesgo de kernicterus en el neonato (encefalopatía tóxica). Por esta razón, no se recomienda usar sulfas durante el embarazo o la lactancia ni tampoco en neonatos y lactantes.

Las sulfas pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes y de los hipoglucemiantes orales, así como aumentar la toxicidad de los diuréticos tiazídicos, la fenitoína y ciertos agentes uricosúricos.

DIAMINOPYRIMIDINAS (TRIMETOPRIM)

Las diaminopirimidinas, al igual que las sulfamidas, interfieren en el metabolismo del ácido fólico, pero lo hacen en un paso posterior, impidiendo la transformación de dihidrofolato en tetrahidrofolato, por inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa (ver esquema de la primera página).

A diferencia de lo que ocurre con la enzima dihidropteroato sintetasa, la enzima dihidrofolato reductasa sí está presente en los mamíferos; sin embargo, la afinidad del trimetoprim por la forma bacteriana supera en un factor de 5×10^4 a la que demuestra por la enzima humana. Aparte del trimetoprim, existen otras drogas con el mismo mecanismo de acción, como por ejemplo el tetroxoprim y la pirimetamina

Farmacocinética

El trimetoprim presenta una buena absorción oral (biodisponibilidad cercana al 100 %), presentando una muy amplia distribución, pasando incluso la barrera hematoencefálica y placentaria. Su eliminación ocurre básicamente por medio del metabolismo y su vida media es de alrededor de unas diez horas.

Espectro Antibacteriano

El espectro antimicrobiano del trimetoprim es notablemente amplio y es prácticamente el mismo que el que ha sido descrito para las sulfas, mostrando una buena acción contra diversas bacterias gram positivas (*Staphylococcus* sp, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*) y algunas bacterias gram negativas (*Haemophilus influenzae*; *Brucilla*; *Yersinia enterocolitica*; *Escherichia coli*; *Vibrio cholerae*; especies de *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* y *Proteus*).

Reacciones Adversas

Las manifestaciones de toxicidad más frecuentemente reportadas para el trimetoprim son de tipo dermatológico, como por ejemplo la dermatitis exfoliativa. Son también frecuentes los trastornos gastrointestinales (malestar epigástrico, náuseas, vómitos).

Las alteraciones hematológicas (trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, etc.) son raras a menos que el paciente presente factores de riesgo previos, como la deficiencia de folatos. El trimetoprim puede ocasionar un aumento moderado y transitorio de los niveles de enzimas hepáticas y de bilirrubina., así como también de los niveles séricos de creatinina.

Aunque se reporta neurotoxicidad (cefaleas, depresión, alucinaciones, etc.), estas manifestaciones podrían depender más de la sulfamida asociada.

TRIMETOPRIM - SULFAMETOXAZOL (COTRIMOXAZOL)

Esta combinación bloquea la formación de ácido fólico en el microorganismo en dos pasos secuenciales, lográndose así un efecto sinérgico de inhibición de la síntesis de ADN. Aunque en teoría podría usarse casi cualquier sulfa, el sulfametoxazol es el representante óptimo para la combinación con el trimetoprim, toda vez que sus características farmacocinéticas (incluyendo la vida media) son muy similares. Esta identidad farmacocinética no solo es útil para lograr la administración simultánea de los dos agentes, sino que también permite su presentación en el mismo preparado farmacéutico (asociación de trimetoprim y sulfametoxazol en una relación que va de 1: 5 a 1: 20).

Tanto la toxicidad como el espectro antimicrobiano son el resultado de la adición de las características de cada agente individual, pero el riesgo de resistencia es menor.

El uso de la combinación Trimetoprim - Sulfametoxazol puede llevar a las siguientes interacciones:

Fármaco	Efecto
Warfarina	Efecto anticoagulante aumentado
Ciclosporina	Nefrotoxicidad
Fenitoína	Toxicidad aumentada de la Fenitoína
Metotrexato	Mielodepresión
Glipizida	Hipoglicemia

Los usos básicos de esta combinación están dados por el tratamiento de infecciones urinarias (de elección), ciertas infecciones del tracto respiratorio (neumonía, otitis media, bronquitis) u las infecciones por *Pneumocystis carinii*.

PIRIMETAMINA

Como ya se ha indicado, se trata de un fármaco cuyo mecanismo de acción es el mismo del trimetoprim, esto es, la inhibición altamente selectiva de la dihidrofolato - reductasa, impidiendo la síntesis ulterior de tetrahidrofolato.

La pirimetamina tiene una acción bastante lenta, por lo que siempre debe administrarse conjuntamente con otros agentes, como la sulfadoxina; esta combinación se conoce como Fansidar ® y se considera

como de elección para el tratamiento del paludismo ocasionado por cepas de *Plasmodium* resistentes a la cloroquina. La afinidad de la pirimetamina por la dihidrofolato - reductasa parasitaria es 1.400 veces mayor que su afinidad por la enzima humana.

BIBLIOGRAFÍA

- Aparicio P, Rodríguez E, Gárate T, Molina R, Soto A, Alvar J. 2003. **Terapéutica antiparasitaria.** *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 21(10): 579 - 94.
- Azanza JR, Sádaba B, Mediavilla A, Flórez J. 2003. **Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. *Farmacología Humana*, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 1169 - 86.
- Petri WA. 2001. **Sulfonamides, trimethoprim - Sulfametoxasole, Quinolones, and Agents for Urinary Tract Infections.** En: Hardman JG, Limbird LE, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th edition. McGraw - Hill. USA. pp: 1171 - 88.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Quimioterápicos: Sulfonamidas. Nitrofuranos. Derivados de la Naftiridina y Quinolonas.** En: Malgor LA, Valsecia ME; *Farmacología Médica*, p. 46 - 60. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Pérez - Trallero E, Iglesias L. 2003. **Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol.** *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(9): 520 - 9

Yo no soy un hombre inteligente, pero se lo que es el amor

Tom Hanks ("Forrest Gump")

Farmacoterapia de la Tuberculosis

Carmine Pascuzzo - Lima

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa y contagiosa, producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, bacteria que es también conocida como Bacilo de Koch, en honor a *Robert Koch*, quien lo descubrió en 1882. Esta enfermedad infectocontagiosa se transmite por vía aérea y se caracteriza por la formación de tubérculos en órganos y tejidos y afecta de preferencia a los pulmones, por lo que, aparte de ciertas manifestaciones más o menos inespecíficas (fiebre, malestar, etc.) los pacientes muestran sobre todo manifestaciones respiratorias como disnea, tos con expectoración purulenta y/o hemoptoica (son “sintomáticos respiratorios”, ver glosario en el apéndice). La tuberculosis también puede afectar otras partes del cuerpo como los ganglios, pleura, aparato genito - urinario, meninges, etc.

Aunque el *M. tuberculosis* causa más del 90 % de los casos de tuberculosis, esta enfermedad puede ser causada también por otras micobacterias (*micobacterias atípicas*), como el *M. bovis*, a pesar de que especies como esta parecen haber evolucionado de manera independiente. Las micobacterias en general se desarrollan de manera muy lenta, por lo que el tratamiento farmacológico debe realizarse por un período de tiempo relativamente prolongado, habitualmente con más de una droga.

Aunque no al límite que alcanzaba incluso bien entrado el siglo XX, la tuberculosis es aún un problema de salud colosal, con tasas que van desde menos de 10 por 100.000 habitantes en Norteamérica hasta más de 300 por 100.000 habitantes en ciertas zonas de África (→ alto componente social, relación estrecha con la pobreza.). Se calcula que hay *al menos* mil millones de infectados a nivel mundial, con dos a tres millones de muertes anuales, lo que implica que solamente el SIDA supera a la tuberculosis en cifras de letalidad. Estos aspectos epidemiológicos llevaron a la OMS a calificar a la tuberculosis como una *Emergencia Global de Salud*, ya que, de hecho, es la segunda enfermedad infecciosa en número de muertes causadas, siendo solo superada por el SIDA.

La tuberculosis está muy relacionada con la pobreza, siendo particularmente frecuente en los países en desarrollo. La enfermedad también suele asociarse con la ancianidad, la desnutrición, las enfermedades

respiratorias crónicas y la inmunosupresión (la casi pandemia mundial de SIDA ha creado un nuevo grupo de riesgo para el padecimiento de tuberculosis, por lo que la coinfección es frecuente).

Varios de los aspectos descritos hasta ahora ponen bien de manifiesto que el manejo de la tuberculosis no es nada fácil, por lo que la OMS y la OPS han unido esfuerzos para el control de esta enfermedad, estableciendo pautas uniformes de control y manejo en distintos países.

Dentro del grupo de países de las Américas, los índices epidemiológicos registrados durante el año 2004 mantienen a Venezuela con *mediana carga* de tuberculosis. En ese año se notificaron 6.519 de *casos nuevos* de Tuberculosis, para una tasa de 25,06 por 100.000 habitantes. Las entidades con incidencia más alta son las siguientes:

Entidad	Incidencia (por 100.000 habitantes)
Delta Amacuro	111,9
Distrito Capital	66,2
Amazonas	44,0
Monagas	43,9
Portuguesa	33,9
Vargas	31,2

A continuación se resume la farmacología de las principales drogas utilizadas para el tratamiento de la tuberculosis. El apéndice final contiene un resumen de los aspectos farmacológicos contenidos en la *Norma Oficial Venezolana del Programa Nacional Integrado de Control de la TBC*.

DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

El tratamiento de la tuberculosis debe realizarse por largo tiempo y usualmente con dos o más drogas, factores que desfavorecen el cumplimiento, que además empeora al considerar que el paciente puede carecer de la instrucción necesaria para entender la importancia de la constancia (→ las normas venezolanas enfatizan en la educación comunitaria). Por todo esto, se introdujo la estrategia de *Terapia Directa Observada de Corta Duración*, más conocida como DOTS (**D**irectly **O**bserved **T**reatment, **S**hort - course), la cual, empero, no es eficaz para erradicar la tuberculosis sin medidas de prevención concomitantes. Venezuela es uno de los países latinoamericanos con mejor cobertura de DOTS, con

más de 80 % de éxito terapéutico. Ante cepas de *M. tuberculosis* con resistencia a múltiples drogas puede utilizarse una estrategia modificada, conocida como DOTS - Plus.

Aunque los esquemas difieren entre sí, en general la estrategia DOTS incluye una *Fase Intensiva*, en la que se administran múltiples drogas para lograr un descenso rápido de la población micobacteriana (→ disminución rápida de la capacidad de infección). Luego se aplica la *Fase de Mantenimiento*, más larga, que puede implicar el uso de menos drogas; en esta fase se busca eliminar las micobacterias de desarrollo más lento. Dependiendo de cada fase y del diagnóstico específico de la forma de tuberculosis en un paciente dado, la administración de fármacos puede ser diaria o intermitente (tres veces a la semana). Es crucial completar el esquema de tratamiento elegido, no solo por el beneficio para el paciente, sino porque el mismo puede infectar hasta 15 personas al año; además, la administración incompleta de un esquema facilita la supervivencia y desarrollo de las cepas más resistentes.

Aunque muchas de las drogas útiles para el tratamiento de la tuberculosis existen desde hace décadas, la introducción de nuevos agentes ha sido exigua, en parte porque los ensayos clínicos para probarlas tendrían que ser muy prolongados y en parte porque la generación de estas nuevas moléculas no presenta mucho atractivo económico; de hecho, prácticamente podría catalogarse como drogas huérfanas a los tuberculostáticos. Además de lo anterior, debe considerarse que la modesta utilidad de los antituberculosos disponibles tiene que ver también con el lento desarrollo de las micobacterias, que pueden además generar formas latentes cuya actividad metabólica es tan baja que las convierten en blancos extremadamente difíciles; como si fuera poco, *M. tuberculosis* puede estar en localizaciones (cavidades, pues, material caseoso), en las que el un antimicrobiano entra con mucha dificultad o en las cuales el pH es tan bajo que puede neutralizar a estos agentes.

Las drogas de las que se dispone para el tratamiento de la tuberculosis se dividen en 2 grupos, sobre la base conjunta de su eficacia y toxicidad: Las más eficaces y menos tóxicas se consideran como *Drogas de Primera Línea* mientras que otros fármacos disponibles se consideran como *Drogas de Segunda Línea*. Las pautas básicas de la terapéutica de la tuberculosis se basan en el uso preferente de las drogas de primera línea, en pacientes con la forma activa de la enfermedad (aunque la quimioprofilaxis tiene utilidad potencial en infectados sin enfermedad activa, hay pocos datos aún sobre esta modalidad).

Debe señalarse también que la forma de administración es en general más fácil para las drogas de primera línea, que además resultan menos costosas: El tratamiento convencional (básicamente con drogas de primera línea) cuesta alrededor de 200 mil bolívares, mientras que el costo puede superar los

15 millones de bolívares para el tratamiento de un paciente con cepas de *M. tuberculosis* que presenten resistencia (drogas de segunda línea).

Tomando en consideración que la situación de la TBC es mucho peor de lo que debería ser, en el año 2006 se puso en marcha una nueva estrategia denominada Alto a la Tuberculosis (*StopTB*) que, de acuerdo con los Objetivos de Desarrollo del Milenio, aspira a reducir la carga mundial de tuberculosis en 2015 y planteando como meta eliminar la tuberculosis como problema de salud pública en el año 2050.

Los agentes considerados como drogas de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis son los siguientes: Isoniacida, Rifampicina, Etambutol, Estreptomina y Pirazinamida.

DROGAS DE PRIMERA LÍNEA

<i>Isoniacida</i>

La Isoniacida es un agente que fue introducido en 1952. Es un profármaco, que tras su activación *in vivo* produce un derivado que altera la síntesis de los ácidos micólicos de la pared de *M. tuberculosis*.

La pared celular de M. tuberculosis es muy distintiva y se piensa que tiene una relación importante con su patogenicidad, junto con otras moléculas como las proteínas filtrables. Las características más notables incluyen la presencia de arabinogalactanmicolato ligado covalentemente al peptidoglicano de la pared a través de un enlace fosfodiéster localizado en membrana externa y un glicolípido libre que se conoce como dimicolato trehalósico, que se acumula en la superficie celular. De esta manera se configura una gruesa capa lipídica en la parte exterior de la célula que la defiende de tóxicos diversos y del sistema inmune del huésped. Los ácidos micólicos son los constituyentes básicos de esta capa protectora y por eso los fármacos que alteran su síntesis y/o su composición suelen ser útiles en el tratamiento de la tuberculosis.

La activación de la isoniacida depende de la catalasa - peroxidasa bacteriana, por lo que las mutaciones del gen que codifica para esta enzima se relacionan con la mayor parte de los casos de resistencia a este fármaco. La isoniacida es activa tan sólo frente a los bacilos en replicación activa, siendo su papel muy limitado en poblaciones latentes o de replicación lenta.

La absorción oral de la isoniacida es prácticamente completa, obteniéndose picos de concentración en 1 - 2 horas después de la administración. La isoniacida penetra bien todos los compartimientos y fluido corporales, con concentraciones semejantes a las plasmáticas.

La isoniacida es capaz de producir hepatotoxicidad, y de hecho produce una elevación subclínica de las transaminasas hasta en 15% de los pacientes. El riesgo de hepatotoxicidad aumenta con la edad y es

aditivo con el que es inducido por la rifampicina, droga que usualmente se le asocia al tratar la tuberculosis.

Otra reacción adversa importante de la isoniacida es la neuritis periférica, que puede prevenirse por administración conjunta de piridoxina). Se han descrito casos de hipersensibilidad cutánea.

Rifampicina

La rifampicina fue introducida en 1967 y pertenece al grupo de las rifamicinas (junto a agentes más recientes como la rifabutina, la rifapentina, el rifalazil y la rifaximina). Las rifamicinas inhiben la síntesis de ARN mensajero (ARNm), y, por tanto, la transcripción genética, al unirse a la polimerasa de ARN dependiente de ADN de los procariontes (la resistencia a las rifamicinas depende usualmente de mutaciones del gen que codifica para la subunidad beta de la ARN - polimerasa). Además de un efecto bactericida sobre las células de *M. tuberculosis* metabólicamente activas, la rifampicina posee buena acción contra bacterias en estado de latencia (de baja actividad metabólica).

La rifampicina se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal tract, con concentraciones pico a 1,5 - 2 h de la ingestión. Aunque su unión a proteínas es de alrededor de un 75 %, penetra bastante bien en células y tejidos, aunque su paso a través de las meninges es difícil si las mismas no están inflamadas.

La rifampicina tiene baja toxicidad. Puede producir molestias gastrointestinales y cierto grado de hepatotoxicidad; además, es un potente inductor de las enzimas relacionadas con citocromo P - 450, lo cual afecta la concentración sérica de fármacos como anticonceptivos, anticoagulantes, corticoides y ciertos antirretrovirales. La rifampicina puede causar reacciones de hipersensibilidad como fiebre, prurito, urticaria, vasculitis cutánea, trombocitopenia, eosinofilia, hemólisis o insuficiencia renal por nefritis intersticial. Tiñe la orina, el sudor y las lágrimas de color naranja - rojo.

La rifabutina y la rifapentina tienen relación química con la rifampicina, pero parecen ser ligeramente superiores en potencia y eficacia. En pacientes immunocompetentes, pueden utilizarse regímenes efectivos con rifapentina con la mitad de las administraciones equivalentes a la terapia con rifampicina. Hay resistencia cruzada de estos agentes con rifampicina. El uso de la rifabutina y la rifapentina es similar al de la rifapentina, pues deben administrarse con otros agentes, como la isoniacida.

Las interacciones citadas para la rifampicina son válidas también para estas rifamicinas, siendo de particular importancia las relacionadas con los inhibidores de las proteasas y los inhibidores no

nucleosídicos de la transcriptasa reversa, usados para tratar el SIDA. Estos fármacos son metabolizados por enzimas relacionadas con citocromo P - 450, que son inducidas por las rifamicinas; por otra parte, la administración de estas drogas puede disminuir los niveles plasmáticos de las rifamicinas, por lo que tanto la terapia de la tuberculosis como la terapia del SIDA pueden mostrar eficacia disminuida.

Estreptomicina

La estreptomicina es aminoglucósido que interfiere en la síntesis proteica bloqueando la traducción del ARNm tanto en su inicio como en la incorporación de nuevos aminoácidos a la cadena polipeptídica. El mecanismo usual de resistencia micobacteriana implica la alteración de la diana celular, como consecuencia de mutaciones cromosómicas.

Se obtienen concentraciones pico de estreptomicina aproximadamente una hora después de su *administración intramuscular*. Su penetración tisular es buena, aunque pasa al líquido cefalorraquídeo solo cuando si hay inflamación meníngea.

Como ocurre con todos los aminoglucósidos, la estreptomicina se asocia con trastornos auditivo - vestibulares y renales (precaución al administrar en pacientes con trastornos renales), que usualmente dependen de la dosis y duración del tratamiento.

Etambutol

El etambutol (etilen - diamino - dibutanol) es un derivado de la etilendiamina, con gran actividad frente a *M. tuberculosis* (esta actividad requiere el crecimiento *activo* de las células susceptibles). El etambutol inhibe la biosíntesis de la pared micobacteriana, por lo que la posible resistencia al mismo se asocia con cambios genómicos relacionados con la síntesis de componentes de la pared como el arabinogalactano y el lipoarabinomano. Aunque existen análogos del etambutol, los mismos aún están en evaluación.

Las concentraciones pico de etambutol se logran 2 - 4 horas después de la ingestión. Tiene buena disposición tisular y sus niveles pueden aumentar notablemente en pacientes con trastornos renales.

Aunque las reacciones adversas son poco frecuentes, incluyen una posibilidad bastante grave, como lo es la de causar neuritis óptica, relacionada con la dosis y la duración del tratamiento. Deben darse instrucciones al enfermo para que comunique inmediatamente cualquier disminución de la agudeza visual o dificultad para distinguir los colores rojo y verde. Debido a la dificultad de

monitorizar la agudeza visual no se recomienda utilizar etambutol para el tratamiento de la tuberculosis infantil.

Pirazinamida

Es un derivado sintético de la nicotinamida, con potente efecto esterilizante sobre bacilos tuberculosos latentes en los macrófagos; de hecho, es su uso en asociación con rifampicina e isoniacida el que permitió reducir la duración de los tratamientos de 9 - 12 a 6 meses; lamentablemente, su actividad es buena solo contra *M. tuberculosis*.

Como la isoniacida, la pirazinamida es un profármaco, que se convierte a su forma activa (ácido pirazinoico) por la pirazinamidasa micobacteriana. El ácido pirazinoico se acumula en la micobacteria, alterando la síntesis de ácidos micólicos tanto de manera directa como indirecta (disminuye el pH intracelular). Muchos casos de resistencia a pirazinamida dependen de mutaciones en el gen estructural o en el promotor de la pirazinamidasa.

La absorción gastrointestinal de la pirazinamida es casi completa, lográndose picos de concentración en 2 h. La penetración tisular de la pirazinamida es excelente, incluyendo el Sistema Nervioso Central.

La pirazinamida se tolera bastante bien, generando más que nada alteraciones gastrointestinales como anorexia o náuseas. Puede causar aumento de los niveles de ácido úrico con o sin artralgias. La pirazinamida puede causar hepatotoxicidad dosis - dependiente, que es poco frecuente con los esquemas terapéuticos actuales. Excepcionalmente pueden aparecer exantema y fotosensibilidad.

AGENTES DE SEGUNDA LÍNEA

Son poco utilizados, ya que suelen ser menos eficaces y/o más tóxicos que los agentes de de primera línea. Usualmente, su indicación se hace cuando aparece resistencia micobacteriana a las drogas de primera línea y/o cuando fracasa la terapia convencional. A continuación se ofrece un cuadro con ciertos detalles básicos de algunos de los representantes de segunda línea:

AGENTE	MECANISMO DE ACCIÓN	TOXICIDAD
Paraaminosalicilato	Inhibición de la síntesis de folatos	Intolerancia gastrointestinal
Cicloserina	Inhibición de las enzimas D - alanil - D - alanina sintetasa, alanina racemasa y alanina permeasa (→ disrupción de síntesis de la pared)	Neuropatía periférica, alteraciones del SNC (confusión, irritabilidad, cefalea, disartria, vértigo, convulsiones, alteraciones psicóticas)
Etionamida	Inhibe síntesis de ácidos micólicos y estimula reacciones redox	Intolerancia digestiva, hepatitis tóxica y diversos tipos de neurotoxicidad.

Aminoglucósidos (<i>Amikacina, kanamicina</i>)	Unión a la subunidad ribosomal 30S, con inhibición de la síntesis proteica	Ototoxicidad, Nefrotoxicidad
Tioacetazona	Altera la síntesis de los ácidos micólicos de la pared celular	Trastornos gastrointestinales, ictericia, mielodepresión reversible, reacciones cutáneas
Fluoroquinolonas (<i>Ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, esparfloxacina</i>)	Inhibición de las topoisomerasas tipo II y la ADN - girasa	Trastornos gastrointestinales, mareos, hipersensibilidad
Oxazolidinonas (<i>linezolid</i>)	Impedir la síntesis proteica por inhibición de la formación del 70s	Mielosupresión (trombocitopenia) reversible con la suspensión del medicamento

VACUNACIÓN ANTITUBERCULOSA

Las vacunas contra la tuberculosis pueden considerarse como de dos tipos básicos: Vacunas Pre - Exposición y Vacunas Post - exposición. Las del primer tipo previenen la infección y subsiguiente enfermedad; las segundas buscan prevenir o reducir la progresión de la enfermedad (administración a personas ya infectadas con *M. tuberculosis*). Estos dos tipos de vacunación pueden asociarse a una tasa diferente de impacto, que sería mayor inicialmente para las Vacunas Post - Exposición, aunque con el tiempo aumentaría para las Vacunas Pre - Exposición. Aunque en los países industrializados con tasas bajas de tuberculosis las Vacunas Pre - Exposición serían las más efectivas, la situación no es tan clara para los países con altas tasa de tuberculosis.

Aún con las mejores tasas de inoculación con agentes de muy alta eficacia, la vacunación por sí sola solo lograría la reducción de un tercio de los casos de tuberculosis.

Vacuna BCG

La vacuna básica para el control de la tuberculosis se compone de *Mycobacterium bovis* vivos atenuados por cultivo prolongado *in vitro* (Bacilos de *Calmette Guerin* →BCG). Específicamente, la BCG puede caracterizarse como una vacuna liofilizada viva, no patógena, preparada a partir de cultivos de una subcepa que proviene de la cepa madre del bacilo bovino de Calmette y Guerin. Contiene 0,1 mg de gérmenes BCG liofilizables, lo cual es equivalente a un total de 2 - 10 millones de gérmenes viables. La protección que provee la BCG parece no deberse a la prevención de la infección con *M. tuberculosis*, sino al favorecimiento de la respuesta granulomatosa con contención eficaz de la infección (→diseminación hematogena inhibida). La BCG se administra al nacer o tan pronto sea posible después del nacimiento; aunque la duración de la protección conferida no se conoce

exactamente, podría ser inferior a 15 años. La BCG también confiere alguna protección contra la lepra y otras infecciones micobacterianas.

Aunque la BCG se usa extensamente a nivel mundial, su uso es controversial, pues las estimaciones de su capacidad protectora varían muchísimo, con reportes de casi 0 hasta más de 80 % de protección; esto hace que en algunos países se administre solamente en ciertos casos, mientras que en otros se usa de manera casi indiscriminada. Parte de estas diferencias se han adjudicado a la variabilidad genética entre cepas de BCG, por lo que la OMS mantiene ciertas pautas de producción que buscan mantener la homogeneidad de la cepa de vacunas. Explicaciones adicionales sobre esta variabilidad incluyen las prevalencias de infección con micobacterias ambientales, que alteran la eficacia de la vacuna. Las infecciones por esas micobacterias pueden causar dos tipos de respuesta celular, conocidas como “*fenómeno Koch*” y “*respuestas tipo listeria*”, asociándose la primera a menor efecto protector de la BCG y la segunda a un efecto mayor. Otros factores que pueden modificar la eficacia de la BCG incluyen ciertos determinantes genéticos, las dietas deficientes en proteínas, la edad avanzada y otros.

La historia natural de la TBC y su amplia distribución etaria implican la necesidad de vacunas para prevenir la infección en niños, la progresión de infección latente a enfermedad activa, el uso en la enfermedad activa (vacuna inmunoterapéutica), el uso en adultos y mayor eficacia para prevenir las formas respiratorias de TBC y su transmisión.

Como no es probable que una única vacuna presente las características citadas y que además, cumpla los criterios clásicos de alta eficacia, el reciente esfuerzo científico ha generado dos enfoques fundamentales: Mejorar la inmunidad conferida por la BCG y/o construir vacunas nuevas más eficaces y capaces de reemplazar a la BCG (vacunas subunidades y vacunas vivas).

Las vacunas subunidades usan antígenos del bacilo de la TBC, proteínas de *M. tuberculosis* que se reconocen por el sistema inmune humano; entre ellas se encuentran la ESAT6 y la Mtb72F, ambas generalmente fusionadas con un antígeno mayor (Ag85B y AS092A, respectivamente). Estas proteínas pueden administrarse directamente junto a potentes adyuvantes o como vacunas ADN introduciendo los genes productores en un virus de la vacuna viruela. Las vacunas vivas consisten, principalmente, en el uso de cepas de *M. tuberculosis* de las que se eliminan los genes responsables de virulencia.

En cuanto a la propuesta de “mejorar a la BCG”, la pauta más importante hasta ahora viene dada por la administración (con un portador viral) del antígeno AG85A.

Hay diversas vacunas “vivas”, modificadas desde el punto de vista genético, que podrían ser de utilidad; entre ellas se tiene a rBCG30 y la BCG: : RD₁. En España se trabaja con vacunas vivas atenuadas en las que se trata de inactivar un gen muy relacionado con la virulencia como lo es el *phoP*. Para evaluar las nuevas vacunas, la BCG es aún el “estándar de oro”. Los estudios se realizan en modelos animales, ratón, cobayo y primate antes de pasar a los humanos.

COADYUVANTES DE LA TERAPIA

Aunque no forman parte de las terapias convencionalmente aceptadas de manera universal, se ha comprobado que el uso de corticoides puede ser de utilidad en los casos de tuberculosis activa de gran severidad, puesto que los mismos, si bien no mejoran la tasa de esterilización del esputo, si proveen de beneficios como el de una mejoría clínica más temprana, mejor ganancia de peso y resolución precoz de infiltrados pulmonares.

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Como ya se ha indicado, *M. tuberculosis* puede desarrollar resistencia contra los fármacos usados para tratar la tuberculosis y se ha reportado resistencia contra todos los agentes importantes en este contexto. Aunque puede definirse a la tuberculosis resistente a múltiples drogas como los casos en los que se aíslan bacilos resistentes a 2 ó más drogas antituberculosas, es preferible y mucho más útil la definición operacional que implica admitir la presencia de resistencia múltiple cuando una cepa dada sea simultáneamente resistente al menos a rifampicina y a isoniacida (☺); a decir verdad, la resistencia a rifampicina es tan rara que es casi un marcador de multi - resistencia. La probabilidad de resistencia a las drogas antituberculosas varía mucho, pero puede resumirse así:

Probabilidad	Representante(s)
Alta	Etionamida, Cicloserina, Viomicina, Capreomicina
Intermedia	Isoniacidad, Estreptomina, Kanamicina, Etambutol, Para - Aminosalicilato
Baja	Rifampicina (☺)

Nótese que las drogas de primera línea en general presentan tasas de resistencia baja - intermedia. En Venezuela, se estiman las siguientes tasas de resistencia:

Fármaco	Resistencia %
Isoniacida	1,8
Rifampicina	0,5
Estreptomina	2,7

Etambutol	0,5
Combinación Isoniacida - Rifampicina (“Resistencia Múltiple”)	0,0

Los casos de tuberculosis con cepas multiresistentes son sumamente difíciles de tratar, con una farmacoterapia que ha de basarse en agentes más tóxicos, menos eficaces y más caros que las drogas de primera línea, que deben además administrarse por un tiempo considerablemente mayor (de nueve a doce meses en lugar de seis meses). A pesar de estos problemas, un manejo cuidadoso suele permitir la curación completa de estos pacientes, aunque el pronóstico es malo ante coinfección con VIH. Idealmente, los regímenes a utilizar deben basarse en pruebas de sensibilidad microbiana, pero la elección empírica de fármacos con base en los patrones regionales de resistencia tiene cierta validez.

La OMS ha mostrado evidencias de que la emergencia de la mayor parte de los casos de resistencia puede relacionarse mal control en los programas nacionales. La estrategia DOTS busca la curación de *cada caso de tuberculosis*, por administración adecuada de la correcta combinación de drogas, bajo directa observación de un profesional de la salud bien entrenado: Ese ha de ser el método para prevenir la resistencia, so pena de que la misma genere la aparición de casos “incurables” de tuberculosis.

POSIBLES AGENTES PARA EL FUTURO

El genoma, el proteoma y el metabolismo celular de las micobacterias se conocen cada vez mejor, permitiendo el potencial descubrimiento de nuevos blancos farmacológicos, así como el posible desarrollo de nuevas vacunas. Por ejemplo, podría ser de interés la posible intervención sobre el sistema de adquisición de hierro de *M. tuberculosis*, que es esencial para su desarrollo *in vivo*. Dado que los sideróforos de *M. tuberculosis* (y supuestamente sus receptores) son altamente específicos, debería ser posible usarlos para atacar directamente al bacilo sin dañar al huésped.

También sería posible la búsqueda de modificaciones moleculares y/o establecimiento de preparados diferentes de agentes ya existentes, para el logro de ventajas farmacodinámicas y/o farmacocinéticas. En este sentido, puede mencionarse el ejemplo de la pesquisa de análogos del etambutol, que permitió seleccionar al SQ109 para ensayos preclínicos... ¡a partir de una librería de más de 63.000 compuestos!

Alternativas Farmacológicas en Estudio

Diarilquinolinas: Diferentes estructural y funcionalmente de las fluoroquinolonas y las quinolonas, tienen como blanco farmacológico la bomba protónica de la ATP - sintetasa de *M. tuberculosis*. Ya se han realizado ensayos clínicos de fase I, demostrándose buena eficacia y tolerabilidad.

Nitroimidazoles: El primer producto obtenido es el PA - 824, con doble mecanismo de acción: Disrupción de la síntesis proteica e inhibición de la capacidad micobacteriana de sintetizar ácidos grasos necesarios para la síntesis de la pared celular. Los ensayos clínicos de fase I comenzaron en el 2005.

Citoquinas: En la actualidad se realizan múltiples ensayos preclínicos con citoquinas u otros agentes para mejorar la respuesta inmune del huésped, pero ninguno ha pasado a la fase clínica.

Como ya se indicó antes, esta búsqueda de nuevos agentes está aún relativamente coartada por la reluctancia de la industria farmacéutica respecto a este tipo de inversiones poco remuneradoras, si bien esta actitud está cambiando lentamente gracias a las distintas legislaciones nacionales e internacionales con relación a las drogas huérfanas.

Seroterapia de la Tuberculosis

Aunque los mecanismos humorales son poco tomados en consideración con relación a la respuesta del huésped ante la infección por *M. tuberculosis*, los mismos han estado en evaluación recientemente con miras a su potencial terapéutico. En general, las conclusiones de estudios serológicos en humanos y animales tienden a demostrar la existencia de una relación entre el curso de la infección por *M. tuberculosis* y la presencia de anticuerpos a polisacáridos micobacterianos y de hecho se ha podido lograr cierta protección en algunos estudios animales. Ciertos estudios *in vitro* sugieren que el suero inmune favorecería la acción celular contra las micobacterias, aumentando la citotoxicidad y/o promoviendo la fusión fagosoma - lisosoma. Además, podría haber efectos directos de anticuerpos sobre *M. tuberculosis*, como neutralización, aglutinación, bacteriostasis y bacteriolisis. Además, los anticuerpos en general podrían dificultar la adhesión de *M. tuberculosis* a los tejidos del huésped.

La evidencia señala que con relación a la tuberculosis debe haber anticuerpos protectores y otros que favorezcan la enfermedad, por lo que parece razonable la realización de estudios que los diferencien, con la posibilidad obvia de que se puedan definir aquellos más proclives a modificar significativamente el curso de la infección. De hecho, la obtención de vacunas que induzcan la aparición de anticuerpos contra *M. tuberculosis* (o los contengan) bien podrían *prevenir la infección*, lo cual en realidad no se logra con la vacuna BCG.

APÉNDICE: EXTRACTO DE LA NORMA OFICIAL VENEZOLANA DEL PROGRAMA NACIONAL INTEGRADO DE CONTROL DE LA TBC

El control de la Tuberculosis depende en Venezuela del Instituto Nacional De Tuberculosis, cuyo Coordinador es el Doctor Alexis Guilarte. La dirección de este Instituto es la siguiente: Av. Principal del Algodonal. Antemano; Caracas 1100. Distrito Capital; Teléfonos: 58 - 212 - 4724258./58 - 212 - 4729824.

Las normas de control de la tuberculosis en Venezuela están en concordancia con la estrategia DOTS de la OMS - OPS, y la Unión Internacional de Lucha Contra la Tuberculosis (desde 1982) e incluye el suministro gratuito de los fármacos necesarios a los pacientes con tuberculosis (6.500 a 7.000 *casos nuevos* cada año). Con motivo de celebrarse el 24 de marzo el “Día Mundial contra la Tuberculosis”, se anunció la próxima actualización de las normas venezolanas.

El objetivo general de la estrategia es reducir el riesgo anual de infección, por disminución de las fuentes de infección tuberculosa en la comunidad, aumentando la pesquisa de casos, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis, logrando al final la disminución de su incidencia y mortalidad. Estrategias generales del programa:

- Promoción de Salud, Educación Sanitaria y Participación comunitaria en TBC.
- Vacunación BCG a los Recién Nacidos, antes de su egreso del establecimiento de salud o en su primer control postparto.
 - o *Se busca que toda la población de menores de 15 años tenga vacunación BCG.*
- Búsqueda activa de Sintomáticos Respiratorios entre los consultantes ≥ 15 años en los servicios generales de salud.
- Tratamiento de casos nuevos de TBC, con esquemas de corta duración, totalmente supervisado, ambulatorio y gratuito.
- Investigación de los contactos de todo caso de TBC.
- Quimiopprofilaxis, a contactos menores de 15 años con alto riesgo, y a pacientes coinfectados VIH - TBC.
- Educación para la salud a los pacientes y familiares (prevención de abandono).
- Integración de actividades de control de la tuberculosis en todos los establecimientos de salud.
- Actualización de parámetros de programación y verificación de medidas estandarizadas y simplificadas.

Esta Norma es de cumplimiento obligatorio a todo nivel (regional, distrital y local) en cada establecimiento de salud, público o privado.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

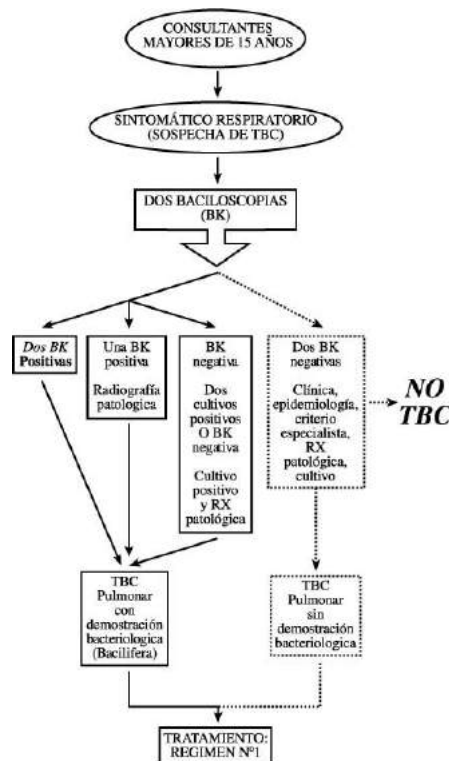
Las normas venezolanas contemplan tres esquemas básicos:

Esquema N° 1: Pacientes nuevos, recaídas y recuperación de abandono, de 15 años y más

Esquema N° 2; para personas menores de 15 años

Esquema N° 3; Retratamiento en casos de fracaso de tratamiento.

Al diagnosticar un caso de tuberculosis debe iniciarse el tratamiento totalmente supervisado lo más pronto posible, es decir, el enfermo recibirá los medicamentos bajo observación directa del personal de salud del establecimiento, una sola vez al día y simultáneamente. En casos plenamente justificados, la segunda fase podrá autoadministrarse, haciéndose entregándose los medicamentos quincenalmente.



RÉGIMEN N° 1. Totalmente supervisado (pacientes de 15 años o más). Casos nuevos, recaídas y recuperación de abandono

Fase	Administración	Drogas y dosis	Frecuencia	Duración
Primera (Intensiva)	Supervisada	Etambutol 1200 mg/Isoniacida 300 mg / Rifampicina 600 mg/Pirazinamida 2 g	6 días por semana	8 semanas (2 meses) Total: 48 tomas
Segunda (Mantenimiento)	Supervisada	Isoniacida 600 mg/Rifampicina 600 mg	3 veces por semana	8 semanas (4 meses) Total: 54 tomas

El etambutol puede ser sustituido por estreptomycinina 1 g IM diario

Cantidad de medicamentos necesarios para un tratamiento

Medicamento	Cantidad	Medicamento	Cantidad
Etambutol, tab. 400 mg	144 tabletas	Rifampicina, cáp. 300 mg	204 cápsulas
Isoniacida, tab. 300 mg	156 tabletas	Pirazinamida, tab. 500 mg	192 tabletas

RÉGIMEN N° 2. Tuberculosis primaria no progresiva en menores de 15 años. Autoadministrado

Fase	Administración	Drogas y dosis	Frecuencia	Duración
Única	Autoadministrada	Isoniacida 5 mg/ kg (Máx.= 300 mg) Rifampicina 10 mg/kg (Máx.= 600 mg).	7 días/semana	26 semanas (6 meses) Total: 186 tomas

Cantidad de medicamentos necesarios para un tratamiento

Medicamento	Cantidad
Isoniacida, tabletas 100 mg	186 tabletas
Rifampicina, cápsulas 150 mg	183 cápsulas
Rifampicina, jarabe 60 ml. (100mg/ml)	37 tabletas

RÉGIMEN N° 3. Retratamiento. Indicado en: fracaso del tratamiento previo (bacteriología positiva persistente al 5° - 6° mes de tratamiento)

Fase	Administración	Drogas y dosis	Frecuencia	Duración
Primera (Intensiva)	Hospitalaria y Supervisada	Estreptomycinina 1 g/Etambutol 1200 mg / Etionamida 750 mg/Pirazinamida 2 g	7 días / semana	12 semanas (3 meses) Total: 84 tomas
Segunda (Mantenimiento)	Supervisada	Etambutol 1200 mg (15 mg/kg, Máx: 1200 mg)/Etionamida 750 mg	3 veces / semana	40 semanas (9 meses) Total: 240 tomas

Cantidad de medicamentos necesarios para un tratamiento

Medicamento	Cantidad
Estreptomina, frasco - ampolla de 1 g	84 ampollas
Etambutol, tabletas 400 mg	972 tabletas
Etionamida, tabletas 250 mg	972 cápsulas
Pirazinamida, tabletas 500 mg	336 tabletas

CONTROL DEL TRATAMIENTO

Evaluación clínica

Se programa una evaluación por el médico y la enfermera al inicio del tratamiento, a los 3 meses y a los 6 meses. En la oportunidad de suministrar el tratamiento se indaga sobre reacciones adversas de los medicamentos, estado del enfermo y convivientes. Será una buena oportunidad para educación en salud y prevención del abandono. Si hay intolerancia o efectos adversos al tratamiento se recomienda evaluación por especialista.

Evaluación bacteriológica:

Fundamental en todos los casos de tuberculosis pulmonar bacilífera y determina la conducta a seguir y los criterios de curación. Esta evaluación sigue pautas específicas para cada esquema de tratamiento. Como ejemplo, se muestra el flujograma de control del Esquema 1 en la figura.

Vigilancia del abandono

Cuando el paciente no asista al servicio a recibir el tratamiento, la tarjeta de tratamiento se colocará en inasistente hasta que comparezca nuevamente. A las tres inasistencias sucesivas (supervisados), y a los 5 días siguientes a la fecha programada para buscar los medicamentos (autoadministrados), se visitará al enfermo en su domicilio. Si el paciente no es localizado o no acude al servicio, su tarjeta permanece en inasistente hasta por un mes, momento en el cual es considerado como abandono. Debe llenarse el “Informe Final de Evaluación del Tratamiento” (TB - 10).

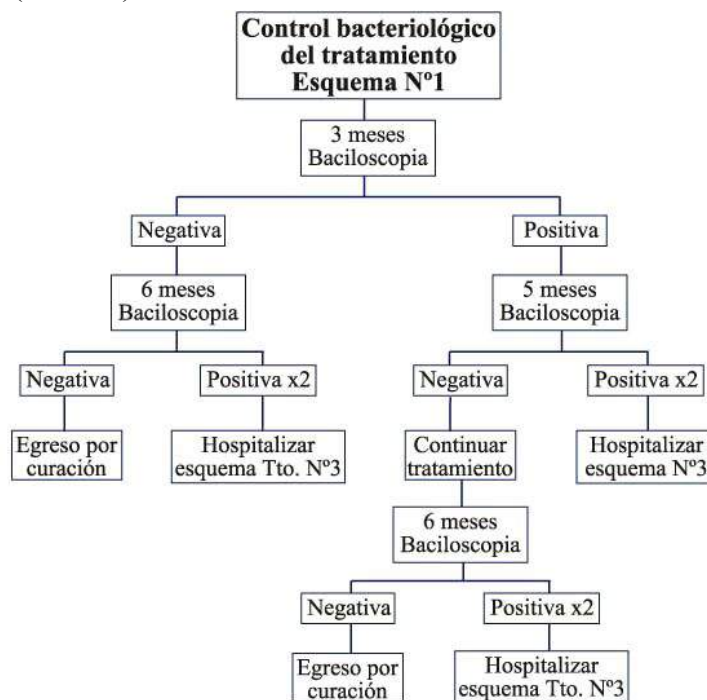
Quimioprofilaxis

Se indicara quimioprofilaxis en los siguientes casos:

1. Contactos: menores de 15 años no vacunados, con PPD positivo y sin enfermedad tuberculosa.
2. Grupos de Alto Riesgo determinados por evaluación de especialista.

Para todos los casos se efectúa con Isoniacida durante un año, a dosis de 5 mg/kg - peso/día (Máximo: 300 mg diarios), autoadministrada, con entrega quincenal del medicamento.

Al realizarse la indicación de la quimioprofilaxis se llenará la “Hoja de Notificación de Casos” (TB - 09) y la “Tarjeta de Tratamiento” (TB - 05). No se utilizará “El Informe Final de Evaluación del Tratamiento” (TB - 10).



COINFECCIÓN TUBERCULOSIS - VIH

A todo paciente con tuberculosis debe realizársele la prueba del VIH y todo paciente con VIH positivo debe ser estudiado exhaustivamente para descartar enfermedad o infección tuberculosa. Los esquemas de tratamiento serán los mismos para pacientes con o sin VIH positivo. En pacientes que reciben inhibidores de la proteasa del VIH, se debe tener precaución con el uso de Rifampicina (interacciones). El especialista decidirá el esquema más conveniente en estos casos. Se recomienda que a todo paciente VIH positivo se le realice cultivo y pruebas de resistencia. No se utilizará thioacetazona.

Al concluir el esquema de tratamiento el paciente permanece indefinidamente bajo control trimestral.

Glosario. -

Definición de caso de tuberculosis. -

1. - Tuberculosis Pulmonar

1.1. - Tuberculosis Pulmonar con demostración bacteriológica (Serie P)

1.1.1. - Tuberculosis bacilífera.

Criterios: 2 baciloscopias positivas o una baciloscopia positiva y radiografía patológica.

1.1.2. - Tuberculosis Pulmonar con cultivo positivo.

Criterios:

A) baciloscopia negativa y 2 cultivos positivos, ó

B) baciloscopia negativa, un cultivo positivo y radiografía patológica.

1.2. - Tuberculosis Pulmonar sin demostración bacteriológica (Serie N)

Debe tener por lo menos tres criterios:

1. Diagnóstico clínico y epidemiológico establecido por médico especialista que indica el tratamiento normado.
2. Baciloscopia y cultivo negativo.
3. Radiografía patológica.
4. (Puede tener estudio anatomopatológico)

2. - Tuberculosis Extrapulmonar. (Serie EP)

2.1. - Con demostración bacteriológica (cultivo).

2.2. - Sin confirmación bacteriológica.

Debe tener por lo menos tres criterios:

- a) Diagnóstico clínico y epidemiológico establecido por médico especialista que indica el tratamiento normado.
- b) Cultivo negativo.
- c) Radiografía patológica.
- d) Puede tener estudio anatomopatológico.

Abandono de tratamiento: Paciente que por un lapso consecutivo de 30 días no acude a un servicio para recibir el tratamiento (totalmente supervisado) o a retirar los medicamentos (parcialmente supervisado).

Caso nuevo: Enfermo que reúne las condiciones de "CASO DE TUBERCULOSIS", que no recibió tratamiento antituberculoso anteriormente.

Contacto: Contacto es toda persona que conviva con el enfermo de tuberculosis.

Crónico: Persistencia de 2 baciloscopias positivas o cultivo positivo al terminar el esquema de Retratamiento.

Debe ser evaluado por especialista bajo hospitalización.

Curación

A) Paciente con TBC baciloscopia positiva: Al final del tratamiento (90% de cumplimiento de las dosis programadas) la baciloscopia es negativa.

B) Paciente con TBC pulmonar con baciloscopia negativa, cultivo positivo o negativo: Al final del tratamiento (90% de cumplimiento de las dosis programadas) la baciloscopia es negativa.

C) Paciente con TBC extrapulmonar: Al final del tratamiento (90% de cumplimiento de las dosis programadas) no se demuestra, por métodos habituales (clínico - radiológicos) indicios de lesiones activas.

Bacilífero: Paciente con tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva (si tiene sólo cultivo positivo no es bacilífero).

BCG: Vacuna con bacilos vivos atenuados liofilizados. Aumenta la resistencia contra la tuberculosis, especialmente frente a las formas graves diseminadas (miliar) y la meningitis tuberculosa.

Fracaso de tratamiento: A los 5 ó 6 meses de tratamiento persisten 2 baciloscopias positivas o cultivo positivo. (Ver control bacteriológico del tratamiento). Se solicitan pruebas de resistencia y se inicia el tratamiento hospitalario con el Esquema N° 3.

Inasistente al tratamiento: No concurre a recibir medicamentos según lo programado. A las 3 inasistencias sucesivas a la toma de medicamentos (casos supervisados) o a los 5 días siguientes a la fecha programada para buscar los medicamentos (casos auto administrados) se visitará al enfermo en domicilio. (Permanece inasistente por un mes, luego será abandono).

Infectado: Persona que tiene PPD positivo (9 y más mm de induración, ó si es VIH positivo 5 y más mm de induración) no atribuible a vacuna BCG. No indica necesariamente enfermedad activa tuberculosa.

PPD: Derivado proteínico purificado de bacilos de la tuberculosis, el cual administrado por vía intradérmica determina una reacción local que indica infección por micobacterias La “prueba” del PPD o Tuberculina permite detectar infección por tuberculosis en personas no vacunadas con BCG. No indica enfermedad activa. Se administra mediante la jeringa de tuberculina a una dosis de 0,1 ml por vía intradérmica, a nivel del antebrazo izquierdo. Se lee la induración a las 72 horas.

Recaída o recidiva: Paciente egresado por curación que presenta posteriormente 2 baciloscopias positivas o cultivo positivo. Se pedirá pruebas de resistencia y se reinicia el Esquema N° 1. Las recaídas deberán ser notificadas mediante la “HOJA DE NOTIFICACIÓN DE CASOS” (TB - 09).

Sintomático respiratorio: Todo consultante de primera vez, de 15 años o más de edad, que consulta por cualquier causa en un establecimiento de salud y al interrogatorio dirigido manifiesta presentar tos, expectoración y/o hemoptisis de dos o más semanas de evolución.

BIBLIOGRAFÍA

Adis International Limited. 1999. **Rifapentine Offers Greater Convenience in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis.** Drug Ther Perspect; 13(7): 1 - 4.

American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. 1994. **Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children.** Am J Respir Crit Care Med; 149: 1359 - 74.

Armengol R, Guilarte A. 2004. **Norma Oficial Venezolana del Programa Nacional Integrado de Control de la Tuberculosis.** Programa Tuberculosis y Enfermedades respiratorias Alcaldía Mayor/ (0212) 631.0050. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo.

Borgdorff M, Floyd K, Broekmans JF. 2002. **Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low - and middle - income countries.** Bull World Health Organ; 80(3): 217 - 27.

Brazón Borges B. 2006. **Min - Salud Garantiza Acceso Gratuito al Tratamiento Antituberculoso.** [<http://www.msds.gov.ve/msds/modules.php?name=News&file=article&sid=291>].

- Brewer TF, Heymann SJ. 2004. **To control and beyond: moving towards eliminating the global tuberculosis threat.** J Epidemiol Comm Health; 58: 822 - 3.
- Brown P. 2000. **Drug resistant tuberculosis can be controlled, says WHO.** BMJ; 320: 821.
- Carter M. 1998. **TB Prevention and Treatment.** Infect Med 15(1): 32 - 7.
- CDC's National Center for HIV, STD, and TB Prevention. 2000. **Updated Guidelines for the Use of Rifabutin or Rifampin for the Treatment and Prevention of Tuberculosis Among HIV - Infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors.** MMWR Weekly; 49(09): 185 - 9.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1998. **Development of new vaccines for tuberculosis: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET).** MMWR; 47(RR - 13): 1 - 6.
- Coll P. 2003. **Fármacos con actividad frente a Mycobacterium tuberculosis.** Enferm Infecc Microbiol Clin; 21: 299 - 308.
- Comstock GW. 1996. **Evaluación de la Efectividad de la vacunación y la Eficacia de las Vacunas mediante Estudios de Casos y Controles.** Bol Oficina Sanit Panam. 121(3): 228 - 42.
- De la Parte - Pérez M, Hurtado MP, Rivera M. 2001. **Tuberculosis en el Nuevo Milenio.** RFM; 24(2): 104 - 19.
- Dye C. 1999. **What Can Be Done to Stop the Global Threat of Tuberculosis?** Drug Ther Perspect; 14(12): 8 - 12.
- Gillespie SH. 2002. **Evolution of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis: Clinical and Molecular Perspective.** Antimicrob Agents Chemother; 46(2): 267 - 74.
- Glatman - Freedman A, Casadevall A. 1998. **Serum Therapy for Tuberculosis Revisited: Reappraisal of the Role of Antibody - Mediated Immunity against Mycobacterium tuberculosis.** Clin Microb Rev; 11(3): 514 - 32.
- Glatman - Freedman A. 1998. **Serum Therapy for Tuberculosis Revisited: Reappraisal of the Role of Antibody - Mediated Immunity against Mycobacterium tuberculosis.** Clin Microb Rev; 11(3): 514 - 32.
- Gobrenado M, Ponce J. 2004. **Rifaximina.** Rev Esp Quimioterap; 17(2): 141 - 53.
- González R. 2006. **Min - Salud se Plantea Detener y Reducir la Tuberculosis en el País.** [<http://www.msds.gov.ve/msds/modules.php?name=News&file=article&sid=287>].
- Iglesias Gozalo MJ, Martín Montañés C. 2007. **Presente y futuro de la vacuna de la Tuberculosis** [http://www.vacunas.org/index.php?option=com_content&task=view&id=6353&Itemid=360]
- Jasmer RM, Daley CL. 2003. **Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Is It Safe?** Am J Respir Crit Care Med; 167(3): 809 - 10.
- Jawahar MS. 2004. **Current trends in chemotherapy of tuberculosis.** Indian J Med Res; 120: 398 - 417.
- Kamholz SL. 2002. **Current Trends in Multidrug - Resistant Tuberculosis.** 67th Annual Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians [<http://www.medscape.com/viewprogram/167>].
- Morejón García M, Salup Díaz R, Cué Brugueras M. 2003. **Nuevos antimicrobianos.** Rev Cubana Farm; 37(2): 41 - 5.
- Mustafa Abu S, Al - Attiyah R. 2003. **Tuberculosis: Looking beyond BCG vaccines.** J Postgrad Med; 49: 134 - 40.
- Nierengarten MB. 2001. **Tuberculosis in the 21st Century: Still Not History.** Medscape Infectious Diseases 3(1), 2001 [<http://www.medscape.com/viewarticle/408296>].
- O'Brien RJ, Vernon AA. 1998. **New Tuberculosis Drug Development: How Can We Do Better?** Am J Respir Crit Care Med; 157(6): 1705 - 7.

- Onyebujoh P, Zumla A, Ribeiro I, Rustomjee R, Mwaba P; Gomes M; Grange JM. 2005. **Treatment of tuberculosis: Present status and future prospects.** Bull World Health Organ; 83(11): 857 - 65.
- Organización Panamericana de la Salud. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. 2000. **Reunión regional de evaluación de los Programas nacionales de control de TB (PNT).** OPS/HCP/HCT176/00 Original: Español. México.
- Pape JW. 2004. **Tuberculosis and HIV in the Caribbean: Approaches to Diagnosis, Treatment, and Prophylaxis.** Top HIV Med; 12(5): 144 - 9.
- Pino Alfonso PP, Gassiot Nuño C, Rodríguez Vázquez JC, Páez Prats I, Barreto Penié J, González - Piñera JG. 1998. **Tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples drogas.** Acta Médica; 8(1): 110 - 7.
- Potter B, Rindfleisch K, Kraus CK. 2005. **Management of Active Tuberculosis.** AFP; 72(11) [<http://www.aafp.org/afp/20051201/2225.pdf>].
- Rivas - Santiago B, Vieyra - Reyes P, Araujo Z. 2005. **Respuesta de inmunidad celular en la tuberculosis pulmonar: Revisión.** Invest Clín; 46(4): 391 - 412.
- Rosa Rossetti ML, de Moura Valim AR, Nunes Silva MS, Sumnienski Rodrigues V. 2002. **Tuberculose resistente: Revisão molecular.** Rev Saúde Pública; 36(4): 525 - 32.
- Sievers A. 2000. **The Australian Tuberculosis Project.** [<http://www.vidrl.org.au/mrl/atb.htm>].
- Smith I. 2003. **Mycobacterium tuberculosis Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence.** Clin Microbiol Rev; 16(3): 463 - 96.
- Storey A. 2004. **Tuberculosis: A General Introduction.** Pharm J; 273: 289 - 91.
- Takayama K, Wang C, Besra GS. 2005. **Pathway to Synthesis and Processing of Mycolic Acids in Mycobacterium tuberculosis.** Clin Microb Rev; 18(1): 81 - 101.
- World Health Organization. 2001. **Global Tuberculosis Control.** WHO Report 2001. Geneva, Switzerland, WHO/CDS/TB/2001.287.
- Ziv E, Daley CL, Blower S. 2004. **Potential Public Health Impact of New Tuberculosis Vaccines.** Emerging Infectious Diseases; 10(9): 1529 - 35.

Koch no dice nada de lo engorroso de la tarea de sacar los cadáveres de la jaula empapada de bacilos; puestos en su lugar, hubiéramos preferido abrir un cajón lleno de boas constrictoras;... ¡Cuántas ocasiones para adoptar actitudes heroicas perdió este hombre tan humilde!

Paul de Kruif ("Cazadores de Microbios")

... las nuevas vacunas y drogas que sean desarrolladas serán más efectivas... Sin embargo, la tuberculosis solo podrá erradicarse completamente cuando se acabe con la pobreza y el desarrollo desigual a lo largo del mundo

Issar Smith

Antimicóticos

Carmine Pascuzzo - Lima

La patología dermatológica representa un 5 - 10% de los motivos de consulta en atención primaria. Por ello, es imprescindible que el médico general pueda manejar los problemas cutáneos más corrientes, incluyendo las infecciones superficiales por hongos, incluyendo las dermatomicosis, las onicomosis. Estas patologías son delatadas frecuentemente por la historia clínica y la presencia de lesiones típicas, pero la confirmación suele requerir de estudios paraclínicos adecuados, como el examen de preparaciones en fresco con KOH, el cultivo micológico o incluso la realización de biopsias.

Pese a que las micosis superficiales son aún las más comunes, la frecuencia de las profundas muestra una fuerte tendencia creciente, por el aumento del número de pacientes con inmunosupresión, no solo asociada con SIDA, sino también con los pacientes con cáncer (cuya sobrevida es mayor), así como con el aumento de trasplantes de órganos, cirugías complejas en general, implantación de dispositivos y/o administración crónica de esteroides o antibióticos de amplio espectro. Todo esto representa un campo abonado para las infecciones profundas por hongos, que suelen convertirse en oportunistas de efectos devastadores. Como ejemplo, baste señalar que las candidiasis están actualmente entre las cuatro primeras causas de infección hemática nosocomial, sobrepasando la frecuencia de infección por *Escherichia coli* y mostrando una tasa de mortalidad de alrededor de hasta 50 %.

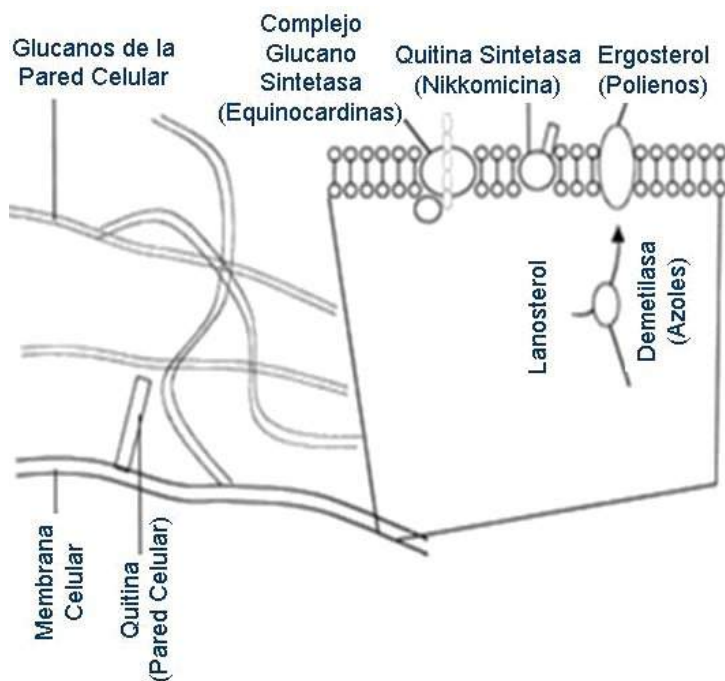
También debe mencionarse el hecho de que cada día aumenta la resistencia a los agentes “clásicos”, un hecho que, en conjunto como la epidemiología descrita, le ha dado realce a la investigación sobre antimicóticos, favoreciéndose la incorporación de nuevos tipos de agentes, como los triazoles, las alilaminas y los antimicóticos peptídicos (¡hasta 1956 las micosis se trataban con Yoduro de Potasio! Bueno, aún puede usarse para micosis por *Sporothrix schenckii*).

Los avances del tratamiento antimicótico vienen marcados también por la preferencia casi universal por los agentes orales, de elección incluso en el tratamiento de micosis superficiales (especialmente en la

tiña *capitis* y la tiña *unguium*). En el siguiente cuadro se resumen los tipos de hongos que han sido históricamente más importantes desde el punto de vista de la patología humana.

Infecciones Superficiales	Infecciones Profundas no Oportunistas	Infecciones Oportunistas
Dermatofitos	<i>Coccidioides</i>	<i>Candida</i>
Agentes causales de Micetomas	<i>Histoplasma</i>	<i>Cryptococcus</i>
<i>Sporothrix</i>	<i>Blastomyces</i>	<i>Aspergillus</i>
	<i>Paracoccidioides</i>	Zigomicetos

Debe destacarse que las especies de *Candida* y *Aspergillus* más involucradas en patología humana han



sido respectivamente *C. albicans* y *A. fumigatus*, pero cada día se hace más frecuente la participación de agentes diferentes de estos géneros. Además, aunque aún con una baja frecuencia, se han venido reportando casos de micosis oportunistas causadas por agentes “emergentes”, incluyendo los géneros *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Exophiala*, *Trichosporon* e incluso también de los géneros *Malassezia*, *Penicillium*, *Pythiosis* y *Pseudallescheria*.

A continuación se describen los antimicóticos más importantes, no sin antes acotar que el mecanismo de acción de la mayoría se relaciona, directa o indirectamente (ver figura), con la función del ergosterol, que es el análogo fúngico del colesterol presente en células de mamíferos.

Azoles

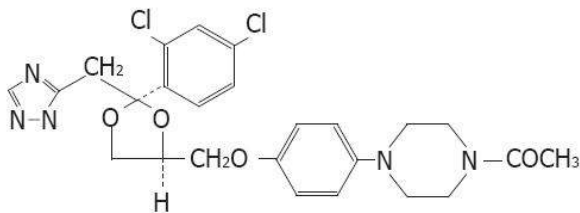
Los azoles (imidazoles) son agentes antifúngicos que básicamente previenen la síntesis de ergosterol, que es un componente vital de la membrana plasmática de los hongos. Esta acción se logra por inhibición de la enzima 14 - α - desmetilasa de lanosterol dependiente de citocromo P - 450, generándose una depleción de ergosterol y una acumulación de esteroides 14 - metilados. Naturalmente,

la ausencia de ergosterol afecta toda función relacionada con el mismo, especialmente su función estructural de membrana, así como el transporte de nutrientes y la síntesis de quitina, todo lo cual tiene como efecto neto la inhibición del crecimiento del hongo. El ergosterol también tiene una función pseudo - hormonal en el hongo, de estímulo del crecimiento y proliferación, pero la misma solo se ve afectada cuando su depleción es de más del 99 %. Pese a que la 14 - esterol demetilasa también aparece en mamíferos, los azoles presentan hasta 250 veces mayor afinidad por la forma fúngica, por lo que a concentraciones terapéuticas la enzima humana es poco afectada.

Los azoles en uso clínico contienen dos o tres nitrógenos en el anillo azol, clasificándose como imidazoles (ketoconazol, miconazol, clotrimazol) o triazoles (ver más adelante) respectivamente. Con excepción del ketoconazol, el uso de los imidazoles se limita al tratamiento de micosis superficiales. Dado que son capaces de producir también la inhibición de otras enzimas ligadas a la membrana celular, se acepta que el mecanismo de acción de los imidazoles es más complejo que el de los triazoles.

Ketoconazol

Fue el primer antifúngico oral, activo frente a las tres micosis superficiales más frecuentes (dermatofitosis, candidiasis y pitiriasis versicolor).



Su absorción oral es buena aunque bastante variable, muy dependiente de la acidez gástrica (requiere medio ácido para absorberse). La ingestión de alimentos puede disminuir su absorción.

Distribución limitada, con poca penetración al SNC, exceptuando cuando se utilizan dosis altas (1200 mg). Alcanza niveles relevantes en queratinocitos, líquido vaginal, leche materna. Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (> 90%).

El metabolismo del ketoconazol es muy extenso, generando derivados inactivos excretados fecalmente. La vida media es dosis dependiente. La rifampicina disminuye la concentración de ketoconazol por inducción enzimática. El ketoconazol puede inhibir la síntesis de ciertos esteroides endógenos, sobre todo de los de origen adrenal y testicular. Debe notarse que el ketoconazol alcanza el estrato córneo de la piel principalmente por la secreción ecrina y sebácea, y se detecta en esta localización una hora después de la primera dosis oral de 400 mg; esta propiedad lo hace muy adecuado para tratar dermatomicosis.

Reacciones adversas más importantes del ketoconazol: Trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas, constipación), vértigo, cefalea, fotofobia, alteraciones hepáticas transitorias (1/10.000 pacientes → hepatitis tóxica idiosincrática), alteraciones endocrinas (ginecomastia, impotencia y oligospermia), reacciones de hipersensibilidad. Es teratogénico en animales de laboratorio, por lo que no debe usarse en embarazadas.

Triazoles

El mecanismo básico de acción de los triazoles no difiere del de los imidazoles; sin embargo, estos agentes muestran una mayor afinidad por las enzimas fúngicas, por lo que su perfil de toxicidad es mucho mejor, dado principalmente por trastornos gastrointestinales. Pese a ser relativamente nuevos, los triazoles ya están bien establecidos en la terapia tanto de micosis profundas como superficiales. El itraconazol es el prototipo, siendo la de mayor importancia clínica junto con el fluconazol, al punto en que son de primera o segunda elección en muchos casos de micosis profundas (*apéndice*).

El fluconazol es un agente particularmente eficaz y seguro, además de que alcanza niveles particularmente altos en el SNC. Se excreta inalterado por la orina en gran proporción.

Agentes más recientes incluyen moléculas relacionadas con el Fluconazol (Voriconazol, Ravuconazol) o con el Itraconazol (Posaconazol). Estos agentes suelen reconocerse como triazoles de segunda generación, que, de manera general, tienden a presentar mejor biodisponibilidad oral, mayor eficacia y mejor perfil de seguridad que sus congéneres de primera generación, pudiendo ser particularmente útiles en el tratamiento de micosis en pacientes inmunocomprometidos.

Los avances en la farmacología de los triazoles no han llevado solo a la obtención de nuevos agentes, sino también a nuevas formulaciones de agentes ya existentes. El caso más notable de esta tendencia implica al itraconazol, cuya biodisponibilidad en forma de cápsula es baja y errática; hoy existen formulaciones líquidas como la solución en ciclodextrina, que no solo tienen mejor biodisponibilidad oral, sino que también pueden ser usadas parenteralmente. En general, se espera poder lograr el reemplazo de los polienos por los triazoles en el tratamiento de elección de las micosis profundas.

Polienos

Son agentes anfipáticos (extremos hidrofóbico e hidrofílico), que de manera general se intercalan en las membranas, generando la formación de poros a través de los cuales se pierden componentes

celulares, especialmente potasio, lo cual genera pérdida del gradiente protónico de la membrana (por tanto, tienden a ser fungicidas). Este grupo incluye fármacos como la nistatina y la anfotericina B.

La Anfotericina B se deriva del *Streptomyces nodosus*, que se aisló de una muestra de tierra recogida en el río Orinoco. Es fungistático o fungicida según la dosis y se une a los esteroides de membrana, especialmente al ergosterol. Se ha propuesto un mecanismo de acción secundario dado por la inducción de daño oxidativo, pero ciertos reportes indican lo contrario, es decir, que la anfotericina B *in vivo* muestra un efecto antioxidante, protector del hongo.

Aparte de los efectos locales por efecto de la inyección, durante la infusión de Anfotericina B (clásicamente en forma de deoxicolato) pueden ocurrir cefaleas, trastornos gastrointestinales diversos, fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias, artralgias, hipertensión arterial, arritmias cardíacas, reacciones anafilácticas, visión borrosa, tinnitus, sordera, vértigo, alteraciones hepáticas, neuropatía periférica y convulsiones; sin embargo, la más importante manifestación de su toxicidad es sin duda a nivel renal, con aumento manifiesto de creatinina y uratos, con pérdida urinaria de potasio y magnesio. Esta toxicidad renal también puede manifestarse por anemia normocítica normocrómica secundaria a disminución de la síntesis renal de eritropoyetina (también se reportan trombocitopenias, leucopenias, agranulocitosis, eosinofilia y coagulopatías).

Pese a su gran toxicidad, sobre todo desde el punto de vista renal, la anfotericina B es realmente el “estándar de oro” para tratar las micosis profundas (*apéndice*). Por eso, hay gran interés en el desarrollo de agentes y/o formulaciones que retengan su eficacia con mejor tolerancia. En este sentido, existen las “formulaciones de anfotericina B en asociación con lípidos”, como la dispersión coloidal, el complejo lipídico o la presentación liposomal (aunque esta es de las formas menos tóxicas, tiene un alto costo).

Griseofulvina

Aislada en 1939, se trató del primer agente con actividad antimicótica importante desde el punto de vista clínico, comenzándose su uso desde 1958. Se deriva del *Penicilium Griseofulvum*. Dado que el mecanismo de acción implica la detención de la mitosis del hongo al interactuar con los microtúbulos, puede considerarse que la griseofulvina es básicamente fungistática; sin embargo, la misma es captada activamente por los dermatofitos, lo cual, junto a su especial afinidad por los tejidos ricos en queratina, favorece su acción específica.

La reacción adversa más frecuente de la griseofulvina es la cefalea intensa, que puede aparecer hasta en 15 - 20 % de los pacientes; sin embargo, también puede inducir otras manifestaciones relacionadas con

el SNC, como neuritis periférica, letargo, confusión, fatiga, síncope, vértigo, visión borrosa; también puede aumentar los efectos depresores del alcohol. A nivel gastrointestinal puede provocar trastornos diversos, como náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, boca seca y estomatitis angular; también se le ha asociado a hepatotoxicidad. La griseofulvina también se ha asociado con trastornos hematológicos (leucopenia, neutropenia, basofilia, mononucleosis), cutáneos (Eritema, erupciones, liquen plano, fotosensibilidad, angioedema) y renales (albuminuria, cilindruria); además, puede inducir las enzimas microsomales, por lo que reduce la eficacia terapéutica de la warfarina y de los anticonceptivos orales.

5 - Fluorocitosina

También conocida como 5 - Flucitosina, se trata de una pirimidina fluorada, originalmente desarrollada como antimetabolito para el tratamiento de la leucemia. La 5 - Flucitosina es desaminada a 5 - Fluoracilo por la citosina deaminasa fúngica, incorporándose al ARN del hongo, lo cual causa alteración de la síntesis proteica; además, el 5 - Fluoracilo puede convertirse también en monofosfato de 5 - fluorodeoxiuridina, un potente inhibidor de la timidilato sintetasa, una enzima crucial en la síntesis de ADN y la división celular. Un aspecto importante de la flucitosina es que la misma es incorporada a la célula fúngica gracias a la acción de la una permeasa (la citosina permeasa).

Aunque la reacción descrita no es tan importante en mamíferos como en hongos (los mamíferos tienen poca o ninguna actividad citosina deaminasa), la 5 - fluocitosina puede producir depresión de la médula ósea, leucopenia, anemia y trombocitopenia. Son frecuentes además los trastornos gastrointestinales diversos, como náuseas, vómitos y diarreas. Un 5 - 10 % de los pacientes puede presentar hepatotoxicidad, que desaparece con la suspensión de la droga.

Alilaminas

Inhiben la síntesis de ergosterol en una etapa más temprana que los azoles, pues alteran la actividad de la escualeno - epoxidasa. Es interesante el notar que aparentemente la muerte celular del hongo no se debe primariamente a la deficiencia de ergosterol, sino a la acumulación de escualeno, el cual en altas concentraciones aumenta la permeabilidad de la membrana celular.

Los representantes son la naftifina (tópica) y la terbinafina (oral). Aunque la terbinafina tiene amplio espectro *in vitro* y puede persistir en la piel 2 - 3 semanas después de la última dosis, pero su farmacocinética limita su uso a ciertas micosis superficiales.

Péptidos: Las Candinas

Puesto que los triazoles se relacionan funcional y químicamente con los imidazoles, estos fármacos pueden considerarse, junto con las alilaminas, como los únicos antimicóticos realmente nuevos en la práctica clínica. Los péptidos antimicóticos pueden clasificarse según su mecanismo de acción en dos grandes grupos: Primero, el de los péptidos líticos, que son capaces de generar la ruptura de la célula por diversos mecanismos y, en segundo lugar, el de los péptidos que interfieren con la síntesis de la pared u otros componentes celulares como los glucanos o la quitina.

Las candinas son lipopéptidos que inhiben la síntesis de la pared fúngica por disminución de la síntesis de glucanos (acción en la (1,3) - beta - D - glucano - sintetasa). Esto lleva a cambios citológicos y ultraestructurales en los hongos y, de manera secundaria, a la reducción de la síntesis de ergosterol y lanosterol, así como al aumento del contenido de quitina de la pared fúngica. Las células se tornan osmóticamente sensibles, pero la lisis se restringe sobre todo a las ramificaciones de las células madres.

Entre estos agentes se incluyen las equinocandinas, las neumocandinas y las mulundocandinas. Son fungicidas contra todas las especies de *Candida*, teniendo también actividad contra *Aspergillus sp.* (aún con cepas azoles - resistentes). Los representantes más importantes son la caspofungina, la micofungina y la anidulafungina (perfil farmacológico similar). Ya que el blanco celular de las candinas está ausente de las células de los mamíferos, se presuponen ventajas desde el punto de vista de la toxicidad.

Otros agentes

Existen muchos prospectos de interés en la terapia antimicótica. Entre los más prometedores están los nuevos agentes peptídicos, como las nikkomicinas (inhiben la síntesis de quitina), las sordarinas (inhiben la síntesis proteica, por acción en un factor de elongación) y los péptidos catiónicos, como las cecropinas, las dermaseptinas, la indolicina, las histatinas, el factor bacteriano de incremento de permeabilidad, la lactoferrina, las defensinas y la dolastatina 10 (unión a ergosterol en la membrana celular y/o a las tubulinas intracelulares). También hay nuevos inhibidores de la síntesis de ergosterol:

- Nuevos congéneres de la anfotericina (como el SPA - S - 843.).
- Morfolinas (como la amorolfina): Acción sobre C - 8 esterol isomerasa y C - 14 esterol reductasa.
- Tiocarbamatos (tolnaftato y tolclolato): Inhibición de la escualeno epoxidasa (*no son alilaminas*).

Como agentes con nuevos mecanismos de acción se tiene a las pradimicinas y benanomycininas, que muestran una unión calcio - dependiente a las manoproteínas de la pared. Otro blanco

farmacológico está dado por las bombas de extrusión, cuya función en los hongos es facilitar el flujo de citotóxicos desde el citoplasma: La inhibición de estas bombas favorecería la permanencia intracelular de los antimicóticos, por lo que drogas con este mecanismo mostrarían gran sinergismo con otros agentes.

Otros posibles avances en la farmacología antimicótica incluirían el uso extenso de combinaciones de antimicóticos y la quimioprofilaxis, que sería indicada en poblaciones con riesgo epidemiológico de infección micótica igual o superior al 10 %. También se baraja la posibilidad de la combinación de antimicóticos con diversos inmunoterápicos, buscando la inmunoreconstitución en el paciente.

Apéndice. Fármacos de Elección para el Tratamiento de Micosis Profundas Seleccionadas

Patógeno	Agente(s) de primera línea	Agente(s) de segunda línea
<i>Candida</i>	Anfotericina B, Fluconazol	Itraconazol
<i>Aspergillus</i>	Anfotericina B, Itraconazol	
Zigomicetos	Anfotericina B	Itraconazol
<i>Fusarium</i>	Anfotericina B	Itraconazol
Feohipomicosis	Itraconazol	
<i>Trichosporon</i>	Fluconazol	

BIBLIOGRAFÍA

- Abdel - Rahman SM, Nahata MC. 1997. **Oral terbinafine: a new antifungal agent.** Ann Pharmacother; 31(4): 445 - 56.
- Ampel NM. 1996. **Emerging Disease Issues and Fungal Pathogens Associated with HIV Infection.** Emerging Infectious Diseases 2(2): 109 - 16.
- Andriole VT. 1999. **Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal agents.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy; 44: 151 - 62.
- Azanza JR, García - Quetglas E, Sádaba B. 2007. **Farmacología de los azoles.** Rev Iberoam Micol; 24: 223 - 7.
- Bennett JE. 2001. **Antifungal agents.** En: Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. McGraw - Hill. USA. pp: 1295 - 312.
- De Lucca AJ, Walsh TJ. 1999. **Antifungal Peptides: Novel Therapeutic Compounds against Emerging Pathogens.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 43(1): 1 - 11.
- Dodds ES, Drew RH, Perfect JR. 2000. **Antifungal Pharmacodynamics: Review of the Literature and Clinical Applications.** Pharmacotherapy; 20(11): 1335 - 55.
- Ernst EJ. 2001. **Investigational Antifungal Agents.** Pharmacotherapy; 21(8s): 165s - 74s.
- Ghannoum MA, Rice LB. 1999. Antifungal Agents: Mode of Action, **Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance.** Clinical Microbiology Reviews; 12(4): 501 - 17.

- Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ. 2001. **Antifungal Pharmacodynamics: Concentration - Effect Relationships in Vitro and in Vivo.** *Pharmacotherapy*; 21(8s): 133s - 48s.
- Groll AH, Walsh TJ. 2002. **Antifungal chemotherapy: Advances and perspectives.** *Swiss Med Wkly*; 132: 303 - 11.
- Hudson MM. 2001. **Antifungal resistance and over - the - counter availability in the UK: a current perspective.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 48, 345 - 50.
- Lewis RE, Kontoyiannis DP. 2001. **Rationale for Combination Antifungal Therapy.** *Pharmacotherapy*; 21(8s): 149s - 64s.
- Martínez CA, Carnot J, De Castro R, Muñío J, Torres W. 1998. **Tratamiento de las micosis profundas. Estado actual.** *Acta Medica*; 8(1): 80 - 5
- Maschmeyer G. 2002. **New antifungal agents - treatment standards are beginning to grow old.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 49, 239 - 41.
- Mediavilla A, Flórez J. 2003. **Fármacos Antifúngicos.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. *Farmacología Humana*, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 1201 - 15.
- Núñez Vázquez S, Botinas Martía M, Baqué AD. 1998. **Antimicóticos orales: Pautas cortas de tratamiento.** *Formación Médica Continua*; 5(6): 399 - 404.
- Reviákina V, Dolande M, Bukonja A, Maldonado B. 1997. **Micosis Profundas Sistémicas: Casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene Durante 17 Años (1980 - 1996).** *Bol Venez Infectol*; 7(1): 14 - 5.
- Rex JH, Liteplo R, Solomon J. 2001. **Managing Fungal Infections in the New Millennium.** http://www.medscape.com/viewarticle/419091_1
- Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. 1999. **Current and Emerging Azole Antifungal Agents.** *Clinical Microbiology Reviews*; 12(1): 40 - 79.
- Shepard D, Lampiris HW. 2001. **Antifungal agents.** En: Katzung BG, ed. *Basic & Clinical Pharmacology*. 8th edition. LANGE. New York, USA. pp: .814 - 22.
- Thompson L. 2002. **Antifúngicos.** *Rev chil infectol*; 19 (supl.1) (http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019100003&lng=es&nrm=iso).
- Valsecia ME, Malgor LA. 1999. **Agentes Antimicóticos Sistémicos.** En: Malgor LA, Valsecia ME; *Farmacología Médica*, p. 61 - 70. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Webster GF. 2001. **Topical Medications: A Focus on Antifungals and Topical Steroids.** *Clin Cornerstone*; 4(1): 33 - 6.
- White TC, Marr KA, Bowden RA. 1998. **Clinical, Cellular, and Molecular Factors That Contribute to Antifungal Drug Resistance.** *Clinical Microbiology Reviews*; 11(2): 382 - 402.

No te tomes la vida demasiado en serio. Después de todo, no lograrás salir vivo de ella

Elbert Hubbard

La educación es el proceso de vivir, no la preparación para la vida futura

John Dewey

Sabemos más acerca de la guerra que de la paz, más acerca de matar que lo que sabemos acerca de vivir

Omar N. Bradley

Antivirales

Carmine Pascuzzo - Lima

Los avances en la quimioterapia de las enfermedades virales son mucho menores que los alcanzados al tratar las infecciones bacterianas y de hecho existen relativamente pocos antivirales de valor demostrado. Las razones básicas de esta carencia son las siguientes:

- Los virus son parásitos intracelulares obligados que utilizan muchas vías bioquímicas y metabólicas de las células hospederas infectadas.
- Ha resultado difícil alcanzar una actividad antiviral útil sin afectar el metabolismo normal de la célula infectada, causando también efectos tóxicos en células no infectadas.
- El diagnóstico temprano de la infección viral es crucial para garantizar una terapia antiviral efectiva, debido a que una vez que los síntomas aparecen, numerosos ciclos de multiplicación viral ya han ocurrido y la duplicación comienza a disminuir. Por esto, un tratamiento efectivo depende de medios diagnósticos rápidos, sensibles, específicos y prácticos.
- Ya que la mayoría de las enfermedades virales suelen ser comunes, bastante benignas y autolimitadas, el índice terapéutico (relación eficacia/toxicidad) debe ser elevado para que el tratamiento sea aceptable (naturalmente, hay ciertas entidades virales que son muy graves, pero son una fracción relativamente pequeña en el espectro de los trastornos que los virus pueden ocasionar).

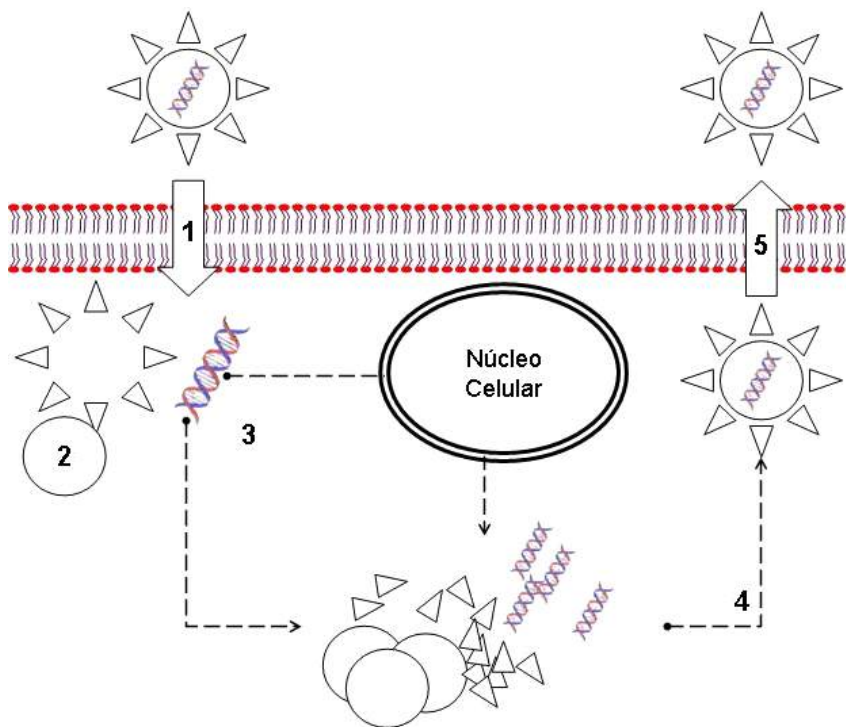
Algunos de estos problemas tal vez puedan ser resueltos gracias los avances recientes en Biología Molecular, que no solo ha generado grandes avances diagnósticos, sino que está permitiendo la delimitación de aspectos únicos del metabolismo viral que podrían permitir una mejor distinción entre las funciones del virus y de la célula huésped.

La terapia antiviral eficaz es importante sobre todo para los inmunocomprometidos, pero el tratamiento de infecciones virales comunes adquiridas en la comunidad puede ser también deseable; aunque algunos antivirales pueden ser prescritos por médicos generales, otros deben restringirse a unidades especializadas de grandes hospitales.

Aparte de la introducción de nuevos agentes, los avances en antivirales de los últimos años bien pueden resultar en un uso más racional de los ya existentes, bien sea en el tratamiento de enfermedades diferentes o en esquemas novedosos, que pueden incluir nuevas combinaciones sinérgicas más eficaces y/o menos tóxicas.

Mecanismos de Acción

Los virus pueden ser divididos en 2 grandes grupos sobre la base de su contenido de ácidos nucleicos, pues cada tipo de virus en particular presenta su material genético bajo la forma de ADN o ARN, pero no de ambos a la vez. El análisis de estos ácidos nucleicos virales y las proteínas por ellos codificadas ha proporcionado a los científicos un sitio potencial para blanco de las drogas antivirales. Debe destacarse que entre estas proteínas - diana se tienen dos tipos básicos, según que las mismas sean estructurales o no estructurales (como por ejemplo las enzimas que están involucradas en la multiplicación).



Para comprender el mecanismo de acción de las drogas, es necesario

considerar el ciclo vital completo de un virus típico, que puede desglosarse en 5 pasos o etapas (*ver esquema*):

1. Adhesión →
2. Penetración - Pérdida del revestimiento →
3. Duplicación del genoma y de las proteínas virales →
4. Ensamblaje o armadura →
5. Liberación

Es de destacar que los mecanismos de resistencia a los antivirales se conocen incluso mejor que los mecanismos de resistencia bacteriana, pues se conocen las estructuras cristalográficas a los rayos X

para numerosas proteínas virales. Usualmente la resistencia viral implica sustituciones aminoacídicas de las proteínas blanco (esto genera disminución de la unión a la droga y/o prevención de interacciones de tipo enzima - sustrato).

La siguiente tabla muestra ejemplos de drogas con acción en cada uno de los pasos del ciclo vital viral:

CICLO VITAL DEL VIRUS	DROGA(S)
INHIBICIÓN DE LA ADSORCIÓN - PENETRACIÓN DEL VIRUS A LA CÉLULA SUSCEPTIBLE	
- <i>Ataque/Adhesión</i>	Polisacáridos sulfatados (sulfato de dextrán), CD ₄ recombinante soluble, pleconaril
- <i>Penetración</i>	Amantadina/Rimantadina
- <i>Pérdida del revestimiento</i>	Arildona
INHIBICIÓN DE LA REPLICACIÓN INTRACELULAR PROPIAMENTE DICHA:	
- <i>Duplicación del genoma viral</i>	Aciclovir y agentes relacionados, zidovudina, foscarnet,
- <i>Duplicación de proteínas virales</i>	Interferones, ribavirina
- <i>Ensamblaje</i>	Interferones, inhibidores de proteasas
- <i>Liberación</i>	Interferones

Todos estos procesos son susceptibles de intervención con drogas antivirales, lográndose sinergismo con ciertos usos conjuntos (por ejemplo, análogos de nucleósidos diferentes o análogos de nucleósidos con interferones), en combinaciones que también suelen ser de menor toxicidad. A continuación se presentarán detalles acerca de la terapia antiviral basada en la acción en uno u otro de los pasos vitales del ciclo viral, ofreciendo un resumen posterior acerca de la farmacología de agentes seleccionados.

Adhesión a la célula por interacción con receptor específico de la membrana celular

Los virus inician la infección por medio de su unión a “receptores” específicos, que se sitúan en la superficie de las células del huésped susceptible. Esta unión prepara el camino para la entrada del virus, en la cual ocasiones el mismo receptor aporta un papel activo (y no solo una unión pasiva). Debe destacarse que puede haber más de un receptor celular para un virus dado.

Entre los agentes cuyo mecanismo de acción se relaciona con este paso del ciclo viral pueden citarse dos que alteran la unión del virus de la inmunodeficiencia humana, cuyo receptor es la proteína CD4:

Por un lado, están los polisacáridos sulfatados como el sulfato de dextrán, capaces de inhibir el transporte al receptor y por otro se encuentra el CD4 recombinante *soluble*, que al unirse al virus impide que el mismo se una al CD4 celular (se trata hasta cierto punto de una forma especial de antagonismo competitivo).

Penetración y pérdida del revestimiento o envoltura viral con liberación y activación del genoma viral

Este proceso varía notablemente según el tipo de virus, por lo que no es fácil la modificación farmacológica a este nivel. Entre los agentes más conocidos con respecto a este mecanismo de acción se encuentran la amantadina y sus análogos, así como la arildona.

Duplicación del genoma viral

Independientemente de que los ácidos nucleicos implicados sean de tipo ADN o ARN, la duplicación genómica depende de enzimas codificadas por el virus, tanto desde el punto de vista de la extensión del ácido nucleico, como de la fosforilación de nucleótidos. Gran parte de los antivirales con acción a este nivel son análogos de los nucleósidos requeridos para la síntesis de ácidos nucleicos. Estos agentes pueden ser selectivos o no selectivos, dependiendo de su capacidad de afectar los pasos guiados respectivamente por el virus o por la célula huésped. Ejemplos de estos dos casos se encuentran en el aciclovir (selectivo) y en la zidovudina (no selectivo). En general, los análogos de nucleósidos, selectivos o no, tienen dos mecanismos de acción: Inhiben la duplicación del ADN viral (terminación prematura) y/o compiten (como trifosfatos) con las bases naturales por las polimerasas virales.

Existen agentes que actúan en otros sitios de las polimerasas virales, como por ejemplo el foscarnet (fosfonoformato), que puede inhibir el transporte de pirofosfatos que se requieren para la duplicación del ADN.

Síntesis de proteínas virales (estructurales y no - estructurales)

Este proceso ocurre en el citoplasma de las células infectadas, merced al uso de sus mecanismos habituales de síntesis proteica. Básicamente, las proteínas virales son estructurales (núcleo y cubierta) o no estructurales (enzimas como las polimerasas).

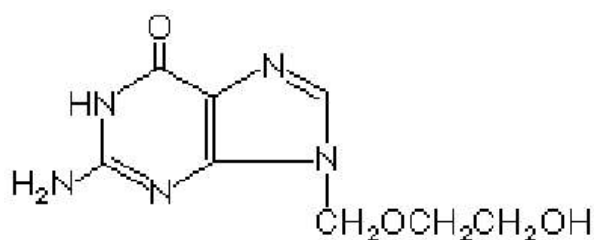
Los interferones son los agentes más importantes en cuanto a su capacidad para actuar en este paso del ciclo viral, pero existen también otros fármacos que poseen esa capacidad, como por ejemplo la ribavirina.

Montaje y acoplamiento de componentes virales dentro de un virus descendiente y liberación de partículas virales completas en el entorno extracelular

Una vez que aumenta la disponibilidad intracelular de copias del genoma viral, las mismas interactúan con los elementos estructurales sintetizados, formando nucleocápsides del virus hijo, quien madura después por germinación (usualmente la envoltura se obtiene a través de la membrana celular). Los interferones pueden bloquear este paso de la duplicación viral. En algunos casos (VIH) se conoce la presencia de proteasas virales que procesan poliproteínas precursoras virales en los componentes estructural y no estructural, por lo que la inhibición de estas enzimas es un mecanismo de interés.

Aciclovir

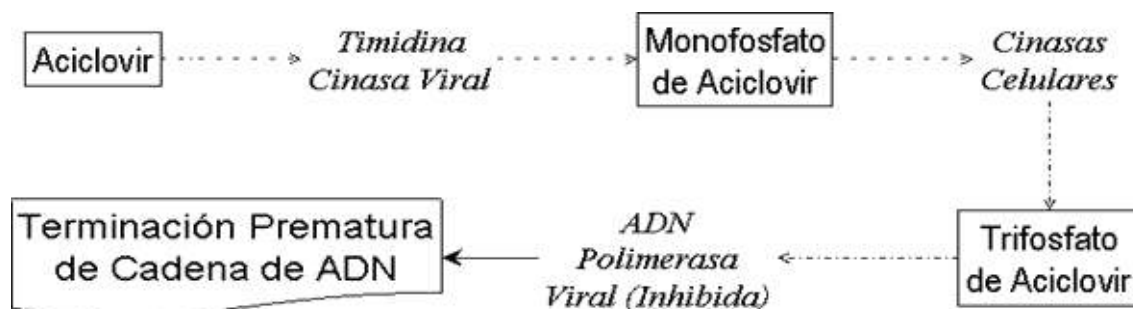
El aciclovir es un análogo acíclico de guanosina que interfiere con la replicación del genoma de distintos virus ADN, especialmente en el caso de los herpes virus. Este nucleósido se transforma en



nucleótido (monofosfato de aciclovir), que luego, gracias a las enzimas del huésped, se convierte en la forma trifosfatada, que detiene la vía biosintética del ADN por su carencia de un grupo 3' - hidroxilo (el trifosfato de aciclovir inhibe irreversiblemente a la ADN polimerasa viral, en grado muchísimo mayor

que a la polimerasa celular). La conversión del aciclovir en el respectivo nucleótido ocurre gracias a la acción de la timidina cinasa viral, que de manera natural solo fosforila nucleósidos de guanina, por lo que hay posibilidad de resistencia ante mutaciones relacionadas con esta enzima (la afinidad del aciclovir por la enzima viral es 200 veces mayor que por la forma de los mamíferos).

En el siguiente esquema se muestra de manera resumida el proceso descrito:



El aciclovir también está disponible como prodroga, cuyo nombre es Valaciclovir (derivado L - valil éster, transformado en aciclovir en primer paso hepático). Otros agentes relacionados química y funcionalmente con el aciclovir son el Penciclovir (forma oral = Fanciclovir) y el Ganciclovir.

El espectro antiviral del aciclovir está dado básicamente contra los herpes virus I y II, el virus de la varicela - zóster y el virus de Epstein - Barr. Por esta razón, sus indicaciones básicas son las que se mencionan a continuación:

- Infecciones diversas por herpes - virus:
 - o Genitales (primarias o recurrentes) por herpes virus genital.
 - o Infecciones oro - labiales.
 - o Encefalitis.
- Infecciones por virus de varicela - zóster
- Otros usos:
 - o Profilaxis en pacientes con trasplante de médula ósea con anticuerpos positivos para herpes virus en el período inmediato
 - o Reducción de la gravedad de infecciones por citomegalovirus en receptores de órganos sólidos. Aunque el aciclovir no se muestra particularmente eficaz para esta indicación, la eficacia de uno de sus congéneres, el ganciclovir, se ha mostrado como clínicamente significativa (de hecho, el ganciclovir sería de elección para infecciones por citomegalovirus, pese a que su toxicidad es significativamente mayor que la del aciclovir).
- Usos tópicos:
 - o Ciertas infecciones oculares

Reacciones Adversas: El aciclovir es un antiviral bastante seguro para su uso oral, aunque pueden aparecer náuseas y cefalea con la utilización de dosis altas. En algunos casos, su administración intravenosa ha sido asociada con deterioro funcional renal clínicamente significativo, como consecuencia de su precipitación en los túbulos renales (su eliminación es renal en 90 %). Además, cuando se administra por vía intravenosa sin ajuste de dosis, pueden aparecer efectos neurológicos (vértigos, confusión, letargo, delirio). Tanto por vía oral como por vía intravenosa pueden parecer ciertas alteraciones hepáticas (aumento de niveles de bilirrubina, enzimas hepáticas, etc.). La vía tópica rara vez se asocia a efectos importantes.

Dada su naturaleza nucleosídica, no se recomienda el uso del aciclovir ni de compuestos relacionados durante el embarazo, si bien no hay reportes acerca de su posible embriotoxicidad o teratogenicidad. Tampoco se recomienda su uso durante la lactancia.

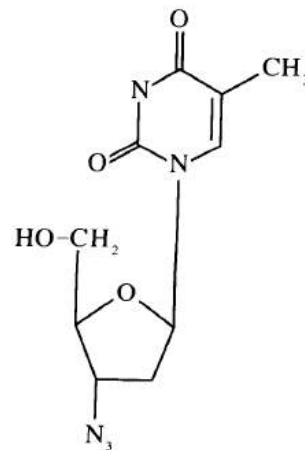
Amantadina/Rimantadina

Básicamente, estos agentes actúan sobre la proteína viral M2, propia del virus de influenza y que tiene función de canal iónico. Normalmente la acción de la proteína M2 permite que ocurra la disociación ácida del complejo ribonucleoproteína. Aparentemente, estos fármacos también tienen acción sobre el ensamblaje viral. Naturalmente, tanto la amantadina como la rimantadina tienen acción fundamental contra el virus de influenza, aunque la rimantadina es un poco más potente y menos tóxica (alcanza niveles plasmáticos menores). Ambas acortan el curso de la influenza si se administran al comienzo de la enfermedad, haciendo además que las manifestaciones sean menos graves; pueden usarse profilácticamente en grupos de riesgo no vacunados. Estos agentes son poco tóxicos, aunque pueden causar trastornos neurológicos como ansiedad, insomnio, confusión e incluso alucinaciones, sobre todo en ancianos. Se han reportado también náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, neutropenia y casos raros de insuficiencia cardíaca.

Zidovudina

La zidovudina o AZT es un nucleósido de timidina capaz de inhibir la replicación retroviral. Su mecanismo de acción en parte se asemeja al del aciclovir, pues se fosforila de manera secuencial a mono y trifosfato, generando la terminación prematura de la síntesis de ADN. El trifosfato de zidovudina inhibe la transcriptasa reversa del VIH, así como el crecimiento de la cadena de ADN viral.

Ya que la zidovudina se activa por enzimas de las células huésped, puede haber efectos indeseados en células no infectadas, por lo que su empleo se asocia con efectos adversos importantes, como mielodepresión (anemia y granulocitopenia), hiperpigmentación ungueal, hepatotoxicidad (rara), etc.



Foscarnet

El foscarnet es el fosfonoformato trisódico, un pirofosfato inorgánico dotado de un amplio espectro de actividad, de modo que inhibe a todos los herpes virus humanos conocidos. El foscarnet es capaz de inhibir la síntesis de ácidos nucleicos por interacción directa con ADN polimerasas o transcriptasas reversas.

La toxicidad del foscarnet es importante, incluyendo alteraciones de la función renal, trastornos electrolíticos, trastornos neurológicos y toxicidad cardiovascular. Otras reacciones adversas que han

sido reportadas en ocasiones son las siguientes: Fiebre, astenia, fatiga, náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, edemas en miembros inferiores, leucopenia, anemia, plaquetopenia, hemorragia, úlceras genitales, hepatotoxicidad, etc.

Ribavirina

Es un análogo purínico capaz de inhibir la replicación de muchos tipos de virus: ortomixovirus, flavivirus, influenza, parainfluenza, sincitial respiratorio, parotiditis, sarampión, herpes, etc.

Su mecanismo de acción implica la depleción de los depósitos intracelulares de guanidina, así como la inhibición en la terminación o punto final del RNA mensajero viral (→ menor producción de proteínas virales).

Su amplio espectro in vitro no se correlaciona del todo con su espectro in vivo por lo que las indicaciones son limitadas. Entre ellas se tienen las siguientes: Infecciones graves del tracto respiratorio inferior por el virus sincitial respiratorio en pacientes de alto riesgo, influenza y parainfluenza, hepatitis crónica por virus C

Entre las manifestaciones de toxicidad se encuentran trastornos respiratorios, cardiovasculares y hematológicos.

Interferones

Los interferones constituyen una familia de glucoproteínas producidas por células ante una infección viral o por estimulación con ARN de doble cadena, antígenos o mitógenos. Pueden interferir la acción viral y tienen efectos inmunomodulatorios y antiproliferativos. Estas moléculas usualmente son producidas por el huésped, como parte de su defensa natural contra las infecciones y cada tipo de interferón puede obtenerse para su uso terapéutico mediante la utilización de técnicas de ADN recombinante.

Los interferones inhiben los virus indirectamente, primero por unión a receptores celulares y luego, al inducir la producción de enzimas intercelulares. Esto interrumpe la multiplicación viral por bloqueo total de la síntesis de proteínas y el recambio de RNA. En su carácter de inmunorreguladores, los interferones activan la inmunidad mediada por células, especialmente las células asesinas naturales, linfocitos T citotóxicos y macrófagos.

Aparte de las citadas, los interferones tienen otras acciones biológicas, participando en la proliferación celular, la angiogénesis, la regulación de la diferenciación y la expresión de antígenos de superficie.

Entre las manifestaciones más importantes de la toxicidad por interferones están los síntomas tipo influenza, las alteraciones digestivas, los trastornos hepáticos, la nefrotoxicidad, la hematotoxicidad, y ciertos síntomas neuropsiquiátricos.

La indicación más importante de los interferones es el tratamiento de la Hepatitis de tipos B o C, pero también se utilizan para tratar la papilomatosis laringo - traqueal y el condiloma acuminado.

Inmunoglobulinas

Se trata de moléculas que funcionan como inmunomoduladores, lo cual es una característica también de los interferones, como se ha explicado ya. La administración de estas moléculas proporciona inmunidad pasiva al paciente, lo cual es especialmente deseable si el mismo no es del todo inmunocompetente. Las inmunoglobulinas pueden ser específicas o no.

Aunque no todos estos aspectos son de utilidad muy importante en el contexto de la terapia antiviral, las inmunoglobulinas presentan las siguientes propiedades:

- Unión a cuerpos antigénicos
- Neutralización de toxinas
- Aumento de la fagocitosis
- Desencadenamiento de la liberación de otros factores humorales.

El uso de las inmunoglobulinas puede ser profiláctico desde dos puntos de vista: Prevención propiamente dicha de una enfermedad viral en un individuo en riesgo y/o disminución de la gravedad esperada de la infección.

Independientemente de que se consideren como “vacunas” o como “tratamientos” antivirales, las inmunoglobulinas pueden emplearse para el tratamiento de entidades causadas por múltiples agentes: Citomegalovirus, Virus Sincitial Respiratorio, Varicela - zóster, Hepatitis B, Poliomiелitis, Rabia, Sarampión, etc. las globulinas suelen administrarse en combinación con otros antivirales, como el ganciclovir.

Pleconaril

Este es un antiviral capaz de interaccionar con las proteínas de la cápside del virus, por lo que puede prevenir la adhesión celular y la pérdida del revestimiento viral.

Este fármaco tiene actividad sobre todo contra picornavirus (rinovirus y enterovirus), por lo que tendría un efecto particularmente bueno en infecciones respiratorias.

“Terapia Antirretroviral Altamente Activa”

Esta terapia (HAART por sus siglas en inglés) incluye el uso de varios agentes a la vez para tratar el Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA). Existen cuatro tipos básicos de agentes antirretrovirales:

- Análogos de nucleótidos (Tenofovir) o nucleósidos (AZT, abacavir, didanosina, lamivudina, stavudina), capaces de inhibir la transcriptasa reversa.
- Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosídicos (Efavirenz, Nevirapina).
- Inhibidores de Proteasas (Lopinavir, Ritonavir).
- Inhibidores de la entrada del virus.

Este tipo de terapia incluye el uso de tres fármacos a la vez, porque se ha comprobado que el uso único de un agente o incluso el uso de dos antirretrovirales no resulta tan eficaz. Generalmente, la combinación incluye dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa junto con un inhibidor no nucleosídico o un inhibidor de proteasas. Así, el término HAART implica el uso simultáneo de *al menos* tres drogas antirretrovirales para el tratamiento del SIDA.

BIBLIOGRAFÍA

- Barreto - Penié J, González - Piñera JG, Rodríguez - Rodríguez MA, Pino - Alfonso PP. 1998. **Medicamentos Antivirales**. Acta Médica; 8(1): 86 - 100.
- Bean B. 1992. **Antiviral Therapy: Current Concepts and Practices**. Clin Microbiol Rev; 5(2): 146 - 82.
- Colgan R, Michocki R, Greisman L, Wolff Moore Ta. 2003. **Antiviral Drugs in the Immunocompetent Host: Part II. Treatment of Influenza and Respiratory Syncytial Virus Infections**. Am Fam Physician; 67(4): 763 - 6.
- Colgan R, Michocki R, Greisman L, Wolff TA. 2003. **Antiviral Drugs in the Immunocompetent Host: Part I. Treatment of Hepatitis, Cytomegalovirus, and Herpes Infections**. Am Fam Physician; 67(4): 757 - 62.
- De Clercq E. 1997. **In Search of a Selective Antiviral Chemotherapy**. Clin Microbiol Rev; 10(4): 674 - 93.
- Flexner C. 2007. **AntiretrovÍricos y Tratamiento de la Infección por VIH**. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Buxton ILO, Blumenthal D, Eds. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, pp: 1273 - 313. 11^{ma} Edition. McGraw - Hill Interamericana. México.
- Hayden FG. 2007. **AntivÍricos (No retrovÍricos)**. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Buxton ILO, Blumenthal D, Eds. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, pp: 1243 - 71. 11^{ma} Edition. McGraw - Hill Interamericana. México.
- Lomaestro BM. 2001. **Promising New Antimicrobials and Antivirals**. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. [http://www.medscape.com/viewprogram/823_index]

- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Agentes Antivirales y Drogas para el Tratamiento del Sida**. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 71 - 96. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Norkin LC. 1995. **Virus Receptors: Implications for Pathogenesis and the Design of Antiviral Agents**. Clin Microbiol Rev; 8(2): 293 - 315.
- Tuset M, Martón - Conde MT, Miró JM, Del Caho E, Alberdi A, Codina C, Ribas J. 2003. **Características de los Fármacos Antivirales**. Enferm Infecc Microbiol Clin; 21(8): 433 - 58.
- Weston R, Portsmouth S, Benzoe A. 2006. **An Update on HAART: Part 1**. Pharm J; 276: 631 - 4.
- Weston R, Portsmouth S, Benzoe A. 2006. **An Update on HAART: Part 2**. Pharm J; 276: 693 - 6.

Para la mayoría de la gente, acaso resulte desconcertante el hecho de que los “medicamentos milagrosos” sean tan eficaces contras las enfermedades bacteriológicas y tan poco contra las producidas por virus.

Isaac Asimov (Nueva Guía de la Ciencia, 1985)

¡Cuántos [*Cazadores de Microbios*] murieron prematuramente en manos de los asesinos invisibles y sin que la Humanidad llegara a saber nada de de esos luchadores callados!

Paul de Kruif (“Cazadores de Microbios”)

Los milagros son instantáneos. No es posible llamarlos; suelen presentarse por sí mismos en el momento más insospechado y a las personas que menos los esperan

Katherine Anne Porter

En 1885, le llegó a Pasteur la oportunidad de intentar la curación de un ser humano... Joseph Meister, a quien mordiera gravemente un perro rabioso... Triunfó... (Meister se convirtió en el conserje del Instituto Pasteur, y en 1940 se suicidó, al ordenarles los militares nazis, en París, que abriera la tumba de Pasteur).

Isaac Asimov (Nueva Guía de la Ciencia, 1985)

Prionostáticos

Carmine Pascuzzo - Lima

La mayor parte de las proteínas mantienen cierto tipo de estructura tridimensional tanto *in vitro* como *in vivo*, siendo esta estructura esencial para su función; esto no significa que esta estructura se mantenga de una manera invariable, antes bien, la misma se mantiene en un equilibrio dinámico entre lo que podría llamarse su estado “plegado” y su estado “no - plegado”, pasando por diversos estados intermedios que son denominados *confórmeros*. Aún los cambios más pequeños en esta estructura pueden llevar a la completa pérdida de la funcionalidad proteica y cuando las alteraciones son de mayor cuantía puede haber incluso variaciones importantes en la capacidad antigénica.

En los mamíferos se presenta una proteína conocida como PrPc (*Prion Protein - Cellular*), que tiene una secuencia de 253 aminoácidos y un peso molecular de 27 - 30 kDa, manteniendo normalmente una alta proporción de hélices alfa en su estructura (de 30 a 40 %) y una baja proporción de láminas beta (no mayor de 10 %). Cuando esta proteína cambia su conformación desplazándola al predominio de plegamientos en láminas beta, la misma se hace perjudicial para el organismo. Este cambio puede ser inducido por la proteína PrPSc (*Prion Protein - Scrapie*), que en sí misma presenta una estructura rica en láminas beta (hasta 50 % de la conformación) y puede actuar como un molde para cambiar la conformación de la PrPc, generando confórmeros notablemente más resistentes a las proteasas que la proteína nativa. Así pues, el contacto con esta proteína genera cambios patológicos, por lo que se considera al agente como una proteína infecciosa, mal plegada (de allí el término príon → *Proteinaceous Infectious Only*, implicando además la ausencia del requerimiento de ácidos nucleicos para la infectividad). En síntesis, la patogénesis implica tres pasos básicos: Infección y replicación periférica, migración hacia el Sistema Nervioso Central (neuroinvasión) y neurodegeneración. Se ha comprobado que las enfermedades crónicas pueden ser causadas por proteínas fragmentarias, que se denominan mini - priones.

Las enfermedades priónicas humanas tienen una baja incidencia (alrededor de 1 - 2 casos por cada millón de habitantes, excepto en los casos familiares) y son en su mayoría derivadas de entidades

animales, como la encefalopatía espongiiforme bovina; aunque en general se considera que hay una barrera inter - especies para la transmisión, la misma parece ser baja con ciertas formas descubiertas recientemente.

Estas enfermedades se presentan en el humano básicamente como encefalopatías espongiiformes transmisibles y pueden ser de varios tipos, agrupándose según su forma de aparición:

1. Esporádica/desconocida: Variante *s* (“*sporadic*”) de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob, insomnio familiar letal. Es la forma más común (más de 80 de los casos), aunque, como se ha indicado antes, todas estas enfermedades son relativamente raras.
2. Familiar/genética: Variante *f* de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (ECJf), insomnio familiar letal, enfermedad de Gerstmann - Sträussler - Scheinker. La tendencia a las formas familiares se hereda aparentemente como un rasgo autonómico dominante y existe la posibilidad de que cierto número de casos representen una proteinopatía antes que una enfermedad priónica propiamente dicha.
3. De causa externa: Variantes *i* (iatrogénica o accidental) y *v* (variante británica) de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (iatrogénica o accidental), Kuru (Nueva Guinea - Papúa, a mediados del siglo XX; era transmitida por rituales canibalísticos y no ha reaparecido desde que el canibalismo fue abandonado). Las formas iatrogénicas pueden adquirirse de diversas formas: Uso de hormona de crecimiento o gonadotropinas de origen cadavérico, trasplantes de córnea, electrodos de implantación directa, o implante de duramadre, etc. La forma iatrogénica de la enfermedad se ha asociado a varios cientos de casos en las últimas décadas.

En cualquiera de estos tipos, las manifestaciones habituales son el déficit cognitivo (demencia) y diversos trastornos motores (ataxia, mioclonías, rigidez, paraparesia espática); una vez que aparece el cuadro clínico, la enfermedad suele ser rápidamente progresiva, con un desenlace invariablemente fatal. Hasta cierto punto, puede considerarse que el diagnóstico de las enfermedades priónicas es de exclusión, pero las mismas deben ser tomadas en consideración en cualquier caso de demencia rápidamente progresiva.

Los marcadores patológicos de estas enfermedades son las lesiones vacuolizantes o espongiiformes típicas, con depósito de material amiloide. Las manifestaciones citadas y la epidemiología condicionan la sospecha clínica, pasándose al diagnóstico de probabilidad gracias al trazado típico del electroencefalograma (complejos sincrónicos y simétricos de ondas agudas periódicas ampliamente distribuidas en ambos hemisferios cerebrales), la detección de la proteína 14 - 3 - 3 en el líquido

cefalorraquídeo (esta proteína no está relacionada directamente con la enfermedad, pero sus niveles aumentan como consecuencia del daño neuronal) y ciertas variaciones en la imagenología cerebral (la resonancia magnética puede mostrar cambios de “señal alta” en el putamen y el núcleo caudado). Solo la confirmación histológica permite el diagnóstico definitivo.

Farmacoterapia de las Enfermedades Priónicas

Dado que los priones son entidades situadas prácticamente más allá de los límites de lo que se considera como “*vida*”, resulta muy difícil el tratamiento de las enfermedades relacionadas con los mismos y por eso hasta la fecha no hay ningún tratamiento comprobado para tales entidades. No obstante, la posibilidad de que ciertos agentes tengan efecto “*prionostático*” ha sido sugerida por evidencia anecdótica y por cierto número de ensayos clínicos. Los enfoques terapéuticos que se estudian en la actualidad se enmarcan en tres categorías distintas:

- a) Profilaxis Pre - Exposición: Se ha propuesto tanto la inmunoprofilaxis pasiva (transferencia de anticuerpos anti - PrP, como el FAB D18) como la activa (administración de antígenos como vacunas); aunque esta última es potencialmente la más efectiva, es sumamente difícil inducir una respuesta humoral, toda vez que el sistema inmune de los mamíferos es altamente tolerante a la PrP de la misma especie. El uso de los anticuerpos anti - PrP parece más prometedor, puesto que hay evidencias de que la PrPc no es esencial para una vida saludable, por lo que su “eliminación inmunológica” no sería deletérea para el paciente (o, al menos, sería menos grave que los daños causados por la enfermedad propiamente dicha).
- b) Profilaxis Post - Exposición: Dirigida a detener el transporte de priones al Sistema Nervioso Central luego de la captación periférica de los mismos. Entre los factores de los que depende este transporte se encuentran la indemnidad del sistema linfóide y la expresión de PrPc en nervios periféricos, y se ha logrado interferir con estos dos aspectos desde el punto de vista experimental (bloqueo del receptor de linfotóxina en el sistema linfó - reticular, por ejemplo). El enfoque de la profilaxis post - exposición debería verse favorecido por el hecho de que lapso que transcurre entre la adquisición de la proteína priónica y la aparición de la enfermedad (*latencia*) puede llegar a ser muy largo (de 5 a 60 - 80 años, según la forma de la enfermedad); sin embargo, el problema principal reside justamente en que la detección del momento de adquisición puede resultar muy difícil e incluso imposible, con la posible excepción de ciertas formas genéticas. La administración de anticuerpos, como los mencionados en el párrafo anterior, podría retrasar la progresión de la enfermedad ya

instituida; además, se han realizado pruebas con transgenes que revierten la enfermedad en ratones por medio de la eliminación de los genes de la PrPc.

- c) Enfoque Paliativo: Se busca prolongar la sobrevida y/o retrasar desarrollo de manifestaciones cognoscitivas. Básicamente, se busca el uso de agentes que de alguna manera puedan prevenir el plegamiento anómalo de la PrPC, pero algunas de las estrategias paliativas que resulten útiles en otros trastornos degenerativos como la enfermedad de Parkinson podrían ser también de utilidad en el tratamiento de las enfermedades priónicas. En este mismo sentido, actualmente se están sustancias bloqueadoras de láminas β , que serían capaces de inhibir la replicación de la PrPSc e incluso de revertir los cambios estructurales ocurridos durante la transformación postranslacional de la PrPSc. El mayor obstáculo a este tipo de medidas es el rápido deterioro del cuadro neurológico, toda vez que el mismo avanza de manera exponencial.
- d) Enfoque Curativo: Igual que ocurre en otras enfermedades neurodegenerativas, en las enfermedades priónicas hay daño sustancial en el Sistema Nervioso Central, por lo que la única forma curativa real en un paciente con demencia de este origen sería el reemplazo del tejido dañado por medio de regeneración o transplantes; cualquiera de estos dos enfoques podría constituirse en una posibilidad real con el uso de células madre. Al igual que ocurre para las posibles medidas paliativas, las intervenciones curativas se dificultarían por el rápido progreso de la degeneración neuronal. Para el tratamiento propiamente dicho de la enfermedad (y no solamente la curación de las lesiones neurológicas), se ha ensayado la inhibición basada en anticuerpos de la propagación de priones. Un blanco terapéutico atractivo sería la “Proteína X”, que se cree que es una chaperonina esencial para la patogenia de las enfermedades priónicas.

Entre los grupos farmacológicos que se han probado para el tratamiento de las enfermedades priónicas están los siguientes: Antivirales, antimicóticos, antibacterianos, hormonas, inmunosupresores, poliaminas y ciertos polianiones. Entre los agentes específicos que han sido probados para la farmacoterapia de las enfermedades priónicas se encuentran péptidos como el disruptor de hojas beta, la quinacrina, la clorpromazina, la flupirtina, los antibióticos poliénicos como la anfotericina B, la suramina, el Rojo Congo, las antraciclinas, los anticuerpos D13 y D18, tetrapirroles como el tetrasulfonato de ptalocianina y la porfirina, polianiones como el pentosan - polisulfato, el heparán - sulfato y el dextrán - sulfato, poliaminas como los conjugados poliscáridos - oligoaminas, compuestos tetracíclicos como la tetraciclina y la doxiciclina.

Varios de estos agentes (sobre todo los altamente cargados, como las poliaminas y los polianiones) deben ser administrados por vía intracisternal, ya que los mismos no pueden atravesar la barrera hematoencefálica y tienen una muy baja biodisponibilidad oral.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguzzi A, Heppner FL. 2000. **Pathogenesis of Prion Diseases: A Progress Report.** Cell Death Differ; 7 (10): 889 - 902.
- Aguzzi A. 2000. **Prion diseases, blood and the immune system: Concerns and reality.** Haematologica; 85 (1): 3 - 10.
- Bennion BJ, Daggett V. 2002. **Protein Conformation and Diagnostic Tests: The Prion Protein.** Clin Chem; 48: 2105 - 14.
- Buttler R. 2006. **Prion Diseases in Humans: An Update.** Br J Psych; 189: 295 - 6.
- Collinge J. 2005. **Molecular Neurology of Prion Disease.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Jul; 76(7): 906 - 19.
- Glatzel M, Stoeck K, Seeger H, Lührs T, Aguzzi A. 2005. **Human Prion Diseases: Molecular and Clinical Aspects.** Arch Neurol; 62: 545 - 52.
- Guerrero Espejo A. 2002. **Las Vacas Locas y las Enfermedades Priónicas Humanas.** Enferm Infecc Microbiol Clin; 20(4): 141 - 3.
- Hernández A, Cespedes G, Gonzalez JE. 2002. **Enfermedades priónicas en humanos.** Gac Méd Caracas; 110(1): 9 - 18.
- Knight RSG, Will RG. 2004. **Prion Diseases.** J Neurol Neurosurg Psychiatry; 75: i36.
- Martins VR, Mercadante AF, Cabral ALB, Freitas ARO, Castro RMRPS. 2001. **Insights into the physiological function of cellular prion protein.** Braz J Med Biol Res; 34(5): 585 - 95.
- Menéndez - González M, García - Fernández C, Suárez - San Martín E, Antón - González C, Blázquez - Menes B. 2004. **Cronopatología de las encefalopatías priónicas.** Rev Neurol; 39 (10): 962 - 5.
- Prusiner SB. 1998. **Prions.** Proc Natl Acad Sci USA; 95(23): 13363 - 383.
- Rey - Gayo A, Calbo Torrecilla F. 2002. **Estructura de Proteínas: Plegamiento y Priones.** Enferm Infecc Microbiol Clin; 20 (4): 161 - 7.
- Telling GC. 2004. **The mechanism of prion strain propagation.** Genome Biol.; 5 (5): 222.
- Trevitt CR, Collinge J. 2006. **A systematic review of prion therapeutics in experimental models.** Brain; 129(Pt 9): 2241 - 65.
- Weissmann C, Aguzzi A. 2005. **Approaches to Therapy of Prion Diseases.** Annu Rev Med; 56: 321 - 44
- Wickner RB, Edskes HK, Roberts BT, Baxa U, Pierce MM, Ross ED, Brachmann A. 2004. **Prions: proteins as genes and infectious entities.** Genes Dev; 18 (5): 470 - 85.

Yo solamente como pescado; no pollo ni pavo, solo pescado. Yo obtengo todas mis proteínas del pescado y de la clara de huevo.

Jack LaLanne

La ingeniería proteica es una tecnología de máquinas moleculares... que son parte de replicadores

K. Eric Drexler

Antiparasitarios I: Introducción. Antihelmínticos

Carmine Pascuzzo - Lima

Una de las más importantes causas mundiales de morbilidad está representada por las infecciones por parásitos (protozoarios y helmintos). Estas enfermedades muchas veces son consideradas triviales pero un vistazo a su estadística global exterioriza su verdadera relevancia, habida cuenta que son patologías que afectan a alrededor de la mitad de la población mundial (más de tres mil millones de personas), muy especialmente en cuanto a helmintiasis se refiere, de las cuales se ha llegado a reportar una prevalencia tal que alcanza al menos la cuarta parte de la población mundial.

Así, estas enfermedades constituyen verdaderos problemas de Salud Pública, especialmente en los países en desarrollo, en los que, debido a diversos factores sanitarios, económicos y culturales, suele ser frecuente el desarrollo de patrones de tipo endémico, que se asocian no sólo a morbilidad importante, como ya se mencionó anteriormente, sino también a un considerable costo económico.

Bases del manejo de las Parasitosis

El manejo racional de las parasitosis comienza por un diagnóstico correcto del agente causal, que abre el camino para la farmacoterapia específica. No obstante, este enfoque lógico puede modificarse según las circunstancias epidemiológicas que concurrentes, haciendo que esta parte del manejo pueda “soslayarse”. En particular, cuando la prevalencia es alta (como es el caso de Venezuela y otros países en vías de desarrollo) el realizar un despistaje en una población determinada puede llegar a aumentar de 2 a 6 veces los costos, convirtiéndolos en prohibitivos para aquellas zonas en las que estas enfermedades sean endémicas. Por esto, puede resultar mucho más práctico el uso de esquemas de **tratamiento masivo** (“campañas de desparasitación”) de la población general o, al menos de esquemas de **tratamiento dirigido** a poblaciones que, por antecedentes previos, se supongan en mayor riesgo.

A este respecto, la Organización Mundial de la Salud ha establecido como meta lograr que la quimioprevención con fármacos antiparasitarios logre una cobertura superior a 75% en niños con edad escolar en riesgo de sufrir parasitosis intestinal.

El segundo punto a considerar en el manejo de las parasitosis es el de la terapia farmacológica adecuada, misma que se orienta a la erradicación o reducción del número de parásitos. Dado el gran número de agentes disponibles actualmente, se tratará en este capítulo sólo de los más importantes.

Por último, deben considerarse dos aspectos que juntos constituyen las profilaxis en cuanto a parasitosis se refiere y sin los cuales el tratamiento farmacológico suele ser fallido a largo plazo. El primero se refiere al estudio de la epidemiología de la parasitosis, en otras palabras, a la determinación y atenuación de las circunstancias ambientales que la favorecieron; el segundo implica la necesaria educación que debe aportársele al paciente, especialmente en el sentido de las correctas medidas de higiene que debe siempre tomar en cuenta para evitar la reinfección.

Farmacoterapia

De una manera análoga a la quimioterapia antibacteriana, la misma se dirige, en lo posible, a la afectación del agente causal, sin causar daño al huésped; de esta manera, se pueden contemplar los siguientes blancos para la terapia farmacológica:

- a. Funciones propias del parásito, que no se presentan en el huésped.
- b. Funciones comunes al parásito y al huésped, pero que son indispensables sólo para la supervivencia del primero
- c. Funciones comunes al parásito y al huésped, necesarias a ambos, pero diferenciables

A continuación, se pueden observar algunos ejemplos de cada uno de los casos planteados.

BLANCO	PARÁSITO	FÁRMACO
FUNCIONES PROPIAS DEL PARÁSITO		
Enzimas para la síntesis de esteroides	Tripanosomas	Azoles
Oxidorreductasa Piruvato - Ferredoxina	Protozoarios anaeróbicos	Nitroimidazoles
FUNCIONES INDISPENSABLES AL PARÁSITO		
Ornitina descarboxilasa	Protozoarios	α - difluorometilornitina
FUNCIONES COMUNES, DIFERENCIABLES FARMACOLÓGICAMENTE		
Microtúbulos	Helminetos	Benzimidazoles
Transmisión Sináptica	Helminetos	Piperazina

ANTIHELMÍNTICOS

Los helmintos comprenden un complejo grupo de metazoarios que se dividen en dos familias: la de los nematelmintos o “gusanos cilíndricos” y la de los platelmintos o “gusanos planos”, existiendo según la OMS unos dos mil millones de personas infectadas por uno o más helmintos. Hay diversas especies que tienen importancia médica:

a) FAMILIA DE LOS NEMATELMINTOS

- ◆ Clase de los Nemátodos. Géneros:

- *Trichuris*
- *Ascaris*
- *Necator*
- *Ancylostoma*
- *Strongyloides*

b) FAMILIA DE LOS PLATELMINTOS

- ◆ Clase de los Tremátodos. Géneros:

- *Schistosoma*
- *Fasciola*

- ◆ Clase de los Céstodos. Géneros:

- *Taenia*
- *Hymenolepis*

A continuación, se estudiarán los grupos más importantes de fármacos usados en el tratamiento de las helmintiasis, mientras que en la tabla I se resumen algunos de los esquemas de tratamiento más usados en helmintiasis específicas.

Benzimidazoles

Comprenden un grupo de fármacos químicamente relacionados, que comparten los siguientes mecanismos de acción:

- ◆ Inhibición de la polimerización microtubular del parásito (llevan a disrupción del citoesqueleto por unión a la β - tubulina)

- ♦ Disminución de la captación de glucosa (larvas/adultos)
- ♦ Otros: inhibición de la fumarato reductasa, desacoplamiento de la fosforilación oxidativa

Entre sus representantes principales se encuentran el albendazol, el mebendazol y el tiabendazol, los cuales vienen en preparados para administración oral, lo que es frecuente para este tipo de fármacos.

Farmacocinética: En general, la absorción es rápida, aunque de grado variable, estando su biodisponibilidad limitada por el efecto de primer paso por el hígado. En general, se producen metabolitos inactivos, con la notable excepción del albendazol, cuya forma de sulfóxido es un potente antihelmíntico. Los metabolitos se excretan por vía renal.

Toxicidad: causan pocos efectos al humano. Entre otros, se encuentra la posibilidad de inducción de trastornos gastrointestinales como el más frecuente, aparte de otros más raros como fiebre, rash y eritema. Estudios en animales indican posible hepatotoxicidad, además de teratogénesis, por lo que su uso, al igual que es el caso de otros agentes debe evitarse en lo posible en embarazadas y lactantes.

Espectro: Amplio, útil contra *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Trichuris*, *Strongyloides*. Neurocisticercosis.

Piperazina

Es una amina cíclica secundaria, cuyos mecanismos propuestos de acción incluyen los siguientes:

- ♦ Bloqueo de la respuesta muscular parasitaria ante la acetilcolina (antagonista nicotínico). Esto conlleva una hiperpolarización de la célula muscular, la cual entonces aumenta su umbral de respuesta, causando una parálisis flácida del parásito, el cual, entre otros efectos, pierde sus medios de sujeción y puede entonces ser eliminado. Esta acción podría también estar mediada por una débil acción GABA mimética (agonista parcial).
- ♦ Disminución de la captación de glucosa (larvas/adultos)

Todos los preparados son orales (jarabes, tabletas)

Farmacocinética: En general, la absorción es rápida. Se excreta inalterada en gran parte por la orina.

Toxicidad: Las reacciones adversas más frecuentes son los trastornos gastrointestinales. En algunos casos, especialmente si se utilizan dosis muy elevadas, puede llegar a presentarse un cuadro neurotóxico, que incluye somnolencia, mareo, corea, ataxia, convulsiones, etc.; por ello, se contraindica en casos de epilepsia o en pacientes que usen fenotiazinas. Dado que puede generar, aunque en un grado bajo, metabolitos con cierto potencial carcinogénico (nitrosaminas), no se recomienda su uso en el embarazo.

Espectro: Principalmente contra *Ascaris*.

Pamoato de Oxantel/Pirantel

Sustancias químicamente relacionadas, cuyo mecanismo de acción es el siguiente:

- ♦ Son bloqueantes despolarizantes de la respuesta muscular del parásito, el cual conlleva a una despolarización persistente, que se manifiesta como parálisis espástica del parásito, el cual es entonces eliminado (esto ocurre por medio de una acción agonista en receptores nicotínicos). Por la contraposición de sus mecanismos de acción, se produce una interacción de antagonismo entre estos agentes y la piperazina.

Preparados orales (jarabes, tabletas)

Farmacocinética: En general, la absorción es errática. Se excretan por la orina tanto de manera inalterada como en forma de metabolitos.

Toxicidad: Los más frecuentes son los trastornos gastrointestinales. Produce otros efectos de menor cuantía como cefalea, fiebre, mareos. No se ha determinado su seguridad para en la embarazada o el lactante.

Espectro: Se manifiesta principalmente contra especies de *Ascaris* y *Trichuris*. También tienen acción contra las uncinarias (*Ancylostoma*, *Necator*). La combinación se utiliza porque el pirantel, a diferencia del oxantel, es ineficaz contra *Trichuris trichiura*.

Praziquantel

Es una pirazinoisoquinolina, cuyo mecanismo de acción es el que sigue:

- ♦ Aumento de la permeabilidad de la membrana celular al ión calcio, lo que lleva a una contracción muscular muy marcada, que se manifiesta de manera semejante a la explicada para el pamoato de oxantel/pirantel (Parálisis muscular espástica)
- ♦ Vacuolización y desintegración del tegumento (envoltura parasitaria), lo que deja inerte al parásito

Preparados orales

Farmacocinética: En general, la absorción es muy rápida, aunque sufre el efecto de primera pasada por el hígado (→ metabolitos inactivos). Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas. Su excreción es primordialmente renal, aunque una fracción importante (15 - 35%) puede excretarse por vía biliar.

Toxicidad: Trastornos gastrointestinales, así como otros efectos menores (cefalea, fiebre, lasitud, rash, prurito, mareos). No hay evidencias de su seguridad para el uso en la embarazada o el lactante.

Espectro: Contra especies de platelmintos (tenias, esquistosomas)

Ivermectina

Se trata de un derivado semi - sintético de la avermectina, que es un producto lactónico macrocíclico derivado de *Streptomyces avermitilis*. Existen múltiples análogos, como moxidectina, doramectina, selamectina, abamectina y eprinomectina. Su mecanismo de acción es el siguiente:

- ♦ Genera una potente y persistente parálisis de los músculos faríngeos y corporales de los nemátodos, una acción que vendría mediada por su unión a los canales de cloruro ligados a glutamato (GluCl).

Preparados orales

Farmacocinética: En general, la absorción es errática por el tracto gastrointestinal. No pasa la barrera hematoencefálica.

Toxicidad: Entre otras manifestaciones, se encuentran: Fiebre, prurito, rash, hipersensibilidad, artralgias, cefalea, linfadenopatías, vértigo.

Espectro: Se manifiesta principalmente contra la oncocercosis, pero también tiene acción en casos de ascariasis, trichiuriasis, oxiuriasis y otras parasitosis.

Levamisol

Su mecanismo de acción es el siguiente:

- ♦ Acción agonista nicotínica, por lo que puede ocasionar parálisis espástica en los parásitos.
- ♦ Inhibición de la enzima fumarato - reductasa.

Preparados orales

Farmacocinética: En general, la absorción suele ser muy errática por el tracto gastrointestinal.

Toxicidad: Entre otras manifestaciones, se encuentran los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal), fatiga, cefalea, confusión, agranulocitosis, rash, fiebre.

Espectro: Se manifiesta principalmente contra la ascariasis y la anquilostomiasis.

Nitazoxanida

El mecanismo de acción de la nitazoxanida sobre los helmintos involucra la inhibición de la polimerización de la tubulina cito - plasmática lo cual produce bloqueo en la absorción de glucosa y una alteración degenerativa en el retículo endoplásmico y en las mitocondrias. Para ciertos protozoarios (*Trichomonas vaginalis*, *Cryptosporidium parvum*, *Giardia lamblia*), ocurriría bloqueo de varias enzimas de la cadena respiratoria afectando así la producción de energía celular.

Preparados orales, en forma de tabletas y suspensión.

Farmacocinética: La nitazoxanida es un profármaco, que se hidroliza rápidamente a su metabolito activo, la tizoxanida, 99% del cual se une a proteínas del plasma sanguíneo. Las concentraciones pico se observan 1 - 4 horas después de su administración. Se excreta en la orina, bilis y las heces.

Toxicidad: Se ha observado que la nitazoxanida tiene más efectos secundarios en algunos tratamientos que otros fármacos como el albendazol. Los efectos secundarios más observados son básicamente gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal, vómitos, diarrea, xerostomía. Se han reportado dolores de cabeza con el uso de este medicamento. Aparentemente, puede mostrar interacción con la warfarina.

Espectro: Se manifiesta principalmente contra las siguientes especies: *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma spp.*, *Trichuris trichiura*, *Taenia spp.* e *Hymenolepis nana*.

Tabla 1: Posibles esquemas de tratamiento de helmintiasis frecuentes

Parasitosis	Posibles Esquemas
Ascariasis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mebendazol: 100 mg BID por 3 días o 500 mg una sola vez ▪ Albendazol: 400 mg una sola vez ▪ Pamoato de Pirantel: Dosis única de 750 mg o 10 mg/Kg (máximo → 1 g) ▪ Piperazina: 75 mg/Kg (máximo: 3,5 g) VO OD por 2 días (ó 50 mg/Kg, por 5 días)
Tricuriasis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mebendazol: 100 mg BID por 3 días o 500 mg una sola vez ▪ Albendazol: 400 mg una sola vez ▪ Pamoato de Oxantel: Dosis única de 10 mg/Kg (máximo → 1 g) ▪ Flubendazol: 100 mg BID por 3 días
Oxiuriasis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pamoato de Pirantel: Dosis única de 10 mg/Kg (máximo → 1 g) ▪ Mebendazol: 100 mg BID por 3 días o 500 mg una sola vez ▪ Albendazol: 400 mg una sola vez ▪ Piperazina: 50 mg/Kg, en dos tomas, por 5 - 7 días

Anquilostomiasis ■ Pamoato de Pirantel: 10 - 20 mg/Kg (máximo → 1 g) por 3 días

- Albendazol: 400 mg/día por 3 días
- Mebendazol: 100 mg BID por 3 días
- Flubendazol: 300 mg/día por 2 días

Teniasis

- Praziquantel: 10 mg/Kg en dosis única
 - Mebendazol: 200 mg BID VO por 4 días
-

BIBLIOGRAFÍA

- Ananthakrishnan S, Nalini P, Pani SP. 1997. **Intestinal geohelminthiasis in the developing world.** Natl Med J India; 10 (2): 67 - 71.
- Aparicio P, Rodríguez E, Gárate T, Molina R, Soto A, Alvara J. 2003. **Terapéutica antiparasitaria.** Enferm Infecc Microbiol Clin; 21(10): 579 - 94
- Belkind - Valdovinos U, Belkind - Gerson J, Sánchez - Francia D, Espinoza - Ruiz MM, Lazcano - Ponce E. **Evaluación de la nitazoxanida en dosis única y por tres días en parasitosis intestinal.** Salud Pública Mex 2004; 46: 333 - 340.
- Beltramino D, Lurá MC, Carrera E. 2003. **El tratamiento antihelmíntico selectivo frente al tratamiento masivo. Experiencia en dos comunidades hiperendémicas.** Rev Panam Salud Pública; 13(1): 10 - 8.
- Biagi - Filizola F, Tay - Zavala J, Álvarez - Chacón R, Gutiérrez - Quiroz M. 2005. **Parasitología.** Programa de Actualización Continua para Médicos Generales. Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina, UNAM.
- Bundy D. 1990. **Control of intestinal nematode infections by chemotherapy: Mass treatment versus diagnostic screening.** Trans R Soc Trop Med Hyg Sep; 84(5): 622 - 5
- Figueroa I, Noto L, Almas L, Crespo D, Apóstol J, Pascuzzo C. 2005. **Factores que Determinan la Frecuencia de Parasitosis Intestinal en la Población Escolar del Municipio Peña, Yaritagua, Estado Yaracuy.** Médico de Familia 2005; 13(1) (*en prensa*).
- Holden - Dye L, Walker RJ. 2007. **Anthelmintic drugs.** WormBook: 1 - 13.
- Holland CV, O'Shea E, Asaolu SO, Turley O, Crompton DW. 1996. **A cost - effectiveness analysis of anthelmintic intervention for community control of soil - transmitted helminth infection: levamisole and A. lumbricoides.** J Parasitol Aug; 82(4): 527 - 30.
- Huttly S. 1990. **The impact of inadequate sanitary conditions on health in developing countries.** World Health Stat Q 43(3): 118 - 26
- Meléndez E, Sánchez J. 1998. **Parasitología Médica Básica. Helmintiasis.** 1º Edición. Ediciones Fundaeduco. Barquisimeto.
- Olson J. 1998. **Clinical Pharmacology made ridiculously simple.** 9º reimpresión. medMaster. Miami, USA.
- Quinnell RJ, Medley GF, Keymer AE. 1990. **The regulation of gastrointestinal helminth populations.** Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci Nov 29; 330(1257): 191 - 201
- Rodríguez García R, Aguilar Ye A, Puig Sosa P, Rodríguez Guzmán LM, Esteban Vaz JE. 2004. **Nitazoxanida: Reacciones adversas.** Salud pública Méx; 46(6): 496 - 7.
-

- Rodríguez García R, Rodríguez Guzmán LM, Aarón Humberto CCA. 1999. **Eficacia y seguridad de mebendazol contra nitazoxanida en el tratamiento de Giardia lamblia en niños.** Rev Gastroenterol Mex; 64(3): 122 - 126
- Vande Wa EA, Tracy JW. 1993. **Agentes antiparasitarios.** En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 862 - 84.
- Velasco A. 2003. **Fármacos Antiprotozoarios. Antihelmínticos y ectoparasiticidas.** En: Velasco A, San Román L, Serrano JS, Martínez R, Cadavid MI, ed. Farmacología Fundamental. McGraw - Hill Interamericana. Madrid, España. pp: 855 - 75.
- Wang CC. 2001. **Basic Principles of Antiparasitic Chemotherapy.** In: Katzung B; Basic & Clinic Pharmacology, p. 869 - 881. 8th edition. Appleton & Lange. USA.
- World Health Organization. 1987. **Prevention and control of intestinal parasitic infections.** Report of a WHO Expert Committee. Ginebra: WHO; (WHO Technical Report Series N° 749. 6).

- *¡Buenos días! - dijo el zorro*
- *¡Buenos días! - dijo el principito...*
- *... si tú me domesticas, entonces tendremos necesidad el uno del otro. Tú serás para mí único en el mundo, yo seré para ti único en el mundo... Si tú me domesticas, mi vida estará llena de sol... ¡Tú tienes los cabellos dorados y será maravilloso cuando me domesticques! El trigo, que es dorado también, será un recuerdo de ti. Y amaré el ruido del viento en el trigo... por favor, domesticame...*
- De esta manera, el principito domesticó al zorro. Y cuando se fue acercando el día de la partida:*
- *¡Ah! - dijo el zorro - , lloraré*
- *¡Y vas a llorar! - dijo el principito... No ganas nada*
- *Gano - dijo el zorro - , he ganado a causa del color del trigo... adiós - dijo el zorro - He aquí mi secreto, que no puede ser más simple: Sólo con el corazón se puede ver bien; lo esencial es invisible a los ojos... Eres responsable para siempre de lo que has domesticado.*

Antoine de Saint'Exupery (El principito)

Antiparasitarios II: Antiamibianos

Carminé Pascuzzo - Lima

La amibiasis es una enfermedad distribuida mundialmente, y es una de las causas más frecuentes de diarrea no viral. Hay diversas especies de amibas, de las cuales la más importante desde el punto de vista médico es la *Entamoeba histolytica*, responsable de hasta 100.000 muertes anuales, mortalidad que solo es superada en números absolutos por otras tres parasitosis: La malaria, la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis. Hoy en día, se acepta que lo que antes se consideraba una sola especie, incluye dos tipos con virulencia diferente; la “segunda” especie (no patógena) es la E. dispar. Según la OMS, el término *amibiasis* se debe limitar específicamente a la infección por E. histolytica.

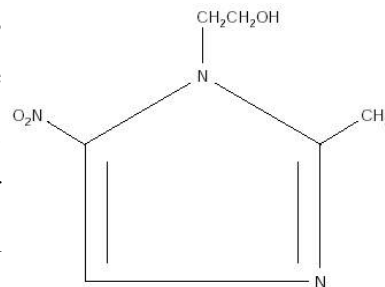
La E. histolytica posee dos formas evolutivas principales (con grados intermedios), que son el trofozoito (vegetativa) y la quística (de resistencia). Su ciclo vital se puede resumir así: Los quistes son ingeridos por el hombre, convirtiéndose en trofozoitos en el colon; si el medio se hace hostil, los trofozoitos se transforman en quistes y se eliminan, constituyendo la forma infectante.

Los trofozoitos pueden actuar tanto en la luz del colon (formas *luminales*) como en la mucosa y otros tejidos (formas *tisulares*), en especial el hígado (→ afectación hasta en 10 % de casos sintomáticos); la clínica varía según la localización del parásito, aunque puede haber casos asintomáticos (que podrían ser realmente casos de colonización por E. dispar).

A continuación se describen los grupos más importantes de fármacos usados para tratar la amibiasis.

NITROIMIDAZOLES

Comprenden un amplio grupo de fármacos, que incluye a los siguientes representantes aprobados para su uso en humanos: Metronidazol (agente prototipo, ver figura), Benznidazol, Carnidazol, Nimorazol, Ornidazol, Secnidazol y Tinidazol. Algunos agentes particulares, como por ejemplo el Dimetridazol, el Ipronidazol y el Ronidazol, se encuentran disponibles solamente para su uso en Medicina Veterinaria.



El mecanismo de acción implicado en el efecto antiamibiano es el de la alteración de las macromoléculas del parásito, sobre todo en relación con su material genético, pues la acción antiprotozoaria (y antibacteriana) ocurre por desestructuración del ADN, ya que la forma *reducida* de estos agentes produce la pérdida de la estructura helicoidal de la cadena nucleotídica; esto lleva no solo a la rotura de la cadena, sino también a la inhibición de la síntesis ulterior de ácidos nucleicos y a la muerte celular. Los nitroimidazoles entran a la célula microbiana por mecanismos de difusión pasiva y su reducción (esencial para su acción) depende de la presencia de proteínas del metabolismo anaerobio (proteínas de transporte electrónico con bajo potencial redox), que son exclusivas de algunos parásitos y de ciertas bacterias anaerobias (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium* spp.) y microaerófilas (*Gardnerella vaginalis* y *Helicobacter pylori* - uso en el tratamiento de la enfermedad ácido - péptica -). Otros protozoarios sensibles a los nitroimidazoles son la *Giardia lamblia* y el *Balantidium coli*.

Dado el mecanismo de acción mencionado, no sorprende que su acción sea sólo sobre las formas vegetativas (trofozoitos), ya que son las que pueden reproducirse y desarrollarse. Ya que se considera que puede actuar sobre los trofozoitos amibianos independientemente de su localización, se entiende que estos agentes son tanto **Antiamibianos lumbinales** (trofozoitos del colon) como **Antiamibianos tisulares** (trofozoitos en la mucosa del colon o en otros tejidos), considerándoseles entonces de acción **Mixta**. Sin embargo, dada su muy rápida absorción, su interacción con formas intestinales puede ser incompleta, por lo que son más efectivos contra las formas tisulares que contra las lumbinales.

Farmacocinética: Ya se ha dicho que la absorción es muy rápida, por lo que el contacto con los trofozoitos del colon es limitado; por otro lado, la biodisponibilidad de estos agentes suele ser alta y su distribución muy amplia, por lo que pueden llegar en concentraciones importantes a prácticamente todos los tejidos, favoreciéndose el efecto extraintestinal. La excreción es fundamentalmente renal.

Toxicidad: En general, los nitroimidazoles pueden causar diversos trastornos gastrointestinales, desde simple irritación (→ por eso se deben consumir con los alimentos) hasta náuseas, vómitos, “boca seca” y/o sabor metálico. Puede oscurecer la orina. Se ha descrito la producción de un síndrome tipo disulfiram, por lo que no debe consumirse alcohol durante la terapia con estos agentes. Se supone que estos agentes o sus metabolitos pueden tener efectos potenciales de mutagénesis y/o carcinogénesis, por lo que no se deben administrar en el embarazo; ha de tenerse mucha precaución en su indicación cuando concurren discrasias sanguíneas o disfunción hepática. Estos agentes deben evitarse en embarazadas (atravesan la barrera placentaria) y en madres que en período de lactancia (alcanzan concentraciones significativas en la leche materna).

El metronidazol tiene la capacidad de inhibir el metabolismo, aumentando los niveles plasmáticos de fármacos como la fenitoína, los anticoagulantes orales y la carbamazepina.

EMETINA/DEHIDROEMETINA

Son **amebicidas tisulares** (→ acción antitrofozoítica), con dos mecanismos de acción principales:

- ♦ Bloqueo de la síntesis de proteínas
- ♦ Inhibición de la síntesis de ADN

Farmacocinética: la absorción oral es muy errática, por lo que estas drogas deben ser administradas por medio de la vía parenteral, implicando que su uso clínico se produce generalmente cuando el paciente está hospitalizado. Se acumulan en diversos tejidos, como el hígado, el bazo los riñones y los pulmones, lo que favorece la acción tisular mencionada.

Toxicidad: estos fármacos causan efectos muy importantes en los seres humanos, los cuales están supeditados al período de tiempo por el cual se administre continuamente la terapia; por ello, independientemente de la respuesta, la administración no debe superar nunca los 10 días. Entre otros efectos adversos, se encuentran el dolor y debilidad muscular, las parestesias, la formación de abscesos estériles y la inducción central de náuseas y vómitos. No obstante, la toxicidad principal proviene del efecto sobre el corazón, pudiendo inducirse arritmias, dolor precordial, o insuficiencia cardíaca congestiva. Por lo explicado, estos fármacos no deben usarse en pacientes con daño renal o cardíaco, ni en pacientes pediátricos ni en embarazadas. La emetina es más tóxica que la dihidroemetina.

DICLOROACETAMIDAS

Las dicloroacetamidas son **amebicidas lumbinales** con notable acción antiquistica. Algunos representantes de este grupo son: Furoato de diloxanida (prototipo), teclozán, cefamida, etofamida, y quinfamida. Aunque su mecanismo de acción específico no se ha dilucidado del todo, las evidencias disponibles indican que el mismo podría estar relacionado con la interferencia con el metabolismo de los fosfolípidos en la pared quística.

Farmacocinética: El furoato de diloxanida presenta un metabolismo intestinal que lo hidroliza rápidamente a diloxanida y furoato, produciéndose la absorción de alrededor de un 90% del primero de estos compuestos; sin embargo, puesto que se trata de agentes de acción luminal, es la fracción no absorbida es la que realmente ejerce el efecto antiamebiano. La excreción de los metabolitos bajo la forma de conjugados es por vía renal.

Toxicidad: Son bastante seguros, con pocos efectos adversos, incluyendo trastornos gastrointestinales menores como flatulencia y dolor abdominal leve - moderado, así como reacciones discretas de hipersensibilidad (rash). No obstante su seguridad, no es recomendable su uso en niños ni en embarazadas.

HIDROXIQUINOLINAS HALOGENADAS

Son **amebicidas luminales**, con acción antitrofozoítica. Los representantes típicos de este grupo son el iodoquinol (prototipo) y el clioquinol. No se conoce a ciencia cierta el mecanismo de acción específico.

Farmacocinética: No se han realizado estudios muy exhaustivos acerca de la misma, pero se conoce que la absorción del clioquinol es mejor que la del iodoquinol (este se absorbe sólo en un 10 %). Deben tomarse concomitantemente con la ingesta de alimentos. La vida media del iodoquinol es de 11 a 14 horas y se excreta renalmente en forma de glucurónidos.

Toxicidad: Se incluyen trastornos gastrointestinales diversos, así como la posibilidad de alopecia y agranulocitosis. La reacción más severa se presenta desde el punto de vista neurotóxico y se conoce como Neuropatía Mieloóptica Subaguda, dado que se afectan tanto la médula como las vías oculares. El contenido de yodo del iodoquinol puede causar alergias o trastornos tiroideos, aunque estos últimos no suelen ser graves. Estos agentes no deben utilizarse en niños.

CLOROQUINA

Es un **amebicida tisular** de acción antitrofozoítica.

Farmacocinética: Buena absorción por todas las vías habituales (oral, intramuscular, subcutánea). La distribución es muy compleja: Lenta y extensa y permite el secuestro en hígado, bazo, pulmones, tejidos con melanina y el sistema Nervioso Central (favorece la acción tisular).

Toxicidad: Es segura a dosis terapéuticas; a dosis mayores, puede asociarse a toxicidad cardiovascular y/o gastrointestinal, así como a ototoxicidad y retinotoxicidad.

Las características de este fármaco se amplían en el apartado destinado a la farmacoterapia de la malaria, enfermedad en la cual es considerado como de elección.

ANTIBIÓTICOS

En general, los antibióticos se suelen utilizar como adyuvantes de la terapia antimibiana, para el manejo de infecciones bacterianas agregadas al cuadro clínico del paciente. En este caso, puede considerarse el uso de las tetraciclinas y de la eritromicina.

Debe destacarse que un antibiótico en particular, la paramomicina (derivado de la desoxiestreptidina) tiene actividad **amebicida luminal**, gracias a que, luego de la administración oral, no se absorbe significativamente. Su mecanismo de acción se corresponde con su estructura de aminoglucósido: Unión a la subunidad 30S de los ribosomas parasitarios, generando una alteración de la lectura de alta fidelidad del material genético y la interferencia con la síntesis proteica. Dada su prácticamente nula absorción, la administración oral de la paramomicina no se suele asociar a las manifestaciones más graves de toxicidad de los aminoglucósidos (como la ototoxicidad y la nefrotoxicidad), pero sí pueden generarse algunos trastornos gastrointestinales, que son usualmente discretos.

TERAPIA RACIONAL DE LA AMIBIASIS

Tomando en cuenta el diagnóstico realizado, especialmente desde el punto de vista clínico, puede determinarse la localización predominante de las amibas, así como su forma evolutiva preponderante; con base en estos factores, se podrá decidir entre el uso de amebicidas luminares y/o tisulares.

Si se trata de casos asintomáticos, puede suponerse con cierta certeza que la densidad de trofozoitos es mínima, por lo que la parasitosis debe ser a predominio de la presencia de quistes, que sólo se desarrollan en el tracto colónico. Así, se puede considerar el uso de amebicidas de acción luminal, que destruyan los quistes del parásito, como el furoato de diloxanida o el teclozán.

En los casos sintomáticos, intestinales o no, la presencia de trofozoitos se da por sentada, por lo que deben usarse sustancias con acción contra ellos, siendo de elección el metronidazol, sobre todo para casos extraintestinales (absceso hepático, amebomas, etc.). No obstante, debe también asumirse la posible presencia de quistes en estos casos, por lo que la adición de un antiquistico es aconsejable, tal y como se mencionó para el manejo de los casos asintomáticos. Hay formulaciones que incluyen tanto metronidazol como furoato de diloxanida, y con las mismas se ha llegado a reportar hasta un 100% de éxito terapéutico.

En la actualidad, no se reconoce a la quimioterapia profiláctica como de utilidad en cuanto a la amibiasis se refiere; sin embargo, existen diversos esfuerzos orientados al estudio de la inmunología del parásito, con el objeto de obtener una vacuna eficaz. Por esta razón, la profilaxis se fundamenta sobre todo en medidas de tipo no farmacológico, como por ejemplo el control adecuado de excretas, la higiene personal y de los alimentos.

En el siguiente esquema, pueden observarse algunos fármacos (o combinaciones) que pueden considerarse como de elección para el tratamiento de las distintas formas clínicas de la amibiasis.

TRATAMIENTO DE LA AMIBIASIS

Tipo de Infección	Droga(s) de elección	Droga(s) alternativa(s)
Asintomática	➤ Fuorato de Diloxanida	➤ Iodoquinol, paramomicina
Leve o moderada	➤ Metronidazol + ➤ Furoato de Diloxanida, iodoquinol o paramomicina	➤ Furoato de Diloxanida + Tetraciclinas, seguido de ➤ Cloroquina o Paramomicina, seguido de ➤ Cloroquina
Grave (Disentería)	➤ Metronidazol + ➤ Furoato de Diloxanida o iodoquinol Parenteral ➤ Metronidazol ➤ Luego terapia oral indicada	➤ Tetraciclina + ➤ Furoato de diloxanida o Iodoquinol, seguido de ➤ Cloroquina Parenteral ➤ Emetina o Dehidroemetina, seguido de ➤ Tetraciclina + Furoato de diloxanida o iodoquinol
Absceso Hepático	➤ Metronidazol + ➤ Furoato de Diloxanida o iodoquinol, seguido de ➤ Cloroquina	➤ Emetina o Dehidroemetina, seguido de ➤ Cloroquina + ➤ Furoato de diloxanida o iodoquinol
Extraintestinal/Ameboma	➤ Igual al anterior, <u>sin</u> cloroquina	➤ Igual al anterior, <u>sin</u> cloroquina

BIBLIOGRAFÍA

Ackers JP et al. 1997. **WHO Report of the Expert Consultation on Amoebiasis**. Who Weekly Epidemiological Record. N° 14.

Aparicio P, Rodríguez E, Gárate T, Molina R, Soto A, Alvara J. 2003. **Terapéutica antiparasitaria**. Enferm Infecc Microbiol Clin; 21(10): 579 - 94

Biagi - Filizola F, Tay - Zavala J, Álvarez - Chacón R, Gutiérrez - Quiroz M. 1997. **Parasitología**. Programa Nacional de Actualización y Desarrollo Académico para el Médico General. Academia Nacional de Medicina. México. [<http://www.drscope.com/privados/pac/generales/parasitologia/index.html>].

Gill JK, Vincent AL, Greene JN, Sandin RL, Sniffen JC. 2001. **Amebic liver abscess**. Infect Med; 18: 548 - 53.

Meléndez E y Sánchez J. 1999. **Parasitología Médica Básica. Protozoarios**. 2º Edición. Ediciones Fundaeducu. Barquisimeto.

- Pérez - Trallero E, Iglesias L. 2003. **Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol.** *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(9): 520 - 9
- Qureshi H y col. 1997. **Efficacy of a combined diloxanide furoate - metronidazole preparation in the treatment of amoebiasis and giardiasis.** *J Int Med Res* 25(3): 167 - 70
- Rosenthal PJ, Goldsmith RS. 2001. **Antiprotozoal Drugs.** In: Katzung B; *Basic & Clinic Pharmacology*, p. 882 - 902. 8th edition. Appleton & Lange. USA.
- Sengupta M y col. 1993. **Correlation of phospholipid loss in goat whole blood with solvchromic properties of antiamebics like emetine, metronidazole and diloxanide furoate.** *Indian J Exp Biol* 31(1): 21 - 5
- Tracy JW, Webster LT. 2001. **Chemotherapy of Parasitic Infections. Introduction.** In: Hardman JG & Limbird LE; Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, p. 1059 - 68. 10th Edition. Editorial McGraw - Hill. Nueva York.
- Tracy JW, Webster LT. 2001. **Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections (Continued).** In: Hardman JG & Limbird LE; Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, p. 1097 - 20. 10th Edition. Editorial McGraw - Hill. Nueva York.
- Wang CC. 2001. **Basic Principles of Antiparasitic Chemotherapy.** In: Katzung B; *Basic & Clinic Pharmacology*, p. 869 - 881. 8th edition. Appleton & Lange. USA.

En el fondo, son las relaciones con las personas las que dan valor a la vida

Guillermo Von Humboldt

El auténtico amigo es el que lo sabe todo sobre ti y sigue siendo tu amigo

Kurt D. Cobain

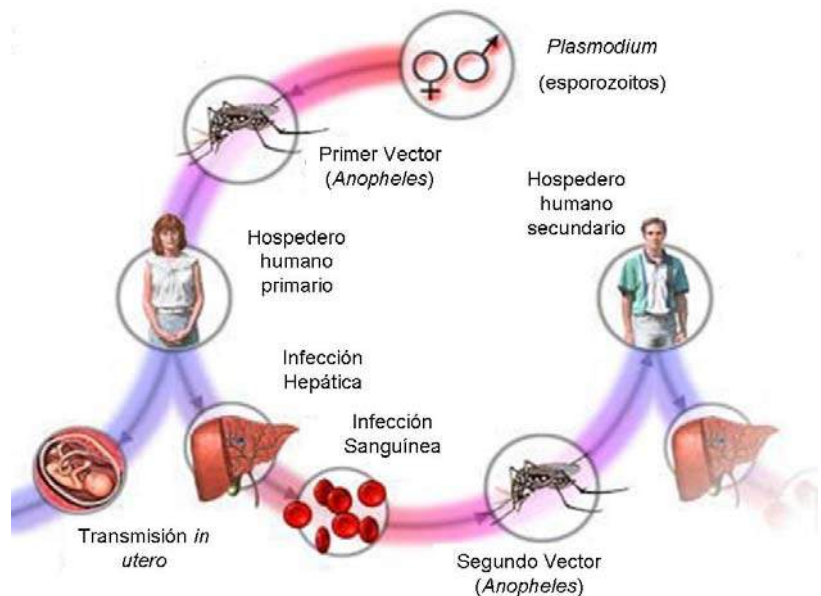
Al contacto del amor todo el mundo se vuelve poeta

Platón

Antiparasitarios III: Antimaláricos

Carmin Pascuzzo - Lima

La malaria o paludismo es una afección producida por cualquiera de las cuatro especies de parásitos del género *Plasmodium* capaces de infectar al ser humano: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale* (Ver apéndice I). Es una enfermedad adquirida en forma natural por picadura de mosquitos del género *Anopheles* y el hombre es la única fuente importante de infección. A escala mundial es la enfermedad infecciosa parasitaria más frecuente en términos de morbilidad y mortalidad, afectando a unos quinientos millones de personas con y causando unos dos millones de muertes anuales. Aunque todos provocan la enfermedad, *P. falciparum* es el más agresivo, sobre todo si el tratamiento elegido no es el más adecuado; el mayor número de resistencias a los fármacos se produce ante esta especie.



La malaria se transmite por picadura de mosquitos hembras del género *Anopheles*, aunque también puede transmitirse por transfusión o inoculación involuntaria de sangre (en drogadictos, por ejemplo). El mosquito inyecta los esporozoitos localizados en sus glándulas salivales, los cuales pasan a la circulación y se albergan en las células hepáticas, donde se desarrollan como esquizontes tisulares primarios (fase extraeritrocitaria), proceso que dura 8 - 21 días según la especie y es asintomática. Esta multiplicación asexual se denomina esquizogonia. Los merozoitos pasan a la circulación, invaden los glóbulos rojos (fase eritrocitaria) y se desarrollan en trofozoitos o esquizontes sanguíneos comenzando así el ciclo eritrocítico de la esquizogonia (en esta fase se produce la clínica de la enfermedad), que termina cuando el eritrocito infectado se rompe y libera los parásitos que infectan nuevas células.

Después de varios ciclos eritrocíticos, algunos trofozoitos se desarrollan en gametocitos, formas sexuales del parásito que son captadas por el mosquito por su picadura, cerrándose el ciclo.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIPALÚDICOS

De acuerdo con su eficacia frente a las diversas etapas por las que transcurre el ciclo vital del plasmodio los antimaláricos se pueden clasificar del siguiente modo:

1. **ESQUIZONTICIDAS TITULARES:** Estos fármacos actúan contra las formas hícticas primarias de plasmodios en el hígado que luego iniciarían la etapa eritrocítica de la infección. Así, se evita la invasión de los glóbulos rojos y la transmisión persistente de la infección; por esta razón se considera que estos agentes proveen de **profilaxis causal**. Fármacos de este tipo son útiles además para evitar las **recaídas**, actuando en las formas hícticas latentes de *P. vivax* y *P. ovale*, que persisten aún después de que cierto número de parásitos pasa a la circulación.
2. **ESQUIZONTICIDAS HEMÁTICOS O ERITROCITARIOS:** Actúan en las etapas eritrocíticas asexuadas de los parásitos para interrumpir la esquizogonia eritrocítica y así terminar los ataques clínicos (**cura clínica**). Los fármacos de esta clase también podrían producir **cura supresiva**, con eliminación completa de los parásitos del cuerpo a través de la terapia ininterrumpida.
3. **GAMETOCIDAS:** Actúan contra las formas eritrocíticas sexuales de los plasmodios, evitando la transmisión a los mosquitos. No obstante, los antipalúdicos raramente se usan en humanos solo por sus acciones gametocidas.
4. **ESPORONTICIDAS:** Estos fármacos anulan la transmisión del paludismo al evitar/inhibir la formación de oocistos y esporozoitos palúdicos en mosquitos infectados. En teoría, este tipo de fármacos puede proveer de **profilaxis absoluta**.

A continuación se muestran los representantes más importantes de cada grupo:

1. **ESQUIZONTICIDAS TITULARES:**
 - Primaquina (prevención de recaídas)
 - Cloroguanida o Proguanil (profilaxia causal)
2. **ESQUIZONTICIDAS HEMÁTICOS O ERITROCITARIOS:**
 - De acción rápida:
 1. Cloroquina, quinina y agentes relacionados como quinidina y mefloquina (Larium ®).

2. Atovaquona (en conjunto con proguanil → Malarone ®)
 3. Artemisina (*Ginghaosu*) y derivados
- De acción lenta:
1. Antifolatos
 - a) Sulfonamidas y Sulfonas (sulfadiazina, sulfadoxina)
 - b) Pirimetamina, cloroguanida
 - c) Pirimetamina/Sulfadoxina (Fansidar ®): útil en casos de resistencia a Cloroquina.
 2. Otros Antibióticos
 - a) Tetraciclinas (Doxiciclina).
3. GAMETOCIDAS.
 - Primaquina (contra todas las especies de Plasmodium).
 - Cloroquina, quinina, mefloquina (menor espectro, poca utilidad contra *P. falciparum*)
 4. ESPORONTICIDAS:
 - Cloroquina.

En este capítulo se enfatiza en la farmacología de la Cloroquina, que aún es el fármaco más importante en el tratamiento de la Malaria a pesar de la recientemente aumentada resistencia.

QUINOLINAS Y DERIVADOS

Los antimaláricos de este grupo deben su origen a la quinina, sustancia que había venido utilizándose como febrífugo por cientos de años. La quinina, no obstante, tiene inconvenientes asociados con su toxicidad y su administración, por lo que se ha buscado la síntesis de sustancias sintéticas relacionadas, tales como la cloroquina, que es el prototipo de este grupo. El desarrollo de la cloroquina se realizó en la segunda guerra mundial, pero la misma sigue siendo aún el arma principal contra el paludismo humano.

Cloroquina

Mecanismo de Acción. Ya que estos compuestos se intercalan en el ADN, se sugiere que interfieren en la replicación. Sin embargo este mecanismo no explica la rápida acción esquizonticida hemática de la droga, por lo que se postulan otros dos mecanismos. Se ha propuesto que el fármaco se une a la

ferritoporfirina IX, producto de digestión de la hemoglobina por parte del parásito. La ferritoporfirina IX Libre es tóxica para las células, pues causa la lisis de los eritrocitos y de los parásitos intracelulares. El parásito es capaz de formar complejos entre este producto del hemo y los sitios de unión endógenos para prevenir la lisis. La Cloroquina se une con la ferritoporfirina IX, impidiendo su secuestro pero conservando la actividad litica. Otro mecanismo se relacionaría con el hecho de que la cloroquina es una base débil que se acumula en los compartimientos lisosómicos del parásito, en donde inhibiría las proteasas que intervienen en la degradación de la hemoglobina. La digestión de la hemoglobina es esencial para la viabilidad del parásito.

Hoy en día existen múltiples focos mundiales de resistencia a cloroquina. Esta resistencia del parásito se mantiene a lo largo de su ciclo y se transfiere a la progenie. Hay resistencia cruzada entre las quinolinas, pero no con los antifolatos. En el país hay reportes de resistencia desde 1960.

Farmacocinética: La cloroquina se absorbe adecuadamente por vías gastrointestinal y en forma rápida de sitios de aplicación intramuscular; tiene un volumen de distribución aparente muy amplio (100 a 1000 l/kg de peso) por su secuestro extenso en los tejidos y, en particular, hígado, bazo, riñones, pulmones, tejidos que contengan melanina y, en menor extensión, cerebro y medula espinal. La Cloroquina se une moderadamente (50%) a las proteínas plasmáticas y muestra gran biotransformación. La monodecetilcloroquina (el metabolito más importante), posee actividad antipalúdica y alcanza concentraciones plasmáticas que son de 20 a 35 % de las del compuesto original. La vida media de la cloroquina aumenta de días a semanas conforme disminuyen las concentraciones plasmáticas, lo que manifiesta la transición de una fase de distribución lenta a una eliminación todavía más lenta a partir de las reservas tisulares externas.

La vida media terminal es de 30 a 60 días y es posible detectar huellas urinarias del medicamento años después de haberlo administrado. La depuración renal constituye aproximadamente la mitad de la eliminación sistemática, aumentando al acidificar la orina.

Toxicidad. Cuando se utilizan las dosis apropiadas la toxicidad suele ser baja porque las dosis utilizadas en el ataque agudo se administran durante un corto período de tiempo. La toxicidad suele surgir cuando se administran dosis altas por vía parenteral con gran rapidez y afectan sobre todo al aparato cardiovascular: vasodilatación e hipotensión, supresión de la función miocárdica, anormalidades electrocardiográficas y, al final paro cardíaco. La cloroquina usada para tratar el ataque agudo de malaria puede ocasionar molestias gastrointestinales (náuseas, diarreas), cefalea transitoria leve, alteraciones visuales, urticaria, prurito (personas de piel oscura). Las dosis supresoras a veces

causan cefalea, visión borrosa, diplopía, erupciones cutáneas liquenoides, disminución del color del cabello, ensanchamiento del intervalo QRS y anormalidades de la onda T. Las complicaciones suelen ser leves y desaparecen al interrumpir el fármaco. La cloroquina también puede manchar el lecho ungüeo y las mucosas.

Precauciones y Contraindicaciones. Usar con cautela (o no usar en absoluto) en los pacientes con hepatopatías o trastornos gastrointestinales, neurológicos, o hematológicos graves. Puede causar hemólisis en individuos con deficiencia de Glucosa - 6 - fosfato deshidrogenasa. En individuos que reciben dosis altas por largo tiempo, se recomienda evaluación oftalmológica y neurológica cada 3 a 6 meses.

ANTIFOLATOS

Pirimetamina

Mecanismo de Acción. Inhibición altamente selectiva (efecto deleznable en mamíferos) de la enzima dihidrofolato - reductasa, impidiendo la síntesis de tetrahidrofolato. Debido a su sinergismo, la Pirimetamina se suele usar combinada con Sulfadoxina, antibiótico análogo del PABA. Esta combinación, análoga a la del trimetoprim con el sulfametoxazol, se conoce como Fansidar ®.

Farmacocinética. Buena absorción oral aunque la misma resulta lenta. Difunde a los tejidos, se acumula en el riñón, hígado, pulmón y bazo, puede pasar a leche materna. Se mantiene en concentraciones terapéuticas en sangre hasta 2 semanas después de ser suspendida. Se metaboliza parcialmente en el hígado.

Toxicidad. Usada sola como antipalúdico ocasiona poca toxicidad, salvo en raros casos de erupciones cutáneas y depresión hematopoyética, que involuciona al interrumpir el fármaco y/o por administración de ácido fólico.

CLOROGUANIDA

Conocida también como Proguanil, es un derivado de la biguanida.

Mecanismo de Acción. El metabolito triazina activo de este agente inhibe selectivamente la timidilato sintetasa de los plasmodios sensibles, bloqueando la síntesis de ADN (→ agota los cofactores).

Farmacocinética. Se absorbe con lentitud en el tubo digestivo y tiene una vida media de unas 20 horas. La Cloroguanida se oxida hasta generar dos metabolitos principales: La triazina (activa) y una 4

- clorfenilbiganida. En humanos, 40 a 60% de la Cloroguanida absorbida se excreta por orina inalterada o como metabolito.

Reacciones Adversas. Náuseas y diarreas ocasionales. Dosis altas ($\geq 1\text{g/día}$) pueden causar vómito, dolor abdominal, diarrea, hematuria y aparición transitoria de células epiteliales y cilíndricas en la orina. Se considera relativamente segura en embarazadas.

ARTEMISININAS

La artemisinina ha sido utilizada por muchos años por los chinos como tratamiento tradicional para la fiebre y la malaria. Es una lactona derivada de *Artemisa annua*. Esta droga se está usando cada vez más en muchos países, siendo barata y eficaz, con efectos adversos raros y casi nunca severos.

Su mecanismo de acción parece estar relacionado con su rotura molecular mediada por el hierro del grupo hemo, ocasionando una alta producción de radicales libres, con alteración de diversos componentes del parásito, especialmente las proteínas de membrana. Ciertos ensayos han implicado la posibilidad de que como mecanismo adicional de la acción antimalárica de las artemisininas se encuentra la capacidad de inhibir la endocitosis parasitaria (el plasmodio toma parte del contenido citoplasmático de la célula invadida por medio de este proceso).

TRATAMIENTO RACIONAL DE LA MALARIA

El tratamiento racional de la malaria no sólo depende del conocimiento de las alternativas farmacológicas disponibles, sino también de los siguientes elementos:

1. Costo y disponibilidad local de las drogas antimaláricas.
2. Sitio de origen de la malaria (patrón de resistencia a drogas del *P. falciparum*).
3. Quimioprofilaxia anterior recibida por el paciente.
4. Alergias conocidas.
5. Otras enfermedades concomitantes aparte de malaria.
6. Edad y embarazo.
7. Confiabilidad de que el paciente cumpla el tratamiento.
8. Riesgo de nueva exposición a malaria después del tratamiento.

Aunque usualmente hay colaboración internacional para el control de la malaria, cada país establece sus propias pautas, sobre todo con base en los dos primeros puntos citados. El Apéndice III muestra algo de las pautas venezolanas.

En personas que viajen a zonas Maláricas, conviene aplicar tratamiento profiláctico, como muestra el Apéndice IV. Actualmente, se llevan a cabo esfuerzos para la consecución de una vacuna (Apéndice V).

APÉNDICE I: LA MALARIA

No es posible exagerar la importancia que tiene la Malaria a nivel mundial. Su distribución es amplia en regiones tropicales del mundo en desarrollo, con elevada incidencia y mortalidad asociada, sobre todo la región sub - sahariana de África. Es particularmente letal para los individuos no inmunes que visitan las regiones tropicales donde ocurre la transmisión. En América se reportan de 1 a 4 millones de casos por año, con incidencia de más de 430 casos x 100.000 hab. Muchos de los casos corresponden a adultos expuestos a la infección por razones profesionales y/o turísticas. A diferencia de lo que ocurre en África, en Latinoamérica el riesgo de infección es muy bajo para los visitantes de áreas urbanas en general y áreas por encima de 800 m de altura en particular. Conceptualmente, la malaria puede definirse como la afección producida por cualquiera de las cuatro especies de parásitos del género *Plasmodium* capaces de infectar al ser humano (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*). El ciclo de vida del agente causal de la enfermedad es muy complejo e involucra una fase de multiplicación sexuada en el vector (hospedador definitivo) y otra asexuada en el humano (hospedador intermediario).

En Venezuela, se ha constatado que los Estados Sucre, Bolívar y Amazonas originan más del 90% de los casos reportados, con predominio del número de casos en Sucre; en otros Estados, como Miranda, Mérida y Guárico, se han reportado también focos menores. La fórmula parasitaria del país mantiene un predominio marcado de *P. vivax* (> 80%).

Manifestaciones Clínicas: Ya iniciada la infección, hay un lapso variable que habitualmente está entre una semana y tres meses (período de incubación clínica), en el cual el paciente no presenta ninguna manifestación atribuible a la infección en progreso. La enfermedad se inicia comúnmente con fiebre de características diversas, malestar general, dolor de cabeza, decaimiento marcado y trastornos digestivos (nauseas, vómitos y diarrea). En algunos casos, el episodio febril dura pocas horas, y es precedido de escalofríos intensos y seguido por sudoración profusa con debilidad marcada (astenia). El mismo proceso (acceso malárico) se repite cada 48 ó 72 horas (fiebre terciana o cuartana), según la especie del parásito involucrado. Tales síntomas pueden confundirse con un episodio de influenza (gripe) u otras enfermedades, de evolución benigna. Sin embargo, el deterioro clínico de un paciente infectado por

algunas de las especies de plasmodio (*P. falciparum*, por ejemplo), puede ser brusco y dramático, con un rápido aumento en el número de parásitos presentes en la sangre. Eventualmente, dichos pacientes pueden desarrollar complicaciones graves que afectan el funcionamiento de diversos órganos y sistemas, tales como riñón, pulmón, cerebro, etc. La Malaria cerebral es de las complicaciones más frecuentes y serias, asociándose con aparición de delirium y coma progresivo, que desemboca en la muerte del paciente en un tiempo relativamente si no se administra atención médica adecuada.

Todas las personas expuestas al riesgo de infección malárica en las semanas o meses previos, que presenten fiebre asociada a un proceso tipo influenza o a cualquiera de las manifestaciones antes mencionadas, deben buscar rápidamente asistencia médica experta y ser sometidos a exámenes específicos de sangre para descartar dicha infección, lo antes posible. En general, es preferible practicar las pruebas diagnósticas durante los episodios febriles y en muchos casos, deben repetirse los exámenes en varias oportunidades, antes de excluir completamente la posibilidad de dicha infección.

Criterios de laboratorio para el diagnóstico: Demostración del Plasmodium o de sus anticuerpos antígenos en la sangre y en los tejidos.

*Tomado del Boletín Epidemiológico, Vol. 20 No. 2, Junio 1999 y de
<http://caibco.ucv.ve/MALARIA/Enfemeda.htm>*

APÉNDICE II: ESTRATEGIA MUNDIAL DE CONTROL DEL PALUDISMO

Esta estrategia incluye cuatro elementos básicos: (1) diagnóstico temprano y tratamiento; (2) planificación y ejecución de medidas preventivas selectivas y sostenibles, incluido el control de vectores; (3) detección temprana, contención y prevención de las epidemias; (4) fortalecimiento de la capacidad local para la investigación básica y aplicada, con promoción de la evaluación regular de la situación del mal en cada país (determinantes ecológicos, sociales y económicos).

Definición de caso recomendada (aplicada en zonas endémicas y a personas expuestas a la enfermedad): La Malaria se debe definir principalmente sobre la base de sus aspectos clínicos. La definición de caso variará según la percepción del paludismo en un país dado, los patrones locales de transmisión y las consecuencias de la enfermedad. Cada programa nacional debe adaptar la clasificación de los casos e introducir indicadores adicionales para hacerlas aplicables a la epidemiología y objetivos de control local.

1. En áreas sin acceso a diagnóstico de laboratorio:

1. Paludismo probable no complicado: persona con síntomas y/o signos de paludismo que recibe tratamiento.
2. Paludismo probable grave: paciente que requiere hospitalización por síntomas y signos de paludismo grave y recibe tratamiento antipalúdico.
3. Muerte por paludismo probable: muerte de paciente con diagnóstico de paludismo probable grave.

2. En áreas con acceso a diagnóstico de laboratorio:

1. Paludismo asintomático: persona sin historia reciente de síntomas y/o signos de paludismo que muestra parasitemia confirmada por laboratorio.
2. Paludismo confirmado no complicado: paciente con síntomas y/o signos de paludismo que recibe tratamiento, con diagnóstico confirmado por laboratorio.
3. Paludismo confirmado grave: paciente que requiere hospitalización por síntomas y/o signos de paludismo grave y recibe tratamiento antipalúdico, con diagnóstico confirmado por laboratorio.
4. Muerte por paludismo confirmado: muerte de un paciente diagnosticado con paludismo grave, con diagnóstico confirmado por laboratorio.
5. Fracaso del tratamiento del paludismo: paciente con paludismo no complicado, sin clínica clara de otra enfermedad concomitante, quien ha tomado la dosis correcta de antipalúdicos y presenta deterioro clínico o recurrencia en los 14 días siguientes al comienzo del tratamiento, en combinación con parasitemia (formas asexuadas).

Tomado del Boletín Epidemiológico, Vol. 20 No. 2, Junio 1999

APÉNDICE III: POLÍTICAS ANTIMALÁRICAS DE VENEZUELA

Las políticas antimaláricas de nuestro país fueron establecidas el 16 de Junio de 1936, cuando la Ley de Defensa contra el Paludismo (Gaceta Oficial N° 19005) estableció la normativa legal del Programa de control de esta importante parasitosis, siendo particularmente rigurosa en el proceso de selección, importación y distribución de los medicamentos antimaláricos. Esta normativa se caracteriza por:

1. Empleo sistemático de diversos esquemas de tratamiento: Presuntivo, Radical, A. Colaterales, Profiláctico
2. Régimen conservador para la introducción de nuevos fármacos.
3. A diferencia de la mayoría de los países, en Venezuela se ejerce restricción total en el uso no controlado de los antimaláricos por el personal médico.

4. El consumo de antimaláricos fuera del control de Malariología es reducido, pues se limita a algunas zonas mineras fronterizas.
5. Número limitado de drogas: Cloroquina, amodiaquina, primaquina, sulfadoxina - pirimetamina y quinina, siendo la cloroquina el medicamento más usado.
6. El programa de control no monitorea en forma rutinaria la susceptibilidad a antimaláricos. Su estudio se restringe a ciertos grupos de investigación del país, ajenos a Malariología.
7. No se realiza evaluación sistemática local de nuevos medicamentos.

En la infección por *P. vivax*, *P. malariae* y *P. falciparum* sensible, el tratamiento recomendado en Venezuela para pacientes adultos está dado por Cloroquina (base) 600 mg VO inicialmente, seguida de 300 mg a las 6, 24 y 48 horas. Ante *P. vivax*, se logra cura radical (eliminación de las formas tisulares persistentes causantes de las recaídas) por administración diaria de primaquina VO, 15 - 30 mg, por 14 días. La dosis inicial de cloroquina VO en niños es 10 - 15 mg/Kg por día, seguida de 5 mg/Kg a las 6, 24 y 36 horas. Si se requiere administración parental (IV oIM), la dosis es 5mg/Kg/día.

Tomado de <http://caibco.ucv.ve/MALARIA/Politica.htm>

APÉNDICE IV: QUIMIOPROFILAXIS ANTIMALARICA

Los viajeros que se dirijan hacia áreas donde exista la Malaria, deben discutir con suficiente anticipación el plan de viaje con su médico, de manera de programar el uso de medicamentos que permitan prevenir la enfermedad. Se recomienda al viajero proveerse del esquema preventivo a utilizar antes de iniciar su recorrido, en vista de que el uso de antimaláricos debe iniciarse días o semanas antes de ingresar al área endémica y debido a que en Venezuela la administración de estos fármacos está controlada (algunos de ellos sólo están disponibles a través de las autoridades sanitarias).

Los viajeros reciben distintas recomendaciones, reflejando diferencias en enfoques y disponibilidad de medicinas en cada país. Se debe, pues, estimar el riesgo real de infección de acuerdo al itinerario y el riesgo de enfermedad severa, según la condición clínica del viajero (embarazo, inmunosupresión, etc); es crítico definir la accesibilidad del lugar a visitar, la posibilidad de comunicación telefónica y la disponibilidad, o no, de facilidades para el diagnóstico y tratamiento de la malaria.

A los viajeros residentes en Venezuela, se les recomienda dirigirse con anticipación a las oficinas de la Dirección de Malariología, ubicadas en cada capital de estado y en la mayoría de las localidades de las áreas de transmisión. El viajero expuesto al riesgo de infección malárica en Venezuela es típicamente

un adulto joven (15 - 35 años), no - inmune, que visita un área de transmisión por razones de placer o trabajo, en especial labores de minería.

La escogencia del medicamento antimalárico a utilizar como profilaxis se ve complicada por la aparición de cepas resistentes del parásito. En Venezuela, la cloroquina a dosis semanales es la droga de elección en aquellas áreas en las cuales no se ha demostrado resistencia al compuesto. En aquellas áreas de transmisión de la malaria en Venezuela, en las cuales se ha demostrado la ocurrencia de cepas resistentes del *P. falciparum*, la droga de elección es la Mefloquina tomada en dosis semanales. Si la Mefloquina no puede ser administrada, una alternativa es la Doxiciclina suministrada diariamente. Si no puede administrarse ninguno de los dos compuestos anteriores, la Cloroquina (combinada o no con proguanil) es otra alternativa, pero este medicamento sería mucho menos efectivo.

Tomado de <http://caibco.ucv.ve/MALARIA/Inforvia.htm> y del Consenso de Expertos de la SVI

APÉNDICE V: ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN

Ya existen múltiples esfuerzos internacionales destinados a la consecución de una vacuna útil contra la malaria. La presencia de anticuerpos en individuos de zonas endémicas implica que el sistema inmune responde humoralmente contra el parásito. No obstante, esta inmunidad es específica para cada cepa y puede perderse si el individuo migra a una región no - endémica: en general, la infección natural no induce buena inmunidad, aunque una larga exposición al parásito induce cierto grado de protección. Lamentablemente, la eficacia de esta respuesta se limita por la presencia intracelular del parásito, así como por su habilidad de alterar las moléculas superficiales que exhibe a través de mutaciones.

A pesar de esta limitada comprensión de la respuesta inmune a la malaria, el desarrollo de una vacuna parece una posibilidad real que de lograrse se constituiría en la primera vacuna realmente eficaz contra una parasitosis. En los años setenta, se comprobó la inducción de una inmunidad importante a través de la inoculación de esporozoitos irradiados, los cuales, sin embargo, debían inocularse por mosquitos infectados irradiados, constituyendo en una metodología muy poco práctica y muy costosa.

La primera vacuna antimalárica de cierta eficacia fue la SPf66, desarrollada en Colombia por Manuel Patarroyo en 1987 por purificación de ciertas proteínas parasitarias. Pese a su buena tolerancia y aceptable eficacia (40 - 60 %), su inmunogenicidad es relativamente baja, por lo que la respuesta inmune, mediada por IgG, tiene sólo una duración promedio de 6 meses. Otras vacunas se han probado posteriormente, incluyendo las siguientes: CSP, NYVAC - Pf7, [NANP]19 - 5.1, RTS,S y Pfs230.

La vacuna antimalárica ideal deberá tener tres características fundamentales:

1. Actividad en múltiples fases del ciclo vital del plasmodium.
2. Multivalencia: no deben basarse en un antígeno único
3. Capacidad de inducir inmunidad celular y humoral.

Por esto, el enfoque actual de la búsqueda de vacunas se basa en la tecnología de ADN, que permitiría la consecución de las tres características (“Vacunas - ADN”).

BIBLIOGRAFÍA

- Bustos A. 1996. **Paludismo en niños**. Rev Enf Infecc Pedia; 10(38): 54 - 7.
- Conell B, Davis TMEE. 2000. **Tratamiento de la malaria**. Disponible en <http://www.rph.wa.gov.au/labs/haem/malaria/spain/treatment.html>.
- Hoppe HC, van Schalkwyk DA, Wiehart UIM, Meredith SA, Egan J, Weber BW. 2004. **Antimalarial Quinolines and Artemisinin Inhibit Endocytosis in Plasmodium falciparum**. Antimicrob Agents Chemother; 48(7): 2370 - 8.
- Ressources pour Le College. **Malaria Transmission Cycle**. <http://www.ac-nancy-metz.fr/enseign/anglais/Henry/malariacycle.jpg>
- Ridley R. 2002. **Medical need, scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs**. Nature 415, 686 - 93
- Rosenthal PJ, Goldsmith RS. 2001. **Antiprotozoal Drugs**. In: Katzung B; Basic & Clinic Pharmacology, p. 882 - 902. 8th edition. Appleton & Lange. USA.
- Torres J, Arrechdera H, Noya O. 1998. **Malaria en Venezuela**. Disponible en <http://caibco.ucv.ve/MALARIA/Frprinci.htm>. CAIBCO.
- Torres J, Mondolfi A et al. 1999. **Profilaxis antimalárica y tratamiento de la malaria grave y resistente en Venezuela**. Consenso de expertos. Sociedad Venezolana de Infectología.
- Tracy JW, Webster LT. 2001. **Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections: Malaria**. In: Hardman JG & Limbird LE; Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, p. 1069 - 95. 10th Edition. Editorial McGraw - Hill. Nueva York.
- Wang CC. 2001. **Basic Principles of Antiparasitic Chemotherapy**. In: Katzung B; Basic & Clinic Pharmacology, p. 869 - 881. 8th edition. Appleton & Lange. USA.

Si la enfermedad es letal, ¿por qué no ha desaparecido el gen defectuoso?.. Los estudios... en África... dieron la respuesta. Al parecer, las personas con el carácter de células falciformes parecen tener una mayor inmunidad a la malaria...

Isaac Asimov (Nueva Guía de la Ciencia, 1985)

Nos recordarán sólo por dos cosas: Por los problemas que hayamos resuelto o por lo que hayamos causado

Mike Murdock

Cuando tu mayor debilidad es el amor, eres la persona más fuerte del mundo

Garman Wold

Antiparasitarios IV: Farmacoterapia de la Enfermedad de Chagas

Carmine Pascuzzo - Lima

La enfermedad de Chagas fue descrita por primera vez por el investigador brasileño Carlos Chagas, calculándose que existen unos 16 millones de personas infectadas y otros 90 millones con riesgo de contraerla, causando alrededor de 50.000 muertes anuales. Aunque es una enfermedad propia de América, debido a las continuas migraciones puede encontrársela ahora en otras regiones del mundo, incluyendo a los Estados Unidos y Europa.

Esta enfermedad es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, que se presenta en la Naturaleza en cuatro estadios diferentes: El tripomastigote metacíclico (forma infectante principal para el hombre), el epimastigote, el promastigote y el amastigote, que es el que entra dentro de las células y tejidos. Los transmisores más usuales son artrópodos del género *Triatoma*, que succiona sangre de un animal reservorio o de un hombre infectado, ingiriendo parásitos que se transformarán en su tubo digestivo en epimastigotes, que se multiplican y dan origen a los tripomastigotes metacíclicos.

La historia natural de esta enfermedad clásicamente se manifiesta por un proceso inicial agudo, caracterizado por un síndrome febril con adenopatías, con un riesgo relativamente bajo de desarrollo de miocarditis; le sigue una fase crónica, caracterizada generalmente por lesiones cardíacas, que puede producirse décadas después de la entrada del parásito al organismo, proponiéndose diversos mecanismos para explicar esta expresión de la enfermedad.

La forma aguda ocurre generalmente en la primera década de la vida, pudiéndose caracterizar por un síndrome febril y adenopático relativamente inespecífico, que pasa muchas veces desapercibida; con cierta frecuencia, puede mostrarse un signo relacionado con la puerta de entrada, que es el signo de Romaña (edema palpebral importante, firme e indoloro). En casos raros, puede desarrollarse miocardiopatía, pero, en general, la enfermedad aguda sintomática tiene una letalidad baja, que nunca se ha reportado como superior al 10 %.

Cuando desaparecen los síntomas (o después de una infección inaparente), puede desarrollarse la forma crónica de la Enfermedad de Chagas, luego de un largo período de latencia (que puede llegar hasta 30 años) que se conoce como fase indeterminada, asintomática, indiferenciada o simplemente estadio I, el cual, dependiendo o no del hallazgo de alteraciones sutiles de la motilidad parietal del ventrículo izquierdo puede subdividirse en Ia y Ib.

Las principales manifestaciones sintomáticas vienen dadas por miocardiopatía irreversible y/o el síndrome megaintestinal, siendo la primera forma más frecuente en Colombia, Venezuela, Perú y Chile, mientras la segunda ocurre más frecuentemente en Brasil, Argentina y Paraguay. El estadio II se caracteriza por sintomatología leve a moderada, con lesión cardíaca que da lugar a alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas limitadas pero evidentes (arritmias ventriculares, bloqueos de rama, depresión de la función sistólica izquierda); el estadio III o enfermedad avanzada implica ya insuficiencia cardíaca manifiesta, con anormalidades paraclínicas importantes. Las formas clínicas de la Enfermedad de Chagas están directamente relacionadas con la mortalidad del paciente.

La forma aguda y la forma crónica usualmente están separadas por una fase indeterminada, que es la más frecuente (60 - 70% de los casos).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La terapia de la enfermedad de Chagas es problemática y puede dividirse en dos tipos diferentes: Antiparasitaria propiamente dicha (*potencialmente* curativa) y paliativa de las manifestaciones de la enfermedad, especialmente de las cardíacas.

Terapia Antiparasitaria

Sólo dos parasiticidas tienen buena actividad contra los tripomastigotes de *T. cruzi*, que son el Benznidazol y el Nifurtimox (aunque el mismo dejó de producirse por un tiempo, por “baja demanda”), generalmente por períodos de tiempo largos (al menos tres meses). Otros posibles tratamientos incluyen el alopurinol, el ketoconazol, el fluconazol y el itraconazol.

Al igual que otros nitroimidazoles, el benznidazol causa alteración de las macromoléculas del parásito, especialmente de su material genético (rompe la estructura helicoidal del ADN), mientras que el nifurtimox parece ser capaz de inducir al formación de especies tóxicas de oxígeno, como el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo.

Aunque ambos compuestos reducen la gravedad del curso agudo de la enfermedad, también poseen efectos tóxicos potenciales de tipo hematológico, hepático, neural, cutáneo, gastrointestinal e incluso de

posible desarrollo de linfomas; además, debe considerarse que la eficacia del tratamiento puede variar de acuerdo a la región geográfica, quizás por diferencias en la susceptibilidad de las cepas del parásito.

Aunque los resultados son poco concluyentes, se han llegado a usar otros fármacos como el metronidazol, la primaquina, la ticlopidina, el cetoconazol, el itraconazol, el alopurinol, las tetraciclinas nitrofuranos diferentes del nifurtimox y ciertos inhibidores de la enzima topoisomerasa. Ha de tomarse en cuenta, sin embargo, que los amastigotes se han mostrado particularmente resistentes a la farmacoterapia.

Aunque no se ha comprobado efectivamente que la eliminación del parásito sea capaz de modificar la evolución, en pacientes tratados con benznidazol por 8 años las lesiones clínicas han sido menores que en sujetos no tratados. Por esta razón, la terapia no debe excluirse sino quizás en las embarazadas, puesto que se ha determinado que la misma podría erradicar con alta eficacia al parásito, contribuyendo a un mejor pronóstico de la enfermedad e incluso a su curación.

Dado que la enfermedad crónica puede reactivarse, la terapia antiparasitaria puede indicarse en personas en período indeterminado o sintomático inicial que no lo hayan recibido durante su fase aguda; esto también es válido para aquellos pacientes que aún habiendo recibido la terapia parasitaria en fase aguda, sean sometido a condiciones que causen inmunosupresión).

Si bien es cierto que el estudio antigénico del *Tripanosoma cruzi* ha avanzado mucho en las últimas décadas, aún no se puede considerar que esté cerca la posibilidad de una vacuna anti - chagásica realmente eficaz.

Terapia Paliativa

Con frecuencia ya no hay parásitos circulantes detectables al manifestarse la enfermedad crónica, por lo que el tratamiento más importante en esta fase se indica fundamentalmente con base en las alteraciones cardíacas (o intestinales) correspondientes al estadiamiento realizado. Así, las personas con miocarditis chagásica u organomegalia, deberán ser tratadas en forma sintomática y funcional.

Para los pacientes de tipo Ia o Ib, sólo se indica control médico, con frecuencia anual o semestral; para aquellos de tipo II, fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, combinados o no con bloqueantes de los receptores beta - adrenérgicos; la terapia convencional para los pacientes tipo III, incluye inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (y probablemente también a los antagonistas de los receptores de angiotensina II), digitálicos, diuréticos, bloqueantes de los receptores beta - adrenérgicos y terapia antiarrítmica según se requiera; en ciertos casos, puede indicarse cirugía

de trasplante o cardiomioplastia. Las formas intestinales son más raras y su manejo es generalmente quirúrgico.

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Dado lo limitado de las posibilidades terapéuticas de la enfermedad de Chagas, la prevención es aún la forma más efectiva de reducir su prevalencia, en particular por control de vectores (*Rhodnius prolixus*, *Triatoma maculata*), que puede lograrse por campañas de eliminación por rociamiento de las viviendas de zonas endémicas con insecticida residual y por introducción de mejoras de construcción de la vivienda en ambientes rurales; estas medidas deben realizarse paralelamente a una vigilancia epidemiológica adecuada. Además, deben tomarse medidas para la prevención de formas alternativas de adquisición de la infección, como la transfusional, que, aún siendo menos frecuentes, pueden ser fuente importante de la enfermedad.

Es de destacar que, en un reciente Consenso Nacional, se concluyó que el objetivo principal para el logro de la interrupción de la Enfermedad de Chagas era la toma de medidas de contención de la transmisión vectorial, tras la actualización de los indicadores entomológicos y parasitológicos, así como de la seroprevalencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Aché A, Matos AJ. 2001. **Interrupting Chagas disease transmission in Venezuela.** Rev Inst Med Trop S Paulo; 43 (1): 37 - 43.
- Acquatella H. 1998. **Avances Recientes en Miocardiopatía Chagásica.** Rev Esp Cardiol; 51 (2): 152 - 7
- Biagi - Filizola F, Tay - Zavala J, Álvarez - Chacón R, Gutiérrez - Quiroz M. 1997. **Parasitología.** Programa Nacional de Actualización y Desarrollo Académico para el Médico General. Academia Nacional de Medicina. México. [<http://www.drscope.com/privados/pac/generales/parasitologia/index.html>].
- Carignani FL, Almeida Braz LM, Amato Neto V, Rodrigues de Souza E. 2000. **Avaliação da atividade antiparasitária do alopurinol, referente ao Trypanosoma cruzi, em sistema experimental que utiliza triatomíneos infectados.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 33(6): 613 - 5.
- Carrasco H, Bellera J, Dipaolo A, Navarro A, Durán D, Molina C, Parada H. 1998. **Evaluación clínica y factores pronósticos en la miocardiopatía chagásica crónica.** Av Cardiol; 18 (5): 147 - 52.
- Dávila - Spinetti DF, Colmenarez - Mendoza HJ, Lobo - Vielma L. 2005. **Mecanismos causantes de la progresión del daño miocárdico en la enfermedad de Chagas crónica.** Rev Esp Cardiol; 58(9): 1007 - 9.
- Espinoza RA. 2003. **Criterios de Cura en la Enfermedad de Chagas: Interpretación de Hallazgos Parasitológicos, Serológicos y Clínicos.** INHRR; 34(2): 27 - 34

- García R, Hernández E, Rodríguez - Bonfante C, Jiménez M, Bonfante - Cabarcas R, Añez N, Scorza JV, Ramírez J. 2001. **Primer consenso venezolano sobre la enfermedad de Chagas: Conclusiones y recomendaciones.** Av Cardiol; 21(1): 14 - 23.
- Hagar JM, Rahimtoola SH. 1995. **Chagas' heart disease.** Curr Probl Cardiol; 20 (12): 825 - 924.
- Jannin J, Villa L. 2007. **An overview of Chagas disease treatment.** Mem Inst Oswaldo Cruz; 102(Suppl. I): 95 - 7.
- Kirchhoff LV. 1993. **American Trypanosomiasis (Chagas' Disease) - A Tropical Disease now in The United States.** New Engl J Med; 329 (8): 639 - 44.
- Leon JS, Wang K; Engman DM. 2003. **Captopril Ameliorates Myocarditis in Acute Experimental Chagas Disease.** Circulation; 107: 2264 - 9.
- López L, Arai K, Giménez E, Jiménez M, Rodríguez - Bonfante C, Bonfante - Cabarcas R, Pascuzzo - Lima C. **Los Niveles Séricos de Interleukina 6 y de la Proteína C Reactiva se Incrementan en la Medida que la Enfermedad de Chagas.** Revista Española de Cardiología 2006; 59(1): 50 - 6.
- Luquetti AO. 1995. **Chagas Disease - A Recent Meeting on Practical Aspects - Applied Meeting of Chagas Disease 4 - 6 November 1993, Uberaba, Brazil.** Int J Parasitol; 25 (7): 869 - 74.
- Morel C. 1999. **Chagas Disease, from Discovery to Control - and Beyond: History, Myths and Lessons to Take Home.** Mem Inst Oswaldo Cruz; 94 (sup 1): 3 - 16.
- Oliveira Filho AM, Melo MTV, Santos CE, Faria Filho OF, Carneiro FCF, Oliveira - Lima JW, Furtado Vieira JB, Vieira Gadelha F, Ishihata J. 2000. **Tratamentos focais e totais com inseticidas de ação residual para o controle de Triatoma brasiliensis e Triatoma pseudomaculata no Nordeste brasileiro.** Cad. Saúde Pública; 16(Sup. 2): 105 - 11.
- Pascuzzo - Lima C, Mendible JC, Bonfante - Cabarcas RA. 2009. **Polimorfismo I/D del gen de la enzima de conversion de angiotensina y progresión de la miocardiopatía chagásica.** Rev Esp Cardiol; 62 (3): 320 - 2.
- Perleth M. 1997. **Historical Aspects of American Tripanosomiasis (Chagas' Disease).** Peter Lang GmbH. Frankfurt, Alemania.
- Pinto JC. 2000. **Vigilância epidemiológica em doença de Chagas.** Cad Saúde Públ; 16 (sup 2): 43 - 59.
- Raíz A, Amato Neto V, Raíz GG, Ferriolli F, Sabbaga V. 2000. **Tentativa de tratamento específico, por meio da ticlopidina, de pacientes com doença de Chagas em fase crônica.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 33(2): 225 - 5.
- Reina R, Degrave W, Rougeot C, Cosson A, Chamond N, Cordeiro - da - Silva A. 2000. **B - cell mitogen from a pathogenic trypanosome is a eukaryotic proline racemase.** Nat Med 2000; 6(8): 890 - 7.
- Rodrigues Coura J; de Castro SL. 2002. **A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy.** Mem Inst Oswaldo Cruz; 97(1): 3 - 24.
- Schmunis GA. 1999. **Prevention of Transfusional Trypanosoma cruzi Infection in Latin America.** Mem Inst Oswaldo Cruz; 94 (sup 1): 93 - 101.
- Silveira AC. 2000. **Situação do Controle da Transmissão Vetorial da Doença de Chagas nas Americas.** Cad Saúde Públ; 16 (sup 2): 35 - 42.
- Tanowitz HB, Kirchhoff LV, Simon D, Morris SA, Weiss LM, Witfner M. 1992. **Chagas' Disease.** Clinical Microbiology Reviews, 5(4): 400 - 19.
- Tarleton RL, Zhang L. 1999. **Chagas Disease Etiology: Autoimmunity or Parasite Persistence?** Parasitol Today; 15 (3): 94 - 9.

Umezawa ES, Simonsen AM, Corbett CEP, Shikanai - Yasuda MA. 2000. **Chagas' Disease**. Lancet; 357: 797 - 9.

Urbina JA. 1999. **Parasitological Cure of Chagas Disease: Is it possible? Is it relevant?** Mem Inst Oswaldo Cruz; 94 (sup 1): 349 - 55.

Werner APT. 1999. **Tratamiento de la Enfermedad de Chagas**. Parasitol Día; 23 (3 - 4): 100 - 12.

Haber sido amado tan profundamente, aunque esta persona que nos amó no esté, nos deja para siempre una protección.

Albus Dumbledore (H. K. Rowling. Harry Potter y la Piedra Filosofal)

Ser profundamente amado por alguien da fuerza, mientras que amar profundamente a alguien da valor

Lao Tzu

Narf!

Pinky

Antisépticos y Desinfectantes

Carmine Pascuzzo - Lima

La esterilización implica la destrucción de todos los microorganismos, de una manera no selectiva, mientras que la terapia antimicrobiana usualmente busca una acción selectiva contra el organismo patógeno, bien sea una actividad destructiva (por ejemplo, una actividad bactericida) o una actividad inhibitoria (por ejemplo, una actividad bacteriostática).

Desde el punto de vista clínico puede ser conveniente clasificar a estos agentes inespecíficos como:

- a) Antisépticos, cuando se pretenda su uso en tejido vivo, o sobre el mismo, como es el caso del uso en piel o mucosas (En Europa se utiliza más el término “higiene” que el de antisepsia, aunque se aplica más al tratamiento de las manos con soluciones alcohólicas).
- b) Desinfectantes, cuando se utilicen en superficies u objetos inanimados en general.

Esta clasificación, sin embargo, no implica grandes diferencias desde el punto de vista químico o funcional por lo que a veces se usa el término “biocida”, aplicado a aquellos compuestos que tengan actividad antiséptica y/o desinfectante y/o preservante. La esterilización implica la *completa destrucción* de la vida microbiana, incluyendo esporas. Este proceso no solo incluye medios químicos, sino también físicos (como por ejemplo el uso de autoclaves). La preservación puede definirse como la *prevención de la multiplicación de microorganismos* en ciertos productos, especialmente medicamentos y alimentos.

Es de destacar que se considera a la higiene de las manos como la medida *más importante* para el control de las infecciones nosocomiales y de allí que sea importante el conocer la farmacología básica de los antisépticos - desinfectantes.

El antiséptico - desinfectante *ideal* debe tener ciertas características, que son las siguientes:

- Toxicidad selectiva:

- El antiséptico - desinfectante no debe causar daño al huésped o al objeto inanimado sobre el cual se va a ejercer el efecto. Esto incluye hasta la posibilidad de daños “leves”, como puede ser la tinción por ciertos agentes, como los derivados yodados.
- Dado que se busca una acción superficial, el antiséptico - desinfectante no debe ser absorbido a través de la piel o las mucosas o por lo menos tal absorción debe ser la mínima posible para evitar toxicidad sistémica.
- Potencia elevada: Preferiblemente el agente debe poder ejercer su acción aún cuando se utilice en concentraciones bajas.
- Alta estabilidad: Excepto en los casos en los que la modificación sea esencial para su acción, la estructura química del agente debe ser tal que resista diversas condiciones, especialmente el contacto con diferentes fluidos biológicos.
- Amplio espectro: Debe tener acción contra todo tipo de microorganismos, incluyendo virus protozoarios, hongos, virus, bacterias y sus posibles formas de resistencia (esporas).
- Acción rápida: La acción antiséptica - desinfectante debe poder lograrse en segundos o minutos después de la aplicación del agente.
- Bajo costo (ciertos geles o cremas comunes para el lavado de las manos pueden tener un costo más de cinco veces mayor al del jabón)

Entre los factores que afectan la actividad de los biocidas se encuentran los siguientes:

- Tipo químico y concentración del agente
- Período de contacto
- Condiciones físicas: pH, temperatura
- Presencia de material orgánico
- Características de los microorganismos: Tipo, cantidad, localización, estado (vegetativo o no).

ENFOQUE RACIONAL DE LA DESINFECCIÓN Y LA ESTERILIZACIÓN

Como se detallará más adelante, en muchas ocasiones se utilizan los mismos tipos de compuestos como antisépticos y desinfectantes, aunque a concentraciones diferentes; por otra parte, estos agentes no pueden considerarse como inocuos, por lo que la elección de los mismos debe realizarse sobre la base de su necesidad clínica.

Con respecto a este punto, hace más de tres décadas, Spaulding determinó un enfoque de *desinfección* basado en el tipo de uso al que se destina el objeto involucrado en el procedimiento. De esta manera, habría tres categorías:

- 1) Categoría Crítica: Se trata de objetos que estarán en contacto con tejidos usualmente estériles o con la circulación, incluyendo todos aquellos sistemas por los cuales se produce el flujo de sangre. Estos objetos deben estar *totalmente* estériles para su utilización.
- 2) Categoría Semi - Crítica: Objetos que estarán en contacto con membranas mucosas o piel no intacta (endoscopios, equipo de respiración asistida, etc.). Este tipo de objetos requiere de una desinfección de alto nivel, la cual implica la certeza absoluta de eliminación de todos los microorganismos, con la posible excepción de las esporas bacterianas cuando se presentan en concentraciones muy elevadas.
- 3) Categoría No Crítica: Mesitas de noche, esfigmomanómetros, etc. este tipo de objetos usualmente no requiere de más que una desinfección de bajo nivel.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los mecanismos de acción de los antisépticos y desinfectantes son múltiples, pero en todos subyace hasta cierto punto la secuencia de eventos que se muestra en el siguiente esquema:



En esta secuencia se muestra que el primer paso sería la interacción del agente con la superficie del microorganismo (*paso 1*), con el propósito de penetrar al mismo para alcanzar el blanco de la acción (*paso 2*), causando daños bioquímicos diversos y/o causando alteraciones metabólicas, cuyo resultado final sea la destrucción microbiana (*paso 3*). Es de notar que la propia interacción con la superficie microbiana puede causar daños suficientes para alterar la viabilidad del microorganismo particular. En el caso de los virus, los antisépticos - desinfectantes pueden actuar en las estructuras “homólogas” a la membrana celular y al contenido citoplasmático, que serían respectivamente la cubierta viral o cápside, y el genoma viral.

Aunque los agentes usados para el tratamiento de enfermedades infecciosas no suelen tener más que un blanco celular, los antisépticos - desinfectantes con frecuencia actúan en múltiples niveles, al punto que llegaron a ser considerados como “simples venenos protoplásmicos”. La realidad es que los antisépticos - desinfectantes presentan una farmacología compleja, que incluye una considerable gama de posibles mecanismos de acción.

Hay un uso muy extendido de los antisépticos - desinfectantes en la vida cotidiana, lo cual implica la posibilidad muy real de que se pueda desarrollar resistencia microbiana a estos agentes en el entorno del cuidado de la salud.

Una de las medidas por la cual se puede minimizar el riesgo de presentación de este problema consiste en hacer una rotación de antisépticos - desinfectantes en el ámbito hospitalario, no solo para enfrentar la resistencia microbiana, sino también por la posibilidad de prevenir su aparición (en este orden de ideas, también resulta conveniente realizar rotación de otros antimicrobianos). Aunque la resistencia microbiana en teoría puede ser adquirida, esta forma todavía no es común con respecto a los antisépticos - desinfectantes, aunque sí que lo es la resistencia nativa de ciertos agentes. De una manera general, la resistencia microbiana puede resumirse como sigue:

Priones > *Cryptosporidium* > Esporas Bacterianas > Micobacterias > Quistes parasitarios >
Virus no encapsulados > Trofozoitos > Bacterias Gram negativas > Hongos en general >
Virus encapsulados > Bacterias Gram positivas > Virus con envoltura lipídica.

Antes que la propia resistencia al antiséptico - desinfectante específico, representa una preocupación el hecho de que el uso indiscriminado de este tipo de agentes pueda favorecer la selección de cepas microbianas resistentes a los agentes *curativos* (antibióticos, antimicóticos, etc.).

Aunque el uso de más de un antiséptico - desinfectante potencialmente se asociaría a sinergismo, debe tomarse en cuenta que puede haber incompatibilidad química, farmacodinámica o farmacocinética con relación a algunas de las posibles combinaciones, por lo que el conocimiento básico de la farmacología de estos compuestos es de vital importancia para el personal de Salud. Como suele suceder con respecto a los antimicrobianos en general, el posible sinergismo de los antisépticos - desinfectantes será de menor probabilidad en relación con aquellos agentes que presenten similitudes químicas y/o de mecanismos de acción.

A continuación, se plantea una descripción sucinta que trata de abarcar los principales grupos de antisépticos - desinfectantes.

ALCOHOLES

Muchos alcoholes tienen una actividad antimicrobiana apreciable, pero solamente algunos de ellos se usan ampliamente desde el punto de vista clínico; por su solubilidad en agua, los más utilizados son el propanol (sobre todo el isopropanol) y el etanol, siendo en general más eficaz el primero (aunque el etanol es mejor virucida).

El mecanismo más probable para la acción de los alcoholes parece incluir la alteración de las membranas celulares, así como la rápida desnaturalización de proteínas, con la subsiguiente interferencia con el metabolismo y ulterior lisis celular. La acción de los alcoholes es rápida y de amplio espectro, pero aunque pueden inhibir la esporulación, no son activos contra esporas ya preformadas. Las concentraciones óptimas para uso de los alcoholes de alcohol se ubican entre el 60 y el 90 %, aún cuando a concentraciones más bajas pueden ser suficientes para su uso como preservantes. Los alcoholes pueden combinarse entre sí o con otros agentes, como por ejemplo la clorhexidina.

ALDEHÍDOS

Hay diversos agentes que pueden considerarse como parte de este grupo desde el punto de vista químico, pero los más utilizados son el formaldehído y el glutaraldehído.

El mecanismo de acción de los aldehídos es muy semejante al de los alcoholes, ya que incluye la disrupción de la membrana celular por medio de la unión a aminas superficiales no protonadas (→ afectación secundaria de la función enzimática intracelular por falta de captación de sustratos). También se ha involucrado a la precipitación y/o alteración química de proteínas y ácidos nucleicos. Tómese en cuenta que muchos de estos efectos pueden depender de fenómenos de oxidación, que son tanto más frecuentes cuanto menos hidrogenado está un compuesto que contiene oxígeno. De esta manera, para igual número de átomos de carbono, un ácido orgánico sería más potente que los aldehídos (o cetonas) como antiséptico - desinfectantes y estos, a su vez, más potentes que los alcoholes. Dado que los daños celulares que causan estos agentes son relativamente inespecíficos, puede aceptarse también que la toxicidad de estos agentes aumenta con el grado de oxidación de cada uno (de allí que los aldehídos sean generalmente más eficaces que los alcoholes).

El espectro de acción de los aldehídos es más amplio que el de los alcoholes, ya que no solamente incluye a las bacterias, sino también a las formas de resistencia de las mismas (esporas); también son capaces de eliminar hongos y virus. Actúan mejor a valores de pH que sean al menos ligeramente alcalinos. El formaldehído es más lento en su acción que el glutaraldehído.

El glutaraldehído se usa en soluciones al 1 - 10 % y el formaldehído en soluciones al 34 - 38 % (en solución con metanol, para retrasar su polimerización).

Agentes liberadores de formaldehído

Se trata de sustancias altamente susceptibles a una conversión química que les permite la generación de formaldehído. Entre estas sustancias se encuentran la noxitiolina, la taurolina y la metenamina.

Metenamina

Este representante de los liberadores de formaldehído es considerado como un *antiséptico de uso interno*, en razón de que se puede administrar al paciente con el objeto de que se genere una liberación de formaldehído preferentemente en el tracto urinario, gracias al pH ácido de la orina.

Se considera entonces también como un *Antiséptico Urinario*, con un espectro antibacteriano bastante amplio. Para considerar a un agente como *Antiséptico Urinario*, el mismo debe tener poca o ninguna actividad antibacteriana a nivel de otros tejidos.

La metenamina se encuentra disponible en forma de sal (Mandelato o Hipurato) y se absorbe por vía oral rápidamente y en gran extensión (70 - 90 %). Su vida media es de unas cuatro horas (4,3 h) y su eliminación lógicamente es urinaria, básicamente como formaldehído. Dada su conversión química, puede resultar bastante irritante a nivel gastrointestinal y urinario, pero suele usarse por poco tiempo.

En la última década se incluyó entre los antisépticos - desinfectantes al talaldehído (al 0,55 %). Aunque es semejante en cuanto a mecanismo de acción, espectro antimicrobiano y forma de uso, el talaldehído es menos irritante que el formaldehído y el glutaraldehído.

BIGUANIDAS

Aunque existen otras biguanidas de importancia médica, sin duda la clorhexidina es la más importante y es de hecho es probablemente el biocida agente de mayor utilización clínica, sobre todo para el lavado de manos y en diversos preparados orales, pero también para su uso como desinfectante y preservativo. Este uso tan extendido básicamente se relaciona con la conjunción de dos características muy deseables, como lo son su amplio espectro y su baja capacidad irritativa para la piel.

La clorhexidina es un agente bactericida, que es rápidamente captado por la célula microbiana, con acciones posteriores que determinarán el daño final.

La clorhexidina es una biguanida catiónica, que causa daño al recubrimiento microbiano, pero dado que este daño no puede explicar la rapidez de la lisis celular, se piensa que su efecto básico ocurre después de atravesar las membranas por difusión pasiva, atacando el recubrimiento celular por el lado interno.

La muerte celular implica dos fases diferentes con respecto a la pérdida de componentes celulares: En primer lugar, los daños que marcan ya la muerte celular inducen la pérdida de contenido celular; en un segundo estadio, esta pérdida se reduce por coagulación del contenido citoplásmico.

Entre los mecanismos secundarios que podría presentar la clorhexidina se encuentran la inhibición de la ATPasa tanto soluble como unida a membrana y la captación neta de iones de potasio (→ colapso del potencial de membrana).

En general, se observa resistencia a la clorhexidina por parte de las esporas bacterianas, las formas quísticas amibianas y las micobacterias; la actividad antiviral de estos agentes es variable.

La actividad de la clorhexidina depende del pH y puede disminuir drásticamente en presencia de materia orgánica (sangre u otros líquidos biológicos).

Existen fármacos relacionados estructuralmente con la clorhexidina, como lo son la alexidina y las biguanidas poliméricas (vantocil).

COMPUESTOS DE METALES PESADOS

Los más importantes son los compuestos de plata, que han sido utilizados por mucho tiempo como agentes antisépticos y desinfectantes, contándose entre los mismos representantes como la plata metálica, el acetato de plata, algunos proteínatos argénticos, el nitrato de plata y la sulfadiazina argéntica (estos dos últimos son los más importantes de estos agentes).

La acción básica de los compuestos argénticos está dada por su capacidad de interactuar con los grupos tiólicos presentes en enzimas y otras proteínas microbianas (incluyendo componentes de la estructura viral → efecto viricida). Este efecto podría ser compartido por otros metales pesados, como el cobre.

Sean o no derivados del mecanismo descrito, se ha constatado que los compuestos argénticos generan la liberación de iones de K^+ , la inhibición de la división celular y la producción de daños en la membrana y/o pared celular. Los agentes argénticos también interactúan con las bases que forman el ADN, lo cual podría contribuir a su acción antimicrobiana.

De todos los derivados argénticos, el más importante y de mayor utilidad es la sulfadiazina de plata, que puede considerarse como la combinación de dos agentes antimicrobianos diferentes: La plata y una sulfamida. Los iones de plata, por supuesto, retienen el mecanismo que ya ha sido descrito, mientras que

la sulfadiazina actúa como antagonista competitivo del ácido para - amino benzoico, impidiendo la síntesis microbiana de dihidrofolato, lo que imposibilita la síntesis microbiana de ácidos nucleicos (efecto bacteriostático).

La presencia de este doble mecanismo generaría un sinergismo que podría ir más allá de la simple sumación de los efectos individuales, ya que el espectro de actividad de la sulfadiazina argéntica es notablemente amplio, mostrando incluso actividad antifágica gracia a la unión al ADN del fago. Tomando en consideración que tanto la sulfadiazina como los iones de plata actúan generando alteración del metabolismo de los ácidos nucleicos, bien podría encontrarse allí la base de su interacción sinérgica. La sulfadiazina argéntica es útil en quemaduras y úlceras por decúbito en segundo y tercer grado.

Aparte de los compuestos argénticos, también se dispone de compuestos de mercurio, que también son de amplio espectro (timerosal, mercurocromo).

COMPUESTOS DE AMONIO CUATERNARIO

Los agentes surfactantes o detergentes tienen dos regiones bien diferenciadas en su estructura química: Una región hidrocarbonada hidrofóbica y una región hidrofílica, que puede darle o no carácter iónico al compuesto. Los agentes catiónicos son los más activos como antisépticos/desinfectantes y entre ellos los compuestos de amonio cuaternario son los de mayor utilidad, por su gran actividad química.

El mecanismo básico de la acción de estos agentes implica a las membranas biológicas como blanco primario, con la siguiente secuencia común de acontecimientos:

- Interacción con la membrana citoplasmática
- Desorganización de los lípidos de membrana/Alteración del metabolismo energético de la célula microbiana
- Salida de componentes intracelulares de bajo peso molecular (pérdida de la permeabilidad selectiva)
- Degradación de moléculas de alto peso molecular (proteínas, ácido nucleicos)
- Lisis celular mediada por enzimas autolíticas

En el caso de células como las bacterianas, debe haber primero un paso a través de la pared celular. Los agentes de amonio cuaternario son muy útiles para la antisepsia (en piel intacta) y distintos usos desinfectantes, todo ello gracias a su amplio espectro, que incluye hongos, micobacterias y virus encapsulados. Entre los representantes más importantes mencionar a los siguientes: La cetrimida, el

cloruro de cetilpiridinio, el cloruro de benzalconio y el metilbenzetonio. Es de destacar la actividad y baja toxicidad del Bromuro de Lauril Dimetil Bencil Amonio (Gerdex ®), creado por el venezolano Rodney Martínez en 1986 y que ahora se usa en más de la mitad de los centros médicos del país.

HALOGENADOS

Como parte de distintos compuestos, todos los halógenos son capaces de generar una acción antimicrobiana, pero solo se utilizan los derivados de cloro y de yodo.

El mecanismo fundamental de la acción antimicrobiana parece ser con respecto a la oxidación de proteínas, por interacción con los grupos tiol presentes en las mismas. También puede ocurrir interacción con los ácidos nucleicos y disrupción de la fosforilación oxidativa. El espectro de estos agentes es sumamente amplio, alcanzando incluso actividad antiviral y esporocida (esta última depende de la concentración y del pH).

De todos los agentes clorados, el más importante es sin duda el Hipoclorito de Sodio (usualmente presentado a una concentración de 5,25 %). Este agente es ampliamente utilizado no solo para desinfección, sino también para diversas aplicaciones domésticas (blanqueadores). El Hipoclorito de Sodio es el agente más ampliamente usado para purificar el agua (“cloración”). Aunque suele añadirse también flúor al agua potable, las concentraciones del mismo no alcanzan niveles biocidas eficaces.

Químicamente, el yodo y sus derivados son menos activos que los clorados, pero por lo demás se asemejan mucho en sus acciones y espectro antimicrobiano. Las soluciones acuosas o alcohólicas (“tinturas”) son muy utilizadas aún, pero dado su carácter irritante de la piel, han sido en parte desplazadas por el uso de *iodóforos*, o agentes liberadores de yodo, entre los cuales se encuentran la forma de povidona y de poloxámero.

Hay cierta preocupación acerca de que el uso extenso de antisépticos yodados, sobre todo en recién nacidos, pueda conducir a una sobrecarga transitoria de yodo, lo que podría conllevar trastornos de la funcionalidad tiroidea.

FENOLES

La acción antimicrobiana de los fenoles es conocida desde hace mucho tiempo y al igual que otros agentes antisépticos - desinfectantes, tienen como mecanismo básico de su acción el de la alteración a nivel de la membrana celular, con pérdida de contenido citoplasmático; la desnaturalización proteica (“coagulación”) y la inhibición de la cadena electrónica ligada a la membrana pueden constituirse en

mecanismos secundarios de importancia. Se ha comprobado que el triclosán puede inhibir la enzima enoil - reductasa, que es una participante crucial en la síntesis de lípidos).

Estos agentes tienen buena actividad contra formas microbianas vegetativas, pero su acción es muy limitada contra las esporas. También tienen cierta acción contra algunos hongos y virus.

Entre los agentes fenólicos más utilizados se encuentran los bis - fenoles, como el triclosán (éter difenoxietílico) y el hexaclorofeno, usados con mucha frecuencia para el lavado de las manos. El hexaclorofeno está siendo lentamente abandonado por su alta capacidad de absorción dérmica, sobre todo en neonatos (→ mayor toxicidad).

Existen otros fenoles de interés, que presentan sustituyentes halógenos, como por ejemplo el cloroxilenol (doble mecanismo de acción). La clorhexidina también puede considerarse como un derivado fenólico, pues químicamente es la clorofenilguanina (*ya descrita*).

PERÓXIDOS

La oxidación es uno de los mecanismos más importantes de toxicidad celular y de allí que los compuestos con alta capacidad oxidante suelen demostrar una capacidad antimicrobiana importante, gracias a la generación de radicales libres (*radicales hidroxilos*), que pueden atacar diversos componentes celulares, incluyendo lípidos, ácidos nucleicos y proteínas (acción preferente en las mismas, específicamente sobre los grupos tiol).

Los compuestos más utilizados como oxidantes son los peróxidos, que tienen un espectro antimicrobiano sumamente amplio: Bacterias (incluyendo esporas), virus, hongos. Los representantes más comunes son el peróxido de hidrógeno (“agua oxigenada”) y el ácido peracético, contando ambos con un espectro muy parecido, aunque el último es más activo, amén de ser resistente a la acción de las catalasas (por eso, es más usado para la desinfección, mientras que el peróxido de hidrógeno se usa más para antisepsia). Ambos compuestos generan metabolitos no contaminantes.

DIAMIDINAS

Su uso clínico es escaso, limitándose en todo caso al uso de las sales de dos compuestos en particular, que son la propamidina y la dibromopropamidina. Se piensa que estos agentes inducen la captación microbiana de oxígeno y que además favorecen la pérdida celular de aminoácidos.

Este tipo de mecanismo de acción se correlaciona con las características clínicas de estos compuestos, ya que se trata de agentes catiónicos, que deberían ser capaces de generar cambios importantes a nivel de la superficie microbiana, semejantes a los descritos anteriormente para la clorhexidina.

ANILIDAS

Las anilidas como el triclocarban actúan por adsorción y destrucción de la permeabilidad selectiva de la membrana plasmática, causando cambios en el equilibrio osmótico y pérdida del contenido intracelular (- - > autólisis de las bacterias, sobre todo gram positivas). Estos compuestos tienen un espectro reducido, por lo cual se usan básicamente como parte de jabones y desodorantes.

ESTERILIZANTES GASEOSOS

Su uso se da fundamentalmente como desinfectantes y no como antisépticos. Se trata de agentes alquilantes, que pueden causar la degeneración de diversos compuestos orgánicos, como las proteínas y los ácidos nucleicos. Los agentes usados como esterilizantes en fase gaseosa son el óxido de etileno, el peróxido de hidrógeno (*Sterrad 50* y *Sterrad 100*) y el ácido peracético, habiéndose ya descrito el mecanismo de estos últimos (la única diferencia importante es que se requiere menor concentración de estos agentes en fase gaseosa que en fase líquida).

El óxido de etileno es un agente alquilante de amplio espectro, pero su actividad no solo depende de su concentración, sino también de condiciones tales como la temperatura, el tiempo de exposición y la humedad. Aunque este agente es mutagénico y potencialmente explosivo, aún su uso está bastante extendido porque no daña los equipos y es fácil de eliminar con una ventilación adecuada. Aunque antes el óxido de etileno se asociaba con un clorofluorocarbonado como estabilizador, en la actualidad se usa en combinación con dióxido de carbono o un hidrofluorocarbonado.

SUPERFICIES CON ACTIVIDAD ANTISÉPTICA - DESINFECTANTES

Los materiales ordinarios no presentan prácticamente ningún tipo de acción antimicrobiana, pero es concebible el diseño de moléculas que se insertarían en *la superficie* de los objetos, por lo que tales objetos tendrían una actividad desinfectante *intrínseca*. Entre los procedimientos que se han probado para lograr esta acción se incluyen la modificación química de las moléculas superficiales con distintos tipos de polímero, así como la impregnación con sustancias como los antibióticos, los compuestos de amonio cuaternario, los preparados argénticos o los halogenados. Aunque se supone que este tipo de procedimientos es efectivo en presencia de una solución acuosa, no es probable sean igualmente

eficaces contra patógenos aéreos hasta que se disponga de nuevos tipos de antisépticos - desinfectantes. Un desarrollo relativamente reciente llevó a la consecución de la *Surfacina*, que incluye dos elementos:

- Un compuesto antimicrobiano insoluble en agua (como el ioduro de plata), y
- Una cubierta superficial de polihexametilenebiguanida, que puede reconocer la bicapa lipídica de la membrana plasmática bacteriana así como interaccionar con ella (tanto desde el punto de vista químico estricto como desde el punto de vista electrostático).

Esta combinación permite que el antimicrobiano pase directamente de la cubierta a la célula bacteriana, generándose luego una serie de eventos que dependen de la acción del compuesto argéntico. La propiedad antiséptica - desinfectante de la superficie puede perdurar por un tiempo prolongado.

AGUA SUPEROXIDADA

De una manera u otra, se ha indicado ya que la capacidad de oxidación que presentan algunos de los representantes descritos puede ser un determinante primordial de su actividad antimicrobiana; sin embargo, los compuestos con alta capacidad oxidante también suelen tener mayor capacidad para causar daño tisular, lo que reduce su utilidad desde el punto de vista antiséptico. Considerando estos dos aspectos, se concibió el “agua superoxidada”, que es un producto que se obtiene al pasar una solución salina a través de electrodos de titanio con una corriente de 9 amperios. Este procedimiento genera ácido hipocloroso (~144 mg/l) y cloro en forma de radicales libres; el producto listo para su uso tienen un gran potencial redox y un pH de 5 a 6,5; aunque no se ha comprobado del todo este extremo, se acepta que la acción antimicrobiana depende de la presencia de una mezcla de especies oxidantes.

Como ventajas básicas del uso del agua superoxidada se tienen las siguientes:

- Amplio espectro antimicrobiano: Bacterias (incluyendo micobacterias y esporas), virus, hongos.
- Bajo costo de los elementos requeridos para su obtención (solución salina y electricidad);
- Baja o nula capacidad de causar daño tisular
- Carencia de efecto notable sobre los materiales desinfectados
- Efecto ambiental insignificante

Las desventajas del uso del agua superoxidada son las siguientes:

- Alto costo del equipo de electrólisis (el proceso como tal es muy económico, pero los equipos deben tener la capacidad de monitoreo de parámetros como el pH, la corriente y el potencial redox).
- Necesidad de producción al momento del uso

- Reducción sustancial de la actividad en presencia de material orgánico.

Una de las adaptaciones comerciales para la producción de agua superoxidada se conoce como *Sterilox*.

ANTISÉPTICOS URINARIOS

Como ya se explicó anteriormente, hay ciertos agentes, como la metenammina, que se consideran como antisépticos de uso interno o antisépticos urinarios; para este fin se han utilizado también ciertos antibióticos, como el ácido nalidíxico, que pertenece al grupo de las quinolonas y por ello tiene como mecanismo básico de acción la inhibición de la síntesis de ADN por bloqueo de la reacción de super-enrollamiento catalizada por la ADN Girasa. Este agente se metaboliza hepáticamente a su forma activa (*ácido hidroxinalidíxico*), que es excretada entonces por vía renal, alcanzando concentraciones importantes en la orina. El ácido nalidíxico tiene acción básica contra bacilos aerobios Gram negativos y comparte el perfil de toxicidad de las quinolonas, por lo que es bien tolerado. Las reacciones adversas más comunes son los trastornos gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Arena Ansotegui J, Empanaza Knörr JI. 2000. **Los antisépticos yodados no son inocuos.** An Esp Pediatr; 53(1): 25 - 9.
- Azanza JR, Sádaba B, Mediavilla A, Flórez J. 2003. **Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 1169 - 86.
- Boyce JM. 2001. **Antiseptic Technology: Access, Affordability, and Acceptance.** Emerg Infect Dis; 7(2) [<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no2/pdfs/boyce.pdf>]
- Chambers HF. 2001. **Miscellaneous Antimicrobial Agents: Disinfectants, antiseptics, and sterilants.** En: Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 8th edition. LANGE. New York, USA. pp: 845 - 53.
- Fox A. 2000. **Antibiotics affecting the cell envelope.** Course: Medical Microbiology, PAMB 650/720.
- Kampf G, Kramer A. 2004. **Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs.** Clin Microbiol Rev; 17(4): 863 - 93.
- McDonnell G, Russell D. 1999. **Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance.** Clin Microb Rev; 12(1): 147 - 79.
- Poole K. 2002. **Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance.** J Appl Microbiol; 92: 55S - 64S.
- Petri WA. 2001. **Sulfonamides, Trimethoprim - Sulfametoxazole, Quinolones, and Agents for Urinary Tract Infections.** En: Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. McGraw - Hill. USA. pp: 1171 - 88.
- Rodeneza C.A. 2000. **Gerdex. Dossier Técnico.** [http://www.rodeneza.com/dossier/Dossier_Tecnico.doc]
- Rusell AD. 2002. **Mechanisms of antimicrobial action of antiseptics and disinfectants: an increasingly important area of investigation.** J Antimicrob Chemother; 49: 597 - 9.

- Rutala WA, Weber DJ. 2001. **New Disinfection and Sterilization Methods.** Emerg Infect Dis; 7(2)
[<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no2/pdfs/rutala.pdf>]
- Tiller JC, Liao CJ, Lewis K, Klibanov AM. 2001. **Designing surfaces that kill bacteria on contact.**
Proc Natl Acad Sci USA; 98(11): 5981 - 5.

Seguiremos produciendo más antibióticos, pero los microbios seguirán fabricando más de sí mismos... y adaptándose. Así que, por favor, lave sus manos vigorosamente y con frecuencia.

Gerard R. Barber

Principios de Quimioterapia Antineoplásica

Carmine Pascuzzo - Lima

El término “cáncer” se refiere a un grupo heterogéneo de más de 100 enfermedades en las cuales algunas células crecen de manera indiscriminada y sin control, invadiendo los tejidos circundantes y/o diseminándose libremente en el organismo. No se sabe qué comienza este tipo de proceso, pero se han implicado factores genéticos y ambientales (incluyendo la exposición industrial), incluyendo estos últimos a la exposición a sustancias químicas (cambios locales de la secuencia del ADN), las radiaciones ionizantes (traslocaciones y rupturas cromosómicas) y algunos microorganismos, especialmente virus (inserción de secuencias genéticas extrañas). Dado que el riesgo de cáncer aumenta con la edad, es también claro que la degeneración de los mecanismos de reparación celular del ADN juega un papel importante.

En Venezuela se estima que el cáncer pudiera representar unos 100 casos y una 45 muertes *por cada día*, con riesgo para la población general de un alrededor de 10 % de padecer este tipo de enfermedades en algún momento de la vida; de hecho, alrededor de una séptima parte de las muertes en el país se pueden atribuir al cáncer, siendo solo superadas en este renglón por las enfermedades cardiovasculares.

Aunque de una manera un tanto simplista, los diferentes tipos de cáncer pueden ser clasificados sobre la base del tipo de tejido que está involucrado:

El *carcinoma*, el más común entre los diferentes tipos de cáncer, proviene de las células que cubren las superficies externas e internas del cuerpo, en otras palabras, se trata de neoplasias derivadas de células epiteliales y son los más frecuentes. Entre los más comunes se encuentran el cáncer de pulmón, de seno y de colon. Los *sarcomas* son cánceres que surgen de las células derivadas básicamente de tejidos no epiteliales, sobre todo del tejido conectivo, pero también pueden derivarse de otros tejidos como el óseo, el cartilaginoso, etc.

Aunque la sangre hasta cierto punto puede considerarse como un tejido conectivo muy especializado, el comportamiento de los crecimientos anormales de las células que la conforman es tan particular que conviene reconocer dos tipos separados:

Los *linfomas* son cánceres que se originan en los ganglios linfáticos y en los tejidos del sistema inmune del cuerpo.

Las *leucemias* son cánceres de células inmaduras de la sangre, que son producidas en la médula ósea y que tienden a acumularse en grandes cantidades dentro del torrente sanguíneo.

Habitualmente, se suele clasificar a las neoplasias sólidas en tumores “benignos” y “malignos”, más sobre la base de su posibilidad de curación que por el daño que puedan hacerle al paciente, generalmente por su posible capacidad de diseminación por invasión o por metástasis. Usualmente, el término “cáncer” se aplica a los tumores “malignos”. La diferenciación entre “benigno” y maligno” puede hacerse en parte con relación a los siguientes criterios:

Neoplasia benigna	Neoplasia maligna
Crecimiento lento	Crecimiento rápido
No infiltrativa	Infiltrativa
Tienden a recordar al tejido de origen	Suelen ser bastante diferentes del tejido de origen
Células normales (fenotipo)	Células anormales
No da metástasis	Potencialmente metastásica
Generalmente interfieren <i>relativamente poco</i> con la vida del paciente (salvo localización estratégica, como un tumor benigno encefálico o complicación como hemorragia digestiva post necrosis).	Si no son tratadas causan la muerte casi con total certeza

INVASIÓN Y METÁSTASIS

Los cánceres son capaces de diseminarse por el cuerpo mediante dos mecanismos fundamentales: Por invasión y por metástasis. La invasión se refiere a la migración directa con penetración de células cancerosas en tejidos vecinos (compromiso anatómico - funcional de los tejidos involucrados por compresión y destrucción), mientras que la metástasis se refiere a la habilidad de las células cancerosas de penetrar en los vasos sanguíneos y linfáticos, circular por el torrente sanguíneo y luego invadir el tejido normal en partes relativamente lejanas del organismo. Para que ocurran estos eventos, se requiere que ocurra la neovascularización o angiogénesis, es decir, el aumento de la irrigación sanguínea en sitios específicos.

Epidemiológicamente, se ha constatado que en más de la mitad de los pacientes con invasión tisular, habrá también metastásis. Habitualmente, la invasión y sobre todo la metástasis son los aspectos del cáncer más amenazadores para la vida del paciente, porque se trata del momento en el cual las terapias localizadas, como la cirugía, no podrían ya nunca ser suficientes, si bien las metástasis suelen ser tan susceptibles al tratamiento farmacológico como el tumor primario.

El ciclo celular está compuesto de cuatro fases distintas durante las cuales las células se preparan para la mitosis. La fase G_1 consiste en células que *recientemente* han completado la división y están destinadas a favorecer la proliferación. Luego de un período variable de tiempo, estas células comienzan a sintetizar ADN, lo que implica el inicio de la fase S. después de la síntesis completa de ADN, comienza la fase G_2 (premitótica). Finalmente, se produce la condensación microsomal y las células se dividen activamente durante la fase M. las células diploides que no se dividen se consideran como pertenecientes a la fase F_0 .

Por esta y otras razones, es importante siempre la consideración del despistaje de ciertos tipos de cáncer que pueden permanecer localizados (“*in situ*”) por un tiempo relativamente prolongado, como el de cuello uterino y el de próstata.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Aunque el tratamiento del cáncer se ha intentado por muchísimo tiempo, la terapia siempre se ha enfrentado con el problema esencial de que la noxa proviene de células *propias* del organismo, por lo que en primera instancia cualquier sustancia capaz de dañarlas, podría también causar perjuicios a tejidos normales del organismo (lo mismo pasa con la radioterapia). De esta manera, las drogas utilizadas para el tratamiento del cáncer son las más tóxicas que existen, justificándose su uso solo en base a la relación riesgo - beneficio.

De cambiar, esta situación lo hará muy despacio, porque la introducción de drogas para la terapia del cáncer es sumamente lenta, no solo por la dificultad de la tarea, sino también por el poco atractivo económico del desarrollo de nuevos fármacos en este campo.

Con la excepción quizás de algunos casos de cirugía en los que se suponga la extracción total de un tumor aún localizado, no se suele determinar por la completa curación el éxito de las formas terapéuticas utilizadas (quirúrgicas, radioterápicas y/o quimioterapéuticas), sino que se miden a través de una forma distinta, que es la sobrevida del paciente, generalmente a lo largo de 5 ó 10 años. Esto se debe a que, lamentablemente y con excepciones muy específicas, se presupone siempre que la muerte del paciente puede ocurrir con una gran probabilidad y el retrasarla sería ya un logro, siempre que se

mantenga en lo posible indemne su calidad de vida. La sobrevida a los cinco años puede ser muy variable, desde menos de 5 % para el cáncer de páncreas hasta más de 90 % para algunas neoplasias tiroideas.

Esta sobrevida depende de múltiples factores, de los cuales el más importante es el “estadiamiento” del tumor, que consiste realmente en una determinación estadística de factores de riesgo sobre la base del comportamiento de tumores semejantes en el pasado. Este estadiamiento se basa no solo en la invasión y la metástasis, sino también en las características histológicas aberrantes o no de las células tumorales (*diferenciación celular*).

Los fármacos citotóxicos verdaderamente eficaces son mucho menos de un centenar y no es probable que este número aumente rápidamente porque el desarrollo de los mismos no tiene mucho atractivo económico.

Agentes disponibles

Los primeros agentes con cierta eficacia fueron las mostazas nitrogenadas, paradójicamente después de observar sus efectos deletéreos luego de ser usadas como agentes de guerra. Así fue como se descubrió que estos agentes eran eficaces, aunque no en un 1000 %, para el tratamiento del linfoma (es de destacar que hubo una recidiva más o menos rápida, lamentablemente). Las mostazas nitrogenadas actúan básicamente gracias a su capacidad de causar alquilación del ADN, por generación de metabolitos altamente reactivos.

Al conocer mejor el metabolismo de los ácidos nucleicos, comenzó la posibilidad de que actuando en su vía de síntesis o degradación pudiera obtenerse un efecto antineoplásico. Fue así como se obtuvieron agentes como el metotrexato, la 6 - mercaptopurina, la 6 - tioguanina, la citarabina y el 5 - α fluorouracilo (entre estos agentes podría contarse la combinación trimetoprim - sulfametoxazol, pero tiene muy poco efecto en humanos).

Adicionalmente, se han obtenido agentes de utilidad por medio del aislamiento de moléculas componentes de diversas plantas, como la actinomina D y la doxorubicina y, mucho más recientemente, el taxol.

En los años 70s se descubrió el cisplatino, que sería para el tratamiento del cáncer testicular, pero también para el de otras neoplasias de tejidos sólidos.

En los últimos años se han introducido agentes como los taxanos antes citados, los inhibidores de la topoisomerasa I y algunos antimetabolitos como la fludarabina y la cladribina, no obstante, puede

decirse con propiedad que en las últimas décadas no se ha logrado la introducción de prácticamente ningún grupo farmacológico *verdaderamente* nuevo.

Quimioterapia

La quimioterapia del cáncer busca, mediante la administración de citotóxicos, destruir el tumor, reducirlo o, en el peor de los casos, aumentar la supervivencia del paciente, manteniendo en lo posible su calidad de vida. Normalmente, estos agentes se administran bajo cuidado médico inmediatamente disponible y por vía intravenosa; es de notar que esto no siempre es cierto, ya que a veces se puede administrar el quimioterápico en el lugar específico del tumor si no hay aún metástasis (las metástasis son una manifestación de MUY mal pronóstico).

Es raro que se administre solo un agente y se ha desarrollado empíricamente diversos regímenes para el mismo, que varían de paciente en paciente y de tipo de cáncer en tipo de cáncer - Lo más importante es que en lo posible los fármacos individuales tengan mecanismos de acción diferentes, para lograr un verdadero sinergismo. Aún con el mejor de los regímenes disponibles, la supervivencia final del paciente podría ser solamente de alrededor de un 20 %.

La remisión (desaparición completa del tumor) es excepcional si solo se usa tratamiento farmacológico; es más frecuente la remisión *parcial*, que al menos mejora la calidad de vida del paciente y prolonga su vida.

Quimioterápicos

Ningún medicamento en uso tiene un índice terapéutico tan estrecho como es el caso de los quimioterápicos, generando muchas posibilidades de morbilidad grave o muerte incluso aún si el fármaco se ha usado correctamente.

En general, el mecanismo de acción de los quimioterápicos es la alteración del ciclo celular, generalmente a nivel del ADN. Con respecto al ciclo celular, pueden comprenderse tres tipos diferentes de células:

- Células que no se dividen y están completamente diferenciadas
- Células que continúan el proceso de proliferación
- Células que no están proliferando, pero que podrían ser reclutadas para hacerlo.

A continuación se mencionan algunas drogas con los mecanismos de acción más aceptados para las drogas usadas en la quimioterapia del cáncer:

- Moléculas alquiladoras, que tienen la propiedad de unirse a diversas macromoléculas celulares, a nivel de los grupos amino, carboxilo, sulhidrilo y/o fosfato. Esto es particularmente relevante con respecto al ADN, que ya no puede replicarse con la facilidad habitual (blanco de elección en el ADN: nitrógeno 7 de los residuos de guanina).
- Drogas que afectan la célula “desde afuera”, como la asparaginasa, que hace que se elimine gran parte de un aminoácido que se requiere para el crecimiento del tumor. Las antraciclinas y la miltefosina parecen actuar por disrupción directa de la membrana.
- Derivados de platino, con mecanismo similar al anterior.
- Antimetabolitos: Causan disrupción de la acción de diversas enzimas del metabolismo del ADN, por ejemplo, los análogos de las bases nitrogenadas del ADN son capaces de unirse a él, pero impiden su ulterior replicación, la rechazan, o generan producto anómalos si llegan a ser transcritos (análogos del folato; análogos de purina, adenosina o pirimidina, derivados de la úrea). En general, los antimetabolitos tienden a mostrar una curva dosis - respuesta no - lineal, es decir, que luego de la administración de una determinada dosis, los incrementos de la misma no favorecen el aumento del efecto.
- Los inhibidores de la topoisomerasa alteran la función habitual de esta enzima a nivel nuclear.
- Agentes que interfieren con la función microtubular: Aunque no impiden como tal la división del ADN, ciertamente impiden que el citoesqueleto se divida para generar células hijas. Además, el citoesqueleto *normal* también se relaciona con otras funciones, como procesos de transporte, adhesión celular, etc.

Aunque estructuralmente parecidas a los antimetabolitos, las drogas como la udarabina y la cladribina actúan básicamente por inducción de apoptosis.

Puede observarse que todos estos fármacos actúan en procesos que son propios también de las células sanas y de allí proviene su toxicidad básica, particularmente en tejidos cuyo recambio es rápido, como por ejemplo la médula ósea y el epitelio intestinal. Algunos de estos agentes tienen más de un mecanismo de acción.

En la actualidad se piensa que la integridad del proceso apoptótico en el individuo es esencial para que un quimioterápico tenga efecto.

La quimioterapia se usa en cuatro situaciones clínicas:

- Casos avanzados de cáncer, sobre todo si el mismo es localizado.

- Como coadyuvante de otras medidas, como la cirugía o la radioterapia,
- En el preoperatorio de tumores difíciles de alcanzar por cirugía (el objetivo es aumentar el plazo de teoría del paciente),
- En forma de instilación, usualmente de una manera más o menos tópica.

Independientemente del esquema elegido, el ciclo de quimioterapia suele durar de tres a cuatro Semanas y puede tener que repetirse varias veces. El ciclo mencionado no se utiliza solamente porque sea más eficaz, sino también porque permite eludir algunas de las reacciones adversas que pueda presentar el paciente.

Farmacocinética

Naturalmente el proceso de absorción queda eliminado con la administración intravenosa. Por lo que solo debe preocupar el resto de los procesos farmacocinéticos, pese a que hay una muy extensa variabilidad individual en estos procesos, posiblemente por diferencias de metabolismo (→ Monitoreo frecuente de concentraciones plasmáticas); esto indica, claro está, que hay riesgo de falta de efecto en eliminadores rápidos y riesgo de toxicidad en eliminadores lentos.

Resistencia Múltiple a Drogas

De la misma manera que ocurre con los microorganismos, las células tumorales pueden llegar a adquirir resistencia si se exponen a un agente dado por cierto tiempo; esta resistencia puede depender de factores anatómicos, farmacológicos y genéticos. En ciertos casos, esta resistencia abarca también drogas no relacionadas, en lo que se ha dado en llamar *Resistencia Múltiple a Drogas (multidrug resistance - MDR)*, lo cual indica que debe haber un mecanismo común de defensa, que aún no se conoce, pero que puede estar relacionado como la glicoproteína P, la proteína bcl - 2, la proteína p53 y otras muchas.

DESARROLLO DE NUEVAS DROGAS

Es evidente que es necesario el desarrollo de nuevos agentes si se quiere que la quimioterapia sea más eficaz. El problema, como ya se ha puesto de manifiesto, es la elección de un blanco celular específico que dañe lo menos posible las células sanas. Esta posibilidad, que parecía utópica hasta hace pocas décadas ya no lo es tanto, porque se han descubierto nuevos blancos que pueden ser de utilidad, en lugar de la pura obtención de agentes “parecidos a los anteriores”.

En particular, hoy se sabe que en algunos tumores hay productos celulares que no están en otras y ellos podrían ser los blancos. Por otra parte, hay procesos que son solo propios de las neoplasias, como lo es la metástasis (que requiere de diversos mediadores), permitiendo quizás afectar la transmisión celular

de la señal, como por ejemplo en la composición de la membrana celular, la angiogénesis, la telomerasa y la interacción con la matriz. Uno de los blancos más prometedores es el gen p53, que normalmente detiene la división celular y estimula la actividad de las enzimas de reparación del ADN, induciendo la auto - destrucción cuando el daño es excesivo.

Otra fuente de origen de estos fármacos es algo más aleatoria pero quizás por ello un poco más segura: El *screening* farmacológico de decenas de miles de moléculas nuevas que se realiza cada año por las casas farmacéuticas.

NUTRICIÓN Y CÁNCER

Con diversos grados de basamento científico, se han implicado numerosos suplementos dietéticos en la profilaxis e incluso hasta en la terapia del cáncer. Entre las sustancias de las que se ha afirmado un efecto semejante se encuentran el selenio, el ácido fólico, la vitamina B - 12, la vitamina D, la clorofila, diversos antioxidantes (carotenos, licopenos, luteína, etc.), el ácido ascórbico, distintos tipos de agentes prebióticos y probióticos, así como muchas otras sustancias.

Supuestamente una dieta contentiva de ciertas cantidades de esas u otras sustancias podría prevenir o retrasar el cáncer, pero los estudios que deberían hacerse para comprobarlo serían de tanto costo y duración que es posible que el posible efecto beneficioso que se derivaría siga siendo controversial por muchos años todavía.

DOLOR Y CÁNCER

El dolor es una experiencia sensitiva y emocional desagradable, relacionada con un daño físico real o potencial. Tiene un componente objetivo dado por la patología como tal, y un componente subjetivo dependiente de factores personales, y, muy especialmente, de los ambientales. En el cáncer, el dolor puede ser inenarrable, por lo que debe cuidarse este aspecto del paciente, en especial si la enfermedad es terminal. En este sentido, debe considerarse la llamada “escalera terapéutica”, que contiene cuatro “peldaños” o niveles y que conviene recordar:

- Nivel 1, representado por los analgésicos no opioides como la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos y el paracetamol,
- Nivel 2, representado por los analgésicos opioides débiles (codeína, dextropropoxifeno, tramadol, nalbufina, butorfanol y buprenorfina)
- El nivel 3 incluye la morfina oral y otros opioides fuertes (fentanilo, metadona, hidromorfona).
- El cuarto nivel incluye las diferentes vías de administración de los opioides, en otras palabras, el dolor es tan incoercible que la administración debe ser parenteral.

A veces se combinan algunos de estos agentes para lograr un efecto sinérgico (“escalón intermedio”). La combinación más común es la de un opioide con un no - opioide, para disminuir la dosis del primero. El paso de un escalón al siguiente viene dado por el fracaso terapéutico bien comprobado y la afectación de la calidad de vida, por lo que los opioides, sobre todo los fuertes, generalmente se utilizan para el dolor relacionado con cirugías o con el cáncer, especialmente en el paciente terminal (la posibilidad de que se produzca dependencia es trivial al lado de las consideraciones humanitarias). La analgesia por opioides depende básicamente de agentes con actividad μ importante, pero hay cierto interés en el desarrollo de agentes con acción δ .

BIBLIOGRAFÍA

- Abbott F, Gray - Donald K; Sewitch MJ, Johnston C, LE, Jeans ME. 1992. **The Prevalence of Pain in Hospitalized Patients and resolution over six months.** Pain. 50: 15 - 28
- Avilán - Rovira JM. 2004. **Morbilidad y Mortalidad por Cáncer en Venezuela.** Gac Méd Caracas; 112(3): 227 - 31.
- Bergh J. 2002. **Is pharmacokinetically guided chemotherapy dosage a better way forward?** Annals of Oncology; 13(3): 343 - 4.
- Canal P, Gamelin E, Vassal G, Robert J. 1998. **Benefits of Pharmacological Knowledge in the Design and Monitoring of Cancer Chemoterapy.** Pathol Oncol Res; 4(3): 171 - 8.
- Capote - Negrín LG. 2005. **Importancia y dificultades de un registro nacional de cáncer.** Gac Méd Caracas; 113(2): 164 - 6.
- Cattley RC, Radinsky RR. 2004. **Cancer Therapeutics: Understanding the Mechanism of Action.** Toxicol Pathol; 32(Suppl. 1): 116 - 21.
- Díaz Román TM, Faxas García ME, Arango Prado MC. 1998. **Factores etiopatogénicos y moleculares en la génesis del cáncer.** Rev Cubana Oncol; 14(1): 42 - 50.
- Donaldson MS. 2004. **Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti - cancer diet.** Nutrition Journal; 3: 19 [<http://www.nutritionj.com/content/3/1/19>]
- Hannun YA. 1997. **Apoptosis and the Dilemma of Cancer Chemotherapy.** Blood; 89(6): 1845 - 53.
- Kleinsmith LJ, Kerrigan D, Spangler S. 2002. **Entendiendo el Cáncer.** [<http://press2.nci.nih.gov/sciencebehind/cancersp/cancersp01.htm>]
- Liotta LA, Kohn EC. 2003. **Invasion and Metastases.** En: Holland, Frei, ed. Cancer Medicine 6. American Cancer Society. BC Decker Inc. Hamilton London.
- Longo - Sorbello GSA, Bertino JR. 2001. **Current understanding of methotrexate pharmacology and efficacy in acute leukemias. Use of newer antifolates in clinical trials.** Haematologica; 86: 121 - 7.
- Nacional Library of Medicine. 2000. **Toxicology Tutor III.** Disponible en: <http://sis.nlm.nih.gov/ToxTutor/Tox3/amenu.htm>
- Nygren P. 2001. **What is Cancer Chemotherapy?** Acta Oncologica; 40(2: 3): 166 - 74.
- Reddy BS. 1999. **Possible Mechanisms by Which Pro - and Prebiotics Influence Colon Carcinogenesis and Tumor Growth.** J Nutr; 129: 1478S - 82S.
- Retamales Castro I. 2006. **Neoplasias.** Universidad de Chile [www.med.uchile.cl/apuntes/archivos/2006/medicina/NEOPLASIA.pdf]

- Takimoto CH, Calvo E. 2005. **Principles of oncologic pharmacotherapy**. En: Pazdur R, Hoskins WJ, Coia LR, Wagman LD. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. CMP Healthcare Media. Novena Edición.
- Teixeira G, Tremont I, Pérez J, Canela C, Marcano R. 1997. **Modelo discriminante en cáncer de mama con ganglios negativos: análisis multivariante para predecir falta de seguimiento, recaída y sobrevida en pacientes con cáncer de mama sin metástasis ganglionar en axila**. Rev Venez Oncol; 9(2): 53 - 63.
- The International Association for The Study Of Pain. 1979. **Pain terms: A list with definitions and notes on usage**. Pain 6: 249 - 52.
- Thorpe PE. 2004. **Vascular Targeting Agents as Cancer Therapeutics**. Clin Cancer Res; 10: 415 - 27.
- Tsuruo T. 2003. **Molecular Cancer Therapeutics: Recent Progress and Targets in Drug Resistance**. Internal Medicine; 42(3): 237 - 43.
- Vargas - Schaffer G, Godoy D. 2004. **Conceptos Básicos del Uso de Opioides en el Tratamiento del Dolor Oncológico**. Rev Venez Oncol; 16(2): 103 - 14.

Todo lo que es necesario es mejorar la detección de la enfermedad, y aunque nada diferente se haga para afectar el curso de la enfermedad y aunque el paciente no vive realmente más, la supervivencia parece superior... esto se aplica particularmente para el cáncer; si se detecta en una etapa temprana, la “*supervivencia en cinco años*” aumentará, aunque los pacientes en realidad no ven su vida extendida ni un día más

Sylvan B. Green

- Moloch: ¿Conoces ese tipo de cáncer del cual uno eventualmente se cura?
- Rorschah: Sí.
- Moloch: Bueno, pues ese no es el tipo de cáncer que yo tengo.

Alan Moore - Dave Gibbons (“Watchmen”)

**Volumen 5. Farmacología de Órganos y Sistemas: Farmacología
Digestiva, Uterina y Respiratoria**

Introducción a la Farmacoterapia Digestiva. Farmacoterapia de la Enfermedad Ácido - Péptica

Carminé Pascuzzo - Lima

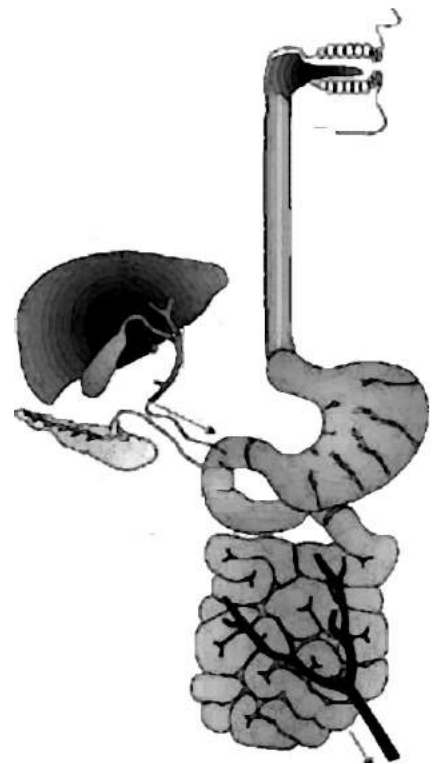
Los nutrientes son elementos simples usados por el organismo para obtener energía o incorporarlos a diversas estructuras, en un proceso continuo de intercambio. Se obtienen de los alimentos, los cuales, en su forma original, no son asimilables, por lo que sufren un proceso de descomposición: La Digestión. Es esta la función principal del aparato digestivo, realizada por procesos que involucran Motilidad, Secreción y Absorción, mismos cuyas alteraciones deben tratarse, en muchos casos farmacológicamente.

ASPECTOS ANATOMO - FUNCIONALES

Una representación esquemática de los elementos del aparato digestivo se observa en la figura anexa. La digestión comienza en la boca, en la que se producen la Masticación y la Salivación. Ya que las enzimas sólo actúan en la superficie de los alimentos, la masticación favorece la digestión al aumentar el área de contacto.

La salivación implica la primera degradación alimentaria, a través de la alfa - amilasa. La saliva también contiene un agente antimicrobiano (lisozima, una enzima proteolítica), que destruye parte de las bacterias alimentarias, y gran cantidad de moco que moldea los alimentos, protegiendo las paredes del tubo digestivo la acidez luminal y dando lubricación para la deglución, producida en etapas voluntaria (lingual - palatina), faríngea y esofágica. El paso unidireccional de alimento al estómago se realiza por el cardias.

El estómago tiene funciones motora y secretora. La primera implica almacenamiento, mezcla y vaciamiento, por medio de una combinación de músculo liso circular y longitudinal, común en el tracto digestivo pero con variaciones regionales.



En el estómago se vierten grandes cantidades de jugo gástrico, que con su fuerte acidez (dada por HCl) desnaturaliza proteínas y destruye bacterias. La función secretora también incluye factor intrínseco, moco, gastrina y pepsinógeno (Forma activa: pepsina; convierte a las proteínas ya desnaturalizadas en cadenas aminoacídicas cortas). Este proceso convierte a los alimentos en una masa llamada quimo.

Tras la fase gástrica, el quimo pasa al duodeno, siendo neutralizado por las secreciones alcalinas del páncreas, dejando sólo el grado de acidez necesario para que las enzimas intestinales actúen. El páncreas, además de una alta concentración de bicarbonato (HCO_3^-), segrega varias enzimas, como amilasa, lipasa y otras, como la tripsina, la quimotripsina y la carboxipeptidasa, que fraccionan las proteínas que no son digeridas con la pepsina gástrica y se activan sólo en el intestino. También participan las secreciones biliares, incluyendo las sales biliares, que actúan separando las grasas en pequeñas gotitas para que las enzimas del páncreas puedan actuar y favoreciendo la absorción de lípidos; las sales biliares vuelven al hígado posteriormente (circulación enterohepática). El propio intestino delgado participa también con su propia secreción, que incluye líquido, moco y diversas enzimas (peptidasas, disacaridasas y lipasas). La función motora incluye contracciones de mezcla y de propulsión (peristaltismo). Aunque puede darse en el estómago y el colon, la mayor parte de la absorción se da en el intestino delgado, gracias a procesos de transporte activo y difusión, que se facilitan por la disposición plegada de la mucosa intestinal con gran área de contacto (150 m^2).

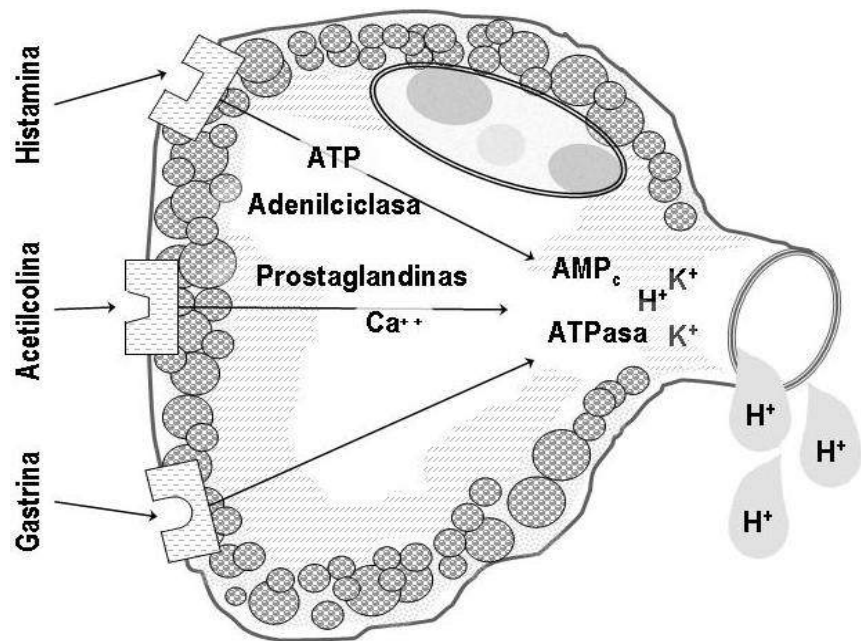
El contenido del intestino delgado pasa al intestino grueso (colon) a través de la válvula ileocecal, donde hay microorganismos que conforman la flora intestinal. Las principales funciones del colon incluyen la absorción de agua y electrolitos (sobre todo en su porción proximal) así como almacenamiento y posterior propulsión de las heces. La mayor parte de la secreción del intestino grueso es mucosa, aunque si hay irritación pueden secretarse también agua y electrolitos. El papel de las bacterias intestinales incluye la lisis de la fibra (celulosa, CO_2 , CH_4 , H_2), pero también la formación de ciertas sustancias, incluyendo vitamina K, importante porque la absorbida con los alimentos puede no resultar suficiente. El paso final de la digestión es la expulsión de las heces, en el proceso de la defecación.

DROGAS QUE ACTÚAN SOBRE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

El ácido clorhídrico secretado en el estómago se produce en células específicas, llamadas oxínticas o parietales, que también secretan el factor intrínseco, necesario para la absorción de la vitamina B_{12} . El fundamento básico de la producción ácida viene de la acción de una bomba de protones $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$, que libera hidrogeniones a la luz gástrica en intercambio con iones de potasio, en proceso

controlado por Histamina, por medio de receptores H_2 ; Acetilcolina, por medio de receptores M_1 ; y Gastrina, por medio de receptores gastrina/CCKB (ver figura), con modulación por prostaglandinas.

Debe destacarse que estos sistemas no son independientes entre sí, habiendo una compleja interacción mutua entre ellos; por ejemplo, la gastrina puede, en efecto, mediar por sí sola la liberación de ácido desde la célula parietal, pero además estimula la liberación de histamina desde las células entrocromafines - similares y además activa la liberación de somatostatina a partir de las células gástricas de tipo D.



El pH logrado a través de esta serie de mecanismos es muy bajo (≈ 1), por lo que la mucosa gástrica debe estar eficazmente protegida contra el daño causado por esa acidez, lo que se logra por la presencia de una espesa capa de mucus y al contenido de bicarbonato, todo ello mediado por la acción de prostaglandinas.

Si hay discordancia entre los mecanismos secretores y protectores del estómago, de tal manera que los primeros predominen, comienza un círculo vicioso de destrucción de la mucosa gástrica y/o duodenal, que no sólo son afectadas por el ácido, sino también por la pepsina, generándose trastornos que van desde simples molestias hasta la enfermedad ácido - péptica, con diversas formas de gravedad que incluyen la dispepsia, el reflujo gastroesofágico, el síndrome de Zollinger - Ellison y la úlcera péptica (con sus posibles complicaciones: hemorragia, perforación y hasta la muerte). En las últimas décadas se ha implicado también la intervención de una bacteria, el *Helicobacter pylori*, en la patogénesis de estos trastornos. Dada su patogénesis, el tratamiento farmacológico de estos trastornos se dirige a dos aspectos principales: El decremento de los factores “dañinos”, es decir de los productos de la secreción gástrica (o de su acción) y/o el incremento de los factores protectores de la mucosa gastrointestinal. Entre los factores propios del *Helicobacter pylori* que explican su capacidad patogénica se encuentran su capacidad de producir ureasas, adhesinas, hemaglutininas y toxinas vacuolizantes.

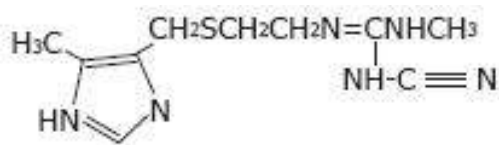
El hecho de que *Helicobacter* podía causar enfermedad se constató inequívocamente en 1985, cuando el médico australiano Barry J. Marshall ingirió un inóculo bacteriano de *Helicobacter pylori* (entonces llamado *Campylobacter pyloridis*), con lo cual se produjo una gastritis erosiva; luego el microorganismo se erradica con antibióticos (he aquí un ejemplo de un “héroe anónimo”, tomado de la vida real; en 1995 recibió el premio Lasker y, diez años más tarde, el Premio Nobel).

ANTISECRETORES

La secreción gástrica depende de tres mediadores básicos: Acetilcolina, Histamina y Gastrina, con una vía final de acción común en la bomba de protones $H^+ - K^+ - ATPasa$. Así, hay varias alternativas farmacológicas antisecretoras, detalladas a continuación.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_2

Son bloqueadores altamente selectivos de los receptores histaminérgicos H_2 (en realidad, se trata de



agonistas inversos). Representantes de estos fármacos son la cimetidina (ver figura), la ranitidina, la famotidina, la nizatidina, la roxatidina y la ebrotidina. Todos tienen una

similar eficacia farmacológica, causando pocos efectos fisiológicos fuera de la modificación de la secreción gástrica. Aunque no se trata de un agente bloqueador de los receptores histaminérgicos *per se*, el acexamato de zinc disminuye la liberación de histamina y, por ende, la secreción gástrica.

Farmacocinética: En general, estos fármacos tienen una aceptable absorción al administrarse por vía oral, con biodisponibilidad limitada por el efecto del primer paso por el hígado y absorción retrasada por la presencia e alimentos en el caso de la cimetidina (Biodisponibilidad de 30 a 88 %). La concentración máxima se alcanza en 1 - 2 h, con $T_{1/2}$ de 60 - 210 min. Ocurre metabolismo hepático parcial, con excreción renal, en parte de droga inalterada y en parte de metabolitos.

Efectos Adversos: Raros. Incluyen alteraciones de lactancia, ginecomastia, efectos que se ven mediados por aumento de la actividad de la prolactina: Esto se ve usualmente en terapias largas relacionadas con altas dosis de cimetidina. También pueden producirse cefaleas; mareos y confusión; náuseas y vómitos.

Interacciones: En primer lugar, ha de considerarse que todo agente que afecte la secreción gástrica tiene el potencial para afectar la absorción de otras drogas. Sin embargo, la interacción de mayor relevancia es la que se produce con respecto a la cimetidina, la cual es capaz de inhibir la actividad de enzimas microsomales, por lo que altera el metabolismo de diversos fármacos, incluyendo la fenitoína, la teofilina, la warfarina, el propranolol, el fenobarbital, etc.

El orden de magnitud en la capacidad inhibitoria de enzimas microsomales es como sigue:

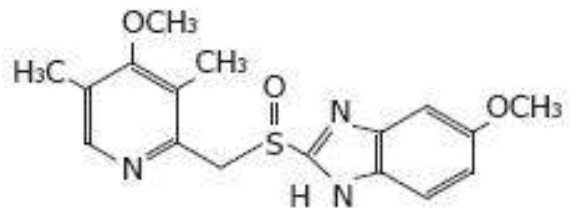
- CYP1A2: Cimetidina > Ranitidina = Ebrotidina
- CYP2D6: Cimetidina > Ranitidina = Ebrotidina
- CYP3A4: Ebrotidina > Cimetidina > Ranitidina

Adicionalmente, la cimetidina inhibe la secreción tubular de la procainamida, por lo que los niveles de este fármaco aumentan. Se cree que estos fármacos una ligera inhibición del metabolismo del etanol. Otros agentes del grupo también pueden inhibir el metabolismo, pero aparentemente de una manera menos considerable que la cimetidina.

Usos Clínicos: Son drogas útiles en el tratamiento de las úlceras gastroduodenales, así como en el Síndrome de Zollinger - Ellison y el reflujo gastroesofágico. Otros usos incluyen la esofagitis de reflujo, las úlceras de estrés, el síndrome de intestino corto y diversos estados hipersecretorios.

INHIBIDORES DE LA H^+ , K^+ - ATPASA

Son inhibidores irreversibles y selectivos de la bomba de protones. Representantes de este grupo son el omeprazol, el lansoprazol, el pantoprazol, el rabeprazol y el esomeprazol (enantiómero del omeprazol), sin diferencias clínicas particularmente notables entre ellos.



Farmacocinética: El omeprazol (ver figura), prototipo de este grupo, tiene una absorción variable por vía oral,

pero su biodisponibilidad es generalmente mayor del 50 %. Pese a que tienen vida media relativamente corta (0,5 - 1,5 h), el efecto farmacológico es bastante persistente, por el carácter irreversible que tiene la interacción ocurrida. La biotransformación es hepática, con excreción renal de metabolitos.

Efectos Adversos: Poco comunes; incluyen alteraciones gastrointestinales diversas y otros menos frecuentes, como cefalea, mareos, rash, aumento transitorio de las transaminasas, etc. Interacciones: La más importante es la relacionada con la capacidad de inhibir la actividad del citocromo P_{450} , alterando el metabolismo de diversas drogas, aunque con menor intensidad que la cimetidina.

Usos Clínicos: Úlceras pépticas, Síndrome de Zollinger - Ellison, reflujo gastroesofágico. Existen evidencias de que estos agentes podrían ser de elección frente a los antagonistas de los receptores H_2 en la mayor parte de las indicaciones, pero es difícil que lleguen a reemplazarlos por completo en un futuro cercano, porque la ligera diferencia en eficacia y tolerabilidad no compensa suficientemente las diferencias de costo.

OTROS ANTISECRETORES

Hay tres puntos adicionales de inhibición de la secreción gástrica:

Acción de las Prostaglandinas:

El misoprostol es un derivado metilado de la PGE₁, que reúne acción inhibitoria de la secreción con acción protectora de la mucosa gástrica. Por su mecanismo, resulta ser de elección en las úlceras inducidas por AINEs, producidas justamente por alteración del mecanismo de las prostaglandinas.

Acción Antimuscarínica

Los fármacos antimuscarínicos en general inhiben la secreción gastrointestinal, pero suelen causar muchos efectos indeseables por su poca selectividad. La pirenzepina y la telenzepina son fármacos que bloquean con alguna selectividad al receptor M1, por lo que tienden a reducir la secreción gástrica. Igualmente, están en estudio algunas drogas, como por ejemplo la galamina, que actuarían modulando alostéricamente la acción muscarínica antes que bloquéndola como antagonistas competitivos.

Análogos de la Somatostatina

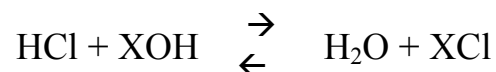
Experimentalmente, se han demostrado acciones protectoras de la somatostatina contra las úlceras inducidas por AINEs o por alcohol, por lo que el uso de análogos de la misma era un paso lógico.

En este sentido, se dispone de análogos de la somatostatina como el octreótido y el lanreótido, que afectan la función hormonal normal, inhibiendo la secreción de células parietales, al parecer a través de una acción mixta: Directa en dichas células o por disminución de la actividad de la gastrina.

A dosis menores que las necesarias para lograr efectos antiseoretos, parecen tener también acciones beneficiosas, que parecen estar mediadas por la prevención de la estasis microcirculatoria y aumento de la permeabilidad vascular.

ANTIÁCIDOS

Son bases débiles, que ejercen su acción sobre el producto final de la secreción gástrica, es decir sobre el ácido clorhídrico, al cual, administrados en cantidades suficientes, son capaces de neutralizar, a través de una reacción química como esta:



Esta reacción puede hacer que el pH gástrico, que normalmente puede alcanzar valores tan bajos como 1, tome un valor de alrededor de 5.

Agentes: se encuentran en presentaciones líquidas o en tabletas. Algunos de los más usados son el Hidróxido de Aluminio [Al(OH)₃], el hidróxido de Magnesio [Mg(OH)₂] el Carbonato de Calcio CaCO₃] y el Bicarbonato de Sodio [NaHCO₃].

Efectos Adversos: son fármacos poco tóxicos, pero en algunas ocasiones causan trastornos hidroelectrolíticos, incluyendo casos raros de alcalosis franca. Pueden generar cierta retención líquida, así como los síndromes clínicos asociados con el exceso de algún ión (Hipofosfatemia, Hipercalcemia, Hipermagnesemia, etc.). El hidróxido de magnesio tiene efectos catárticos, mientras que el de aluminio tiende a generar constipación, por lo que se recomiendan los preparados en los que ambos agentes se combinen.

Interacciones: debidas principalmente a la interacción con la absorción y/o eliminación de otras drogas (alteración de los pHs gástrico y urinario), por lo que disminuyen la biodisponibilidad de compuestos de hierro, teofilina, quinolonas, tetraciclinas, isoniacida, ketoconazol, etc; mientras que, por otra parte, pueden aumentar la absorción de sulfas, levodopa, etc.

Pueden disminuir el metabolismo hepático ranitidina y aumentar la eliminación de ciertos fármacos como la aspirina y el fenobarbital.

Usos Clínicos: Úlcera péptica, Reflujo Gastroesofágico, Profilaxis de úlceras de estrés.

PROTECTORES DE LA MUCOSA

De manera general, estos fármacos actúan favoreciendo los mecanismos fisiológicos de protección de la mucosa gástrica y/o funcionando directamente como protectores de la mucosa (“agentes de cobertura”).

Agentes de Cobertura

Estos agentes incluyen al Sucralfato (sulfato de sacarosa aluminio) y a los preparados de Bismuto coloidal (subsalicilato de Bismuto). Su acción, fundamentalmente local, está mediada por la propiedad que tienen de fijarse de manera selectiva al tejido necrótico presente en la base de las úlceras. Sin embargo, también tendrían alguna capacidad de aumentar la síntesis de prostaglandinas, con posible aumento en la secreción de moco y bicarbonato.

El bismuto coloidal también tiene la propiedad de inactivar la pepsina.

Carbenoxolona

Es un derivado del ácido glicirrónico, capaz de alterar la composición y cantidad del moco gástrico. Tiene cierto efecto mineralocorticoide, que limita su uso.

Análogos de las prostaglandinas

Aparte del efecto en la secreción, estas drogas ejercen acción protectora, aparentemente favoreciendo de la secreción de moco y bicarbonato en la mucosa gástrica.

ANTIBIÓTICOS

El *Helicobacter pylori* es un patógeno humano que coloniza la mucosa gástrica en alrededor de la mitad de la población mundial (20 a 80 % dependiendo de la localización geográfica), causando inflamación de la misma, lo que al parecer estaría relacionado no solo con el aumento del riesgo de presentación enfermedad ácido - péptica, sino con el carácter recidivante; naturalmente, solo una fracción de los pacientes positivos a *H. pylori* desarrollan en verdad una forma de enfermedad ácido - péptica.

En contraste con los pacientes *H. pylori* - negativos, los pacientes con úlcera duodenal e infección por esta bacteria muestran diversas anormalidades de la regulación de la secreción gástrica, como por ejemplo un aumento de la secreción basal, mayor respuesta a la administración exógena de gastrina, y una mayor respuesta al péptido liberador de gastrina.

Aunque hoy en día se está dejando abierta la posibilidad de hacerlo también en casos leves - moderados, no cabe duda de que en casos graves de infección y enfermedad ácido - péptica, el *Helicobacter pylori* debe ser eliminado ("*Erradicación del Helicobacter pylori*"), lo cual favorece la curación; de hecho, los Institutos Nacionales de Salud de Norteamérica recomiendan inequívocamente la erradicación en el tratamiento estándar de las úlceras duodenales y gástricas (la tendencia actual es a erradicarlo incluso en casos que no sean graves: ¡Muerte al *Helicobacter*!). hoy en día se recomienda que la erradicación sea precedida por una prueba de infección por *H. pylori*, siendo las más adecuadas la prueba de urea y la prueba de la presencia de antígenos fecales (estas pruebas, especialmente la primera, pueden usarse también para evaluar la eficacia de la erradicación). Algunos de los agentes a los cuales el *H. pylori* es sensible incluyen el metronidazol, el tinidazol y la claritromicina. A continuación se detalla un poco más el proceso de erradicación del *Helicobacter pylori*.

Erradicación del Helicobacter pylori

Al elegir el régimen de tratamiento, deben considerarse la facilidad de cumplimiento y la relación costo - beneficio, buscando una tasa de erradicación superior a 80%. Los regímenes estudiados hasta ahora

incluyen preparados de bismuto, antagonistas H₂ y bloqueantes de la bomba de protones, administrados en combinación con uno a tres fármacos antimicrobianos. Usualmente estos esquemas deben seguirse por al menos unos siete días, recurriéndose al retratamiento si fracasa la terapia.

No en todos los pacientes está indicada la erradicación de *H. pylori*, como se muestra en la siguiente tabla, en la que se incluye la fuerza de la evidencia en cada caso.

Indicaciones para la terapia	Evidencia
<p>Fuertemente recomendable</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad ulcerosa péptica - Úlcera péptica sangrante - Linfoma gástrico de grado bajo - Gastritis con anormalidades severas - Posterior a resección por cáncer gástrico 	<p>Inequívoca</p> <p>Inequívoca</p> <p>Inequívoca</p> <p>Sugestiva</p> <p>Sugestiva</p>
<p>Recomendable</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dispepsia Funcional, luego de investigación completa - Historia familiar de cáncer gástrico - Tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones - Terapia con AiNEs - Posterior a cirugía gástrica por úlcera péptica 	<p>Equívoca</p> <p>Equívoca</p> <p>Sugestiva</p> <p>Equívoca</p> <p>Sugestiva</p>
<p>Incierta</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevención de cáncer gástrico en ausencia de factores de riesgo - Sujetos asintomáticos - Enfermedad extraintestinal 	<p>Equívoca</p> <p>Equívoca</p> <p>Equívoca</p>

La recomendación actual es la del uso de la triple terapia asociada a inhibidores de la bomba de protones (el inhibidor más dos de los siguientes: claritromicina, un nitroimidazol - metronidazol o tinidazol - y amoxicilina). Adicionalmente, otros agentes de grupos farmacológicos diferentes, tales como los preparados de bismuto coloidal o los probióticos, pueden resultar de utilidad en la erradicación del *H. pylori*.

Ejemplos de los regímenes más aceptados actualmente se muestran en la siguiente tabla, incluyendo un inhibidor de la bomba de protones (administrado como se ve en la primera columna) más una combinación de antimicrobianos (segunda columna).

Inhibidor de la Bomba de Protones	Antimicrobianos
Omeprazol (20 mg/BID)	Metronidazol (400 mg BID) o tinidazol, (500 mg BID) + claritromicina (250 mg BID)
Lansoprazol (30 mg/BID)	Amoxicilina (1000 mg BID) + claritromicina (500 mg BID) <i>(recomendable ante posible resistencia al metronidazol)</i>
Pantoprazol (40 mg/BID)	Amoxicilina (500 mg TID) + metronidazol (400 mg TID) <i>(recomendable ante posible resistencia a la claritromicina)</i>

Si la erradicación de *H. pylori* se logra, puede hacerse innecesario el subsecuente mantenimiento con fármacos antisecretores.

Aparte de esquemas como los descritos, también se han usado algunos en los cuales el inhibidor de la bomba de protones viene reemplazado por un antihistamínico (como ranitidina) y el citrato de bismuto. Tras el uso de un determinado esquema, suele haber reinfección remanente en 10 - 20 % de los pacientes y, naturalmente, también puede ocurrir reinfección. En ambos casos, se debe utilizar un esquema diferente al usado inicialmente; por ejemplo, si el primer esquema administrado se basaba en metronidazol, el retratamiento podría basarse en claritromicina.

Cuando fracasa la administración secuencial de dos esquemas diferentes, se considera que la cepa de *H. pylori* debe ser resistente tanto a metronidazol como a claritromicina, por lo que ninguno de estos antimicrobianos debe utilizarse otra vez en el mismo paciente. En este sentido, cabe señalar que la resistencia de *H. pylori* ante la amoxicilina o las tetraciclinas es extremadamente rara y que se ha reportado sensibilidad ante el tratamiento con otros antimicrobianos, como las fluoroquinolonas, la rifabutina, la rifampicina y la furazolidona.

BIBLIOGRAFÍA

- Ables AZ, Simon I, Melton ER. 2007. **Update on Helicobacter pylori treatment.** Am Fam Physician; 75(3): 351 - 8.
- Ahuja V. 2006. **The case for Helicobacter pylori eradication in India: sensationalism, skepticism and scientific salesmanship.** Indian J Gastroenterol; 25: 20 - 4

- Alsasua DF. 2003. **Fármacos Antiulcerosos**. En: Velasco A, San Román L, Serrano JS, Martínez R, Cadavid MI, ed. Farmacología Fundamental. McGraw - Hill Interamericana. Madrid, España. pp: 551 - 60.
- Altman DF. 2001. **Drugs used in Gastrointestinal Diseases**. En: Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 8th edition. LANGE. New York, USA. pp: 1064 - 76.
- Bateson MC. 2000. **Helicobacter pylori**. Postgrad Med J; 76(893): 141 - 4.
- Camara DS. 1993. **Fármacos que actúan sobre el aparato gastrointestinal**. En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 733 - 41.
- Cianci R, Montalto M, Pandolfi F, Gasbarrini GB, Cammarota G. 2006. **Third - line rescue therapy for Helicobacter pylori infection**. World J Gastroenterol; 12(15): 2313 - 9.
- Dzierzanowska - Fangrat K, Dzierzanowska D. 2006. **Helicobacter pylori: microbiology and interactions with gastrointestinal microflora**. J Physiol Pharmacol; 57 Suppl 3: 5 - 14.
- Espulgues JV, Flórez J. 2003. **Farmacología de la secreción gátrica y de la ulceración mucosa**. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 783 - 805.
- Flake ZA, Scalley RD, Bailey AG. 2004. **Practical Selection of Antiemetics**. Am Fam Physician; 69; 1169 - 74,1176.
- Flórez J, Espulgues JV. 2003. **Farmacología de la motilidad intestinal**. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 757 - 81.
- Gené Badia J, Prieto Lozano A, Catalán Ramos A. 1997. **Protección gástrica en el tratamiento con AINE**. Aten Primaria; 19: 207 - 11.
- Guyton, AC. 1992. **Tratado de Fisiología Médica**. 8º Edición. Editorial Interamericana - McGraw - Hill. Nueva York.
- Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, Schunack W, Levi R, Haas HL. 1997. **International Union of Pharmacology. XIII. Classification of Histamine Receptors**. Pharm Rew; 49(3): 253 - 78.
- Hoogerwerf WA, Pasricha PJ. 2001. **Agents used for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease**. En: Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic. 10th edition. McGraw - Hill. USA. pp: 1005 - 20.
- Katzka DA. 2000. **Digestive system disorders: Gastroesophageal reflux disease**. West J Med; 173(1): 48 - 53.
- Keefe DL. 2002. **The Cardiotoxic Potential of the 5 - HT3 Receptor Antagonist Antiemetics: Is There Cause for Concern?** Oncologist; 7(1): 65 - 72.
- López - Brea M. 2005. **La infección por Helicobacter pylori Premio Nobel de Medicina**. Rev Esp Quimioterap; 18 (4): 271 - 2.
- Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. 1985. **Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric Campylobacter**. Med J Aust; 142: 436 - 9.
- NIH consensus development panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. **Helicobacter pylori in peptic ulcer disease**. JAMA 1994; 272: 65 - 9.
- Olson, J. 1998. **Clinical Pharmacology made ridiculously simple**. 9º reimpresión. MedMaster. Miami, USA.
- Ramakrishna BS. 2006. **Helicobacter pylori infection in India: the case against eradication**. Indian J Gastroenterol; 25: 25 - 8

- Rivas - Traverso F, Hernández F. 2000. **Helicobacter pylori: Factores de virulencia, patología y diagnóstico.** Rev Biomed; 11: 187 - 205.
- Romano M, Cuomo A. 2004. **Eradication of Helicobacter pylori: a clinical update.** MedGenMed; 6(1): 19.
- Rosenstock S y col. **Relation between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal symptoms and syndromes.** Gut 1997; 41: 169 - 176
- Salas M, Ward A, Caro J. 2002. **Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta analysis of randomized clinical trials.** BMC Gastroenterol; 2: 17.
- Sawada M, Dickinson CJ. 1997. **The G Cell.** Annu Rev Physiol; 59: 273 - 98
- Scheiman JM, Tillner A, Pohl T, Oldenburg A, Angermüller S, Görlach E, Engel G, Usadel KH, Kusterer K. 1997. **Reduction of non - steroidal anti - inflammatory drug induced gastric injury and leucocyte endothelial adhesion by octreotide.** Gut; 40: 720 - 5.
- The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). **Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection.** The Maastricht Consensus Report. Gut 1997; 41: 8 - 13 8.
- Valsecia ME, Malgor LA. 1999. **Drogas Usadas en la Modulación de la Función Gastrointestinal.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 47 - 76. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Zhou Q, Yan XF, Zhang ZM, Pan WS, Zeng S. 2007. **Rational prescription of drugs within similar therapeutic or structural class for gastrointestinal disease treatment: Drug metabolism and its related interactions.** World J Gastroenterol; 13(42): 5618 - 28.

...Soy YO el pan de vida; quien viene a MÍ, no tendrá más hambre,...

Juan; 6: 35

Crecí besando libros y pan... Desde que besé a una mujer, mis actividades con el pan y los libros perdieron interés

Salman Rushdie

¡Oh, que maravilloso pudín!... Todos tuvieron algo que decir acerca del mismo, pero nadie llegó a decir o a pensar que era un pudín algo pequeño para una familia tan numerosa... Cualquiera Cratchit se hubiera ruborizado de solo llegar a insinuar una cosa semejante

Charles Dickens (Un Cuento de Navidad)

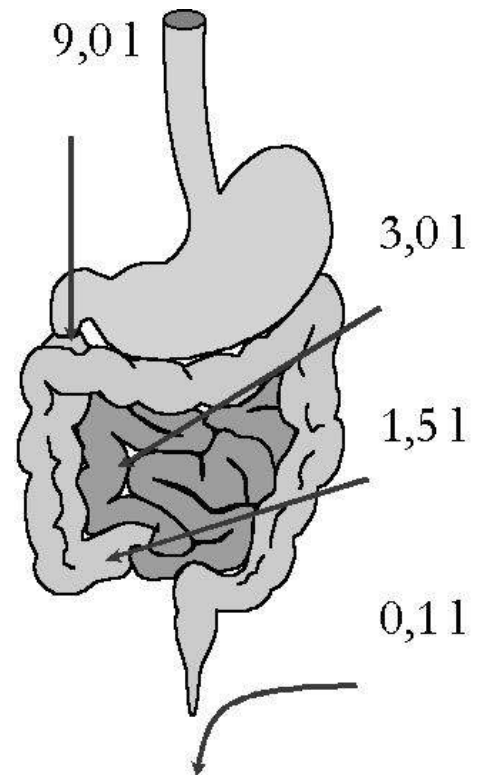
Tratándose de alimentos de preparación instantánea, lo último que muere es la esperanza

Richard Glover

Laxantes. Antidiarreicos. Antieméticos

Carmin Pascuzzo - Lima

Como se explicó en el capítulo anterior, el proceso de la digestión incluye funciones de secreción, de contracción (mezcla y propulsión) y absorción. Aparte de la consecución de nutrientes, es importante la conservación de agua y electrolitos, por lo que los mismos se reabsorben en gran medida, con gran dependencia de la velocidad del tránsito intestinal, ya que si este se prolonga, la absorción hidroelectrolítica es excesiva, generando heces desecadas, muy duras, que hacen difícil el acto de la defecación, mientras que, en el segundo caso, la reabsorción es insuficiente, perdiéndose más líquido de lo habitual. El primero de los casos corresponde a una manifestación conocida como constipación o estreñimiento, caracterizado por tránsito enlentecido, disminución en el número habitual de defecaciones y dificultad en la defecación. El segundo de los casos se refiere a la diarrea, trastorno en el cual, bien sea por aumento de la cantidad de líquido (“diarreas secretoras”) o por disminución de la absorción del mismo aumenta el volumen fecal, con aumento del número habitual de defecaciones y tránsito intestinal aumentado. La frecuencia de defecaciones (“hábito intestinal”) varía mucho de persona a persona, en rangos que van desde 3 veces al día hasta 3 veces por semana; por tanto, al considerar el planteamiento de la presencia de los trastornos mencionados, debe considerarse el hábito intestinal de cada individuo.



Estos trastornos no representan patologías propiamente dichas, sino que son manifestaciones de enfermedades subyacentes, para las que debe realizarse el diagnóstico apropiado para la instauración de la terapia específica. Así, los fármacos que se consideraran a continuación, laxantes y antidiarreicos, son, en general, de uso paliativo de la constipación y la diarrea.

LAXANTES

Considerando lo ya explicado, se hace evidente que los laxantes o catárticos deben actuar aumentando el volumen fecal, generando heces más blandas. Esto puede lograrse a través de los siguientes mecanismos generales:

- Retención de agua en el colon.
- Acción directa en la mucosa intestinal, que tiende a reducir la absorción de agua y electrolitos, además de favorecer la secreción.
- Aumento de la motilidad intestinal, generándose un tránsito más veloz.

Es de destacar que generalmente cualquiera de estos mecanismos tiende a favorecer los demás, ya que el aumento del volumen del contenido luminal intestinal incrementa reflejamente la motilidad, mientras que el aumento de esta, reduce el contacto de la mucosa con el contenido hidroelectrolítico luminal, haciendo que el mismo tenga menor oportunidad de ser reabsorbido, lo que genera un círculo favorable para el alivio del estado.

Laxantes de masa o de volumen

En general se trata de preparados de origen vegetal que son *indigeribles* gracias a la composición compleja de la pared celular. Estos preparados forman geles en el colon, con retención de agua luminal y concomitante aumento del peristaltismo. La mejor manera de conseguir este efecto laxante es a través del aumento del contenido de fibra dietaria (frutas, alimentos “integrales”), siendo el manejo de elección de en casos leves a moderados de constipación. Algunos preparados que actúan por este mecanismo son el bran, el psyllium y la metilcelulosa. Aunque no sufren modificación importante por parte del organismo, las bacterias de la flora intestinal humana sí pueden tener acción sobre estos preparados.

Laxantes salinos u osmóticos

Se trata de agentes poco o nada absorbidos desde el colon, por lo que permanecen en su luz, generando un efecto osmótico que favorece la retención acuosa luminal, con aumento concomitante de la motilidad intestinal. Entre los agentes de tipo salino se encuentran el sulfato de Magnesio ($MgSO_4$), el hidróxido de magnesio o “Leche de Magnesia” [$Mg(OH)_2$], el fosfato sódico ($NaPO_4$) y el citrato de magnesio. Hay ciertos carbohidratos que gracias a su absorción insignificante pueden ocasionar el mismo efecto; entre estos carbohidratos pueden mencionarse la lactulosa, la glicerina, el sorbitol y el manitol.

Laxantes estimulantes de la mucosa (“irritantes”)

Estos agentes (o sus metabolitos) tiene la capacidad de aumentar la motilidad intestinal, aparentemente por medio de mecanismos que incluyen tanto la inhibición de la ATPasa Na^+/K^+ como posiblemente un incremento de la síntesis local de prostaglandinas. Se incluyen en este grupo diversos derivados del difenilmetano (fenoltaleína, bisacodilo) y de la antraquinona (sen, cáscara sagrada, sábila, ruibarbo, áloe).

Laxantes de acción surfactante o detergente

Son surfactantes aniónicos, que permiten mejor mezcla del material fecal (agua, lípidos, etc.), por lo que lo reblandecen. Estos agentes incluyen a los docusatos, los poloxámeros, los ácidos biliares (dehidrocolato) y el aceite de ricino. Es destacable el uso de ácidos biliares, puesto que se basa en su función fisiológica de emulsificación. El aceite de ricino (“aceite de castor”) se metaboliza a ricinoleato en el intestino delgado, generando una acción catártica muy potente.

Aceites minerales

Mezcla de hidrocarburos alifáticos indigeribles, que facilitan la mezcla fecal por un efecto lubricante. Son poco usados

Según su mecanismo, los laxantes tienen una rapidez de acción variable, generando grados diversos de reblandecimiento fecal, como puede verse en el siguiente esquema:

Reblandecimiento Fecal	Reblandecimiento/Semifluidificación	Evacuaciones líquidas
1 - 3 días	6 - 8 horas	1 - 3 horas
Laxantes de Volumen	Laxantes irritantes	Laxantes osmóticos (dosis altas)
Laxantes surfactantes		Aceite de ricino
Lactulosa		

Efectos Adversos de los Laxantes

En general se derivan de su mecanismo general de acción, pudiendo causarse diversos trastornos gastrointestinales, en particular catarsis excesiva, cólicos abdominales intensos, etc. Además, en aquellos casos en los que el mecanismo de acción implica la generación de evacuaciones acuosas francas, pueden ocasionarse trastornos hidroelectrolíticos, incluyendo grados variables de deshidratación.

Usos Clínicos Correctos de los laxantes

Pese a su uso indiscriminado por la preocupación popular acerca de lo que es un hábito intestinal adecuado, sólo hay unas pocas indicaciones incuestionables para administrar estos fármacos:

- Situaciones en las que es deseable la reducción del esfuerzo defecatorio: Entre estos casos se encuentran los siguientes: Pacientes en recuperación de Infarto al miocardio o de cirugías; pacientes con lesiones dolorosas que afecten la región perianal: hemorroides, fisuras; pacientes con defectos de la pared abdominal: hernias).
- Uso antes de realizar cirugías y/o exámenes con los cuales el contenido intestinal pueda interferir.
- Usos en la remoción de tóxicos del tracto gastrointestinal, haciendo que la absorción de los mismos se minimice.

Cuando hay una modificación del tránsito intestinal que lleve a constipación (disminución del hábito intestinal habitual, heces duras y secas, etc.), estos fármacos se deben usar solamente como paliativos por un breve lapso, pues lo más importante sería el tratamiento de la causa subyacente.

ANTIDIARREICOS

Los mecanismos generales de acción son los opuestos a los de los laxantes, incluyendo, por ejemplo, la disminución de la motilidad intestinal y la reducción de los efectos secretorios de las hormonas gastrointestinales. Además, puede ser importante también la adsorción de toxinas que afecten la función intestinal.

Es de recalcar que, en casos de diarrea hay gran riesgo de deshidratación (sobre todo en niños), por lo que las medidas de mantenimiento hidroelectrolítico (sueros de rehidratación oral), sumadas al diagnóstico y tratamiento específicos son cruciales, incluso mucho más que el uso de agentes antidiarreicos.

Opioides

Inhiben la motilidad intestinal por acción central y periférica en receptores μ (aumento del tono del esfínter anal, disminución de la motilidad, aumento de la absorción hidroelectrolítica) y δ (disminución de la secreción, aumento de la absorción hidroelectrolítica). Algunos agentes son la loperamida, el difenoxilato, el elixir paregórico (opio) y la codeína.

Dada su tendencia a causar adicción, este tipo de agentes generalmente se combina con fármacos anticolinérgicos, los cuales, además de potenciar su acción, causan efectos indeseables molestos (boca seca, visión borrosa, etc.).

Anticolinérgicos

Son capaces de disminuir las funciones secretoras y de motilidad gastrointestinal. Se usan en combinación con opioides. El prototipo de los anticolinérgicos es la atropina, pero se utilizan más la escopolamina o la homatropina.

Absorbentes

Actuarían a través de la Absorción de agua y compuestos solubles, pudiendo tener un papel en la eliminación de toxinas bacterianas. Agentes: Caolín, pectina.

Otros agentes

Otros fármacos con potencial efecto antidiarreico son los preparados de bismuto (por adsorción de toxinas) y el octreótido (disminución de secreciones gastrointestinales).

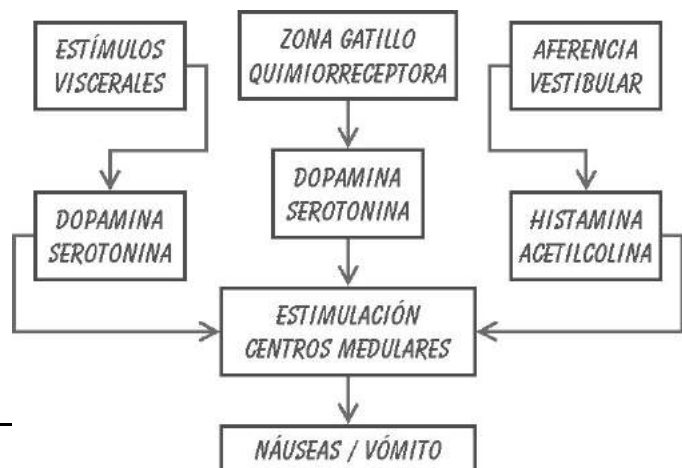
Los suplementos de fibra no presentan un efecto antidiarreico propiamente dicho, pero aumentan la consistencia fecal, mejorando las sensaciones subjetivas del proceso patológico subyacente.

Aunque su uso durante la fase aguda de la enfermedad diarreica es cuestionable, luego de que la misma termina, puede ser útil la administración de prebióticos y probióticos (ver capítulo “Introducción a la Quimioterapia”), siendo los primeros microorganismos vivos que se administran oralmente para restaurar el balance de la flora bacteriana del paciente y los segundos diversas sustancias que pueden administrarse para favorecer la proliferación y desarrollo de la flora gastrointestinal.

ANTIEMÉTICOS

Como la diarrea y la constipación, las náuseas y los vómitos son manifestaciones frecuentes de diversos estados subyacentes, fisiológicos o patológicos.

Entre estos estados se incluyen el embarazo, la cinetosis, el sometimiento a cirugía, diversos trastornos gastrointestinales (que incluyen tanto infecciones como *abdomen agudo quirúrgico*), infarto, toxicidad farmacológica (sobre todo desde el punto de vista de la quimioterapia), etc.



Se ha calculado que la prevalencia de náuseas y vómitos alcanza respectivamente un 8 y un 2 % (la prevalencia en este caso se expresa como el porcentaje de la población general que presenta estas manifestaciones *al menos* una vez al mes). Las náuseas por sí solas pueden ser una manifestación relativamente inespecífica de malestar del paciente, mientras que el vómito franco es una manifestación diagnóstica más útil desde el punto de vista clínico, *que no siempre se acompaña de náuseas*.

Aunque aún no se conocen todos los mecanismos implicados en el reflejo náusea - vomito, se sabe que existen varias zonas a nivel central, que intervienen en el mismo, incluyendo una “zona gatillo quimiorreceptora” y un centro del vómito propiamente dicho. Este centro tiene propiedades quimiorreceptoras reguladas por gran variedad de transmisores (ver esquema).

De esta manera, tanto a nivel central como a nivel del tracto digestivo propiamente dicho, pueden elegirse como principales blancos farmacológicos de la acción antiemética *al menos* a cuatro diferentes tipos de receptores: Dopaminérgicos (D_2), serotoninérgicos ($5 - HT_3$), histaminérgicos (H_1) y, naturalmente, colinérgicos (muscarínicos). Por esto, los posibles fármacos de acción antiemética son los bloqueantes de estos receptores, sobre todo con respecto a los tres primeros que se han citado.

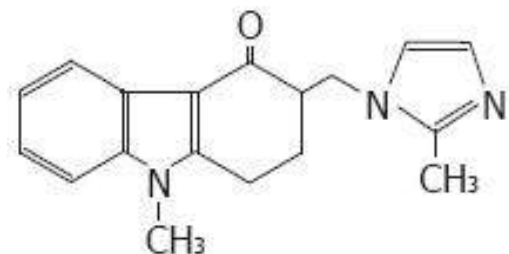
Antagonistas Dopaminérgicos

Entre estos agentes se cuentan ciertas fenotiacinas y la metoclopramida (ver figura en “Procinéticos”), habiéndose considerado esta última por mucho tiempo como la droga antiemética estándar. Estos agentes pueden o no tener otros efectos farmacológicos agregados, como por ejemplo la acción serotoninérgica que presenta la metoclopramida administrada a dosis altas. Aunque estos agentes son eficaces y económicos, pueden asociarse a manifestaciones como sedación, hipotensión ortostática y trastornos extrapiramidales. Ciertos agentes neurolépticos, como el haloperidol y el droperidol también son eficaces antieméticos.

Antagonistas Serotoninérgicos

Son bloqueantes específicos de receptor serotoninérgico $5 - HT_3$, como el ondansetrón (ver figura), el dolasetrón, el tropisetrón, el granisetrón, el alosetrón, el azasetrón, el palonosetrón y el ramosetrón, que tienen muy poca afinidad por receptores diferentes del $5 - HT_3$.

Los efectos adversos más comunes de todos estos fármacos son la diarrea, la cefalea y la fatiga, que son independientes



de la forma de administración.

Las presentaciones de dolasetrón advierten acerca de la posibilidad de cambios electrocardiográficos con su uso, ya que sus metabolitos activos podrían bloquear canales de sodio; efectos semejantes podrían observarse también en menor grado con ondansetrón y más raramente aún con granisetrón.

Dado que son tanto o más eficaces que la metoclopramida y que se ha comprobado que su perfil de seguridad es mejor (no suelen provocar trastornos extrapiramidales), a los antagonistas 5-HT₃ se les considera en la actualidad como el “estándar de oro” de la terapia antiemética. La eficacia de estos agentes aumenta con la administración conjunta de corticoides

Antihistamínicos

Se trata de bloqueantes del receptor H₁, cuya farmacología ha sido descrita en otro capítulo. Estos agentes son particularmente útiles en la terapia de las náuseas y vómitos como manifestaciones relacionadas con cinetosis u otros trastornos de origen vestibular y dado que las aferencias muscarínicas también están relacionadas con la misma vía, serían los antihistamínicos con acción anticolinérgica agregada (difenhidramina, doxilamina) los que permitirían un efecto clínico potencialmente mayor.

Antimuscarínicos

Aparte de su efecto en las aferencias a los centros del vómito, estos agentes tienen ciertos efectos locales en el tracto gastrointestinal que pueden ser favorables, como la disminución de la motilidad y las secreciones. Aunque la atropina es el antimuscarínico prototipo, la escopolamina (hioscina) es más indicada, si bien los antimuscarínicos se usan poco como antieméticos. Existen preparados especiales para administración sublingual o transdérmica (esta última vía de administración en especial se orienta más a la profilaxis que para el tratamiento de estados de náusea/vómito).

Corticoides

Los corticoides han sido usados para profilaxis del vómito en situaciones clínicas específicas, sobre todo en el manejo de pacientes en el postoperatorio o pacientes sometidos a quimioterapia. Son particularmente útiles en aquellos casos en los que el vómito se deriva de un aumento de la presión intracraneal, pues disminuyen el edema, pero además presentan otros mecanismos centrales y periféricos. El agente de elección para estas indicaciones es la Dexametasona.

Aspectos del Uso Clínico de Antieméticos

Una factor a considerar en el manejo de la náusea y los vómitos es el de la vía de administración: Aunque los episodios aislados de náusea pueden ser usualmente tratados con agentes orales, en los casos en los que se presenten manifestaciones severas de vómito deben usarse vías alternativas, sobre todo de tipo inyectable, aunque la administración rectal o el uso de parches pueden considerarse. Entre las indicaciones compulsivas para el uso de profiláctico y/o paliativo de drogas antieméticas están el vómito inducido por la quimioterapia y la radioterapia, así como el asociado con las cirugías.

La aparición matinal de náuseas y vómitos puede darse hasta en 80 % de las embarazadas, básicamente en el primer trimestre y de manera autolimitada. Dado que el potencial fetotóxico de los fármacos antieméticos (sobre todo de los grupos más nuevos) es conocido aún de manera muy imperfecta, usualmente se prefiere un manejo conservador de estas manifestaciones, con medidas no farmacológicas, como cambios en la dieta, consumo de bebidas de jengibre (ginger ale), soporte emocional y técnicas como la acupresión. En casos muy severos se habla de *Hiperemesis Gravidica*, ante la cual el tratamiento farmacológico puede ser inevitable. Se ha observado que los suplementos de vitamina B₆ (*piridoxina*) son útiles, aunque rara vez suficientes, por lo que se los puede combinar con ciertos fármacos como la doxilamina (en los casos de hiperemesis gravídica el potencial de trastornos materno - fetales de la entidad supera el potencial de riesgo del uso de fármacos).

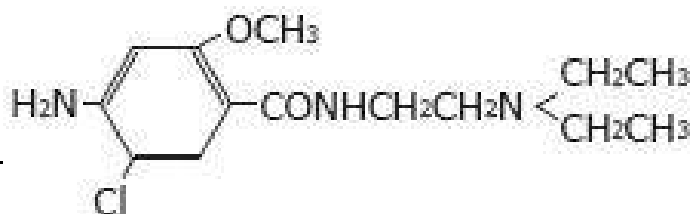
EMETIZANTES

Hasta cierto punto, puede considerarse que los agentes capaces de inducir el vómito son fármacos que aumentan la motilidad intestinal, pero su efecto no es tan extenso como el de los agentes ya citados.

Los fármacos de este tipo son de utilidad limitada al área de la toxicología (uso parecido a uno de los citados para los laxantes) y generalmente se trata de preparados con acción irritante o estimuladora del centro del vómito, como la apomorfina o la ipecacuana (esta última, además, también media su acción por irritación local gastrointestinal).

FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL (PROCINÉTICOS)

Más que para inducir la motilidad intestinal, estos fármacos se utilizan para *regularizarla*. La



acción es mediada por efectos muscarínicos y dopaminérgicos, siendo los representantes

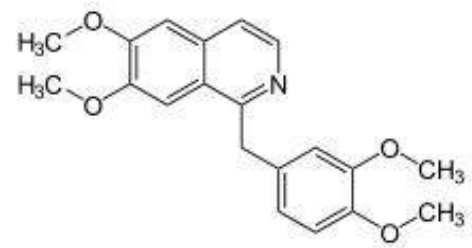
más importantes los agentes *tipo benzamida*, como la metoclopramida (ver figura), el cisapride, el mosapride, el itopride, el renzapride y la domperidona. Además, cabe señalar los efectos de los agonistas de motilina (*eritromicina*), los antagonistas de la colecistoquinina (*devazepida*) y los antagonistas opioides (*naloxona*).

ENZIMAS PANCREÁTICAS

El suplemento de enzimas pancreáticas resulta muy útil en casos de dispepsia (“*indigestión*”), resultando esencial en los casos en que la función pancreática no es normal (por ejemplo, tras la resección quirúrgica de este órgano). Generalmente se trata de preparados derivados de enzimas animales (generalmente porcinas o bovinas), contentivos de cantidades variables de lipasas, proteasas y amilasas, siendo fármacos que generalmente pueden ser utilizados sin prescripción médica.

ANTIESPASMÓDICOS O ESPASMOLÍTICOS

En general, se trata de fármacos antimuscarínicos, cuya farmacología básica ya ha sido tratada. Esto incluye agentes como la atropina, la escopolamina, la pramiverina y la octatropina. Hay otro grupo de fármacos, cuyo prototipo es la papaverina (ver figura), un alcaloide del opio con potente actividad espasmolítica y anticolinérgica, que sería debida a la inhibición de la enzima fosfodiesterasa y aumento consiguiente de los niveles de AMPc, que sería el mediador de la relajación; también se ha involucrado a la interferencia con los fenómenos intracelulares de la respiración mitocondrial.



BIBLIOGRAFÍA

- Altman DF. 2001. **Drugs used in Gastrointestinal Diseases.** En: Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 8th edition. LANGE. New York, USA. pp: 1064 - 76.
- Baines MJ. 1997. **ABC of palliative care: Nausea, vomiting, and intestinal obstruction.** BMJ; 315: 1148 - 50.
- de las Cagigas Reig AL, Blanco J. 2002. **Prebióticos y Probióticos: Una Relación Beneficiosa.** Revista Cubana Aliment Nutr; 16(1): 63 - 8.
- Elmer GW. 2001. **Probiotics: ‘Living Drugs’.** Am J Health - Syst Pharm; 58(12): 1109.
- Esplugues JV, Flórez J. 2003. **Farmacología de la secreción digestiva y de la ulceración mucosa.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 783 - 805.
- Flake ZA, Scalley RD, Bailey AG. 2004. **Practical Selection of Antiemetics.** Am Fam Physician; 69: 1169 - 74.

- Goodin S, Cunningham R. 2002. **5 - HT₃ - Receptor Antagonists for the Treatment of Nausea and Vomiting: A Reappraisal of Their Side - Effect Profile.** *Oncologist*; 7(5): 424 - 36.
- Hall J, Driscoll P. 2005. **10. Nausea, vomiting and fever.** *Emerg Med J*; 22: 200 - 4.
- Huddart H, Langton PD, Saad KH. 1984. **Inhibition by papaverine of calcium movements and tension in the smooth muscles of rat vas deferens and urinary bladder.** *J. Physiol*; 349: 183 - 94.
- Jafri S, Pasricha PJ. 2001. **Agents used for Diarrhea, constipation, and Inflammatory Bowel Syndrome; Agents used for Biliary and Pancreatic Disease.** En: Hardman JG, Limbird LE, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic*. 10th edition. McGraw - Hill. USA. pp: 1037 - 58.
- López - Olaondo L, Carrascosa F, Pueyo FJ. 2000. **Advances in antiemetic pharmacology.** Refresher Course 4. European Society of Anaesthesiologists.
- Mata Vallenilla J, Méndez Quijada J. 2001. **Aspectos Psiquiátricos.** en: Ziguelboim I, Guariglia D, ed. *Clínica Obstétrica 2 Edición*, p. 763 - 72. DISINLIMED, Caracas.
- Pasricha PJ. 2001. **Prokinetic Agents, Antiemetics, and Agents used in Irritable Bowel Syndrome.** En: Hardman JG, Limbird LE, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic*. 10th edition. McGraw - Hill. USA. pp: 1021 - 36.
- Quinlan JD, Hill DA. 2003. **Nausea and Vomiting of Pregnancy.** *Am Fam Physician*; 68: 121 - 8.
- Spiller RC. 2001. **ABC of the upper gastrointestinal tract: Anorexia, nausea, vomiting, and pain.** *BMJ*; 323: 1354 - 7.
- Valsecia ME, Malgor LA. 1999. **Drogas Usadas en la Modulación de la Función Gastrointestinal.** En: Malgor LA, Valsecia ME; *Farmacología Médica*, p. 47 - 76. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Zhou Q, Yan XF, Zhang ZM, Pan WS, Zeng S. 2007. **Rational prescription of drugs within similar therapeutic or structural class for gastrointestinal disease treatment: Drug metabolism and its related interactions.** *World J Gastroenterol*; 13(42): 5618 - 28.

Durante siglos los hombres supieron que el cólera era una enfermedad fatal, y que causaba una diarrea grave, produciendo hasta cerca de treinta litros por al día. Los hombres conocían este detalle, pero, sin saber por qué, suponían que los efectos letales de la no tenían nada que ver con la diarrea y buscaban otras cosas: Un antídoto, una droga, una manera de matar al microorganismo. Hasta los tiempos modernos no se reconoció que el cólera era una enfermedad que mataba, primordialmente, por deshidratación; si se podían resarcir prestamente las pérdidas de agua de la víctima, esta sobreviviría a la infección sin otras drogas o tratamiento alguno.

Michael Crichton (La Amenaza de Andrómeda)

¡El consumo de espinacas para proteger al colon está avalado por la Sociedad del Colon Sano!

Papá Turner (Los Padrinos Mágicos)

Farmacología de la Motilidad Uterina: Introducción. Tocolíticos

Carmine Pascuzzo - Lima

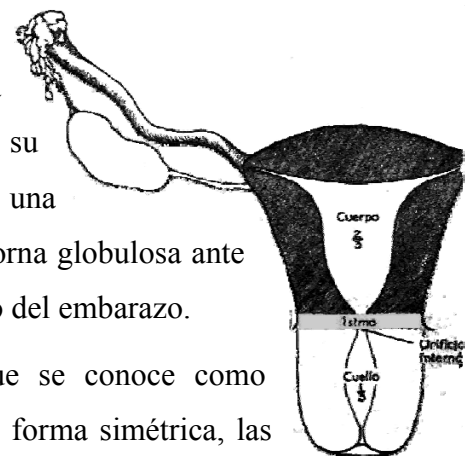
ANATOMÍA DEL ÚTERO

El útero es un órgano muscular (*miometrio*), cubierto en parte por el peritoneo o serosa, con una cavidad triangular recubierta por una capa de tipo epitelial, el endometrio; esta cavidad se continúa en el canal cervical. Está situado en la cavidad pélvica, entre la vejiga y el recto, con su porción inferior (el cuello) proyectándose en la vagina. Es una



estructura piriforme, que se torna globulosa ante el cambio de contenido propio del embarazo.

En su extremo superior, que se conoce como fondo uterino, se insertan, en forma simétrica, las trompas uterinas, que proporcionan el camino final a recorrer por los espermatozoides para el logro de la fecundación y por el óvulo, de manera reversa, para la implantación, en caso de haber sido

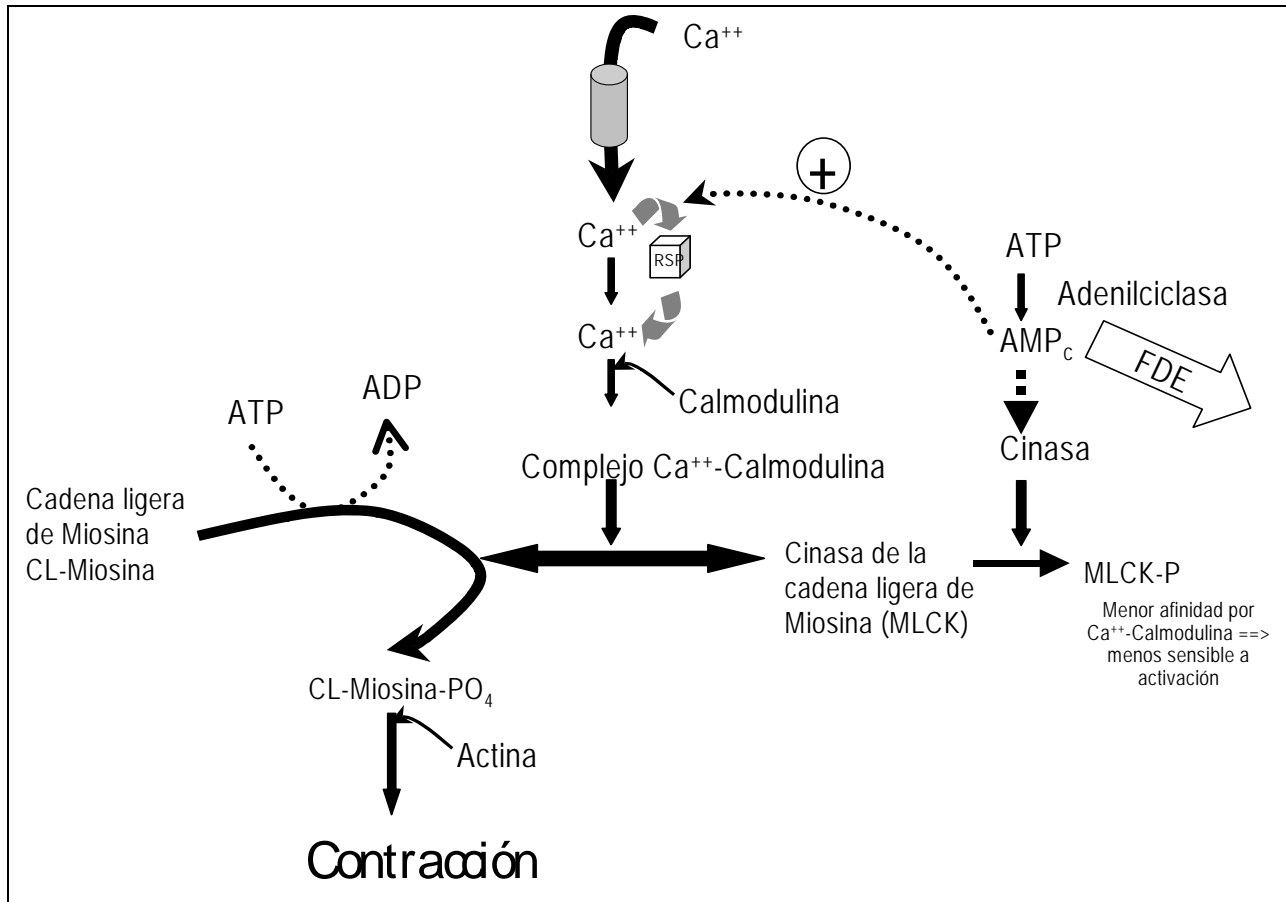


fecundado o su eliminación, en caso de no haberlo sido (→ menstruación). Al corte, se puede observar que en el cuerpo uterino se presenta un espacio virtual, con forma de triángulo, que se continúa con el canal cervical.

FISIOLOGÍA DEL ÚTERO

Dado que el útero es, como se dijo, un órgano muscular, es evidente que su fisiología tendrá que ver principalmente con su contractilidad. El miometrio puede contraerse en cualquier momento, sin embargo, su capacidad varía mucho con respecto al estado fisiológico de la mujer. El útero, de una manera análoga si se quiere a la del corazón, puede mostrar actividad eléctrica (y, por ende, contráctil) espontánea significativa, al parecer proveniente de zonas “marcapaso”, que se ubicarían cerca de la inserción de las trompas uterinas, favoreciendo una contracción “de arriba hacia abajo”, que facilita la eliminación del contenido. Esta transmisión eléctrica se facilita por uniones estrechas de las células.

En la figura siguiente se esquematiza la manera en que se produce la contracción uterina:



Como era de esperarse, la misma depende de manera vital de la presencia de Calcio, tanto extra como intracelular (almacenado en el retículo sarcoplásmico - RSP -) y, además, de la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina, gracias a una cinasa dependiente de calmodulina (MLCK). Es de hacer notar que el AMP_c es capaz de inducir inactivación (por fosforilación) de la cinasa de la cadena ligera de miosina.

La contracción uterina tiene una rica regulación, basada en los siguientes aspectos:

1. Regulación autonómica: tanto simpática como parasimpática, con un predominio claro de la primera. La regulación simpática incluye acción en receptores α_1 y receptores α_2 , mediando contracción y relajación, respectivamente. La activación parasimpática media constricción, siendo de mayor importancia en la mujer no embarazada, en la cual facilita la menstruación.
2. Regulación por mediadores sintetizados in situ: las prostaglandinas, en general, tienden a mediar efectos de estimulación de la contracción uterina.

3. Regulación endocrina: implicando efectos opuestos de los progestágenos y los estrógenos, como se muestra a continuación:
- a. Progesterona: hormona que induce un efecto inhibitorio, siendo la encargada del mantenimiento del embarazo. Media:
 - Hiperpolarización < refractariedad a los estímulos constrictores
 - Mayor fijación de Ca^{++} al RSP, haciéndolo menos disponible para el proceso contráctil
 - Menor liberación de Araquidonato y, por ende, menor síntesis de prostaglandinas
 - Menos receptores a oxitocina y alfa adrenérgicos, que median contracción
 - b. Estrógenos: son promotores de la contracción uterina, incluyendo estos mecanismos:
 - Más uniones estrechas entre células miométriales, lo que conlleva a una transmisión rápida del estímulo
 - Mayor Unión a proteínas plasmáticas de la Progesterona
 - Mayor síntesis de Prostaglandinas
 - Más receptores a oxitocina y alfa adrenérgicos.
4. Otros: se han implicado también otros diversos factores, como la endotelina, el factor activante plaquetario, las citoquinas etc.

PARTO

El parto es el proceso que pone fin al embarazo, con la salida del feto y la placenta. Gracias a los cambios en los niveles de los mediadores citados, se desencadena una serie de acontecimientos fisiológicos que llevan a que el útero se vuelva excitable hasta el punto de presentar contracciones muy potentes y rítmicas, lo que provoca la expulsión del feto.

En el embarazo, generalmente se mantiene una alta relación progesterona/estrógenos, que cambia lentamente al principio y, cerca del momento del parto (semanas 34 - 36), se invierte bruscamente, aumentando la excitabilidad y favoreciendo el inicio del trabajo de parto (más o menos a las 40 semanas de gestación). Así pues, la contractilidad uterina varía ampliamente según el momento del embarazo.

Aunque se acepta que este cambio de relación, el aumento del volumen del contenido (feto + placenta), el aumento de la actividad fetal y cambios en la proteína G tienen mucha importancia en

el inicio del trabajo de parto, aún no se ha establecido un factor específico que pueda considerarse como el desencadenante del mismo.

FARMACOLOGÍA DEL ÚTERO

Se dirige fundamentalmente a la regulación de su contractilidad, aumentándola, gracias al uso de fármacos uteroestimulantes u oxitócicos, o disminuyéndola, por uso de relajantes uterinos o tocolíticos.

	Tocolíticos	Oxitócicos
Mecanismos	Disminución de los niveles de Calcio Aumento de los niveles de AMPc	Aumento de los niveles de Calcio Disminución de los niveles de AMPc
Usos	Trabajo de parto prematuro	Inducir o acelerar el trabajo de parto Inducir aborto (terapéutico en el país) Impedir atonía postparto: control de hemorragia
Representantes	Agonistas Beta 2 Sulfato de magnesio Etanol Otros: Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, Bloqueantes de los canales de calcio, antagonistas de la oxitocina	Oxitocina Prostaglandinas Alcaloides del ergot Mifepristona Soluciones Hipertónicas

TOCOLÍTICOS

Agonistas Adrenérgicos Beta₂

Este grupo de fármacos está caracterizado por presentar una acción estimuladora de los receptores β_2 adrenérgicos, con pequeña acción sobre los β_1 . Algunos representantes son el Fenoterol, la Isoxuprina, la Ritodrina, el Salbutamol y la Terbutalina, de los cuales el primero (Segamol®) es uno de los de más amplio uso en el país, aunque no muestran muchas diferencias en cuanto a sus acciones farmacológicas (pero sí algunas respecto a su selectividad β_2). El mecanismo general de

acción, común a la activación de los receptores β adrenérgicos, incluye la activación de la Adenilciclase, con aumento del AMPc; esto disminuye el calcio disponible, generándose inhibición de la cinasa de la cadena ligera de miosina.

Acciones

Las mismas se encuentran relacionadas con la activación de los receptores β - adrenérgicos específicos:

- Activación β_2
 - o Relajación músculo liso gastrointestinal
 - o Vasodilatación: Taquicardia refleja
 - o Broncodilatación
 - o Hiperglicemia
- Activación β_1
 - o Estimulación cardíaca
 - o Liberación de Renina

Farmacocinética

Se absorben rápida aunque incompletamente por vía oral; sin embargo, la proporción de absorción generalmente permite alcanzar niveles terapéuticos. Pueden excretarse por vía renal como metabolitos conjugados inactivos o en forma inalterada. El uso intravenoso es común para el comienzo de la terapia tocolítica, seguida de mantenimiento por vía oral.

Reacciones Adversas: Son más notorias ante la administración parenteral.

- Maternas
 - o Hiperglicemia
 - o Angina
 - o Hipotensión
 - o Edema Pulmonar
 - o Taquicardia
 - o Hipokalemia
 - o Ansiedad
- Fetales
 - o Hipoglicemia

- Cardiovasculares (semejantes a las maternas)

Sulfato de Magnesio

Es una sal fuerte libera el ión Mg^{++} al disociarse; este ión, por su similitud con el Calcio, induce un desacoplamiento no - selectivo del proceso excitación - contracción. La acción del magnesio se observa en todo fenómeno de excitación que requiera calcio, incluyendo la neurotransmisión. El sulfato de magnesio se administra por infusión intravenosa y su excreción es renal. Su uso clínico básico es como tocolítico y favorece la prevención de las convulsiones preclámpticas. La acción del magnesio puede revertirse competitivamente por administración de sales cálcicas, como el gluconato de calcio.

Efectos Adversos

Son dependientes de la dosis administrada (mayor ante daño renal, por ser su vía de excreción)

- Maternos:
 - Dosis Terapéuticas (4 - 8 mEq/l): Hipotensión leve, “calor”, rubor
 - Dosis mayores (8 - 10 mEq/l): Hipotonía ==> Paro respiratorio; Hiporreflexia
 - Dosis Altas (15 - 20 mEq/l): Inhibición de la conducción cardíaca → Paro
- Fetal: Hipotonía, somnolencia

Calcioantagonistas

Los calcioantagonistas utilizados para tocólisis son los agentes de tipo dihidropiridínico, como la nifedipina y la nicardipina. Se trata de fármacos que inhiben los canales de Calcio, causando relajación del músculo liso uterino, vascular y vesical. Aunque se trata de agentes capaces de disminuir la presión arterial significativamente en embarazadas hipertensas, en las normotensas no se observa este efecto, por lo que se pueden administrar dosis relativamente altas sin inducir hipotensión.

Diversos ensayos controlados indican que los calcioantagonistas pueden mostrar una eficacia semejante a las de los agonistas β_2 - adrenérgicos, pero podrían ser mejor tolerados, especialmente desde el punto de vista cardíaco.

Inhibidores de la Prostaglandina sintetasa

Hay evidencia inequívoca de que las prostaglandinas, especialmente las producidas específicamente en el mismo útero, tienen un papel fundamental en el inicio y mantenimiento del trabajo de parto. Específicamente, las prostaglandinas inducen la motilidad miometrial y regulan la producción de los

cambios que llevan al borramiento del cuello uterino; adicionalmente, podrían relacionarse con otras funciones, entre los cuales se cuentan la adaptación fetal al trabajo de parto, participación en la rotura de membranas y la modulación del flujo placentario.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tienen la capacidad de inhibir más del 80 % de la síntesis de prostaglandinas de acción uterina, por lo que se impide la acción de estos autacoides tanto en el inicio como en el mantenimiento del trabajo de parto. Entre los agentes disponibles para este uso se encuentran la Indometacina, la aspirina, el ácido mefenámico, el ácido flufenámico, el ibuprofeno y el naproxeno.

Antagonistas de la Oxitocina

El Atosibán es un péptido de síntesis capaz de inhibir de manera competitiva a los receptores de la oxitocina. Dado su mecanismo de acción, se presupuso inicialmente que su acción debe ser mucho más utero - selectiva que la de cualquiera de los otros tocolíticos existentes, por lo que su perfil de seguridad debería ser más favorable, tanto desde el punto de vista materno como fetal. Aunque hasta la fecha se ha realizado un número relativamente reducido de ensayos clínicos, los mismos indican que la eficacia tocolítica del Atosibán podría ser igual o incluso ligeramente superior a la de los agonistas beta2 - adrenérgicos, mientras que su perfil de reacciones adversas sería claramente mejor.

Dado que ocupan el mismo receptor, hasta ahora no se ha podido determinar cuánto del efecto del Atosibán se debe realmente a su antagonismo de la oxitocina y cuánto podría atribuirse al antagonismo de la vasopresina.

Etanol

El etanol es un inhibidor central de la liberación de la hormona antidiurética y de la oxitocina.

Aunque el etanol es indudablemente eficaz en la disminución de la motilidad uterina ya no se utiliza, en parte por la disponibilidad de agentes más seguros y en parte por el hecho de que su acción tocolítica solo se logra a concentraciones casi intoxicantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Challis JRG, Sloboda DM, Alfaidy N, Lye SJ, Gibb W, Patel FA, Whittle WL, Newnham JP. 2002. **Prostaglandins and mechanisms of preterm birth.** *Reproduction*; 124: 1 - 17.
- Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Khan KS. 2002. **Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour: A systematic review.** *Med Sci Monit*; 8(11): RA268 - 23.
- Guariglia D, Fuenmayor J. 2001. **Mecanismo y Asistencia del Parto Normal.** en: Zigelboim I, Guariglia D, ed. *Clínica Obstétrica 2 Edición*, p. 263 - 78. DISINLIMED, Caracas.

- Hoffman BB. **Catecholamines, Sympathomimetic Drugs, and Adrenergic Receptor Antagonists.** en: Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic, p. 215 - 268. 10th edition. McGraw - Hill. USA. 2001.
- López - Bernal A y col. 1995. **Preterm Labour: A pharmacological Challenge.** TiPS 16: 129 - 32
- Parker KL, Schimmer BP. 2001. **Pituitary Hormones and their Hypothalamic Releasing Factors.** En: Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic, p. 1541 - 62. 10th edition. McGraw - Hill. USA. pp: 3 - 29.
- Ríos Añez R. 2001. **Parto Pretérmino.** en: Zigelboim I, Guariglia D, ed. Clínica Obstétrica 2 Edición, p. 453 - 63. DISINLIMED, Caracas.
- The Canadian Preterm Labor Investigation Group. 1992. **Treatment of Preterm Labor with the Beta - Adrenergic agonist Ritodrine.** The New England Journal of Medicine 327: 308 - 12.
- Thornton S, Vatish M, Slater D. 2001. **Oxytocin antagonists: clinical and scientific considerations.** Exp Physiol; 86; 297 - 302.
- Tsatsaris V, Carbonne B. 2001. **La tocolyse. Tocolyse par les inhibiteurs calciques.** J Gynecol Obstet Biol Reprod; 30: 246 - 51.

La clave de todo es la paciencia. Un pollo se obtiene empollando el huevo, no rompiéndolo

Arnold Glasow

Farmacología de la Motilidad Uterina: Oxitócicos

Carmine Pascuzzo - Lima

La oxitocina es el mediador más importante durante el trabajo de parto, por lo que puede considerarse como el oxitócico por excelencia; sin embargo, como se explica más adelante, existen otros agentes que también pueden aumentar la motilidad uterina.

OXITOCINA

Es un péptido sintetizado en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, siendo almacenado y luego liberado de la neurohipófisis. Su composición aminoacídica es la siguiente: Cis - Tir - Ile - Gln - Asn - Cis - Pro - Leu - Gli, teniendo un puente disulfuro entre los residuos de cisteína; la oxitocina tiene una relación estructural estrecha con la arginina - vasopresina, una hormona antidiurética de la que difiere en solo dos residuos de aminoácidos. Tiene sus propios receptores, a través de los cuales media aumento del influjo de calcio extracelular y de la liberación del mismo desde el RSP. Aunque por mucho tiempo se creyó lo contrario, este péptido no está involucrado en el inicio del trabajo de parto, aunque su administración exógena puede desencadenarlo; la liberación fisiológica de la oxitocina, comienza, al parecer, tras ciertos estímulos particulares, como la estimulación del cuello uterino y/o de los pezones. Durante el embarazo, el útero tiene muy poca sensibilidad a la oxitocina, empezando a aumentar desde la semana 20 de gestación. La oxitocina produce una contracción que mimifica de manera excelente a la que se produce en el trabajo de parto espontáneo: Con un aumento del tono y la frecuencia de las contracciones, pero sin modificaciones importantes de la intensidad.

Se ha demostrado la existencia de un solo gen para los receptores de oxitocina, a pesar de que los hay tanto en el útero como en otros tejidos (incluyendo el Sistema Nervioso Central); puede considerarse a este receptor como “no - selectivo”, porque el mismo también es capaz de ligar vasopresina con la misma afinidad que a la oxitocina. En cuanto a la transducción de la señal, los receptores de oxitocina están ligados a proteína G, primariamente acoplados por proteínas G(q) a la fosfolipasa C; este receptor parece estar modulado alostéricamente por magnesio y por colesterol.

Aparte del útero y el Sistema Nervioso Central, se ha demostrado la presencia de receptores de oxitocina en otros tejidos periféricos como por ejemplo el riñón, el corazón, el timo, el páncreas y el tejido adiposo.

Farmacocinética de la Oxitocina

Debido a su carácter peptídico, la administración por vía oral resulta ser inútil, por la rápida destrucción gástrica que sobreviene. Así pues, se deben utilizar las vías parenterales: Intravenosa, intramuscular e intranasal. Tiene una vida media bastante corta, que varía entre unos 5 y 12 minutos (como péptido libre), por lo que la infusión intravenosa continua es una de las maneras más prácticas y comunes de administración. Sufre inactivación hepática y renal.

Usos de la Oxitocina

- Inducción del trabajo de parto término: De elección, puesto que, como ya se dijo, mimifica el trabajo espontáneo. Por su falta de acción en los inicios del embarazo, no se recomienda para inducir el aborto en los primeros trimestres.
- Aceleración del trabajo de parto
- Disminución de atonía postparto: luego del parto, el útero, con una desproporción continente/contenido intensa tiende a la lasitud, lo que favorece la hemorragia desde la superficie de implantación previa de la placenta; la oxitocina es capaz de inducir una contracción uterina que colapsa esos pequeños vasos sangrantes (generalmente arteriolas, vénulas y capilares).
- Promoción de la Eyección Láctea: dado que puede inducir contracción de los músculos en el sistema de conducción/eyección (mioepitelio) de la mama. Para este uso, se prefiere la administración intranasal, generalmente en sprays.

Reacciones Adversas de la Oxitocina

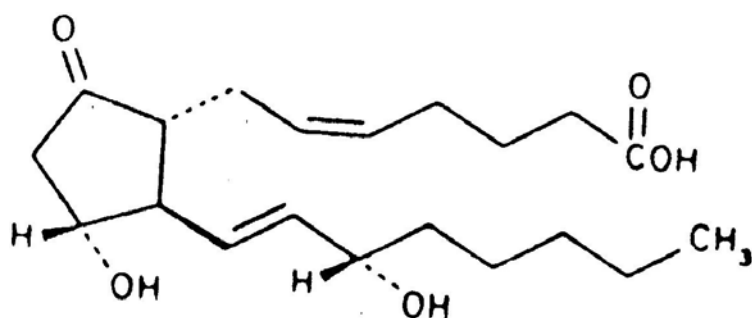
- Ninguna de importancia a dosis adecuadas, pero a dosis demasiado altas puede asociarse a:
 - o Intoxicación Acuosa: por su parecido estructural con la Hormona antidiurética. Esto puede ocasionar Convulsiones - Coma y hasta la muerte.
 - o Hiperestimulación Uterina (puede llevar a posible ruptura)
 - o Efectos Cardiovasculares (Hipotensión - taquicardia refleja)
 - o Complicaciones fetales (alteración del riego sanguíneo)

- Precauciones:

- o Preferible la administración por medio del uso de bombas de infusión
- o Se debe realizar un dosaje cuidadosamente controlado hasta el logro del efecto óptimo
- o Se deben reducir las dosis ante el progreso del parto, para impedir la sobrestimulación por efectos aditivos de la oxitocina administrada y la endógena.

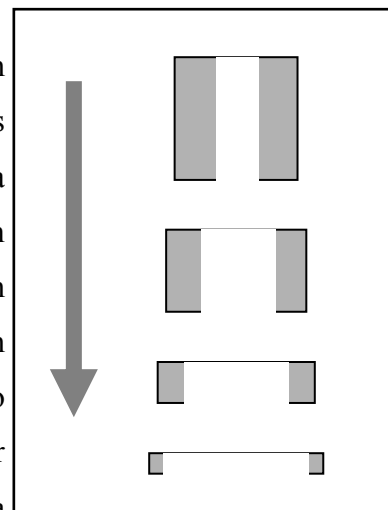
PROSTAGLANDINAS

Son autacoides lipídicos, de 20 átomos de carbono, derivados del ácido araquidónico, con un puente covalente entre los átomos 8 y 12, formando un anillo ciclopentánico (en el esquema, la dinoprostona).



Entre sus acciones, se encuentran la promoción de liberación del calcio desde el RSP y la disminución de AMPc.

Poseen acción durante todo el embarazo, pero, como todos los procesos procontracturantes, la misma se incrementa con el progreso de la gestación. Aparentemente, el aspecto más importante de su intervención en el proceso de inicio del trabajo de parto tiene que ver con su acción maduradora cervical: este proceso implica una dilatación del cuello, con disminución del espesor del mismo, en el proceso que se conoce como “borramiento” (ver esquema). Este proceso puede desencadenar reflejamente la liberación de la oxitocina y la contracción inducida por la



misma favorece a su vez que la maduración se acelere, por lo que son eventos que tienden a automantenerse. Se cree que este proceso tenga que ver con un favorecimiento de la colagenólisis

Farmacocinética

Por su carácter lipídico, las prostaglandinas, luego de varios pasos específicos se insertan en las vías de la Beta y Omega - oxidación, generando derivados capaces de ingresar a las vías metabólicas generales del organismo (Acetil - CoA, por ejemplo). Presentan rápida inactivación gastrointestinal, por lo que se prefiere la administración por la vía parenteral y, muy especialmente la local, que es la de elección

(intravaginal - intracervical - extraovular - intraamniótica). Hay preparados modificados que pueden ser administrados por vía oral. Ante la administración local, la vida media efectiva es de 30 a 60 minutos.

Preparados

- PGE₂: (dinoprostona): tiene un efecto que depende del momento fisiológico de la mujer → efecto relajante en útero no grávido y efecto contracturante después del segundo trimestre del embarazo
- PGF₂α: tiene un efecto contracturante en la musculatura lisa uterina
- Alfa - 15 - metil PGF₂α: (carboprost) derivado sintético, vida media larga
- Misoprostol: derivado sintético de la PGE₁, utilizado por vía oral para el tratamiento de la úlcera péptica. Tiene una vida media de 30 - 60 minutos (concentración plasmática pico: 30 minutos).

Usos

- Inducción de aborto terapéutico en el segundo trimestre o antes: de elección para este uso terapéutico, porque, como ya se dijo, el útero es refractario a la oxitocina en este período
- Control de Hemorragia postparto (PGF₂□), por las mismas razones explicada para la oxitocina

Reacciones Adversas

Poco importantes a dosis correctamente empleadas

- Trastornos gastrointestinales: diarrea, reflujo biliar, náuseas, vómitos.
- Broncospasmo, por su efecto en la musculatura lisa
- Fiebre (por acción en los centros hipotalámico termorregulatorios)
- Alteraciones de la Presión Arterial.

ALCALOIDES DEL ERGOT

Compuestos derivados del *Claviceps purpurea*, hongo conocido también como “cornezuelo del centeno”. En general, se trata de agonistas parciales α₁, químicamente clasificables así:

- Amidas simples: Ergonovina (efecto agonista predominante)
- Derivados peptídicos: Ergotamina (agonistas y antagonistas en la misma proporción)
- Agentes Semisintéticos: De los cuales el prototipo es la dihidroergotamina

Producen contracciones uterinas irregulares, de gran intensidad, con aumento del tono, por eso, no son de elección para inducir el trabajo de parto. Dependiendo de la acción predominante sobre los receptores alfa, sus acciones pueden ser:

- Vasoconstricción
- Centrales:
 - o Emetizante
 - o Depresión simpática
 - o Cefalea, vértigo, confusión

Farmacocinética

Pueden administrarse tanto por vía oral como parenteral (vía intramuscular y vía intravenosa) para la prevención de la atonía postparto se prefiere el inicio de tratamiento intramuscular, con terapia de mantenimiento oral por breve lapso. El efecto dura de 4 a 6 horas.

Usos Clínicos

Son los fármacos de elección en la Prevención de Atonía Uterina y Control de Hemorragia

Reacciones Adversas

- Vasospasmo
- Náuseas y Vómitos
- Hipertensión Arterial
- Cefalea

MIFEPRISTONA

Es un compuesto esteroidal, agonista parcial débil de la progesterona → interfiere, pues, con la formación del cuerpo lúteo y la ulterior prosecución del embarazo. Es activa por vía oral, con buena biodisponibilidad; su vida media es larga (20 - 40 h). Tiene metabolitos metilados de actividad baja.

Dada la especificidad de su acción, sus usos principales son los siguientes: Inducción del aborto del I trimestre; anticonceptivo y como “Píldora de la mañana siguiente” (impide la prosecución del embarazo una vez dada la fecundación).

SOLUCIONES HIPERTÓNICAS

Usadas antiguamente para la inducción del aborto del segundo trimestre (y en la actualidad para abortos ilegales). Se podían usar soluciones salinas o de urea.

BIBLIOGRAFÍA

- Fitzgerald PA. 2001. **Hypothalamic and Pituitary Hormones**. En: Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 8th edition. LANGE. New York, USA. pp: 625 - 43.
- Gimpl G, Fahrenholz F. 2001. **The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation**. Physiol Rev; 81(2): 629 - 83.
- Guariglia D, Fuenmayor J. 2001. **Mecanismo y Asistencia del Parto Normal**. en: Zigelboim I, Guariglia D, ed. Clínica Obstétrica 2 Edición, p. 263 - 78. DISINLIMED, Caracas.
- Ivell R, Kimura T, Muller D, Augustin K, Abend N, Bathgate R, Telgmann R, Balvers M, Tillmann G, Fuchs AR. 2001. **The structure and regulation of the oxytocin receptor**. Exp Physiol; 86: 289 - 96.
- Kiss A, Mikkelsen JD. 2005. **Oxytocin: Anatomy and Functional Assignments. A Minireview**. Endocrine Regulations; 39: 97 - 105.
- Parker KL, Schimmer BP. 2001. **Pituitary Hormones and their Hypothalamic Releasing Factors**. En: Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic, p. 1541 - 62. 10th edition. McGraw - Hill. USA. pp: 3 - 29.

Si ese otro niño viene, ¿ya yo no sería su niño?

Frances Hodgson Burnet (El Pequeño Lord)

Farmacoterapia del Asma I: Introducción. Agentes Antiinflamatorios

Carmine Pascuzzo - Lima

Idania Maradei de Irastorza

Nelly del Valle Lugo de Vallín

El sistema respiratorio incluye las vías aéreas superiores, las cavidades nasales, la faringe y tráquea, así como los bronquios y los bronquiolos. Todo el árbol bronquial en mayor o en menor grado está cubierto por músculo liso, el cual es innervado exclusivamente por fibras parasimpáticas las cuales al estimularse producen broncoconstricción. La broncoconstricción es una característica importante de muchas enfermedades que afectan las vías aéreas inferiores como el asma bronquial, la bronquitis aguda y crónica, las infecciones virales y ocasionalmente infecciones respiratorias bacterianas.

El Asma Bronquial constituye una enfermedad inflamatoria caracterizada por la obstrucción generalizada y reversible de las vías aéreas, que se instaura de forma recurrente inducida por una variedad de estímulos. Se manifiesta como un espectro de enfermedad que va desde síntomas infrecuentes de espontánea remisión hasta ataques agudos severos y fatales. Puede ser también una enfermedad crónica e incapacitante. Los estudios venezolanos de prevalencia indican que la frecuencia es de más de 20 %, con preferencia en ciertas localidades y grupos de edad; debe destacarse que la frecuencia de asma ha ido aumentando en los últimos años. Es tan importante el problema de salud representado por el asma, que la misma representa el cuarto motivo de consulta en todo el país.

Operacionalmente, se define como grados fluctuantes de jadeos, disnea, opresión torácica o tos en asociación con enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas o hiperactividad bronquial demostrable. Como factor subyacente existe una hiperreactividad bronquial, es decir, una tendencia incrementada a la broncoconstricción como respuesta a una gran variedad de estímulos (tanto físicos como químicos), entre los cuales tenemos: alérgenos, ejercicio, frío, tabaco, contaminantes atmosféricos, estados emocionales, infecciones respiratorias, fármacos como ácido acetilsalicílico, indometacina, etc.

Hoy en día está claro que en el asma (incluso en la leve) existe infiltración de células inflamatorias, especialmente eosinófilos, en la submucosa de las vías aéreas y que el grado de inflamación de las vías aéreas condiciona el grado de hiperreactividad bronquial y la gravedad de la enfermedad.

En la mayoría de los casos, la crisis asmática está integrada por dos fases principales:

- La fase inicial o de respuesta inmediata se instaure bruscamente y se caracteriza sobre todo por la existencia de broncoespasmo. Las células implicadas son fundamentalmente los mastocitos o células cebadas y en menor grado los basófilos, también pueden participar plaquetas y macrófagos alveolares. Esta fase es el resultado de la interacción de un alérgeno específico con un anticuerpo IgE unidos a receptores Fc de la superficie de estas células. Esta interacción da lugar a modificaciones de dichos receptores y origina una compleja secuencia de acontecimientos bioquímicos que producen activación celular, metabolismo del ácido araquidónico y liberación de mediadores con propiedades espasmogénicas y vasoactivas. Los mediadores bioquímicos hasta ahora identificados comprenden: histamina, diversas enzimas, mediadores generados de la vía del ácido araquidónico: prostaglandinas E₂α y D₂, leucotrienos LTC₄ - LTD₄ - LTE₄, factor activador plaquetario (PAF), adenosina, bradiquininas, así como factores quimiotácticos: PAF, LTB₄, Factor quimiotáctico de eosinófilos, Factor quimiotáctico de neutrófilos. También ha sido implicada la liberación de acetilcolina y sustancia P de los nervios parasimpáticos. Cada uno de estos mediadores posee diversos efectos en la inflamación de las vías respiratorias. El resultado de la vasodilatación, la mayor permeabilidad vascular y el incremento de la adherencia endotelial a los leucocitos es la entrada de células de inflamación desde la circulación a los tejidos. También los factores quimiotácticos atraen a las células inflamatorias, lo que pone en marcha la siguiente fase.
- Fase inflamatoria tardía, que se caracteriza por broncoespasmo acompañado de vasodilatación, edema de la mucosa, hipersecreción de moco y a la larga hipertrofia de la musculatura lisa. En esta fase, se produce la infiltración y activación de eosinófilos (células infiltrantes) y en menor grado de neutrófilos, linfocitos, macrófagos y plaquetas. Estas células a su vez liberan nuevos mediadores espasmogénicos, vasoactivos y quimiotácticos que perpetúan el proceso. Además, los eosinófilos liberan sustancias altamente lesivas para el epitelio bronquial (PAF, la proteína básica principal, proteínas catiónicas, anión superóxido y peróxido de hidrógeno). El daño epitelial originado favorecerá la exposición de las terminaciones nerviosas a los agentes irritantes, siendo estimuladas más fácilmente. Todos estos fenómenos que ocurren durante la fase tardía condicionan el grado de hiperreactividad bronquial y por lo tanto la gravedad de la enfermedad.

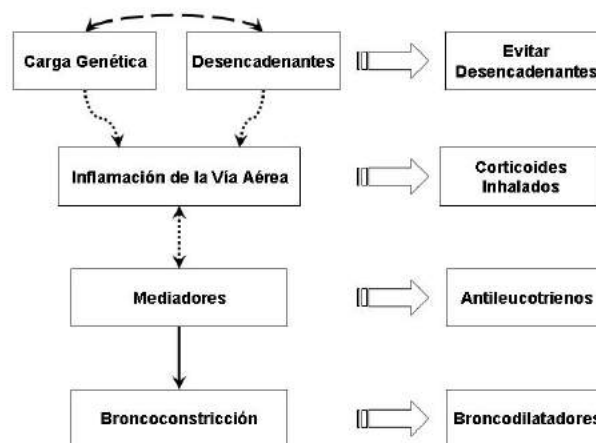
En resumen, en el asma concurren las siguientes características patológicas:

- Aumento de la permeabilidad vascular.
- Contracción del músculo liso bronquial.
- Espesamiento del moco el cual se hace anormalmente grueso y viscoso en las vías respiratorias
- Engrosamiento de la mucosa por edema e infiltración celular.
- Espesamiento del moco el cual se hace anormalmente grueso y viscoso en las vías respiratorias

Dados estos aspectos, puede deducirse que un fármaco que actúe solo sobre aspectos aislados de esta patología quizá no brinde beneficio sustancial, porque intervienen innumerables mediadores.

FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA

La farmacoterapia del asma ha constituido por mucho tiempo uno de los campos en que los avances habían estado restringidos más a variaciones sobre los grupos clásicos de agentes disponibles que a la generación de nuevas alternativas; sin embargo, esta situación cambia rápidamente, con la introducción de nuevos grupos farmacológicos y la promesa de que otros los seguirán en breve.



Como ya se ha explicado, la fisiopatología del asma implica dos tipos de eventos básicos (esquema adjunto): La inflamación de la mucosa

de las vías aéreas y la constricción bronquial; por esta razón, resulta sumamente conveniente el planteamiento de una clasificación de las drogas utilizadas para su tratamiento, sobre la base de la acción farmacológica que predomina en cada grupo en particular:

Acción Fundamentalmente Antiinflamatoria:	Acción Fundamentalmente Broncodilatadora:	Acción Mixta:
Glucocorticoides Inhibidores de la degranulación de las células cebadas Inmunoterapéuticos	Agonistas β_2 adrenérgicos Antagonistas muscarínicos Antagonistas de los receptores de adenosina	Antagonistas del Receptor de Cisteinil - Leucotrienos Inhibidores de la 5 - Lipooxigenasa

En el apéndice se muestran detalles seleccionados de a Norma Oficial Venezolana del Programa Nacional Integrado de Control del Asma.

FARMACOTERAPIA ANTIINFLAMATORIA DEL ASMA

Estudios experimentales y clínicos han identificado a la inflamación de las vías aéreas como el proceso fisiopatológico primario de la hiperreactividad bronquial y broncoconstricción asmática, tanto aguda como crónica.

Los ensayos clínicos que comparan los beneficios de los fármacos antiinflamatorios con los de los broncodilatadores solos, han demostrado un sustancialmente mayor beneficio terapéutico con los primeros que con los fármacos que se orientan sólo contra la broncoconstricción.

En la actualidad, se cuenta con dos grupos fundamentales de agentes antiinflamatorios que pueden resultar de utilidad para el tratamiento farmacológico del asma; estos grupos incluyen a los glucocorticoides, los inhibidores de la degranulación de las células cebadas y los inmunoterapéuticos.

GLUCOCORTICOIDES

Desde 1950, se usan los glucocorticoides por vía oral o parenteral para combatir el asma crónica grave o sus exacerbaciones agudas e intensas. Las presentaciones en aerosol mejoraron extraordinariamente la seguridad de la aplicación de glucocorticoides, lo que permitió usarlos también en el asma leve a moderada, con notables resultados clínicos; de hecho, los glucocorticoides se recomiendan ahora como drogas de primera línea en el tratamiento crónico del asma, incluso en niños (mayores de cinco años de edad) y se ha comprobado que su administración hasta 45 minutos después de una crisis de asma reduce los riesgos de hospitalización.

Mecanismo de acción:

Los glucocorticoides poseen diversas acciones biológicas que afectan el proceso inflamatorio, por lo que se han sugerido los siguientes mecanismos básicos como fundamento de sus acciones en el asma:

- Inhibición de la síntesis de mediadores: Disminuyen la producción de citoquinas, interleucina 2 (IL - 2), prostaglandinas y el factor de inhibición de la migración de leucocitos (MIF).
- Modulación de la producción de eicosanoides. Supresión de la producción y liberación de araquidonato reduciendo así la producción de prostaglandinas y leucotrienos, como los LTC₄ y D₄, que son potentes broncoconstrictores.
- Estabilización de las membranas celulares.

- Reducción del influjo celular: Inhibición de la proliferación tanto de macrófagos como de linfocitos, al igual que la de las células presentadoras de antígenos.
- Incremento de la acción de agonistas adrenérgicos en los receptores β_2 del músculo liso bronquial, sea por modificaciones de los receptores o modulando las reacciones moleculares producidas entre la estimulación del receptor y la contracción muscular.

Estas acciones conllevan los siguientes efectos farmacológicos:

- Permeabilidad vascular reducida.
- Protección del epitelio.
- Reactividad de la vía aérea reducida.
- Reducción de la secreción de moco.
- Reducción del número de leucocitos y de la proteína básica mayor.
- Reducción del número de mastocitos.
- Restauración de respuestas β adrenérgicas.

Todas estas acciones implican que los glucocorticoides en realidad no producen relajación del músculo liso de las vías respiratorias de una manera directa, sino que disminuyen la reactividad bronquial, incrementan el calibre de las vías aéreas y disminuyen la frecuencia de las exacerbaciones asmáticas cuando se administran durante algún tiempo.

Farmacocinética:

Absorción: Varía de acuerdo con la vía de administración. Existen tres vías fundamentales para la administración de glucocorticoides para el tratamiento del asma: Intravenosa, oral e inhalatoria. En la primera vía, por supuesto no se puede hablar de absorción pues la droga se administra directamente al torrente sanguíneo; la vía oral permite una absorción gradual que puede resultar de utilidad desde el punto de vista clínico. Cuando se usa la vía inhalatoria, la absorción es mínima, pero la concentración en la vía aérea suele superar a la lograda con la vía oral o intravenosa, lo que permite mejores efectos terapéuticos.

Distribución: Luego de la absorción, más de 90 % de la dosis administrada de estos agentes se une a proteínas plasmáticas. Los corticoides se unen en gran proporción a la albúmina, pero además existe una proteína plasmática específica para ligarlos, que es la transcortina (globulina fijadora de

corticosteroide, sintetizada en el hígado), que puede saturarse con relativa facilidad si la dosis es muy elevada. Naturalmente, la distribución tras administración inhalatoria es básicamente en la vía aérea.

Metabolismo y excreción: El metabolismo de los glucocorticoides se produce sobre todo a nivel hepático, con una pequeña fracción que ocurre a nivel renal. Este metabolismo comprende adiciones secuenciales de átomos de oxígeno o hidrógeno, seguidas por conjugación. Los ésteres y glucurónidos sulfatos resultantes son derivados hidrosolubles, eliminados en la orina.

Reacciones Adversas

El uso terapéutico de glucocorticoides en la terapia del asma puede causar dos clases de efectos tóxicos: Locales y sistémicos; en este caso, los primeros son los más importantes, pues son los más probables con el uso de la vía Inhalatoria.

Los efectos locales debidos al tratamiento esteroide tópico comprenden reacciones como la tos, la candidiasis oral y la ronquera o disfonía. Aunque son relativamente raros, se han reportado casos de supresión del eje suprarrenal, cataratas subcapsulares posteriores y efectos sobre el crecimiento o la osteoporosis.

Representantes

Entre los representantes que pueden ser utilizados en la terapia del asma se encuentran los siguientes: Metilprednisolona (Medrol) oral, metilprednisolona, acetato (Depomedrol) inyectable, y metil prednisolona, succinato sódico (Solumedrol) inyectable y prednisolona, los cuales se administran por vía sistémica: Oral o intravenosa y beclometasona, dipropionato (Beclovent), flunisolida (Aerobid), triamcinolona, acetónido de (Asmacort), budesonida (Pulmicort) y fluticasona que representan los glucocorticoides inhalados.

Las características específicas de algunos de estos agentes, así como otros detalles acerca de los glucocorticoides se aportan en el contexto de la farmacología endocrina.

INHIBIDORES DE LA DEGRANULACIÓN DE LAS CÉLULAS CEBADAS

Los estudios en pacientes asmáticos han demostrado que estímulos antigénicos y no antigénicos (ejercicio, inhalación de aire frío, la actividad del sistema no colinérgico no adrenérgico, etc.) desencadenan respuestas broncoespásticas provocadas por la liberación de mediadores de las células cebadas. De manera que, el broncoespasmo asmático podría prevenirse mediante fármacos que evitan la degranulación de las células cebadas.

Mecanismo de Acción

No se conoce por completo todos los mecanismos de acción de estos agentes, pero se acepta que gran parte de los mismos depende de la capacidad de estos fármacos para disminuir la acumulación del calcio intracelular inducida por antígenos en las células cebadas sensibilizadas, lo que trae como consecuencia estabilización de las membranas de los mastocitos de la mucosa y vasos bronquiales, inhibición de su degranulación e inhibición de la descarga de mediadores de inflamación provenientes de los mismos y de otros tipos celulares, tipo histamina y leucotrienos, así como disminución del número de células infiltrantes. El efecto inhibitorio sobre la célula cebada parece ser específico al tipo de célula, ya que el efecto inhibitorio sobre el mediador liberado de basófilos humanos es leve. También puede ser específico para diferentes órganos, ya que se inhibe la degranulación de las células cebadas en el pulmón humano, pero no en la piel.

Recientemente se ha prestado mucha atención a la capacidad de estos fármacos para revertir cambios funcionales en leucocitos obtenidos de la sangre de pacientes asmáticos a quienes se ha estimulado con alérgenos, como una mayor expresión de los receptores en la membrana. También se ha podido comprobar que poseen la capacidad de suprimir por completo los efectos activadores de péptidos quimioatrayentes en neutrófilos, eosinófilos o monocitos en seres humanos.

Además, parece ser, que estos agentes producen una alteración en la función retardada de los conductos del cloro, en la membrana celular, inhibiendo la activación celular y parecen inhibir la respuesta tardía aun cuando se administren después de que se produzca la respuesta temprana al desafío antigénico, por ejemplo, después de ocurrida la degranulación.

En resumen, estos agentes modifican las fases inmediata y tardía de la reactividad bronquial, como lo evidencia el bloqueo de ambas fases de la broncoconstricción inducida por alérgenos y también pueden interrumpir la migración de los eosinófilos al sitio de la inflamación y disminuir su número o productos de éstos en las vías respiratorias. También previenen el asma inducida por el ejercicio.

Farmacocinética

Absorción: Se presentan como sales estables pero muy insolubles, por lo que se absorben mal en el tubo digestivo, 1% en promedio, de la dosis oral (Biodisponibilidad MUY baja). La vía fundamental de administración es la inhalatoria, depositándose directamente dentro de las vías respiratorias, con una absorción sistémica menor del 10%.

Eliminación: Estos fármacos son excretados sin modificaciones por la orina y la bilis en proporciones prácticamente iguales. Luego de 15 minutos de la inhalación, pueden detectarse cifras máximas en el plasma y la excreción comienza después, al grado que la vida media de eliminación (biológica) varía de

unos 45 hasta 100 minutos. La vida media de eliminación después de la administración intravenosa es de unos 20 minutos.

Reacciones Adversas

Debido a la mala absorción de estos fármacos, los efectos adversos son mínimos y se limitan generalmente a los sitios de deposición. Entre ellos se encuentran la resequedad bucal, la irritación de garganta, la opresión torácica, el broncoespasmo, la tos, las sibilancias y el edema laríngeo. Son poco comunes los efectos graves. Pueden producirse dermatitis, miositis o gastroenteritis reversibles en aproximadamente 2% de los pacientes y se han informado algunos casos de infiltración pulmonar con eosinofilia y anafilaxis.

Representantes

Cromolín sódico:

El cromolín, o cromoglicato disódico, se ha utilizado desde el año de 1973 para el tratamiento del asma. El pre - tratamiento con cromolín bloquea la broncoconstricción producida por inhalación de antígenos, por ejercicio, por aspirina y por una gran variedad de causas ocupacionales de asma, incluyendo la exposición al polvo de madera, humos de soldaduras, etcétera. Este efecto protector agudo mediado por un tratamiento aislado convierte al cromolín en una droga útil para su administración poco antes del ejercicio o antes de una exposición inevitable a un alérgeno y su uso crónico puede reducir el nivel global de reactividad bronquial haciéndolo eficaz para reducir la gravedad sintomática y la necesidad de medicaciones broncodilatadoras en pacientes con asma perenne. En la actualidad, el cromolín es un agente de elección para tratar el asma leve - moderada. El cromolín sólo es efectivo contra el asma por vía inhalatoria. Pueden usarse dos métodos distintos para su administración: Adultos: Administración por inhalador de dosis medida, por lo regular de 2 a 4 mg inhalados, cuatro veces al día; Niños: Administración en solución al 1% en aerosol.

Nedocromil Sódico:

Prototipo de las piranoquinolinas, con propiedades químicas y biológicas muy semejantes a las del cromolín, siendo químicamente distinto de todos los demás agentes antiasmáticos. El nedocromil casi siempre resulta de mayor eficacia que el cromolín en los modelos animales y en los ensayos clínicos realizados con seres humanos. Es útil en personas con asma leve o moderada como terapéutica adicional, como una alternativa a los agonistas β_2 adrenérgicos orales o inhalados y administrados en forma regular y también a las metilxantinas orales y tal vez para utilizar en lugar de los

glucocorticoides inhalados a dosis bajas. El nedocromil tiene un sabor bastante desagradable, hecho que limita su aceptabilidad por los pacientes.

INMUNOTERAPÉUTICOS

Diversas terapias han sido introducidas para el tratamiento del asma alérgica. Entre los nuevos representantes que modifican el sistema inmune, se encuentra el Omalizumab, que es un anticuerpo monoclonal (IgG) derivado de ADN que se une selectivamente a la Inmunoglobulina E humana. Así pues, inhibe la unión de la IgE a los sitios de alta afinidad que se encuentran en la superficie de mastocitos y basófilos, limitando de esta manera la liberación de distintos mediadores.

El Omalizumab está aprobado para su uso en mayores de 12 años con asma persistente de moderada a severa en quienes se haya demostrado hiperreactividad y que no respondan bien a los corticoides.

El uso de este agente está limitado por su costo (más de 10.000 dólares por paciente por año), por lo que se estudian diversas opciones, como la inmunoterapia sublingual.

APÉNDICE: EXTRACTO DE LA NORMA OFICIAL VENEZOLANA DEL PROGRAMA NACIONAL INTEGRADO DE CONTROL DEL ASMA

Objetivos de la Norma

General: Mejorar la calidad de vida del paciente asmático mediante la aplicación de tratamiento y control estandarizados, logrando al final, disminuir la morbilidad y mortalidad por asma.

Específicos:

- Reducir los casos de asma.
- Detectar precozmente el asma.
- Reducir el ausentismo escolar.
- Disminuir la mortalidad por asma.
- Disminuir el número e intensidad de las crisis.
- Tratar en forma correcta a los pacientes asmáticos.
- Disminuir el número de hospitalizaciones por asma.
- Reducir la incapacidad laboral temporal o permanente.

- Disminuir el número de ingresos a terapia intensiva por asma. Esta norma nacional es de cumplimiento obligatorio y sustenta las decisiones y acciones a nivel regional, distrital y local en cada establecimiento de salud público y privado de todo el país, dirigidas a reducir la morbilidad y mortalidad por esta causa. Los establecimientos de salud deberán prevenir, diagnosticar y tratar los casos de asma, cumpliendo como mínimo lo establecido en esta norma nacional.

Estrategias generales. -

- Participación comunitaria en las actividades de promoción de la salud y control de la enfermedad.
- Prevención en la aparición del asma por educación de las comunidades sobre factores de riesgo.
- Tratamiento de la crisis aguda y mantenimiento de los casos de asma, con esquemas normados.
- Educación en salud al paciente asmático, su núcleo familiar y la comunidad sobre medidas de control, tratamiento y prevención de las crisis.
- Rehabilitación y recreación de los pacientes.
- Registrar todo caso de asma a las consultas generales y de emergencia, acorde a los sistemas de información de cada institución de salud.
- Investigación de factores de riesgo y nuevos medicamentos a utilizar.
- Integración, capacitación y adiestramiento continuo del personal sobre todas las actividades de control del paciente asmático, en todos los establecimientos de salud, con capacitación y adiestramiento continuo del personal.

Población Objeto -

- Toda la población del país para promoción y educación con acciones específicas para:
 - o Tratar crisis asmáticas en todas las edades.
 - o Tratamiento de mantenimiento controlado en los asmáticos.

Disposiciones generales

La medida preventiva más eficaz es educar a todo nivel: individual, institucional y comunitario, sobre conocimiento, adecuado control y tratamiento de la enfermedad, a través de charlas y medios audiovisuales, lográndose así difundir información referente a factores de riesgo predecibles y no predecibles, como son el cigarrillo y los desencadenantes ambientales.

La comunidad deberá estar informada sobre las medidas ambientales a seguir dentro de sus hogares, en lo referente a preservación de ambientes limpios, libres de humo de cigarrillo y diversos tipos de

alérgenos. Se deberá difundir en el equipo de salud, la definición clínica de asma bronquial (“caso”). Debe destacarse la importancia de la intervención precoz sobre factores de riesgo modificables (alérgenos, contaminantes, cigarrillo, etc.).

Factores de riesgo. -

- Predisponentes:
 - o Atopia: Es hereditaria y se reconoce por el aumento de Ig E (IgE). Los hijos de padres con asma muestran 2 - 5 más riesgo de padecer asma que aquellos sin antecedentes familiares.
 - o Sexo Sobre todo en el sexo masculino.
- Causales:
 - o Alérgenos intradomiciliarios: Ácaro del polvo, restos de cucarachas, hongos y mohos, etc.
 - o Alérgenos extradomiciliarios
 - o Antígenos ocupacionales
 - o Exposición al humo del cigarrillo: Es el mayor irritante de las vías aéreas
 - o Dieta: Las dietas ricas en pescado y ácidos grasos omega 3, protegen contra el asma. La lactancia materna también protege en este caso.
 - o Contaminación ambiental
 - o Infecciones respiratorias, sobre todo las virales
 - o Prematuridad y bajo peso
 - o Aditivos, como el famoso “amarillo número 5”
 - o Drogas
 - o Factores climáticos: La humedad y el frío precipitan las crisis de broncoespasmo.
 - o Ejercicio: Cierta tipo de actividades físicas precipitan las crisis: Correr a campo traviesa, ciclismo etc. Factores emocionales

Se integrará a la comunidad a los proyectos requeridos, dándole responsabilidad operativa y logística en su ejecución. Todo paciente considerado como “caso” según la norma nacional, deberá recibir tratamiento bajo los esquemas normados. Debe hacerse evaluación por especialista si co - existen otras condiciones clínicas (Rinitis alérgica, Sinusitis, Urticaria, Reflujo gastroesofágico sintomático, Fibrosis quística, etc.)

Pautas y procedimientos

Diagnóstico

El proceso del manejo del asma se establece en el algoritmo llamado: Manejo del paciente asmático.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, siendo la inflamación la causante de episodios recurrentes de síntomas, obstrucción bronquial e hiperreactividad de las vías aéreas. El Grupo de Iniciativa Global del Asma reconoce que entre los factores de la elevada morbilidad de este padecimiento, destacan el diagnóstico y tratamiento incorrecto.

Antes de pasar al tratamiento, conviene establecer dos definiciones:

- **Casos:** Paciente Asmático: (“*Caso*”) Paciente que presenta o refiere crisis de tos, disnea y sibilancias, tos de predominio nocturno, tos con el ejercicio o risa que mejoran con la administración de broncodilatadores. También se consideran asmáticos, los pacientes con laringotraqueobronquitis o bronquiolitis a repetición.
- **Crisis asmática según criterios clínicos:** Tos, frecuencia respiratoria por encima del promedio normal según edad. Auscultación pulmonar anormal: (Sibilancias difusas y roncus): Tiraje universal, uso de músculos accesorios (aleteo nasal, músculos del cuello).
- **Crisis asmática según criterio funcional:** Un proceso respiratorio de presentación y evolución aguda, caracterizado por disminución del flujo pico por lo menos de 20%, con relación al valor basal de predicción.

Cualquiera de ambos criterios basta para el diagnóstico de asma.

Tratamiento

La principal vía de administración es la aérea, debiendo administrarse soluciones para nebulización o aerosoles presurizados con uso de espaciador. Entre los agentes más usados están el fenoterol más bromuro de ipratropio, el clenbuterol y el salbutamol. En caso de no disponer de nebulizadores, se administrarán aerosolizaciones, con inhaladores presurizados con espaciadores, comerciales o artesanales, administrando entre cinco y seis pulsaciones del aerosol de dosis medida con B2 Agonistas (salbutamol, fenoterol, etc.) solos o combinados con bromuro de ipratropio.

Una vez que al paciente se le ha diagnosticado crisis asmática, acorde a los criterios establecidos en la norma, se le administrarán simultáneamente con la primera nebulización o aerosolización de esteroides. Luego que el paciente haya recibido la primera nebulización o aerosolización, debe evaluarse a los 30 minutos, siempre y cuando no existan signos de alarma, con esta evaluación, se determinará si el

paciente cumple los criterios de egreso, para referirlo a la consulta ambulatoria y se le indicará tratamiento de mantenimiento de acuerdo a lo establecido en la norma. Si no reúne los criterios de egreso, se someterá a una segunda nebulización, repitiéndose el mismo tiempo de espera y evaluación, aplicándose una tercera nebulización si fuera necesaria.

En los niños con asma moderada a severa de más de tres meses de tratamiento con esteroides inhalados, deberá mantenerse una vigilancia más cercana de su crecimiento y desarrollo. En los pacientes y familiares que existan factores predisponentes de ansiedad, o se observen en el transcurso del tratamiento, deberá realizarse una evaluación médica especializada y apoyo psicológico.

Niveles de decisión y acción del Programa

- Nivel Central - Normativo Gerencial: Radica en la División de Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Integrado por un médico jefe, con formación en salud pública, neumonología y curso nacional técnico - administrativo de asma. Una enfermera con formación en salud pública y curso nacional técnico - administrativo de asma.
- Nivel Regional - Normativo Operacional: Conformado por un equipo coordinador de los programas integrados de tuberculosis y asma, un médico con formación en salud pública y preferentemente neumonólogo, con curso técnico administrativo de asma. El equipo tendrá como sede la Dirección Regional de Salud de cada estado, incorporado e integrado al equipo directivo estatal, acorde a la organización de dicha entidad federal, según funciones asistenciales.
- Nivel Distrital - Municipal: Operacional: Las autoridades distritales o municipales supervisarán la adecuada ejecución del programa, según lo establecido en la norma.
- Nivel Local: Atención primaria en salud. Conformado por los Establecimientos de Salud, y órganos representativos de la comunidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Armas de Hernández M, Ortega, F, Armas M, Hernández R. 1996. **Valoración espirométrica del salbutamol en pacientes asmáticos mediante el uso de dos espaciadores: Asmacámara y volumatic.** Arch Venez Farmacol Ter; 15(2): 74 - 90
- Bone RC. 1993. **Bronchial asthma: Diagnostic and Treatment Issues.** Hospital Practice; 45 - 52.
- Boulet LP. 1994. **Long - versus short acting β_2 agonists.** Drugs; 47(2): 207 - 22.
- Boushey HA. 2001. **Drugs used in Asthma.** en: Katzung B, Basic & Clinic Pharmacology, p. 333 - 49. 8th edition. Appleton & Lange. USA.
- Connolly MJ. 1993. **Agging, Late - Onset asthma and the β - adrenoreceptor.** Pharmac Ther; 60: 389 - 404.

- Courtney AU, McCarter DF, Pollart SM. 2005. **Childhood asthma: treatment update.** Am Fam Physician; 71(10): 1959 - 68.
- Creticos P. 1993. **Farmacoterapia del Asma.** En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 985 - 1000.
- Flórez J. 1992. **Farmacología Humana.** 2ª Edición. Barcelona. Editorial Salvat.
- Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. 2001. **International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and Classification of Adenosine Receptors.** Pharmacol Rev; 53(4): 527 - 552.
- Gavidia RV, Pascuzzo C, Parra HJ, Carmona MA, Castellanos A, Renaud A, Agüero R. **Relación del tipo de lactancia materna con el riesgo de asma bronquial.** Médico de Familia 9 (1): 9 - 12. 2001.
- Gianaris PG, Galis JA. 1993. **Treatment of Bronchospastic Disorders in the 1990s.** Drugs; 46(1): 1 - 6.
- Giembycz MA. 2000. **Phosphodiesterase 4 inhibitors and the treatment of asthma: Where are we now and where do we go from here?** Drugs; 59(2): 193 - 212.
- Goldstein RA et al. 1994. **Asthma.** Ann Intern Med; 121: 698 - 708.
- Goth A. 1990. **Farmacología Humana.** 12ª Edición. México. Editorial Panamericana.
- Hall IP. 1997. **The future of asthma.** BMJ; 314: 45
- Istúriz Egui G, Guilarte Ramírez A, Méndez Amaya R, España M. 2004. **Norma oficial venezolana del programa nacional integrado de control del asma.** Programa Tuberculosis y Enfermedades respiratorias Alcaldía Mayor/ (0212) 631.0050. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo.
- Kavuru MS, Wiedemann HP. 1998. **Diagnosis and Management of Asthma.** 2º Edición. Professional Communications, Inc.
- Lipworth BJ. 1999. **Modern drug treatment of chronic asthma.** BMJ; 318: 380 - 4
- Marone G. 1998. **Asthma: Recent advances.** Trends Immunology Today. 8 (19): 5 - 9
- MedSCAPE Editors. 1997. **Prompt Control of Asthma Essential: The Emphasis from the New US and UK Guidelines.** Drugs Ther Perspect 9(8): 6 - 8.
- National Asthma Education and Prevention Program. 1997. **Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.** Expert Panel Report 2. NIH Publication N° 97 - 4051.
- Nelson HS. 1995. **β - adrenergic Bronchodilators.** N Engl J Med; 333: 499 - 506.
- Olson J. 1998. **Clinical Pharmacology Made Ridiculously Simple.** 1º Edición. MedMaster Inc. Miami, USA.
- Pascuzzo - Lima C, Lobo Contreras E, Lugo - Vallín NV, Maradei - Irastorza I, Gavidia RV, Pascuzzo - Lima M. 2006. **Relación del Asma Bronquial y La Hipertensión Arterial en el Embarazo.** Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela; 66(2): 61 - 5.
- Richman E. 1997. **Asthma Diagnosis and Management: New Severity Classifications and Therapy Alternatives.** Clinician Reviews 7(8): 76 - 8, 83 - 4, 86 - 90, 96 - 7, 101 - 2, 107 - 9, 112.
- Rogers DF, Giembycz MA. 1998. **Asthma therapy for the 21st century.** TiPS; 19: 160 - 4.
- Rosenwasser LJ. 1999. **Leukotriene modifiers: New drugs, old and new reactions.** J Allergy Clin Immunol; 103: 374 - 5.
- Udem BJ. 2007. **Farmacoterapia del asma.** En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, ed. Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, p. 717 - 35. 11^{ma} edición. McGraw - Hill Interamericana. México.
- Van Veber HP, Stevens WS. 1992. **Pharmacotherapy of childhood asthma.** Drugs; 44(1): 36 - 46.

- Velasco A, Velásquez A. 1993. **Farmacología**. 16° Edición. España. Mc Graw - Hill Interamericana.
- Volcheck GW, LI JTC. 1999. **Mechanisms of Asthma: The Role of Neurokinins, Nitric Oxide, and Genetics**. Medscape Respiratory Care 3(1).
- Wingard L. 1991. **Human Pharmacology**. USA. Editorial Mosby.

Está en la naturaleza de Dios manifestarse en la novena entrada

Stephen King (La chica que amaba a Tom Gordon)

Farmacoterapia del Asma II: Broncodilatadores

Nelly del Valle Lugo de Vallín

Idania Maradei de Irastorza

Carminé Pascuzzo - Lima

Los fármacos broncodilatadores son capaces de causar relajación del músculo liso de las vías aéreas. Su uso clínico se basa en la presuposición de que en la patología a ser tratada el componente motor (es decir, la broncoconstricción) tiene un papel muy significativo y de que este fenómeno motor es de naturaleza reversible e influenciado por fármacos relajantes.

En el manejo del asma, los agentes broncodilatadores constituyen importantes medicaciones auxiliares especialmente para lograr el control de los síntomas agudos o de las exacerbaciones. Se dispone de con tres grupos de fármacos cuya acción es fundamentalmente broncodilatadora que son: Los agonistas del receptor Beta₂ adrenérgico, los antagonistas del receptor colinérgico muscarínico y los antagonistas del receptor de adenosina.

AGONISTAS BETA₂ ADRENÉRGICOS

Los agonistas selectivos de los adrenoceptores β_2 son los simpaticomiméticos de elección para el tratamiento del asma en la actualidad. La activación de estos receptores produce:

- Broncodilatación.
- Vasodilatación
- Mayor aclaramiento mucociliar
- Inhibición de la liberación de neurotransmisores constrictores (acetilcolina)
- Inhibición de la liberación de mediadores por el mastocito.

En el sujeto sano, el bloqueo beta no modifica sustancialmente el tono bronquial, pero provoca broncoconstricción en el asmático, lo que indica que en estos individuos existe una activación tónica de los adrenoceptores beta, necesaria para mantener un bajo nivel de resistencia al flujo aéreo. Todas

estas consideraciones ponen de relieve el papel esencial de los agonistas de los receptores β_2 en el tratamiento de los procesos broncoobstructivos especialmente en el Asma bronquial. Diversos estudios demuestran que su mayor utilidad clínica en el tratamiento crónico se encuentra al combinarlos con dosis bajas o moderadas de glucocorticoides, mientras que pueden ser de primera línea para el control de las crisis agudas.

Mecanismo de Acción:

El mecanismo de acción de los agonistas se ha estudiado con gran detalle. La activación de los receptores Beta (especialmente β_2) promueve la activación de la proteína Gs (estimulante del acoplamiento), la cual va a estimular la activación de la enzima adenilciclase, conduciendo a la disociación de la subunidad a cargado con GTP. Esta subunidad activa de manera directa la adenilciclase, dando como resultado un aumento en la velocidad de síntesis del AMPc a partir del ATP. Este incremento en el AMPc acelera la inactivación de las cinasas tipo A de las cadenas ligeras de miosina (MLCK) y facilita la expulsión de calcio de la célula y/o su secuestro en el retículo sarcoplásmico lo que conlleva a la relajación en el músculo liso.

La acción mejor caracterizada de los agonistas de los adrenoreceptores de las vías respiratorias es la relajación del músculo liso con la consiguiente broncodilatación. En general, la estimulación de los receptores β_2 relaja la musculatura lisa de las vías respiratorias, inhibe la liberación de los mediadores broncoconstrictores a partir de las células cebadas y también puede favorecer el transporte mucociliar, incrementando la actividad de los cilios o modificando la composición de las secreciones mucosas.

Farmacocinética:

Estos agentes son eficaces inhalados, por vía oral y parenteral, con un tiempo de acción que depende de la vía utilizada. Las vías más comunes son las siguientes:

- **Inhalatoria:** De elección para administrar estos agentes. Hay diversos dispositivos, incluyendo los inhaladores de dosis medida y los nebulizadores. En teoría, este procedimiento debe generar una alta concentración local en los pulmones, con poca difusión sistémica, una respuesta terapéutica muy rápida (minutos), y debe mejorar en grado notable la proporción terapéutica, al llevar al mínimo los efectos adversos a nivel general. Es de destacar que al usar esta vía, incluso en circunstancias ideales, se asienta en los pulmones sólo una pequeña fracción de la droga en aerosol (2 - 10%), el resto se deglute. Por eso, para una producción mínima de efectos sistémicos, un medicamento en aerosol debe absorberse muy poco en las vías gastrointestinales o inactivarse

rápidamente en su primer paso hepático. El tratamiento satisfactorio con aerosol requiere que cada paciente domine la técnica de administración de la droga.

- **Oral:** La administración oral de estas sustancias para obtener broncodilatación tiene mayor riesgo de producir efectos adversos. Hay dos situaciones en que se usan a menudo los agonistas β_2 orales: En primer lugar, en niños menores de 5 años, que no pueden manipular los inhaladores de dosis medidas y que presentan sibilancias ocasionales, en casos de infecciones virales de las vías respiratorias, toleran de manera adecuada y se benefician de ciclos breves de albuterol en jarabe; en segundo término, en algunos individuos con exacerbaciones asmáticas graves, cualquier aerosol introducido por inhalador de dosis medida o por nebulizador, puede irritar y empeorar la tos y el broncoespasmo, por lo que la ingestión de agonistas adrenérgicos β_2 puede ser eficaz. Sin embargo, en los adultos es mayor la frecuencia de efectos sistémicos adversos con los fármacos orales que en los niños.
- **Parenteral:** Debe reservarse para emergencias. De los agonistas β_2 selectivos, sólo la terbutalina está disponible para inyección subcutánea, por lo que en ocasiones pueden utilizarse simpaticomiméticos no selectivos como adrenalina, efedrina o isoproterenol. Por falta de recursos, ha sucedido a veces la administración al paciente de lo que se conoce como “*un Berodual casero*”, que no es más que la combinación de atropina y adrenalina (el Berodual© “real” contiene fenoterol y bromuro de ipratropio).

Representantes:

- **Adrenalina:** Fue utilizada por primera vez como broncodilatador a principios del siglo pasado. No es un agente selectivo β_2 , antes bien es un potente estimulador tanto de receptores α como de receptores β . Produce una broncodilatación eficaz, de acción rápida cuando se inyecta por vía subcutánea o inhalada como un microaerosol a partir de un dispositivo presurizado; estas formas de administración le conceden cierta selectividad β_2 desde el punto de vista farmacocinética, pues la vía subcutánea permite la absorción bastante lenta de la adrenalina y la inhalatoria genera efectos predominantemente locales. Aún así, la adrenalina se asocia a diversas reacciones adversas problemáticas, como taquicardia, arritmias, hipertensión arterial, agravamiento de la angina de pecho, ansiedad y tremor.
- **Albuterol (Salbutamol):** agente de relativa selectividad β_2 . Se administra por inhalación o por vía oral. Inhalado, produce alguna broncodilatación en menos de 5 minutos y alcanza su máximo en

alrededor de 15 minutos y sus efectos tienen una duración de menos de 6 horas. Por vía oral, su acción puede persistir hasta por 8 horas.

- Fenoterol: Por inhalación inicia su actividad pronto y su efecto broncodilatador dura unas 2 - 3 horas. También se ha utilizado ampliamente para demorar o evitar el parto prematuro.
- Salmeterol - Formoterol: Representantes de la más reciente generación de agonistas β_2 altamente selectivos de acción prolongada, habiendo sido desarrollados para un aumento en el tiempo de acción (12 horas o más). Más que a resistencia al metabolismo, su mayor tiempo de acción se debe a su alta solubilidad en lípidos, que les permite disolverse en la membrana de la célula del músculo liso en altas concentraciones. Estos dos fármacos difieren con respecto a su actividad intrínseca y de allí que pueden esperarse mayores respuestas con formoterol en pacientes graves, mientras que en pacientes con tendencia a la toxicidad, el salmeterol podría ser una mejor alternativa. El efecto broncodilatador es más precoz con formoterol.

Existen agentes novedosos que tienen una vida media mucho más prolongada que los citados. Entre estos agentes se encuentran el carmoterol y el indacaterol.

Reacciones Adversas:

El efecto adverso más frecuente de los agonistas β_2 adrenérgicos es el temblor del músculo estriado, aunque a este efecto por lo general se desarrolla tolerancia, no se sabe si por desensibilización de los receptores β_2 del músculo estriado o adaptación dentro del SNC. Este efecto adverso se puede minimizar si las dosis a utilizar se incrementan progresivamente conforme se desarrolla la tolerancia o si se usan conjuntamente glucocorticoides con la terapia.

La taquicardia es un efecto adverso frecuente de estos agentes, sobre todo al administrarse parenteralmente. Ocurre estimulación de la frecuencia cardíaca primordialmente a través de los receptores β_1 y quizás por una participación menor de efectos reflejos secundarios a vasodilatación mediada por activación de los receptores β_2 vasculares. Durante una crisis asmática grave, la frecuencia cardíaca puede disminuir durante el tratamiento con un agonista B - adrenérgico, al parecer por mejoría de la función pulmonar, con reducción consecutiva de la estimulación simpática endógena. Otros posibles efectos cardiovasculares incluyen la elevación de la presión arterial (posibilidad de hemorragia cerebral o edema pulmonar) y el aumento del trabajo cardíaco (posibilidad de crisis anginosas o infarto del miocardio). Estos efectos adversos cardiovasculares se deben primordialmente a estimulación de los receptores α_1 y α_2 adrenérgicos y pueden magnificarse en sujetos que reciben inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos.

La presión arterial de oxígeno, puede disminuir cuando se inicia el tratamiento en pacientes con exacerbación aguda de asma, por dilatación vascular pulmonar inducida por los fármacos con desbalance ventilación/perfusión. Este efecto suele ser pequeño y transitorio, se administra oxígeno si es necesario.

Cuando estos fármacos se dan por vía parenteral, pueden incrementar también las concentraciones de glucosa, lactato y ácidos grasos libres en plasma, y disminuir las de potasio, lo que puede tener importancia especial en pacientes cardiopatas, en particular los que toman digitálicos y diuréticos. En algunos pacientes diabéticos la hiperglicemia empeora al utilizar estas drogas, por lo que puede requerirse de dosis mayores de insulina. En relación al SNC, puede presentarse sensación de inquietud, aprensión, ansiedad, irritabilidad e insomnio.

Los resultados de diversos estudios epidemiológicos han sugerido una posible relación adversa entre el empleo prolongado de agonistas beta adrenérgicos y la muerte o el peligro grave de ésta, a causa del asma. Por esta razón, si se requiere el empleo regular de estos fármacos durante períodos prolongados, debe considerarse con seriedad proporcionar tratamiento adicional o alternativo, como corticosteroides por inhalación, aunque de una manera general puede considerarse que el beneficio del tratamiento con agonistas beta adrenérgicos usualmente supera ampliamente el riesgo relacionado con su uso.

En general, los agonistas de los receptores β_2 adrenérgicos son broncodilatadores seguros y eficaces cuando se administran adecuadamente, especialmente por vía inhalatoria.

Tolerancia: Se ha estudiado con amplitud la tolerancia a los efectos de los agonistas b adrenérgicos, tanto in vitro como in vivo. La administración prolongada de estos fármacos, genera regulación decreciente de los receptores beta en algunos tejidos y disminución de las reacciones farmacológicas.

Algunos estudios han demostrado solo una leve tolerancia en la respuesta del músculo liso de las vías respiratorias a la estimulación beta, después de tratamientos prolongados con agonistas beta. Otros estudios, evidencian pruebas de que el empleo regular de agonistas beta2 selectivos, puede producir incremento en la hiperreactividad bronquial y deterioro en el control de la enfermedad. Aparentemente, la tolerancia no representa un problema clínico mayor, ya que su importancia es mínima en la mayoría de los asmáticos que no exceden la dosificación recomendada de agonistas b adrenérgicos durante períodos prolongados.

ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

Los antagonistas muscarínicos (“*anticolinérgicos*”), son fármacos que pueden bloquear competitivamente la acción de la acetilcolina liberada en las terminaciones que llegan a la musculatura lisa bronquial.

Su eficacia terapéutica dependerá de hasta que punto el reflejo colinérgico broncoconstrictor sea contribuyente al broncoespasmo total del cuadro clínico presente y al parecer la participación de las vías parasimpáticas en las respuestas broncoespásticas varía entre las personas; por lo demás, se debe recordar que en el asma, un componente broncoconstrictor fundamental es la liberación de mediadores frente a los cuales los anticolinérgicos son ineficaces.

Tiempo atrás, el tratamiento con anticolinérgicos (particularmente con la droga prototipo, la atropina), constituyó la piedra angular del tratamiento del asma; no obstante, por su limitada eficacia clínica, en la actualidad sólo se usan en combinaciones con los β_2 agonistas, lo que resulta en un efecto incrementado. Actualmente, el tratamiento anticolinérgico de la patología respiratoria se ha renovado, en gran parte debido a un mejor conocimiento del papel de las vías parasimpáticas en el broncoespasmo de algunos pacientes asmáticos y a la introducción del bromuro de ipratropio un compuesto anticolinérgico cuaternario, que posee mejores propiedades farmacológicas que los fármacos previos y al cual se hará referencia especial en los siguientes párrafos.

Mecanismo de Acción:

Los fármacos anticolinérgicos son capaces de inhibir de una manera competitiva el efecto de la acetilcolina endógena en los receptores muscarínicos. En las vías respiratorias, la acetilcolina es liberada a partir de terminaciones eferentes de los nervios vagos y los antagonistas muscarínicos pueden bloquear de manera eficaz la contracción del músculo liso de las vías respiratorias y el aumento en la secreción de moco que se presenta en respuesta a la actividad vagal.

Farmacocinética:

Por ser un derivado cuaternario de la atropina, la absorción del bromuro de ipratropio está severamente limitada y errática cuando es administrado por vía oral. No puede penetrar con facilidad las membranas biológicas, por ejemplo: conjuntiva, barrera hematoencefálica, etcétera. Por lo anterior, sólo se administra por vía inhalatoria, donde ejerce un efecto broncoselectivo: Sus acciones se confinan casi por completo a la boca y las vías respiratorias. Menos del uno por ciento de la droga que es administrada atraviesa el epitelio bronquial y los niveles sanguíneos alcanzados son casi imperceptibles. La escasa proporción absorbida desaparece del plasma con una vida media de unas tres horas. Se elimina por las heces. Después de la inhalación, suelen desarrollarse reacciones máximas en

un plazo de unos 30 a 90 minutos, pudiendo persistir los efectos importantes durante más de cuatro horas. Como se ha mencionado antes, su uso clínico está limitado a combinaciones con fármacos agonistas β_2 selectivos.

Reacciones Adversas:

Están dadas por su acción bloqueante muscarínica, por lo que causa efectos adversos atropino - similares: taquicardia, xerostomía, visión borrosa, constipación, retención urinaria, etc. Debe destacarse, sin embargo, que estos efectos adversos se presentan con muy poca frecuencia y/o intensidad, toda vez que la absorción de este agente es muy limitada.

Representantes:

Aparte del bromuro de ipratropio, en la actualidad se dispone de representantes alternativos, como lo son el oxitropio y el tiotropio. Debe destacarse que estos fármacos, no obstante el haberse demostrado ya su efectividad en diversos ensayos clínicos, no parecen presentar diferencias farmacológicas de importancia clínica respecto al bromuro de ipratropio, por lo que no puede decirse que tengan indicaciones clínicas específicas.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ADENOSINA

Se ha demostrado que la Adenosina ocasiona la contracción del músculo liso de las vías respiratorias y estimula la liberación de histamina a partir de las células presentes en el pulmón. Estos efectos pueden ser antagonizados por diversos fármacos derivados de las xantinas, en especial por la teofilina, una metilxantina, la cual bloquea los receptores de la adenosina en la superficie celular.

Desde el punto de vista terapéutico, solo la teofilina y sus sales (aminofilina y oxtrifilina) son usadas como broncodilatadores, por lo que las consideraciones que siguen a continuación se refieren particularmente a la teofilina.

Mecanismo de Acción:

Aparte del bloqueo de los receptores de adenosina, que actualmente se considera como el mecanismo fundamental de su acción, se han propuesto otros factores que pueden ayudar a explicar los efectos fisiológicos y farmacológicos de la teofilina, entre los cuales se tienen:

- Inhibición de la fosfodiesterasa.
- Efectos directos en la concentración de calcio intracelular, por modificación de los mecanismos de secuestro intracelular y extrusión de calcio, sin que existan resultados definitivos.

- Desacoplamiento del calcio intracelular con los elementos contráctiles del músculo.

Durante muchos años se consideró que el principal mecanismo de acción de la teofilina y compuestos relacionados era la inhibición de la enzima fosfodiesterasa, lo cual permitiría la acumulación del AMPc dentro de las células del músculo liso bronquial; el incremento del AMPc intracelular causaría teóricamente broncodilatación, vasodilatación e inhibición de la liberación de mediadores. Este efecto pudo ser demostrado *in vitro* solamente a muy altas concentraciones (mayores que las que se logran con el uso de dosis habituales); esto llevó al convencimiento de que la probabilidad de que se logren concentraciones suficientemente altas *in vivo* para inhibir sustancialmente a la enzima fosfodiesterasa es sumamente baja. Por otra parte, varios derivados de la teofilina, que muestran una muy potente acción inhibidora de la fosfodiesterasa han resultado ser broncodilatadores de poca eficacia.

A pesar del acuerdo actual en adjudicar los efectos broncodilatadores de la teofilina a su acción bloqueante de los receptores de adenosina, algunos derivados xantínicos sin esa propiedad (por ejemplo, enprofilina) pueden ser más potentes que la teofilina para inhibir la broncoconstricción en personas asmáticas.

Farmacocinética:

La teofilina es solo ligeramente soluble en agua, de manera que se ha administrado con una diversidad de sales que contienen como base cantidades variables de teofilina.

Las dos sales que se utilizan con mayor frecuencia son, la aminofilina, que contiene 86% en peso de teofilina más etilendiamina y se puede administrar por vía intravenosa y la oxtrifilina, que contiene 64% en peso de teofilina más colina y se administra por vía oral.

Se han mejorado las preparaciones de teofilina, por ejemplo, se tiene la teofilina anhidra en forma microcristalizada en la cual el aumento en el área superficial, facilita la solubilización para lograr una mayor y más rápida absorción oral. Además, se dispone de preparados de liberación sostenida que pueden producir concentraciones sanguíneas terapéuticas hasta por 12 horas.

Estas preparaciones de liberación sostenida permiten las ventajas de una administración menos frecuente (dos veces al día), menor fluctuación de las concentraciones sanguíneas y en muchos casos, un tratamiento más eficaz del broncoespasmo nocturno.

Los alimentos casi siempre hacen lenta la absorción de teofilina, pero no limitan su magnitud. En el caso de los preparados de liberación sostenida, el alimento puede disminuir la biodisponibilidad de la xantina presente en algunas preparaciones, pero puede aumentar la de otras.

Las metilxantinas se distribuyen en todos los compartimientos corporales, cruzan la placenta y pasan a la leche materna. Su volumen de distribución promedio de 0,5 l/Kg y a concentraciones terapéuticas se unen a proteínas plasmáticas en un 60%.

Se eliminan por metabolismo hepático principalmente; en la orina se expulsan sin modificaciones menos del 15% y 5% de teofilina y cafeína administradas respectivamente. Hay una enorme variación interindividual en la velocidad de eliminación de la teofilina, por factores genéticos y ambientales.

En casi todos los pacientes, el medicamento se elimina por una cinética de primer orden, dentro del margen terapéutico. Sin embargo, a concentraciones más altas, se manifiesta una cinética de orden cero, lo cual retarda la disminución de las concentraciones de teofilina hasta llegar a valores atóxicos.

Entre los valores que influyen en la velocidad de eliminación de la teofilina, y por lo tanto en su vida media plasmática se tienen:

- La edad: en prematuros, recién nacidos y ancianos es muy lenta la excreción de este agente, (lo que requiere disminuir la dosis) por lo que la vida media es mucho mayor que en niños de 1 a 4 años y adolescentes hasta los 21 años, en donde la vida media de la teofilina es mucho menor debido al aumento de la depuración de esta metilxantina. Según la edad, la vida media de la teofilina varía de la siguiente manera:

Grupo	Prematuros	Neonatos	1 mes - 1 año	1 - 5 años	Adultos
T½ (h)	20 - 36	14 - 58	5,6	1,4 - 8	8 - 9

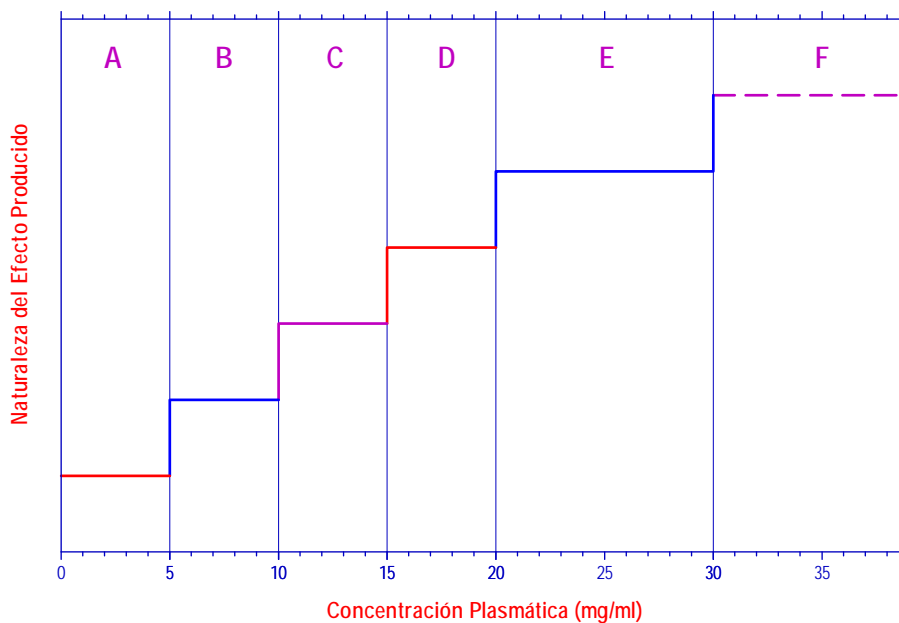
- La dieta: Las personas que ingieren dietas relativamente pobres en hidratos de carbono y ricas en proteínas, tienen acelerada la depuración de la teofilina por inducción de enzimas hepáticas, de manera que se debe aumentar la dosis del fármaco en estos pacientes. En el caso contrario, dietas pobres en proteínas y ricas en carbohidratos al igual que en las personas que ingieren dietas ricas en metilxantinas la vida media de este agente se prolonga, lo que significa que a estas personas se les deben administrar dosis menores del fármaco.
- Uso concomitante de otros fármacos: La eliminación de la teofilina también es influida por la presencia de otros fármacos. Por ejemplo, aumenta casi el doble la excreción de la teofilina durante la administración de fármacos inductores del metabolismo hepático (fenobarbital, fenitoína, etc.); fumar cigarrillos (más de 10 al día) o consumir rifampicina, isoniacida o anticonceptivos orales, ocasiona incrementos menores pero apreciables en la eliminación de dicho medicamento. A diferencia de lo mencionado, la excreción de teofilina disminuye al

proporcionar cimetidina o algunos antibióticos macrólidos como la eritromicina o troleandomicina, al igual que otros fármacos como el propranolol, el alopurinol, el diltiacem y la ciprofloxacina. Los glucocorticoides no ejercen un efecto significativo sobre la eliminación hepática de la teofilina.

- **Patologías:** La vida media de la teofilina puede estar muy aumentada en pacientes con ciertas enfermedades, como cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, congestión pulmonar aguda o alcoholismo. Se han llegado a observar valores de vida media que pueden llegar a rebasar las 60 horas y por lo tanto, una prolongación extrema de la acción de esta xantina.

Dada la gran variación interindividual en el metabolismo de la teofilina y debido a que tanto su eficacia como su toxicidad dependen de la concentración plasmática, la determinación de la teofilina presente en el plasma es una parte integral de la terapia. Usualmente se logra una broncodilatación aceptable si los niveles plasmáticos de la droga alcanzan entre 10 y 20 µg/ml, correlacionándose con una eficacia clínica óptima.

A continuación se resume la relación entre efectos terapéuticos y tóxicos de la teofilina según los niveles plasmáticos alcanzados:



En el gráfico se han delimitado seis zonas diferentes, que implican los siguientes aspectos clínicos:

Zona	Efecto Clínico
A	Ineficacia
B	Eficacia en algunos casos moderados

- C** Usualmente buena correlación entre eficacia y tolerancia
- D** Ligeramente mayor eficacia (*logro de la eficacia máxima*), a costa de un aumento importante del riesgo de reacciones adversas
- E** Aumento de la toxicidad que no se acompaña de aumentos concomitantes de la eficacia clínica
- F** Aparición de reacciones adversas severas y frecuentes, que pueden incluso llevar a la muerte

Debe destacarse además, como se mostró en la figura, que puede haber considerable solapamiento entre las dosis terapéuticas y aquellas que causan toxicidad, una situación que se ve empeorada por el hecho de que hay una gran variación individual a la administración de teofilina.

Dado el estrecho margen que existe entre los efectos terapéuticos y tóxicos es imperativo individualizar la dosis de teofilina y resulta una práctica relativamente común la determinación de la concentración plasmática de este fármaco. El uso de preparados de acción prolongada y liberación lenta ha mejorado este aspecto debido a las concentraciones más uniformes de la liberación de teofilina que aportan una concentración plasmática más constante con una variación de menor amplitud entre el pico y el valle. Al respecto es importante no cambiar de un preparado a otro porque pueden producirse significativas diferencias en las características de absorción entre preparados de distintos fabricantes.

El siguiente esquema resume los factores básicos que modifican los niveles plasmáticos de teofilina:

INCREMENTAN	DISMINUYEN
<i>Edad</i>	
Prematuros, Recién Nacidos, Ancianos	1 - 21 años
<i>Dieta</i>	
Rica en Carbohidratos, Rica en metilxantinas, Pobre en proteínas	Rica en proteínas, Pobre en carbohidratos, Ingestión de carne asada con carbón
<i>Uso de Fármacos</i>	
Cimetidina, Eritromicina, Troleandomicina, Ciprofloxacina, Propranolol, Alopurinol, Diltiacem	Fenobarbital, Fenitoína, Carbamacepina, Rifampicina, Isoniacida, Anticonceptivos Orales, Isoproterenol
<i>Otros</i>	
<u>Patologías:</u> Hepatopatías, Obesidad, Insuficiencia Cardíaca, Enfermedad Broncopulmonar Obstructiva Crónica, Alcoholismo	Consumo de cigarrillos (Más de 10 al día)

Reacciones Adversas:

Como ya se ha indicado, las dosis terapéuticas y tóxicas de la teofilina varían ampliamente en distintos individuos. Incluso a concentraciones terapéuticas (15 µg/ml) pueden ocurrir algunas molestias gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos, y malestar abdominal al igual que cefalea y ansiedad en algunas personas, efectos que resultan más comunes a concentraciones mayores de 20 µg /ml. El Sistema Nervioso Central y el Aparato Cardiovascular pueden sufrir severos efectos tóxicos que pueden presentarse con solo doblar las concentraciones terapéuticas usuales. La estimulación del sistema nervioso central se refleja por una creciente irritabilidad e hiperexcitabilidad que puede extenderse hasta convulsiones generalizadas. Los efectos tóxicos cardíacos son arritmias y en casos extremos, colapso circulatorio. También puede haber un marcado aumento de la temperatura corporal.

En el caso de la administración intravenosa de aminofilina, es importante inyectar el medicamento *muy lentamente*, en un lapso de 20 - 40 minutos para no llevar las concentraciones plasmáticas a niveles tóxicos. A continuación se esquematizan las manifestaciones de toxicidad de la teofilina según los niveles plasmáticos alcanzados

	Leves (CP > 20 µg/ml)	Graves (CP > 40 µg/ml)
Gastrointestinales	Vómitos Diarrea Náuseas Molestias abdominales	Deshidratación Vómitos en pozo de café
Neurológicos (SNC)	Vómitos Irritabilidad Nerviosismo Intranquilidad Insomnio	Cuadros maníacos Alucinaciones Convulsiones Coma Hipertermia
Cardiovasculares	Taquicardia	Arritmias Colapso circulatorio

Como se ha explicado con anterioridad, la eliminación de las metilxantinas, y más específicamente de la teofilina, puede ser influida por múltiples factores que pueden asociarse tanto al alcance de concentraciones tóxicas como al logro de niveles subterapéuticos de teofilina.

Los resultados de diversos estudios sugieren que el uso concomitante de agonistas β_2 adrenérgicos por vía inhalatoria no contribuye a mejorar la función pulmonar ni a reducir los síntomas de los enfermos, pero si parece haber un mayor riesgo de presentación de efectos tóxicos.

Representantes:

Metilxantinas: Teofilina y derivados (Aminofilina, Oxitriofilina); Delfina; Pentoxifilina.

BIBLIOGRAFÍA

- Bone RC. 1993. **Bronchial asthma: Diagnostic and Treatment Issues.** Hospital Practice; 45 - 52.
- Boulet LP. 1994. **Long - versus short acting β_2 agonists.** Drugs; 47(2): 207 - 22.
- Boushey HA. 2001. **Drugs used in Asthma.** en: Katzung B, Basic & Clinic Pharmacology, p. 333 - 49. 8th edition. Appleton & Lange. USA.
- Connolly MJ. 1993. **Aging, Late - Onset asthma and the β - adrenoreceptor.** Pharmac Ther; 60: 389 - 404.
- Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. 2001. **International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and Classification of Adenosine Receptors.** Pharmacol Rev; 53(4): 527 - 552.
- Gianaris PG, Galis JA. 1993. **Treatment of Bronchoespastic Disorders in the 1990s.** Drugs; 46(1): 1 - 6.
- Giembycz MA. 2000. **Phosphodiesterase 4 inhibitors and the treatment of asthma: Where are we now and where do we go from here?** Drugs; 59(2): 193 - 212.
- Goldstein RA et al. 1994. **Asthma.** Ann Intern Med; 121: 698 - 708.
- Hall IP. 1997. **The future of asthma.** BMJ; 314: 45
- Hanania NA, Donohue JF. 2007. **Pharmacologic Interventions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Bronchodilators.** Proc Am Thorac Soc; 4: 526 - 34.
- Hanania NA, Sharafkhaneh A, Barber R, Dickey BF. 2002. **β - Agonist Intrinsic Efficacy: Measurement and Clinical Significance.** Am J Resp Crit Care; 165: 1353 - 58.
- Kavuru MS, Wiedemann HP. 1998. **Diagnosis and Management of Asthma.** 2º Edición. Professional Communications, Inc.
- Lipworth BJ. 1999. **Modern drug treatment of chronic asthma.** BMJ; 318: 380 - 4
- Marone G. 1998. **Asthma: Recent advances.** Trends Immunology Today. 8 (19): 5 - 9
- MedSCAPE Editors. 1997. **Prompt Control of Asthma Essential: The Emphasis from the New US and UK Guidelines.** Drugs Ther Perspect 9(8): 6 - 8.
- Medscape Staff Report. 2003. **Glaxo Stops Study of Asthma Drug.** [<http://www.medscape.com/viewarticle/448412>].
- Mintz M. 2004. **Asthma update: Part II. Medical management.** Am Fam Physician; 70(6): 1061 - 6.
- National Asthma Education and Prevention Program. 1997. **Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.** Expert Panel Report 2. NIH Publication N° 97 - 4051.

- Nelson HS. 1995. **β - adrenergic Bronchodilators.** N Engl J Med; 333: 499 - 506.
- Richman E. 1997. **Asthma Diagnosis and Management: New Severity Classifications and Therapy Alternatives.** Clinician Reviews 7(8): 76 - 8, 83 - 4, 86 - 90, 96 - 7, 101 - 2, 107 - 9, 112.
- Rogers DF, Giembycz MA. 1998. **Asthma therapy for the 21st century.** TiPS; 19: 160 - 4.
- Taylor DR, Hancox RJ. 2000. Interactions between corticosteroids and agonists. Thorax; 55: 595 - 602.
- Udem BJ. 2007. **Farmacoterapia del asma.** En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, ed. Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, p. 717 - 35. 11^{ma} edition. McGraw - Hill Interamericana. México.
- Van Veber HP, Stevens WS. 1992. **Pharmacotherapy of childhood asthma.** Drugs; 44(1): 36 - 46.
- Velasco A, Velásquez A. 1993. **Farmacología.** 16^o Edición. España. Mc Graw - Hill Interamericana.
- Volcheck GW, LI JTC. 1999. **Mechanisms of Asthma: The Role of Neurokinins, Nitric Oxide, and Genetics.** Medscape Respiratory Care 3(1).

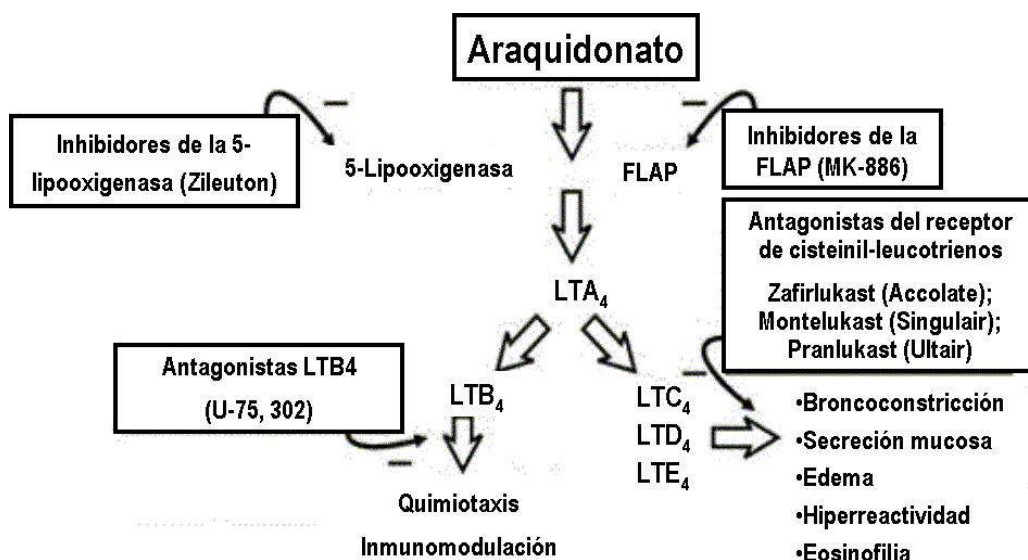
Amor es lo que sentimos hacia quienes nos muestran lo que hay de amable en nosotros

Gerry Spence

Farmacoterapia del Asma III: Agentes de Acción Mixta

Carmine Pascuzzo - Lima

Los cisteinil - leucotrienos C₄, D₄ y E₄, producidos por mastocitos y eosinófilos infiltrados están implicados en la broncoconstricción y el edema de vías aéreas en los asmáticos. La biosíntesis de estos mediadores está dada por la activación - traslocación (mediada por influjo de Ca⁺⁺) de la fosfolipasa



A₂ a la membrana nuclear, en donde cataliza la liberación de araquidonato desde los fosfolípidos. Luego, el araquidonato es presentado por la FLAP (proteína activadoras de 5 - lipooxigenasa) a la 5 -

lipooxigenasa, siendo transformado secuencialmente en 5 - HPETE y LTA₄, que, a su vez, puede transformarse en LTB₄ o LTC₄ y sus derivados (LTD₄ y LTE₄). Estos mediadores participan en varios aspectos de la fisiopatogenia del asma, como la broncoconstricción, la secreción mucosa, el edema, la hiperreactividad y la eosinofilia. Esto implica que inhibir estos factores puede ser útil en el tratamiento del asma, tal y como muestra el esquema.

Las drogas que inhiben la aparición de estos mediadores se conocen genéricamente como antileucotrienos y actúan en los dos aspectos de la fisiopatología del asma, esto es, son broncodilatadores y antiinflamatorios, aunque el primero de los efectos se manifiesta generalmente al cabo de 1 - 2 horas de la administración, por lo que se recomendarían sólo en el tratamiento crónico del asma y/o profilaxis de la misma. Estas drogas son el primer grupo farmacológico realmente nuevo en el tratamiento del asma en los últimos 25 años.

Sólo dos de los tipos de agente mostrados en la figura, se encuentran actualmente disponibles para uso clínico: los antagonistas del receptor de cisteinil - leucotrienos (Zafirlukast, Montelukast, Pranlukast, Cinalukast) y los inhibidores de la 5 - lipooxigenasa (zileutón).

El segundo Reporte de Expertos del Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma indica el posible uso en el asma leve - moderada como alternativa a los corticoides o al cromolín. Igualmente, se ha planteado su uso como coadyuvantes de los esteroides o de los simpaticomiméticos. Los antileucotrienos son particularmente útiles en ciertos tipos de asma, como la inducida por el ejercicio.

Las evidencias disponibles demuestran inequívocamente que los antileucotrienos son más eficaces que el placebo, pero parece ser que no lo son tanto como los corticoides.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE CISTEINIL - LEUCOTRIENOS

Son antagonistas de los receptores de cisteinil - leucotrienos, sobre todo a nivel de LTD₄.

Mecanismo de Acción

Como se explicó anteriormente, al inhibir la aparición de los mediadores definitivos de la respuesta asmática, son capaces de disminuir la broncoconstricción, la secreción mucosa, el edema, la hiperreactividad y la eosinofilia.

Farmacocinética

Estos fármacos son bien absorbidos por vía oral, alcanzando niveles pico en unas 3 horas. Los alimentos pueden reducir los niveles plasmáticos de algunos agentes

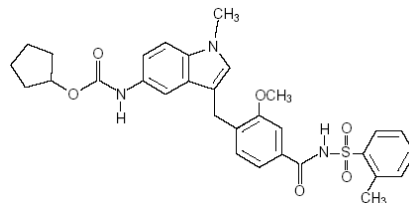
Reacciones Adversas

Pueden modificar la función del citocromo P₄₅₀. Se han reportado alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas con el uso de dosis más altas que las recomendadas. Igualmente, se ha reportado síndromes similares al lupus, así como vasculitis eosinofílica (síndrome de Churg - Strauss) luego de su uso; sin embargo, este tipo de reacción adversa ha sido observado principalmente en pacientes que usaban ya esteroides, por lo que no se ha determinado si constituye un trastorno propio del fármaco o si algunos de los casos son debidos a la discontinuación de la terapia esteroidea. Pueden causar cefaleas y ciertas molestias gastrointestinales. Se ha reportado que su uso en ancianos puede favorecer infecciones respiratorias.

La teofilina y la eritromicina reducen los niveles de zafirlukast.

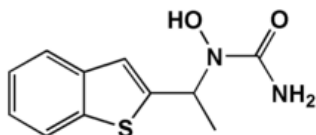
Representantes

Zafirlukast: (*Accolate*) Antagonista selectivo de receptores a nivel de LTD₄ y LTE₄ (ver figura). La administración conjunta con alimentos reduce sus niveles plasmáticos hasta en 40 %.



Montelukast: (*Singulair*) Antagonista selectivo de receptores a nivel de LTD₄. Es más potente que el zafirlukast, con el que comparte los efectos clínicos beneficiosos mencionados. A diferencia del zafirlukast, hasta ahora no se ha reportado que interfiera significativamente con la función hepática.

INHIBIDORES DE LA 5 - LIPOOXIGENASA



En este grupo, el agente prototipo es el **Zileutón** (*Zyflo*). Al inhibir la 5 - lipooxigenasa, interfiere tanto con la producción de cisteinil leucotrienos como con la de LTB₄. Tiene un perfil clínico similar al de los agentes ya mencionados. El Zileutón puede ser tomado con los alimentos, pero por su vida media relativamente corta debe administrarse cuatro veces al día.

Reacciones Adversas

Puede causar cefaleas y trastornos gastrointestinales. Hay un 5 % de incidencia de anomalías hepáticas, por lo que debe monitorizarse la función del hígado, al menos 7 veces en el primer año de uso. Su uso concomitante con teofilina puede aumentar los niveles de este último fármaco.

AGENTES EN DESARROLLO

Como ya se ha explicado, con excepción de los antileucotrienos, en las últimas dos a tres décadas no se han desarrollado grupos farmacológicos de importancia para la terapia del asma; sin embargo, existen múltiples frentes dirigidos a la investigación de la mayoría de los más de cien mediadores que se supone están implicados en la patogenia de la enfermedad. Esto permite presumir que la “carencia” de agentes novedosos constituye una situación que habrá de cambiar a corto o mediano plazo.

A continuación, se mencionan algunos de los nuevos enfoques farmacológicos del tratamiento del asma.

- La inducción de la ciclooxigenasa - 2 (COX - 2) y la consecuente liberación de prostaglandinas se asocia con el desarrollo de la inflamación. Por lo tanto, se supone que los inhibidores potentes y selectivos de la COX - 2, como el MK0966 (Merck®), pueden resultar útiles en el asma.

- De la misma manera, se ha reportado que una nueva familia de proteincinasas activadas por mitógenos (“p38 MAP kinases”) estaría íntimamente involucrada en la generación de citoquinas pro - inflamatorias. Con respecto a este particular, se ha comprobado que ciertos piridinil imidazoles (SB203580, SB202190) suprimen la generación de IL - 1 y Factor de Necrosis Tumoral, aumentando por tanto la apoptosis de eosinófilos. Es de destacar, sin embargo, que existen dos aspectos fundamentales que tenderían a limitar el potencial uso clínico de estos agentes como antiasmáticos: en primer lugar, la posible poca selectividad que puedan presentar, debida a la redundancia que está presente en las vías de las citoquinas; y en segundo lugar, por la alta toxicidad que para los agentes prototipo se ha venido demostrando hasta el momento.

Considerando el particularmente débil efecto inhibitor de la fosfodiesterasa que se ha demostrado para la teofilina y sus análogos, últimamente se le ha dado mucha consideración al estudio de agentes que presenten ese efecto con mayor eficacia y selectividad, ya que se ha demostrado que esa enzima forma parte de un grupo de al menos once familias con una distribución tisular y subcelular altamente específica. La investigación se ha dirigido fundamentalmente al desarrollo de inhibidores de las fosfodiesterasas 3 y 4 (PDE3 y PDE4), ya que son las que predominan en las vías aéreas, nervios pulmonares y la mayoría de las células proinflamatorias que se han involucrado con la fisiopatogenia del asma. Aunque los estudios preliminares han sido bastante alentadores (especialmente desde el punto de vista de la terapia antiinflamatoria), lo cierto es que los compuestos hasta ahora sintetizados presentan poca eficacia clínica, principalmente debido a factores farmacocinéticos (pobre biodisponibilidad y vida media muy corta) y tóxicos, principalmente náuseas y vómitos, que suelen resultar limitantes de las dosis que pueden administrarse. Paradójicamente, ciertos agentes con habilidad reducida de inhibición de la fosfodiesterasa, como la arofilina, parecen ser más prometedores a corto plazo y se encuentran en ensayos clínicos de fase III.

Un enfoque derivado de la biología molecular es el de atenuar la expresión de enzimas y mediadores clave por uso de “oligonucleótidos antisentido respirables” (libres de adenosina), que bloquearían específicamente la formación de esas proteínas a nivel del ARN mensajero. También se plantean inhibidores de la transcripción a otros niveles, tanto de bajo como alto peso molecular.

Actualmente se prueban ciertos antagonistas de los receptores de endotelinas (ETA y ETB) y de las taquicininas, que aún están en etapa preclínica. Igualmente, se estudian otros posibles blancos para la terapia antiasmática, como la vía del óxido nítrico (uso de nitromiméticos), los canales de potasio (uso de bloqueadores, como el Cromakalim) y los receptores para células de adhesión, así como la IgE, cuya acción potencialmente puede inhibirse por uso de anticuerpos monoclonales anti - IgE.

BIBLIOGRAFÍA

- Bone RC. 1993. **Bronchial asthma: Diagnostic and Treatment Issues.** Hospital Practice; 45 - 52.
- Boulet LP. 1994. **Long - versus short acting β_2 agonists.** Drugs; 47(2): 207 - 22.
- Boushey HA. 2001. **Drugs used in Asthma.** en: Katzung B, Basic & Clinic Pharmacology, p. 333 - 49. 8th edition. Appleton & Lange. USA.
- Brink C, Dahlén SE, Drazen J, Evans JF, Hay DWP, Nicosia S, Serhan CN, Shimizu T, Yokomizo T. 2003. **International Union of Pharmacology XXXVII. Nomenclature for Leukotriene and Lipoxin Receptors.** Pharmacol Rev; 55(1): 195 - 227.
- Controversias y consideraciones especiales del asma bronquial en la infancia.**
- Creticos P. 1993. **Farmacoterapia del Asma.** En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 985 - 1000.
- Gianaris PG, Galis JA. 1993. **Treatment of Bronchoespastic Disorders in the 1990s.** Drugs; 46(1): 1 - 6.
- Goldstein RA et al. 1994. **Asthma.** Ann Intern Med; 121: 698 - 708.
- Hall IP. 1997. **The future of asthma.** BMJ; 314: 45.
- Hurlé MA. 2003. **Fármacos antiasmáticos y broncodilatadores.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 729 - 43.
- Kavuru MS, Wiedemann HP. 1998. **Diagnosis and Management of Asthma.** 2^o Edición. Professional Communications, Inc.
- Kerstjens HAM, Groen HJ, van der Bij W. 2001. **Respiratory medicine.** BMJ; 323(8): 323 - 1349 - 53.
- Lipworth BJ. 1999. **Modern drug treatment of chronic asthma.** BMJ; 318: 380 - 4.
- Marone G. 1998. **Asthma: Recent advances.** Trends Immunology Today. 8 (19): 5 - 9.
- MedSCAPE Editors. 1997. **Prompt Control of Asthma Essential: The Emphasis from the New US and UK Guidelines.** Drugs Ther Perspect 9(8): 6 - 8.
- National Asthma Education and Prevention Program. 1997. **Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.** Expert Panel Report 2. NIH Publication N° 97 - 4051.
- Richman E. 1997. **Asthma Diagnosis and Management: New Severity Classifications and Therapy Alternatives.** Clinician Reviews 7(8): 76 - 8, 83 - 4, 86 - 90, 96 - 7, 101 - 2, 107 - 9, 112.
- Rogers DF, Giembycz MA. 1998. **Asthma therapy for the 21st century.** TiPS; 19: 160 - 4.
- Rosenwasser LJ. 1999. **Leukotriene modifiers: New drugs, old and new reactions.** J Allergy Clin Immunol; 103: 374 - 5.
- Udem BJ. 2007. **Farmacoterapia del asma.** En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, ed. Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, p. 717 - 35. 11^{ma} edición. McGraw - Hill Interamericana. México.
- Van Veber HP, Stevens WS. 1992. **Pharmacotherapy of childhood asthma.** Drugs; 44(1): 36 - 46.
- Velasco A, Velásquez A. 1993. **Farmacología.** 16^o Edición. España. Mc Graw - Hill Interamericana.
- Velasco González MV, Casanova Macario C, Hernández González MJ, Pérez Hernández R. 2000. **Controversias y consideraciones especiales del asma bronquial en la infancia.** BSCP Can; 24(3): 173 - 9
- Volcheck GW, LI JTC. 1999. **Mechanisms of Asthma: The Role of Neurokinins, Nitric Oxide, and Genetics.** Medscape Respiratory Care 3(1).

Sabe que carece de atractivo y sabe al mismo tiempo que es inteligente. Siente que la inteligencia debería compensar con mucho...; pero comprende que no es así, por tanto se subleva inútilmente...

Isaac Asimov (Némesis)

Antitusígenos y Expectorantes

Carminé Pascuzzo - Lima

Las afecciones respiratorias son sumamente frecuentes y entre sus aspectos más comunes se encuentra la tos, una manifestación desagradable que se caracteriza por la contracción sinérgica y convulsiva de los músculos espiratorios torácicos y abdominales. La tos constituye el motivo de consulta más frecuente desde el punto de vista ambulatorio y su frecuencia según diversos reportes está situada entre 3 y 40 %. En la mayor parte de los casos, la tos depende de mecanismos complejos, tanto voluntarios como involuntarios, que finalmente llevan a la protección de la vía aérea, depurándola de materiales extraños o secreciones excesivas. Este tipo de tos es la más común en las infecciones respiratorias, constituyendo entonces lo que se conoce como *tos productiva*, que no debe ser suprimida indiscriminadamente. Por otra parte, hay ciertas condiciones en las que se presenta la *tos no productiva*, en la cual no se favorece la eliminación de material alguno pero causa molestias al paciente. Un ejemplo está dado por la tos que aparece en algunos pacientes que utilizan fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como el captopril.

Aunque la regulación de la tos es un fenómeno multimodal (múltiples mediadores), esta manifestación parece depender fundamentalmente de la función autonómica, específicamente de la división parasimpático del mismo. Debe tomarse en cuenta que la tos no desaparecerá en el paciente sino hasta que desaparece la patología subyacente de la que depende, pero esto puede dificultarse por la gran propensión de los pacientes a la automedicación, que genera una falsa sensación de seguridad por la supuesta curación. Un punto de interés es que el diagnóstico causal puede ser incierto hasta en un tercio de los pacientes, por lo que hay cierta tendencia al diagnóstico de “tos psicógena”; sin embargo, este debe ser considerado como un diagnóstico de exclusión, cuando se hayan descartado otras causas.

Dado que habitualmente obedecen a causas distintas, desde el punto de vista terapéutico resulta conveniente la clasificación de la tos en tres tipos:

- Aguda (≤ 3 semanas): La causa más frecuente de la tos aguda es la infección de la vía aérea (de hecho es la causa más frecuente de tos *en general*).

- Subaguda (3 - 8 semanas): Usualmente resulta de entidades como la sinusitis o el asma, pero su etiología se solapa con la de la tos aguda y la crónica.
- Crónica (> 8 semanas): Aunque existen muchas causas que puedan llevar a este tipo de tos, las más frecuentes son la rinitis y el síndrome de goteo post - nasal, el asma, el reflujo gastroesofágico, el tabaquismo, las secuelas post - infecciosas y el uso de ciertos fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Aunque la regulación de la tos es un fenómeno multimodal (múltiples mediadores), la misma parece depender fundamentalmente de la función autonómica, específicamente de la división parasimpático.

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA TOS

Existen diversos tipos de agente para la farmacoterapia de la tos, que deben ser elegidos sobre la base de la etiología de caso, así como de ciertas características del paciente: El tratamiento paliativo *nunca* puede reemplazar al tratamiento específico. Las drogas que pueden ser de utilidad en el manejo farmacológico de la tos pertenecen en general a dos tipos: Antitusígenos propiamente dichos (inhiben el reflejo de la tos) y Mucolíticos (disminuyen la densidad de las secreciones, *facilitando* la tos y disminuyendo las molestias objetivas); en algunos casos pueden usarse otros agentes, como los descongestionantes (eliminan manifestaciones asociadas, como el edema de las mucosas en la vía aérea), los antihistamínicos y los anticolinérgicos. Exceptuando ciertos casos específicos, en muchas ocasiones ninguno de estos tipos de tratamiento resulta ser superior al placebo.

Antitusígenos

El efecto antitusígeno como tal puede lograrse con la actuación sobre el reflejo de la tos, lo cual puede lograrse actuando en el centro de la tos a nivel del centro bulbar y/o en las aferencias a dicho centro (se piensa que puede haber otros centros secundarios de la tos a nivel medular). El uso correcto de estos agentes debería ser en la tos no - productiva.

Opioides

Son los agentes antitusígenos más eficaces, gracias a su acción inhibitoria del centro de la tos (tronco encefálico), pero también pueden actuar periféricamente en las terminaciones nerviosas de la vía aérea. Entre estos agentes se encuentran la codeína, la morfina, la diamorfina y otros derivados.

Aunque la morfina es muy adictiva, su uso es permisible en casos de tos severa por enfermedades terminales como el carcinoma bronquial. Hay múltiples preparados con opioides débiles como la codeína, pero su eficacia clínica es cuestionable.

A dosis terapéuticas, los opioides pueden causar dependencia física, depresión respiratoria y trastornos gastrointestinales, tanto mayores cuanto mayor sea la potencia y la eficacia del agente respectivo.

El dextrometorfano es el dextro - isómero del levometorfano, careciendo de acción analgésica y sedante; este fármaco puede ser considerado como un antitusígeno de elección.

La codeína también es muy utilizada como antitusígeno y se presenta en diversos preparados; sin embargo, en ensayos controlados no ha mostrado ser muy superior al placebo.

Anestésicos Locales

Diversos agentes de este tipo han sido reportados como capaces de inhibir la tos, aparentemente como reflejo de su capacidad de generar inhibición de la transmisión capsicaínica; lamentablemente, el uso de estos fármacos genera anestesia orofaríngea, por lo que puede presentarse cierto riesgo de broncoaspiración.

Corticoides

Estrictamente hablando, estos fármacos no deberían tomarse como antitusígenos propiamente dichos, pues su efecto es sobre todo anti - inflamatorio; sin embargo, resultan de mucha utilidad en casos especiales, como la tos asociada a tumores endobronquiales, linfoangitis o neumonitis por radiación.

Antimuscarínicos

Aunque pudieran tener otros puntos de acción, estos agentes básicamente disminuyen las secreciones, sobre todo la salival. El fármaco prototipo es la hioscina, que puede administrarse por vía subcutánea, aunque sus efectos centrales pueden ser importantes (el glicopirronio o el ipratropio serían alternativas para evitar esto).

Antitusígenos Alternativos

Aunque la mayoría de las mismas no están aún disponibles para su uso extendido, existen diversas alternativas atractivas para el tratamiento farmacológico de la tos. A continuación, se enumeran algunos de los blancos farmacológicos más prometedores:

- Acción en la transmisión opioidea: A diferencia del uso ya indicado antes, en la actualidad se intenta modular esta transmisión a través de agentes capaces de mimificar a la dinorfina, buscando acción en los receptores opioides - similares

- Inhibición de la transmisión mediada por prostanoides
- Modulación de la función de canales iónicos, lograda por ejemplo con la acción sobre los receptores sensibles a frío y mentol, la apertura de canales de potasio y la alteración de los niveles de cloruro peri - canales.
- Antagonismo de los receptores de neurocininas y bradicininas (de particular utilidad en la tos inducida por fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina).

Mucolíticos

El uso de este tipo de agentes, a los que también se les suele llamar protusígenos, busca la fluidificación de las secreciones, por lo que están indicados en el tratamiento de la tos productiva *ineficaz* (la tos no es suficiente para la eliminación de las secreciones). En este tipo de tos pueden ser particularmente útiles las medidas no farmacológicas, como el aumento de la ingesta líquida y la percusión torácica. La composición del moco incluye los siguientes componentes: Agua, glucoproteínas (mucinas), inmunoglobulinas, lisozima, lactoferrina, lípidos, y sales inorgánicas, entre otros. Puesto que la viscoelasticidad de la secreción normal depende sobre todo del contenido de agua y de las glucoproteínas, sería lógico esperar que el tratamiento mucolítico/expectorante se dirija sobre todo a modificar la composición relativa de ambos. El tratamiento mucolítico, con solución salina por ejemplo, puede beneficiar a los pacientes con tos húmeda no productiva, pero pueden agravar el cuadro en los pacientes que no pueden expectorar, porque se produce una secreción copiosa de esputo líquido.

Entre los agentes más utilizados a este respecto se encuentran los siguientes:

- N - acetilcisteína y Carboximetilcisteína: Su mecanismo de acción básico es la ruptura de puentes disulfuro, con fragmentación de las cadenas de mucina, IgA y seroalbúmina; además, tienen acción antioxidante (este mecanismo se aprovecha para el uso en intoxicaciones por ciertos agentes, como el paraquat). Pueden producir trastornos GI, náuseas, vómitos, urticaria, acúfenos, cefalea, rinorrea.
- Bromhexina - Ambroxol: Su acción mucolítica depende de la despolimerización de la sialomucina, con reducción de la viscosidad. Los efectos clínicos son inconstantes.
- Yoduro sódico o potásico: Favorecen de manera directa la secreción glandular acuosa, a lo que puede contribuir la acción sobre el reflejo vagal gastropulmonar. Entre las reacciones adversas se encuentran los trastornos gastrointestinales y la rinorrea, pero puede haber afectación tiroidea con el uso de dosis altas por tiempo prolongado.

- Otros: Guayacolato de glicerilo, aceites esenciales terpénicos (eucalipto, mentol, etc.), bálsamos, compuestos de amonio (cloruro de amonio), Citrato de sodio

Los yoduros y el guayacolato de glicerilo se consideran más como expectorantes que como mucolíticos. En la actualidad se piensa que muchos de los agentes aceptados como mucolíticos tienen muy poca eficacia real.

Anestésicos Locales

Administrados por nebulización, estos agentes pueden aliviar la tos intratable y no - productiva. Entre los agentes que se ha utilizado se encuentran la lidocaína y la bupivacaína.

Antimuscarínicos

Se indican cuando es conveniente reducir la secreción salivar de los pacientes. La droga más utilizada es el bromuro de hioscina, que puede administrarse por vía subcutánea. Si los trastornos centrales que se produzcan son severos, el glicopirrolato puede ser una opción.

BIBLIOGRAFÍA

- Belvisi G, Geppetti P. 2004. **Cough 7: Current and future drugs for the treatment of chronic cough.** Thorax; 59: 438 - 40.
- Boushey HA. 2001. **Drugs used in Asthma.** en: Katzung B, Basic & Clinic Pharmacology, p. 333 - 49. 8th edition. Appleton & Lange. USA.
- Buck ML. 2004. **Therapeutic Uses of Codeine in Pediatric Patients.** Pediatr Pharm; 10(4), [http://www.medscape.com/viewarticle/475330]
- Davis CL. 1997. **ABC of palliative care: Breathlessness, cough, and other respiratory problems.** BMJ; 315: 931 - 4
- Haque RA, Chung KF. 2005. **Cough: Meeting the needs of a growing field.** Cough. 2005; 1: 1.
- Holmes R, Fadden CT. 2004. **Evaluation of the Patient with Chronic Cough.** Am Fam Physician; 69(9): 2159 - 66.
- Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, Ing AJ, McCool FD, O'Byrne P, Poe RH, Prakash UB, Pratter MR, Rubin BK. 1998. **Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report.** Chest; 114(2): 133 - 81.
- Irwin RS, Madison JM. 2002. **The Persistently Troublesome Cough.** Am J Respir Crit Care Med; 165: 1469 - 74.
- Lugo - Vallín N, Maradei - Irastorza I, Pascuzzo - Lima C, Ramirez - Sanchez M, Montesinos C. 2003. **Thirty - five cases of S - carboxymethylcysteine use in paraquat poisoning.** Veterinary and Human Toxicology; 45(1): 45 - 6.
- Morice AH, Kastelik JA. 2003. **Cough 1: Chronic cough in adults.** Thorax; 58: 901 - 7.
- Schroeder K, Fahey T. 2002. **Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough?** Arch Dis Child; 86: 170 - 5.

- Schroeder K. 2002. **Systematic review of randomised controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults.** BMJ; 324(7333): 329.
- Servera E, Sancho J, Zafrac MJ. 2004. **Cough and Neuromuscular Diseases. Noninvasive Airway Secretion Management.** Arch Bronconeumol 2003; 39: 418 - 27.

Ni el amor ni la tos pueden ser ocultados

Ovidio

**Volumen 6. Farmacología de Órganos y Sistemas: Farmacología
Neurológica**

Hipnóticos y Sedantes

Carmine Pascuzzo - Lima

El sueño puede definirse como un estado *fácilmente reversible* de disminución de la conciencia, actividad motora y capacidad de respuesta al medio; el sueño es el *único estado fisiológico* de depresión del Sistema Nervioso Central, considerándose patológica cualquier condición que implique mayor disminución de la actividad neurológica (obnubilación, estupor, coma). Las necesidades de sueño muestran considerable variación, mostrando relación tanto con la edad (disminuyen con la edad) como con el sexo del individuo (mayores en las mujeres).

Existen diversos trastornos que pueden afectar el curso normal del sueño, clasificándose en dos tipos generales, que son las disomnias y las parasomnias (ver apéndice para más información); entre las disomnias se encuentra el *insomnio*, una condición compleja y heterogénea que se manifiesta clínicamente como la percepción de un sueño insuficiente, difícil de conseguir y/o mantener, insatisfactorio, no recuperador (*no reparador*) y que afecta el funcionamiento durante el día (hay fatiga, irritabilidad, trastornos de memoria, mayor número de errores, alteraciones del humor, cefaleas tensionales, síntomas gastrointestinales, etc.).

Debe destacarse que el insomnio es una de los más comunes motivos de consulta en Atención Primaria, pues su prevalencia como afección transitoria puede ser de 18 a 27 %, mientras que se acerca al 10 % como entidad crónica. En ese tipo de casos, entra en la definición del insomnio agudo una causa igualmente disruptora, mientras que la misma no siempre se detecta en de tipo crónico, que en general tiene un progreso de 1 a 6 meses antes de que el paciente acuda a consulta; este tipo de insomnio suele ocurrir al menos tres veces a la semana. Si existe una razón suficientemente clara para el insomnio se le califica como *secundario* (incluyendo casos de iatrogenia); caso contrario, se considera insomnio *primario*.

Generalmente, el diagnóstico de insomnio incluye dos o más de las siguientes manifestaciones:

- Requerir más de 30 minutos para dormirse

- Dificultad para mantener el sueño, con una eficiencia de 85 % o menos (respecto al tiempo de sueño con respecto al tiempo en la cama)
- Presentar disturbios del sueño al menos tres veces a la semana
- Problemas con las actividades diarias por la falta de sueño (como por ejemplo fatiga o cambios de humor)

Es importante destacar que el grado de actividad del Sistema Nervioso Central no se deprime de manera uniforme durante todo el período de sueño, sino que sufre distintas alteraciones que pueden ser detectadas mediante estudios electroencefalográficos; este patrón de cambios se conoce como *Arquitectura del Sueño* (ver apéndice), que debe ser mantenida para que se cumpla la función *reparadora* de la fatiga. El registro electroencefalográfico es solo una parte de lo que se conoce como *estudio polisomnográfico* (ver apéndice).

HIPNÓTICOS Y SEDANTES

El tratamiento farmacológico del insomnio se realiza gracias a un grupo de agentes que genéricamente son conocidos como hipnóticos y sedantes, que también pueden ser utilizados para el tratamiento de otras patologías.

Un sedante reduce la actividad, modera la excitación y calma al paciente, mientras que un hipnótico produce somnolencia y facilita un sueño que de manera óptima debe asemejarse al natural, en otras palabras, se trata de un agente que preserva la arquitectura del sueño; la mayor parte de los fármacos con efecto hipnótico presenta también efecto sedante (y viceversa), pero no puede considerarse una regla absoluta. La siguiente lista incluye diversos fármacos capaces de inducir sueño que podrían considerarse como hipnóticos y/o sedantes:

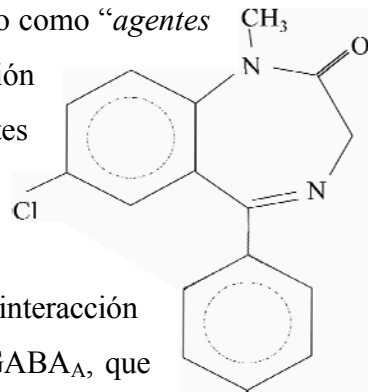
- Benzodiazepinas
- Barbitúricos
- Otros GABA miméticos:
 - o Alcohol (Etanol)
 - o Agentes No - Benzodiazepínicos: Zaleplón, Zolpidem, Zopiclona, Eszopiclona.
- Opioides
- Agentes misceláneos:
 - o Melatonina

- Valeriana (*Valeriana officinalis*)
- Antidepresivos
- Antihistamínicos

A continuación se describe la farmacología de estos compuestos; sin embargo, debe considerarse que no todos los listados anteriormente se utilizan para la farmacoterapia de los trastornos del sueño, particularmente porque muchos de ellos no preservan su arquitectura (ver luego).

BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas (la figura muestra al diazepam) son depresores inespecíficos de la función del Sistema Nervioso Central y como tales pueden presentar distintos efectos farmacológicos, incluyendo hipnosis, ansiolisis, miorelajación y efecto anticonvulsivante. Estos fármacos son los principales hipnóticos - sedantes, al punto que muchas veces se hace referencia al resto como “agentes no - benzodiazepínicos”; en la actualidad, sin embargo, esta denominación puede generar confusión, pues hay agentes que son químicamente diferentes a las benzodiazepinas, pero interactúan de manera similar con el receptor GABA (Zaleplón, Zolpidem, Zopiclona, Eszopiclona).



Las benzodiazepinas generan sus efectos farmacológicos básicamente por interacción con receptores de GABA (ver apéndice), particularmente con el subtipo GABA_A, que está asociado a un canal de cloruro. Las benzodiazepinas no se unen al sitio primario de estos receptores, sino a un sitio alostérico, facilitando la transmisión y generando un aumento de la frecuencia de apertura del citado canal, lo que genera hiperpolarización (→ disminución de la excitabilidad neuronal). Las 2,3 - Benzodiazepinas son antagonistas selectivos de los receptores de AMPA.

Clasificación

Las benzodiazepinas como grupo comparten muchas propiedades clínicas, tanto desde el punto de vista terapéutico como tóxico, pero las mismas dependen básicamente de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas; por eso es conveniente presentar una clasificación como la siguiente:

	Benzodiazepinas de Alta Potencia	Benzodiazepinas de Baja Potencia
Vida Media Corta	Alprazolam, Lorazepam, Triazolam	Oxazepam, Temazepam
Vida Media Larga	Clonazepam	Clordiazepóxido, Clorazepato, Diazepam,

Farmacocinética

- Absorción: Cuando se administran por vía oral presentan una absorción importante, aunque la velocidad de absorción varía entre los diferentes compuestos, dependiendo del grado de liposolubilidad (entre 30 y 40 minutos). La absorción por vía intramuscular es irregular, por lo que en el caso de elegir esta vía podría ser de elección la administración deltoidea, pues la zona es altamente vascularizada y contiene relativamente poco tejido adiposo. produce concentraciones plasmáticas insuficientes y puede producir irritación local por precipitación del fármaco. Las Benzodiazepinas pueden administrarse también por vía intravenosa, recordar que esta administración debe ser lenta. y se pueden conseguir concentraciones plasmáticas anticonvulsivantes al administrarse por vía rectal y nasal. El cloracepato no se absorbe por vía oral como tal, pues se descarboxila con rapidez en el jugo gástrico.
- Distribución: Son drogas altamente liposolubles, por lo que la distribución es amplia, atraviesan fácilmente las barreras biológicas (hematoencefálica, placentaria, por administración crónica se acumulan en el feto; pueden aparecer en la leche materna), su unión a proteínas plasmáticas es alta (85 - 95%). En el líquido cefalorraquídeo la concentración llega a ser semejante a la plasmática.
- Eliminación: Las BDZ se metabolizan en gran medida por efecto de sistemas enzimáticos microsomales hepáticos, formándose metabolitos que suelen ser activos y se biotransforman con mayor lentitud que el compuesto original. El metabolismo hepático explica la depuración o eliminación de todas las benzodiazepinas. Las reacciones metabólicas principales son la oxidación y la glucuronidación: las benzodiazepinas inicialmente sufren oxidación por oxidasas mixtas microsomales hepáticas originándose metabolitos activos, es decir benzodiazepinas activas, algunas con vidas medias más largas que la original. Posteriormente estos metabolitos sufren conjugación con el ácido glucurónico y con sulfato originando derivados fácilmente excretables por el riñón y sin actividad farmacológica. De manera que la vía oxidativa origina metabolitos activos mientras que la conjugación origina solo metabolitos inactivos. Según la vida media respectiva, la duración de la acción de estos agentes puede ser sumamente variable (vidas medias en un rango de 5 hasta más de 560 horas), como ya se ha mostrado en la clasificación. Cuando el objetivo es el efecto ansiolítico, se recomiendan los agentes de vida

media prolongada, pero los de vida media corta son idóneos cuando se busca un efecto hipnótico.

Acciones Farmacológicas de las Benzodiazepinas

Prácticamente todos los efectos de las benzodiazepinas se generan a partir de sus acciones en el Sistema Nervioso Central, como se muestra a continuación:

- Acción hipnótica y sedante: Las benzodiazepinas acortan la latencia del sueño, aumentando el tiempo total del mismo; además, disminuyen el despertar durante la noche. Aunque en general preservan la arquitectura del sueño, las benzodiazepinas tienen moderados efectos depresores de la fase de movimiento ocular rápido (sueño REM).
- Acción ansiolítica, que puede lograrse con dosis menores a las que usualmente son requeridas para alcanzar efectos hipnóticos significativos. Esto hace que las benzodiazepinas, a diferencia de los barbitúricos, sean consideradas como agentes “ansio - selectivos”.
- Acción anticonvulsivante.
- Amnesia anterógrada: Causan disrupción de la consolidación de la memoria (hechos recientes).
- Acción miorrelajante
- Además disminuyen el flujo sanguíneo cerebral y el índice metabólico de oxígeno.

Entre otras acciones farmacológicas adicionales que pueden presentarse con el uso de benzodiazepinas se encuentran las siguientes:

- Acciones Cardiovasculares: Suelen ser de poca importancia. Pueden producir discreto aumento del flujo coronario y disminución leve del gasto cardiaco por vasodilatación sistémica menor (estos aspectos deben tomarse en consideración si el paciente es cardiópata).
- Acciones Respiratorias: Disminución de la frecuencia respiratoria y del volumen respiratorio, estos pueden ser variables dependiendo de la dosis, la vía de administración o el uso concomitante de otras drogas (narcóticos, vapores anestésicos, barbitúricos, etc).

Reacciones Adversas

Las benzodiazepinas son fármacos bastante seguros y sus manifestaciones de toxicidad dependen básicamente de sus efectos depresores; a dosis hipnóticas, las benzodiazepinas causan grados variables de aturdimiento, laxitud, incremento del tiempo de reacción, efectos psicomotores (incoordinación

motora), caídas accidentales en acianos, etc. Debe considerarse que lo que se considera como una reacción adversa puede ser el efecto terapéutico dependiendo del uso clínico:

- La disminución de la excitabilidad puede ser deseable en la terapia ansiolítica, pero pueden generarse cuadros depresivos (“*anestesia emocional*”) en pacientes que reciben benzodiazepinas con otros fines.
- La somnolencia es una reacción adversa en el contexto de la terapia antiepiléptica o la terapia ansiolítica, pero la misma es el fin terapéutico que se busca al tratar el insomnio.

Es importante destacar que los efectos depresores de las benzodiazepinas pueden ser aditivos si se administra conjuntamente con otros fármacos inhibidores de la función neurológica (alcohol, barbitúricos, narcóticos, anestésicos inhalatorios e intravenosos, antihistamínicos y otros sedantes). En el marco de la terapia del insomnio, las benzodiazepinas pueden causar resaca (somnolencia residual al día siguiente); además, puede haber rebote del insomnio si se suspenden bruscamente. La depresión respiratoria que puede ocurrir con depende de la abolición de los reflejos ante la hipoxemia.

Cuando el tratamiento con benzodiazepinas es por un tiempo relativamente largo, pueden desarrollarse fenómenos de retroalimentación que llevan a la tolerancia, un efecto que se observa sobre todo con respecto a las acciones hipnóticas, anticonvulsivantes y miorelajantes, pero aparentemente no para las acciones ansiolíticas (→ localización neurológica diferente de los efectos farmacológicos). Con los tratamientos largos, es también común que se desarrolle dependencia, aunque la misma es fundamentalmente psíquica y raramente física (aún así, se describe un síndrome de abstinencia ante benzodiazepinas). Se ha observado tolerancia cruzada con otros depresores del Sistema Nervioso Central, particularmente con el etanol (→ requerimiento de mayores dosis en alcohólicos).

La administración de benzodiazepinas causa disminución de la atención y de la concentración, así como trastornos de la memoria (amnesia anterógrada), aunque estos últimos usualmente solo son importantes cuando la administración es parenteral a dosis relativamente altas. Estas manifestaciones son particularmente frecuentes en los pacientes ancianos.

En algunos pacientes, las benzodiazepinas pueden causar *excitación paradójica*, incluso con aumento de la irritabilidad y tendencia a la hostilidad. Estas reacciones ocurren de manera secundaria a la desinhibición de tendencias conductuales usualmente limitadas por restricciones sociales, como suele ocurrir también con el uso del alcohol. Este tipo de reacción es más frecuente en niños, pero también ocurre en ancianos y pacientes con trastornos del desarrollo.

Son comparativamente raros los efectos adversos cardiovasculares y respiratorios (hipotensión, taquicardia, depresión respiratoria, etc.), pero los mismos pueden ser importantes en pacientes particularmente sensibles, como por ejemplo aquellos con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o apnea obstructiva del sueño.

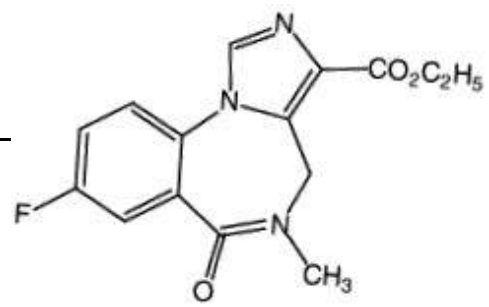
Por su efecto miorrelajante, la administración de benzodiazepinas se contraindica en pacientes con miastenia grave.

Las benzodiazepinas se consideran como teratógenos de clase D, habiéndose asociado con aumento del riesgo de deformidades en la hendidura media del labio o paladar hendido (riesgo de cuatro a seis veces mayor que en los recién nacidos de madres que no consumieron benzodiazepinas). Hay estudios de casos en los que se han reportado otras malformaciones, como por ejemplo la ausencia de pulgares, dislocación de la cabeza del radio, espina bífida oculta, asimetría craneo - facial. Pese a esta evidencia, ciertos estudios epidemiológicos indican que el riesgo de teratogénesis puede ser menor al que se ha supuesto previamente. En el neonato especialmente en el prematuro las benzodiazepinas deprimen la función del Sistema Nervioso Central, causando hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria; estas manifestaciones no solo se observan si las benzodiazepinas se usan durante el parto, sino también con las cantidades que pueden administrarse a través de la lactancia materna (aunque en este caso el cuadro es menos severo). En recién nacidos de madres que consumieron benzodiazepinas durante el embarazo se han detectado manifestaciones inequívocas de síndrome de abstinencia.

Desde el punto de vista farmacocinético, las benzodiazepinas pueden ver inhibido su metabolismo por fármacos como la cimetidina, la isoniacida, el disulfiram, la eritromicina y los anticonceptivos orales (*posible toxicidad*), mientras que el mismo puede ser aumentado por drogas como el fenobarbital, la fenitoína y la rifampicina, así como por el hábito tabáquico (*posible ineficacia terapéutica*). El diazepam puede desplazar de su unión a proteínas plasmáticas a la digoxina, cuya toxicidad aumenta.

Aparte de su efecto aditivo con otros depresores del Sistema Nervioso Central, las benzodiazepinas pueden exacerbar las manifestaciones de parkinsonismo en pacientes que reciben levodopa.

Las benzodiazepinas implican un riesgo bastante bajo de toxicidad cuando se usan aisladamente, pero con frecuencia se utilizan junto con otras sustancias con potencial de abuso que pueden facilitar sus manifestaciones de toxicidad de manera sinérgica, generando depresión del Sistema Nervioso Central que puede llegar incluso al coma. Entre las combinaciones más frecuentemente reportadas se encuentran aquellas en las que participan el alcohol o fármacos opioides. Aunque las



benzodiazepinas son muy usadas para los intentos suicidas, los mismos frecuentemente no son exitosos.

El *flumazenil* (ver figura) es un antagonista competitivo de las benzodiazepinas, capaz de revertir sus efectos depresivos sobre el sistema nervioso central, se administra por vía intravenosa y la reversión de los efectos depende de la dosis de flumazenil administrado. El flumazenil es muy rápido en cuanto a su inicio de acción, pero la duración de la misma es corta (30 - 45 minutos), por lo que usualmente se requiere que su administración sea por medio de infusión continua. Si no se cuenta con el flumazenil, la medicación alternativa que puede utilizarse es la aminofilina

Usos Clínicos de las Benzodiazepinas

Aparte del manejo de los trastornos del sueño, las benzodiazepinas pueden tener otros usos clínicos:

- Manejo terapéutico de los trastornos de ansiedad
- Tratamiento de las epilepsias y otros trastornos convulsivos
- Como agentes amnésicos y sedantes, en relación con distintos procedimientos, quirúrgicos o de otra clase. En este apartado es importante la mención del hecho que la administración debe ser hecha por un anestesiólogo o, al menos, por un profesional reconocidamente experto. Otras condiciones de importancia son: Selección adecuada del paciente, asignación de una persona calificada y competente solo para monitorear al paciente (monitoreo del nivel de sedación, los parámetros cardiorrespiratorios, eventos vitales relevantes, recuperación, complicaciones y calidad)
- Terapia de trastornos espásticos
- Tratamiento de manifestaciones de movimientos involuntarios
- Coadyuvantes en la terapia de detoxificación
- Asociación con otros agentes en el manejo de desórdenes psiquiátricos (manía, psicosis, depresión)

BARBITÚRICOS

Los barbitúricos, al igual que las benzodiazepinas, son fármacos con acción facilitadora de la sinapsis GABAérgica; sin embargo, presentan propiedades farmacológicas particulares que han disminuido mucho su uso clínico, al punto que ya solo se reservan para indicaciones muy específicas.

Los barbitúricos prolongan la apertura de los canales de cloruro ligados al receptor GABA - A, actuando entonces como ligandos alostéricos que facilitan la acción del GABA endógeno; sin embargo,

a dosis suficientemente altas, estos fármacos pueden desencadenar por sí mismos la apertura de los canales.

Aparte de esta interacción con receptores GABAérgicos, que se considera como su mecanismo básico de acción, los barbitúricos también parecen tener la capacidad de interactuar con distintos tipos de canales voltaje - dependientes, así como con los receptores de glutamato tipo AMPA, pero en este caso la acción sería inhibiendo este sistema de transmisión.

Clasificación de los Barbitúricos

Se han postulado diversas clasificaciones para los barbitúricos, pero la más relevante sería con respecto a su duración de acción:

- Acción Prolongada: Fenobarbital.
- Acción Intermedia: Amobarbital.
- Acción Corta: Secobarbital, pentobarbital.

Dado que solo ciertos agentes específicos son utilizados hoy en día, esta clasificación tiene poca importancia clínica actual.

Farmacocinética de los Barbitúricos

Los barbitúricos en general tienen una absorción gastrointestinal rápida y casi completa, por lo que el inicio de su acción usualmente ocurre en un tiempo que oscila entre 10 y 60 minutos. Además de la oral, existen otras formas de administración para los barbitúricos, incluyendo la intramuscular, la rectal, y la intravenosa (esta última se reserva para el tratamiento anticonvulsivo de emergencia y para la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general.

Los barbitúricos tienen una distribución muy amplia, incluyendo la capacidad de cruzar la barrera placentaria. Luego de haber pasado al Sistema Nervioso Central, ciertos agentes como el tiopental pasan por un proceso de redistribución (hacia los tejidos muscular y adiposo; en estos casos el fin de la acción no depende de la vida media de eliminación.

En general, la eliminación de los barbitúricos es por biotransformación hepática con excreción renal de los metabolitos; sin embargo, puede haber eliminación renal considerable para algunos agentes específicos, como el fenobarbital (una cuarta parte se excreta de forma inalterada por la orina). Como se deduce de la clasificación antes planteada, el rango de vida media de estos agentes es muy amplio, con límites que van desde unos pocos minutos hasta 120 horas.

Acciones Farmacológicas de los Barbitúricos:

Los barbitúricos presentan en muchos sentidos casi las mismas acciones que las benzodiazepinas; sin embargo, el solapamiento de las dosis terapéuticas y de las dosis tóxicas hace que la relación riesgo - beneficio de su uso sea actualmente inaceptable en la mayoría de los casos.

- **Acción Hipnótica - Sedante:** Los efectos de los barbitúricos aportan los parámetros clásicos de lo que es la acción de un hipnótico, que son el acortamiento de la latencia para el sueño, el aumento del tiempo total del sueño, y el decremento del número de despertares nocturnos; sin embargo, los barbitúricos no preservan la arquitectura del sueño, ya que deprimen de manera consistente el período de movimiento ocular rápido (sueño REM).
- **Acciones Conductuales:** Al igual que las benzodiazepinas, los barbitúricos causan un efecto ansiolítico y depresor del estado de ánimo.
- **Acciones Psicomotoras:** Las alteraciones de este tipo son comunes y se manifiestan como una tendencia a cometer más errores al realizar diversas tareas.
- **Acciones sobre la memoria:** Alteran la memoria de manera parecida a la de las benzodiazepinas, aunque esta manifestación suele ser de menor intensidad.
- **Acciones cardiovasculares:** Mínimas, usualmente se produce una ligera disminución de la presión arterial por inhibición de la transmisión ganglionar.
- **Inducción enzimática:** Los barbitúricos pueden inhibir de manera importante a las enzimas microsomales hepática, alterando tanto su propio metabolismo como el de otros fármacos y sustancias endógenas.

Reacciones Adversas de los Barbitúricos

Las reacciones adversas se relacionan sobre todo con sus efectos depresores del Sistema Nervioso Central, lo que en cierta forma hace que las benzodiazepinas y los barbitúricos muestren un perfil de toxicidad similar. No obstante, la depresión causada por los barbitúricos se relaciona linealmente con la dosis, pudiendo llevara al paciente al coma y a la muerte (las benzodiazepinas tienen un perfil dosis - respuesta que no es lineal, pues hay un “techo” a la depresión neurológica que pueden causar). La depresión causada por los barbitúricos es aditiva con la acción de otros fármacos.

En ciertos casos puede ocurrir excitación paradójica, especialmente en los niños, los ancianos y los pacientes con dolor intenso (se altera la percepción del dolor).

Aunque se han reportado casos de hipersensibilidad a los barbitúricos, la misma es bastante rara.

Los barbitúricos tienen un índice terapéutico estrecho, por lo que la sobredosis de los mismos genera usualmente un cuadro clínico muy grave (hipotermia, hipotensión, colapso circulatorio, depresión respiratoria, etc.). En general, la gravedad de los cuadros ocasionados por sobredosis por barbitúricos es 5 - 6 mayor que la de los casos de sobredosificación de benzodiazepinas.

Dado que hubo un tiempo en que los barbitúricos ocuparon el “nicho farmacológico” que pertenece hoy a las benzodiazepinas, los mismos fueron muy utilizados para los intentos suicidas, pero a diferencia de lo que ocurre con las benzodiazepinas, los mismos tenían éxito con frecuencia.

Aunque los barbitúricos tienen un incuestionable potencial para causar dependencia, los casos de abuso han venido disminuyendo gradualmente, quizás porque la disponibilidad de estos agentes es mucho menor que antes.

Usos Clínicos de los Barbitúricos

Como ya se ha indicado antes, los barbitúricos ya no se utilizan como agentes para el tratamiento de trastornos del sueño, aunque por décadas fueron de elección para ese fin.

Los usos actuales *más importantes* de los barbitúricos están determinados por un solo agente, que es el fenobarbital. El fenobarbital se usa primariamente para el tratamiento crónico y de emergencia de las epilepsias y otros desórdenes convulsivos; además, dado que es un poderoso inductor enzimático, se le utiliza con cierta frecuencia para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal. La primidona es un agente relacionado con estos fármacos que también se utiliza para el tratamiento de la epilepsia.

Otros barbitúricos pueden ser usados como agentes primarios o coadyuvantes de la anestesia (tiopental) o para fines diagnósticos (el metohexital y el amobarbital se usan para facilitar la localización de focos epilépticos; el amital se usa para la determinación de dominancia hemisférica).

OTROS GABAMIMÉTICOS: ZOLPIDEM, ZALEPLÓN, ZOPICLONA, ESZOPICLONA

Existen tres tipos químicos de agentes que son capaces de unirse al sitio de las benzodiazepinas, causando modificaciones semejantes en la transmisión GABAérgica (pueden considerarse como agonistas del sitio de las benzodiazepinas).

Entre estos agentes se encuentran el zolpidem (una imidazopiridina), el zaleplón (una pirazolopirimidina), la zopiclona y la eszopiclona (ciclopirononas). Cada uno de estos fármacos se fijaría con diferentes

afinidades a las diversas subunidades del receptor, lo que explicaría algunas de las diferencias en la respuesta farmacológica obtenida con cada uno de ellos y con respecto a las benzodiazepinas.

La duración del efecto del zolpidem, la zopiclona y la eszopiclona es parecida, mientras que la del zaleplón es algo más corta. Se acepta en general que el efecto hipnótico de estos fármacos es algo más selectivo que el de las benzodiazepinas, pues no se asocian a efectos farmacológicos como relajación muscular o acción anticonvulsivante. Son fármacos bien tolerados y sus reacciones adversas principales son el mareo, la cefalea y los trastornos gastrointestinales (supuestamente en menor proporción que las benzodiazepinas).

Aunque se considera que la elección de estos fármacos está en término de igualdad con la de las benzodiazepinas, su alto costo hace que aún no sean muy prescritos.

ANTIISTAMÍNICOS

Los antihistamínicos de primera generación son capaces de atravesar la barrera hemato - encefálica, ejerciendo un efecto inhibitorio de la transmisión histaminérgica central (son agonistas inversos). A este nivel ocupan receptores ubicados en localizaciones como la corteza frontal y temporal, el hipocampo y el tallo encefálico, generando un estado de depresión generalizada, que implica la generación de manifestaciones como sedación y fatiga fácil.

Aunque los antihistamínicos son ampliamente comercializados como “ayudas para el sueño”, especialmente en Estados Unidos, los mismos no preservan la arquitectura del sueño, por lo que no deben ser considerados como de elección para el tratamiento del insomnio.

VALERIANA

Existen múltiples preparados herbales que se utilizan como tratamientos tradicionales del insomnio. Entre estos agentes se encuentra la raíz de valeriana, cuyos preparados pueden o no incluir la combinación con otros productos herbales. Los preparados de valeriana contienen una importante cantidad de químicos, incluyendo sesquiterpenos, iridoides (valepotriatos), alcaloides, lignanos y aminoácidos libres como GABA; tirosina, glutamina y arginina; usualmente se adjudica la capacidad hipnótica de estos preparados a los sesquiterpenos, aunque otros componentes pueden actuar de manera sinérgica con los mismos.

Aunque en algunos estudios se ha implicado que la valeriana podría tener una eficacia hipnótica parecida a la de las benzodiazepinas, la mayor parte de la información disponible es relativamente poco confiable y a veces hasta contradictoria, por lo que no se podrán realizar indicaciones clínicas precisas hasta que se disponga de mejores y más amplios ensayos clínicos aleatorizados.

MELATONINA

La Melatonina (N - acetil - 5 - metoxi - triptamina) es una hormona endógena producida por la glándula pineal, que es sintetizada y secretada solamente de noche, actuando en sus propios receptores ligados a proteína G, de los cuales hay dos tipos (ML₁ y ML₂). Sus probables funciones incluyen la regulación de los ciclos de sueño, de los ritmos hormonales y de la temperatura corporal.

Dados sus efectos fisiológicos, la melatonina teóricamente podría ser de utilidad para distintos trastornos del sueño, especialmente de aquellos derivados de alteraciones del ciclo circadiano (“*jet - lag*”); sin embargo, aunque hay múltiples reportes acerca de su posible eficacia, la melatonina no ha sido probada realmente en ensayos clínicos aleatorizados, por lo que su eficacia como hipnótico no puede asegurarse. Una razón más para la prudencia en su uso es el hecho de que el uso del L - triptófano, su precursor, fue aceptado en un momento dado como un fármaco seguro, asociándose posteriormente con varias muertes.

En la actualidad, existe un agente llamado *ramelteon*, que es un fármaco agonista de los receptores cerebrales de melatonina MT₁ y MT₂.

ALCOHOLES: ETANOL

El etanol es un agente con acción dual, pues tiene acciones GABA_{miméticas} (activación de receptores GABA - A) y depresoras de los receptores glutamatergicos, especialmente los de tipo NMDA. Aunque naturalmente no se prescribe el etanol como agente hipnótico, su uso frecuente puede llevar a acciones semejantes a las descritas para los barbitúricos y benzodiazepinas, con un efecto sedante generalizado, trastornos de la memoria, tolerancia, dependencia, etc. En general, el alcohol suprime el sueño REM.

OPIOIDES

Los opioides son capaces de generar una importante depresión de las funciones del Sistema Nervioso Central y por ello son drogas ampliamente utilizadas para el tratamiento del dolor; sin embargo, esta capacidad depresora depende de la dosis y antes de que se alcance por completo suelen presentarse efectos euforizantes que son contrarios a una posible acción hipnótica.

La farmacología básica de los opioides se describe en un apartado diferente.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO: INSOMNIO

Siempre debe considerarse inicialmente al insomnio más como un síntoma antes que como una enfermedad como tal; por lo tanto, el manejo correcto debe implicar la corrección o al menos la terapia

paliativa de la posible causa subyacente. Esto implica que deben descartarse causas psiquiátricas (depresión, ansiedad), médicas (cardiopatías, enfermedades respiratorias, trastornos endocrinos, etc.) y farmacológicas (alcoholismo, consumo de cafeína, retiro de fármacos con efecto hipnótico, etc.). Con respecto a las causas psiquiátricas, es de interés señalar que el insomnio vespertino se asocia más con ansiedad y el insomnio más con depresión.

Aparte del tratamiento de la posible causa subyacente, el manejo del insomnio incluye medidas farmacológicas y no - farmacológicas. Entre las medidas no - farmacológicas se incluyen las recomendaciones generales que se conocen como *Higiene del Sueño*, cuya instauración es ineludible independientemente de que se decida o no el uso de algún fármaco. El insomnio agudo usualmente depende de causas puntuales y transitorias, por lo que el paciente suele beneficiarse del uso limitado de un hipnótico adecuado; cuando el insomnio es crónico, se debe limitar el uso de hipnóticos, pues en esos casos lo común es que haya una causa subyacente aún no descubierta.

Medidas No Farmacológicas. Higiene del Sueño

La higiene del sueño no implica solamente una serie de medidas para el tratamiento del insomnio, sino que debe ser una pauta a seguir cotidianamente por cualquier persona, contribuyendo así a prevenir *trastornos del sueño*.

Entre los aspectos que forma parte de la higiene del sueño, pueden mencionarse los siguientes:

- Mantener un horario constante, levantándose siempre a la misma hora, independientemente del momento en que el paciente se haya acostado. Este horario debe mantenerse *siempre*, incluyendo los fines de semana y los periodos vacacionales.
- Disminuir el tiempo que se pasa en la cama y si es posible en la habitación, reservándolos solamente para el sueño y para las relaciones sexuales (esta limitación es conocida como *control de estímulos*).
- Evitar la realización de esfuerzos físicos o intelectuales importantes justo antes de dormir.
- Evitar el alcohol, el consumo de cigarrillos, el uso de estimulantes, así como ingerir carnes rojas y comidas pesadas por la noche.
- Tratar el dolor y contrarrestar el ruido aleatorio nocturno, recomendar baños calientes por la noche y ambientes serenos.
- Utilizar adecuadamente el tiempo libre y alentar el ejercicio diario (pero no en las dos a cuatro horas anteriores al momento de acostarse).

- Evitar las siestas diurnas
- Exponerse regularmente a la luz solar, sobre todo al final de la tarde.

Otras medidas no - farmacológicas incluyen la terapia por medio de técnicas de relajación autoaplicadas y la terapia Cognitiva/Conductual, aunque la utilidad óptima de las mismas depende del tipo de insomnio crónico. La terapia Cognitiva/Conductual puede incluir una combinación variable de restricción de sueño (restricción del tiempo en la cama, con aumento gradual conforme aumenta el tiempo de sueño), higiene del sueño, control de estímulos, reestructuración cognitiva y otros procedimientos.

Muchos pacientes no llegan a reconocer el papel que el estrés juega en el insomnio, por lo que pierden oportunidades de tratamientos psicológicos o conductuales que pueden prevenir o reducir el uso de hipnóticos.

Farmacoterapia de los Trastornos del Sueño

Como ya se indicó, los hipnóticos encuentran su aplicación ideal en pacientes con insomnio de inicio reciente y el agente ideal sería aquel que inicia su acción con rapidez a la hora de dormir, que tenga una acción sostenida, para facilitar el sueño toda la noche, y ninguna acción residual a la mañana siguiente.

Los fármacos de elección en estos casos son las benzodiazepinas, especialmente las que sean de acción corta, como el triazolam. Los GABAmiméticos no benzodiazepínicos como el zolpidem parecen tener una eficacia similar a la de las benzodiazepinas; tanto para uno como otro grupo de fármacos se ha probado sin duda que la eficacia es mayor que la del placebo. Aunque hay ciertas evidencias a favor del uso de la melatonina o de preparados de valeriana, la falta de ensayos clínicos bien controlados no permite recomendar su uso de una manera inequívoca. Independientemente del agente elegido, deben seguirse los siguientes principios para el uso de hipnóticos en el tratamiento del insomnio:

- Usar la dosis mínima que resulte eficaz para el paciente.
- Hacer tratamientos por períodos cortos, quizás por dos o tres noches consecutivas y no más de dos semanas continuas (hay mayor riesgo de dependencia física después de ese lapso, con posible empeoramiento de las manifestaciones iniciales).
- Si se requiere de tratamientos por mayor tiempo del indicado, es preferible realizar administraciones intermitentes.
- Suspender la indicación del hipnótico tan pronto se haya controlado el problema.

- Si es necesaria la realización de tratamientos relativamente prolongados, el retiro del hipnótico debe ser gradual, para evitar el “rebote” del insomnio. Este tipo de manifestación es más común con agentes de absorción rápida como el alprazolam, el lorazepam, o el triazolam.
- No es conveniente indicar hipnóticos en niños, por lo que el tratamiento debería basarse en el entrenamiento a los padres sobre la higiene de sueño y la adquisición del hábito del sueño. Solamente se recurrirá al tratamiento farmacológico ante el fracaso inequívoco de las medidas no - farmacológicas.
- Debe tenerse mucha precaución para la prescripción de hipnóticos en embarazadas y ancianos, así como en pacientes con enfermedades hepáticas y/o renales.
- No deben emplearse hipnóticos para el tratamiento del insomnio en pacientes con trastornos respiratorios, depresión y/o historia de abuso de drogas.
- Elegir la mejor forma de dosificación para cada paciente, pues existen varias, que van desde la administración continua hasta la administración flexible.

APÉNDICE: CONCEPTOS RELEVANTES PARA LA FARMACOLOGÍA DE LOS HIPNÓTICOS Y SEDANTES

ARQUITECTURA DEL SUEÑO

La organización del sueño se reparte en una alternancia de ciclos no - REM (sin movimientos oculares rápidos) y fase de sueño REM (con movimientos oculares rápidos).

El período no - REM consta de cuatro etapas de profundidad creciente; tanto la etapa 1 como la 2 implican la existencia de ondas theta en el electroencefalograma, pero la etapa 2 se caracteriza por la presencia de los husos de sueño, que son breves descargas de series de ondas de frecuencia que triplica al ritmo theta. La etapa 3 se caracteriza por la aparición de ondas delta (muy lentas); cuando si el ritmo delta se hace *predominante*, se ha llegado a la etapa 4. En el sueño REM, el electroencefalograma muestra un trazado semejante al de la primera etapa del sueño no - REM, pero aparecen periódicamente típicas ondas en dientes de sierra que acompañan al movimiento ocular rápido.

En el sueño normal se pasa primero por un período de sueño no - REM y después de una hora y media se pasa al sueño REM, con una repetición de este ciclo unas cuatro o cinco veces por noche. Lo normal es que aproximadamente un quinto de la duración total del sueño abarque períodos REM, con los cuatro quintos restantes para el sueño no - REM (de este tiempo, aproximadamente la mitad debe transcurrir en etapa 2 para que se considere *normal*).

Tanto el sueño REM como el sueño no - REM parecen ser importantes desde el punto de vista fisiológico. El sueño REM parece estar vinculado a los procesos de aprendizaje y de memoria, en él se produce la ensoñación y desciende la actividad muscular. En el período de sueño no - REM se produce el sueño profundo *reparador* en el que aumenta la secreción de la hormona de crecimiento.

Aún si el tiempo total de sueño es aparentemente adecuado, la preservación de la arquitectura del mismo es importante para que el mismo cumpla sus funciones. Los trastornos de la arquitectura del sueño se detectan por medio de estudios polisomnográficos y deben ser diferenciados de la variación normal que ocurre con la edad.

ESTUDIOS POLISOMNOGRÁFICOS

EL estudio polisomnográfico o polisomnograma es un estudio que se realiza en lo que se conoce como *Laboratorio del Sueño*. Este tipo de estudio requiere el monitoreo continuo de personal técnico e implica el registro continuo y simultáneo durante toda la noche de múltiples parámetros fisiológicos que son esenciales en la evaluación de la arquitectura del sueño y en la formulación del diagnóstico de trastornos específicos del sueño. Usualmente, este tipo de estudios debe realizarse entre las 11: 00 p.m. y las 7: 00 a.m., que son las horas en las que se presenta mayor somnolencia; este lapso puede cambiarse para pacientes que por circunstancias laborales suelen dormir de día.

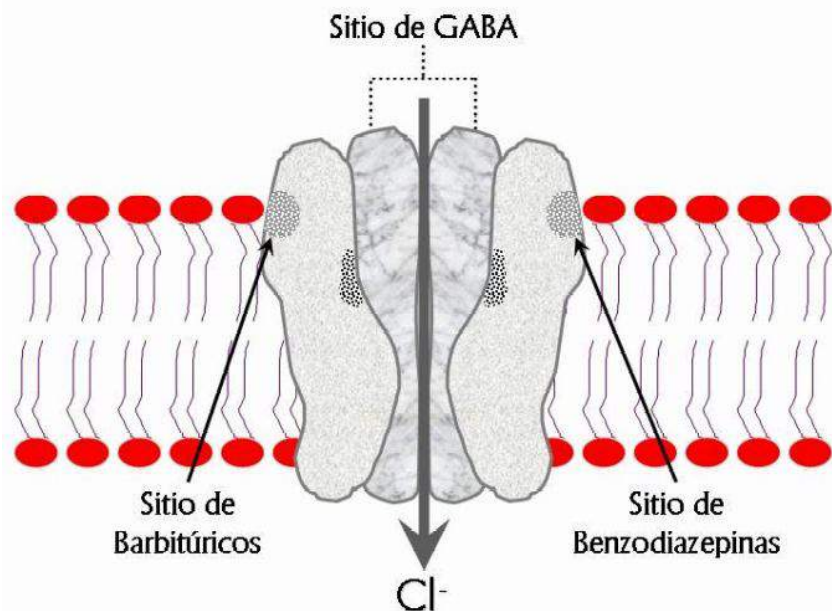
Los estudios polisomnográficos incluyen la recogida de datos de tres fuentes primordiales:

- Electroencefalograma
- Electrooculograma: Medición de la actividad o movimientos de los ojos
- Electromiograma: Para la medición de la actividad muscular durante el sueño; normalmente se toman de los músculos del mentón, pero puede añadirse la medición en músculos pretibiales (para detección del “*síndrome de piernas inquietas*”).

En los estudios polisomnográficos se miden también datos cardiovasculares (electrocardiográficos) y respiratorios (sensores de flujo aéreo, oximetría, etc.). Además, dependiendo de la condición del paciente, pueden tomarse mediciones esofágicas (capnografía, pH, presión; estudio del paciente con reflujo gastro - esofágico), registro de tumescencia peneana (estudios de impotencia), video - grabación (estudio del paciente roncador), etc.

TRANSMISIÓN GABAÉRGICA

El Gamma - Amino Butirato o GABA es un neurotransmisor aminoacídico derivado del ácido glutámico, que presenta una amplia distribución en el Sistema Nervioso Central. Se trata de un neurotransmisor inhibitorio, que actúa a través de su interacción con dos tipos de receptor: El GABA - A, que es un receptor que forma un canal de cloruro y el GABA - B, ligado a proteína G y asociado a la apertura de canales de potasio. La interacción del GABA con sus receptores genera hiperpolarización, de allí que la transmisión post - sináptica inhibitoria sea mediada básicamente por GABA.



Las acciones de los fármacos que modifican la transmisión GABAérgica dependen básicamente de su interacción con el receptor GABA - A. Estos receptores son pentámeros formados por tres tipos de subunidades, denominadas alfa, beta y gamma, con diversos subtipos en cada caso (*al menos dieciocho* subtipos en total). Se piensa que la estequiometría de los receptores GABA - A nativos involucra dos subunidades alfa, dos subunidades beta y una subunidad gamma. Aunque la combinación más frecuente es la $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ (casi dos tercios del total de receptores GABA - A), también hay una participación relevante de la $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ y la $\alpha_3\beta\gamma_2$ (10 a 20 % de cada una). Parece ser que la sedación producida por medio del uso de las benzodiazepinas se ve mediada por receptores que contienen subunidades α_1 . Aparte de las mencionadas, también se ha reportado la existencia de subunidades que se denominan delta (δ) y épsilon (ϵ), pero el significado fisiológico de tales subunidades aún no es conocido.

El complejo pentamérico forma un poro central que es el canal de cloruro (ver figura) y aparte del sitio primario para la unión del neurotransmisor posee sitios secundarios a los que se pueden unir otros ligandos, como las benzodiazepinas, los barbitúricos, ciertas moléculas esféricas y los anestésicos, entre otros. El sitio de unión de las benzodiazepinas también puede ligar agentes como el flumazenil (antagonista) y también moléculas no benzodiazepínicas, como el zolpidem, el zaleplón y el zopiclona.

TRASTORNOS DEL SUEÑO

De una manera sencilla, los trastornos del sueño se dividen en disomnias, parasomnias, los trastornos secundarios a otras afecciones (trastornos orgánicos diversos, enfermedades psiquiátricas como la depresión o la esquizofrenia, trastornos neurológicos, etc).

Las disomnias incluyen los trastornos primarios del sueño que cursan con dificultades en el inicio y en el mantenimiento del sueño (insomnios) o con la presentación de una somnolencia diurna excesiva (hipersomnias → trastorno de la vigilia que predispone al sueño involuntariamente y/o en situaciones inapropiadas).

Los insomnios ocasionales o de corta duración son los más frecuentes y como ya se ha indicado son los que mejor responden al tratamiento con hipnóticos. Usualmente dependen de causas exteriores al organismo: Mala higiene del sueño, insomnio ligado a causas medioambientales, insomnio de ajuste (situaciones de contenido emocional, cambio de domicilio o de cama, etc.), insomnio secundario a cambios bruscos de horario (“*jet - lag*”), insomnio por estrés físico ocasional (dolor, prurito, tos, etc.), insomnio de rebote debido a la supresión brusca de ciertos hipnóticos.

Se considera que el insomnio es crónico si ha durado al menos seis meses; suele depender de causas más complejas y peor definidas que el insomnio ocasional. Entre los tipos de insomnio crónico se encuentran las siguientes entidades: *Insomnio Psicofisiológico* (derivado de factores de tensión somatizada y condicionamiento desfavorable al sueño, también se conoce como insomnio aprendido o condicionado), *Mala Percepción del Sueño* (reporte de insomnio por el paciente que no concuerda con el estudio polisomnográfico, también conocido como pseudo - insomnio), y el *Insomnio Idiopático*, del cual no se conoce la causa y que podría ser una patología en sí mismo.

Las parasomnias pueden definirse como fenómenos episódicos que pueden perturbar el sueño nocturno sin que sus mecanismos de control, ni los de la vigilia, estén directamente involucrados en el proceso. Entre las parasomnias se encuentran trastornos como el sonambulismo (deambulación nocturna e inconsciente, no estereotipada), la somniloquia (hablar durante el sueño), los terrores nocturnos, el despertar confusional (“*borracheira de sueño*”) y los movimientos rítmicos del sueño de la cabeza (*jactatio capitis*) o del cuerpo. Estos trastornos representan episodios de activación del sistema nervioso central que implican al soma a través de las vías motoras y/o al sistema nervioso vegetativo, o a las funciones psíquicas. Se excluyen como disomnias a los insomnios o hipersomnias que se presenten de manera secundaria a trastornos médicos y psiquiátricos pues en éstos la perturbación del sueño no es un criterio fundamental para el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Aller S. 2005. **Insomnia and its management.** Pharm J; 274: 243 - 6.
- Benca RM. 2005. **Diagnosis and Treatment of Chronic Insomnia: A Review.** Psychiatr Serv; 56: 332 - 43.
- Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, Klassen TP, Witmans M. 2005. **Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. Summary, Evidence Report/Technology Assessment N° 125.** AHRQ Publication N° 05 - E021 - 1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
- Charney D, Mihic J, Harris A. 2004. **Hypnotics and Sedatives.** In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Buxton ILO, Blumenthal D, Eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition. Editorial McGraw - Hill. Nueva York. [<http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=938413>].
- Cupp MJ. **Melatonin.** Am Fam Physician 1997; 56: 1421 - 5.
- Fernández García A, González Viña A, Peña Machado MA. **Bases científicas para el uso de las Benzodiacepinas.** Rev Cubana Med Gen Integr 2003; 19(1) [http://www.infomed.sld.cu/revistas/mgi/vol19_1_03/mgi15103.htm]
- Fernández García A. **Enfoque farmacológico del tratamiento del insomnio, ansiedad y depresión para la atención primaria de salud.** España: Ilustrados.com, 2005.
- Gómez U. 2004. **Intoxicación por benzodiacepinas.** Guías Para Manejo de Urgencias: Intoxicaciones. Federación Panamericana de Asociaciones de Escuelas de Medicina. p: 1266 - 70.
- Hadley S, Petry JJ. 2003. **Valerian.** Am Fam Physician; 67(8): 1755 - 8.
- Harrison N, Mendelson WB, de Wit H. 2000. **Barbiturates.** En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. Neuropsychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. American College of Neuropsychopharmacology [<http://www.acnp.org/g4/GN401000173/CH169.html>].
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. 2000. **The diagnosis and management of insomnia in clinical practice: A practical evidence - based approach.** CMAJ; 162 (2): 225 - 33.
- Idiazábal - Alecha MA, Estivill - Sancho E. 2003. **Tratamiento del Insomnio en Niños: Aspectos Farmacológicos.** An Pediatr; 59(3): 239 - 45.
- Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. 2002. **Effects of Commonly Used Benzodiazepines on the Fetus, the Neonate, and the Nursing Infant.** Psychiatr Serv; 53: 39 - 49.
- Knappe JTA. 2007. **The Impact of the European Guidelines for Sedation by non - Anaesthesiologists for Gastroenterology Practice.** J Gastrointest Liver Dis; 16(4): 429 - 30.
- Krahn LE. 2003. **Sleep Disorders.** Semin Neurol 23(3): 307 - 14.
- Longo LP, Johnson B. 2000. **Addiction: Part I. Benzodiazepines - Side Effects, Abuse Risk and Alternatives.** Am Fam Physician; 61(7): 2121 - 8.
- López - Muñoz F, Ucha - Udabe R, Álamo - González C. 2004. **Un siglo de barbitúricos en neurología.** Rev Neurol; 39 (8): 767 - 75.
- Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U. 2002. **A New Benzodiazepine Pharmacology.** J Pharmacol Exper Ther; 300(1): 2 - 8.
- Moreno - Yanes JA. 2005. **GABA y Glicina. Neurotransmisores Inhibitorios: Su Bioquímica, su Farmacología y su Función.** Fondo Editorial UCLA, Barquisimeto, Venezuela.
- Morgan K, Dixon S, Mathers N, Thompson J, Tomeny M. 2004. **Psychological treatment for insomnia in the regulation of long - term hypnotic drug use.** Health Technol Assess; 8(8).
- Morin CM. 2000. **The Nature of Insomnia and the Need to Refine Our Diagnostic Criteria.** Psychosomatic Medicine 62: 483 - 5.
-

- Osuna E. 2000. **El Polisomnograma**. En: Osuna E, ed.: Enfoque del Paciente con Trastornos del Sueño, p. 23 - 33. Asociación Colombiana de Medicina del Sueño (ACMES).
- Páez S. 2000. **Impacto de los Trastornos del Sueño**. En: Osuna E, ed.: Enfoque del Paciente con Trastornos del Sueño, p. 11 - 16. Asociación Colombiana de Medicina del Sueño (ACMES).
- Peraita - Adrados R. 2005. **Metodología del Estudio del Sueño**. Rev Neurol; 40 (8): 485 - 91.
- Rajput VY, Bromley SM. 1999. **Chronic Insomnia: A Practical Review**. Am Fam Physician; 60(5): 1431 - 42.
- Ramakrishnan K, Scheid DC. 2007. **Treatment Options for Insomnia**. Am Fam Physician 2007; 76: 517 - 26, 527 - 8
- Reeder CE, Franklin M, Bramley TJ. 2007. **Current Landscape of Insomnia in Managed Care**. Am J Manag Care; 13: S112 - S116,
- Rodríguez - Moreno A. 2003. **Receptores de kainato. Función en la regulación de la transmisión sináptica gabérgica en el hipocampo**. Rev Neurol; 36 (9): 852 - 9.
- Roth T, Franklin M, Bramley TJ. 2007. **The State of Insomnia and Emerging Trends**. Am J Manag Care; 13: S117 - S120
- Thorpy MJ, Lieberman JA, Roth T, Owens GS. 2007. **Patient - management Strategies**. Am J Manag Care. 2007; 13: S140 - S147
- Valsecia ME, Malgor LA. 1999. **Farmacología de la Melatonina**. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 162 - 74. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Wessell AM, Weart CW. 2005. **Eszopiclone (Lunesta) for Treatment of Transient and Chronic Insomnia**. Am Fam Physician; 71(12) [<http://www.aafp.org/afp/20050615/contents.html>].
- Wing YK. 2001. **Herbal treatment of insomnia**. Hong Kong Med J; 7(4): 392 - 402.
- World Health Organization. 2004. **Neuroscience of psychoactive substance use and dependence**. WHO Library Cataloguing - in - Publication Data. Geneva, Switzerland.

Para tu información, Potter, asfódelo y ajenjo producen una poción para dormir que es tan poderosa que es conocida como Filtros de Muertos en Vida...

Severus Snape (H. K. Rowling. Harry Potter y la Piedra Filosofal)

Hay ciertas cosas que la humanidad... sigue buscando. No las cosas escritas en los libros de historia y de cívica... Hablo de cosas fundamentales... Porque realmente no hay nada como una buena noche de sueño ¿o sí?

Stephen King (Insomnio)

Levantarse temprano y acostarse temprano hacen al hombre saludable, rico y muerto.

James Thurber

En vano madrugáis a levantaros, el descanso retrasáis, los que coméis pan de fatigas, cuando Él colma a quien ama mientras duerme...

Salmos; 127: 2

Buenos amigos, buenos libros y una conciencia dormida: Esa es la vida ideal

Mark Twain

No es que odie el trabajo, lo que pasa es que adoro el reposo

Donald Duck

Antiepilépticos

Carmine Pascuzzo - Lima

Nelly del Valle Lugo de Vallín

La epilepsia es una enfermedad conocida desde la más remota antigüedad y uno de los trastornos neurológicos crónicos más comunes en el hombre. Su prevalencia oscila entre el 0,5 y 2%, con tasas especialmente altas en Latinoamérica y algunos países de África (Venezuela → 1,6 %). Así, se estima que a nivel mundial hay no menos de 50 millones de epilépticos, lo que implica un problema de salud de alto costo económico y social. Aparece a cualquier edad, pero su incidencia es máxima en edades tempranas y en las últimas décadas de la vida. Parece haber un ligero predominio en el sexo masculino.

La epilepsia puede definirse como un grupo de trastornos que implican la interrupción periódica y recurrente de la función cerebral que tienen en común la repetición de episodios súbitos y transitorios (crisis) de fenómenos anormales de origen motor (convulsiones), sensorial, autónomo o psíquico. Las crisis suelen asociarse a descargas cerebrales anómalas que pueden registrarse en un electroencefalograma (EEG). La crisis o descarga epiléptica se debe a la existencia de un núcleo o foco neuronal que descarga paroxística, sincrónica e incontroladamente. Esta hiperactividad neuronal, de duración variable, puede quedar circunscrita a una determinada área o bien propagarse y extenderse a áreas vecinas o a áreas distantes del foco original.

La clasificación se basa en la amplitud de la afectación cerebral, determinada clínica y/o por EEG. Cuando el trastorno está circunscrito a una zona cerebral limitada, las crisis epilépticas se denominan parciales o focales y cuando abarca ambos hemisferios desde el inicio de las crisis, las mismas se conocen como generalizadas. Las crisis epilépticas parciales o focales constituyen alrededor del 60% de todas las formas de epilepsia y existen tres tipos, determinadas hasta cierto grado por la extensión de la afección cerebral que se origina por la descarga anormal:

- La crisis parcial simple, que se caracteriza por una diseminación mínima de la descarga anormal, de modo que se preserva el estado de conciencia.

- La crisis parcial compleja, también tiene un inicio localizado, pero las descargas resultan más diseminadas y casi siempre afectan el sistema límbico.
- La crisis parcial secundariamente generalizada, en la que una convulsión parcial precede de inmediato a una convulsión tonicoclónica generalizada.

Las crisis epilépticas generalizadas constituyen casi el 40% de todas las formas de epilepsia, abarcando un grupo bastante heterogéneo, que incluye crisis tónicas, clónicas, tónico - clónicas (gran mal), mioclónicas, atónicas y de ausencia (pequeño mal).

Aparte de los trastornos relacionados con las manifestaciones propias de la enfermedad, la epilepsia ocasiona un importante daño neuronal, por lo que se hace necesario el control de la misma, con medicamentos que tengan la capacidad de atenuar o abolir las crisis o, mejor aún, de prevenirlas.

DROGAS ANTICONVULSIVANTES/ANTIEPILEPTICAS

Los grupos farmacológicos de utilidad en el tratamiento anticonvulsivante y antiepiléptico dependen básicamente de los posibles mecanismos de acción (ver luego). El siguiente cuadro incluye los grupos más importantes, así como los representantes prototípicos de cada uno:

Grupo	Representantes
Barbitúricos y relacionados	Fenobarbital (<i>Luminal</i> ®, <i>Gardenal</i> ®), Primidona (<i>Mysoline</i> ®)
Hidantoínas	Fenilhidantoína (“ <i>Fenitoína</i> ”; <i>Epamín</i> ®)
Succinimidas	Etosuximida (<i>Zarontin</i> ®)
Benzodiazepinas	Diazepam (<i>Valium</i> ®), Lorazepam (<i>Ativan</i> ®), Clonazepam (<i>Rivotril</i> ®)
Iminoestilbenos	Carbamazepina (<i>Tegretol</i> ®)
Otros GABA miméticos	Gabapentina (<i>Neurontin</i> ®)
Otros	Valproato (<i>Valprón</i> ®), Lamotrigina (<i>Lamictal</i> ®)

Puede observarse que la mayor parte de estos fármacos podrían considerarse como hipnóticos y sedantes y de hecho, ciertos agentes con acción hipnótica, como el alcohol, tienen efectos anticonvulsivantes, aunque no se usen en clínica.

A veces se hace referencia al fenobarbital (*un barbitúrico, ver figura adjunta*), la fenitoína, la primidona, la etosuximida, la carbamazepina, el diazepam, el valproato y el clonazepam como drogas

antiepilépticas “clásicas” o de “primera generación” (introducidas en los 70s o antes), considerándose como “novedosos” o de “segunda generación” a agentes tales como la vigabatrina, la lamotrigina, el felbamato, la gabapentina, el topiramato y la tiagabina, entre otros (comercializados desde los 90s).

MECANISMOS DE LA ACCIÓN ANTICONVULSIVANTE/ANTIEPILEPTICA

Se han usado múltiples drogas con diversos mecanismos de acción, los cuales pueden categorizarse en tres áreas: Inhibición de procesos excitatorios, potenciación de procesos inhibitorios y modificación de la excitabilidad celular.

La inhibición farmacológica de la excitación neuronal puede darse por reducción de la actividad de los sistemas de aminoácidos excitatorios, aspartato y glutamato. Se cree que esta transición es excesiva en la crisis epiléptica. Con respecto a las drogas relacionadas con este mecanismo, se piensa que el bloqueo del receptor alfa - amino - 3 - hidroxil - 5 - metiloxazol - 4 - propionato (AMPA) contribuye con la acción antiepiléptica del fenobarbital y del tiopiramato, mientras que al bloqueo de la activación sináptica por receptores N - metil - D - aspartato (NMDA) se atribuye, al menos en parte, el efecto de la remazemida. Las estrategias potenciadoras de procesos inhibitorios se relacionan sobre todo con la actividad gabaérgica. El gamma - amino - butirato (GABA) controla críticamente la excitabilidad del Sistema Nervioso Central, por lo cual un importante mecanismo de acción de las drogas antiepilépticas lo constituye el aumento de la actividad mediada por el mismo. Este aumento puede lograrse por modulación alostérica positiva (barbitúricos o benzodiazepinas), aumento de la disponibilidad sináptica del GABA endógeno (gabapentina, vigabatrina, tiagabina, valproato) o por acción agonista directa sobre el receptor (progabida). No siempre el efecto gabamimético es útil en la terapia de las epilepsias, pues en ciertos casos, podría favorecer las crisis de ausencia.

La excitabilidad neuronal es dependiente del potencial eléctrico de la membrana celular, el cual a su vez es regulado por la función de diversos tipos de canales iónicos, especialmente los del sodio y los del calcio. Los canales del sodio entran en un estado inactivo después de la producción de cada potencial de acción. Se piensa que el mecanismo principal de ciertos fármacos como la fenitoína, la carbamazepina, el valproato y la lamotrigina es la prolongación de ese estado inactivo, con una prolongación concomitante de la refractariedad celular. Este fenómeno está unido a la supresión de descargas repetitivas en neuronas aisladas. Además, se postula que las corrientes de Calcio de tipo t proporcionan una actividad de tipo marcapaso en las neuronas talámicas que generan las descargas del ritmo cortical de una crisis de ausencia; por tanto, la inhibición de este tipo de corriente puede explicar la acción terapéutica de agentes, como serían el ácido valproico y la etosuximida (*ver gráfico inferior*).

Se acepta que la farmacoterapia antiepiléptica es clínicamente exitosa cuando se asocia con una disminución de al menos un 80 % en la frecuencia de las crisis, así como con una disminución de la severidad de las mismas; sin embargo, la terapia óptima debe tener como finalidad la total remisión de las crisis y el mantenimiento de una calidad de vida aceptable para el paciente. No obstante, a pesar de que en muchos pacientes pueden controlarse sustancialmente con las drogas antiepilépticas disponibles actualmente, de 25 a 60 % de los mismos sigue presentando las crisis; asimismo, un grupo considerable reporta efectos adversos inadmisibles. Hay, pues, una muy clara necesidad de desarrollar nuevas drogas antiepilépticas, especialmente si las mismas se asocian a blancos farmacológicos no convencionales, como es el caso de los diuréticos, que podrían útiles al menos como coadyuvantes de la terapia primaria o el levetiracetam, que parece relacionarse poco con los blancos mencionados hasta ahora; ciertas drogas con mecanismos “convencionales” pueden presentar acciones adicionales que sean de utilidad, como es el caso de la zonisamida, que aparte de ser un inhibidor de la función de los canales catiónicos y de la transmisión glutamatergica, también parece ser capaz de modular la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica.

MECANISMOS DE ACCIÓN ESPECÍFICOS

Ya se ha indicado que los mecanismos de acción abarcan tres tipos: Inhibición de procesos excitatorios, potenciación de procesos inhibitorios y modificación de la excitabilidad celular; con respecto a este tipo de procesos, aparecen como mecanismo fundamentales de acción el bloqueo de canales catiónicos (de sodio y/o de calcio), distintas acciones GABA - miméticas y el bloqueo glutamatergico. Los mecanismos de acción *fundamentales* de representantes específicos se muestran de manera resumida en la siguiente tabla:

Agente	Bloqueo Na ⁺	Canales Ca ⁺⁺	Efecto GABA - mimético	Bloqueo Glutamatergico
<u>Fenobarbital</u>		☺	☺	
<u>Fenitoína</u>	☺			
Etosuximida		☺		
<u>Valproato</u>	☺	☺	☺	
<u>Carbamazepina</u>	☺			
Vigabatrina			☺	
Gabapentina			☺	☺
Lamotrigina	☺			☺

FARMACOCINÉTICA

Con excepción del tratamiento agudo de la crisis convulsiva, puede considerarse que el tratamiento de las epilepsias es de tipo crónico, incluso por toda la vida del paciente, por lo que la farmacocinética de los agentes más usados debe permitir en lo posible la monoterapia oral.

Los siguientes detalles de farmacocinética, que se corresponden con los agentes más utilizados, confirman la aseveración anterior:

Agente	BD Oral	UPP	Metabolismo	Eliminación	T _{1/2} (h)
Fenobarbital	<i>Alta, pero lenta</i>	50 %	Alto	Hepática 75 %, Renal 25 %	96 - 120
Primidona	Alta	30 %	Metabolitos activos: Fenobarbital y FEMA	Hepática (Renal < 5 %)	5 - 15
Fenitoína	Alta	90 %	1° orden a [] bajas; orden 0 a [] altas	Hepática (Renal < 3 %)	20 - 60
Carbamazepina	Alta, pero lenta	75 %	Alto	Hepática (Renal < 3 %)	10 - 20
Etosuximida	Alta	-	Alto	Hepática 75 %, Renal 25 %	40 - 50
Clonazepam	Alta	85 %	Alto	Hepática (Renal < 1 %)	24
Gabapentina	≤ 60 %	0	Ninguno	100 % por orina	5 - 9
Valproato	Alta	90 %	Alto	Hepática	15

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS.

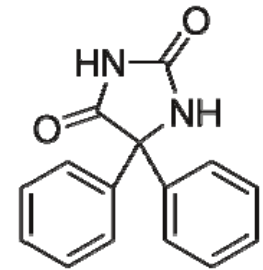
Entre los efectos producidos por el uso crónico de estas drogas, los más importantes son las alteraciones a nivel del Sistema Nervioso Central, sobre todo desde el punto de vista de la depresión del mismo y de hecho la sedación es la reacción adversa más frecuente de los antiepilépticos considerados en su conjunto (aunque también pueden ocurrir trastornos cerebelosos y vestibulares). Este tipo de efectos suele ser sumativo.

Algunas reacciones adversas de agentes específicos se listan a continuación:

- Fenobarbital: Inducción enzimática importante (→ interacciones), efectos depresores frecuentes aunque puede haber excitación paradójica (sobre todo en niños).

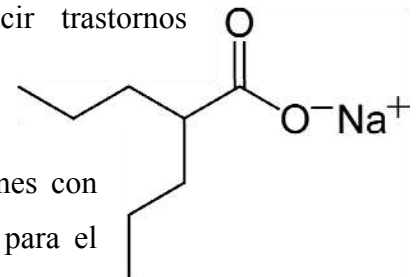
- Primidona: Efectos adversos similares al fenobarbital, pero menos importantes. Su estructura química es también muy semejante, aunque no puede considerarse un barbitúrico propiamente dicho.

- Fenitoína: Muestra una farmacocinética desfavorable, con posible alcance de concentraciones tóxicas hasta con cambios relativamente menores de la dosis administrada. Es un inductor enzimático y además de reacciones adversas de depresión del Sistema Nervioso Central puede causar trastornos como hipertricosis o hiperplasia gingival. Puede interferir con la absorción de Ca^{++} , así como disminuir la concentración de vitamina D y de folatos.



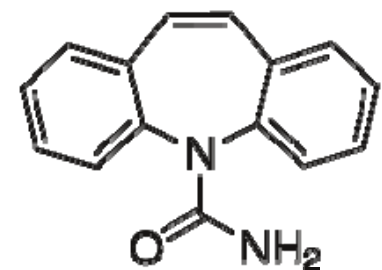
- Benzodiazepinas: Son los agentes que más deprimen el Sistema Nervioso Central (sueño, hipotonía muscular, cansancio, broncorrea, alteraciones de la conducta, afectación de la atención y la memoria). Rápido desarrollo de tolerancia, por lo que puede hacerse necesario su uso en combinación. Su farmacología fue extensamente descrita en otro apartado.

- Valproato: El uso crónico de ácido valproico suele producir trastornos gastrointestinales, menos frecuentes con preparados con cubierta entérica. Puede causar hepatotoxicidad importante y alteraciones pancreáticas con menor frecuencia. Presenta frecuentes interacciones con otros medicamentos y en la actualidad se prueba su posible uso para el tratamiento *agudo* de las crisis convulsivas,



- Gabapentina: Básicamente, trastornos de depresión del Sistema Nervioso Central; la tolerancia puede ser muy importante, ya que su cinética es dosis dependiente *decreciente*.

- Carbamazepina: Su uso crónico puede producir trastornos gastrointestinales y aumento de la presión ocular. Puede producir hiponatremia (secreción inapropiada de hormona antidiurética). Interacciones muy frecuentes. Metabolito tóxico - epóxido -, cuya proporción aumenta al asociar con otros antiepilépticos. Exantema hasta en 20% de los pacientes. Leucopenia ocasional.



En general, las interacciones medicamentosas son más frecuentes con los agentes clásicos (sobre todo con el uso del fenobarbital, que es un potente inductor enzimático), pudiendo considerarse que con algunos fármacos recientes (vigabatrina, gabapentina) es casi nula la frecuencia de este tipo de reacciones.

USO CLÍNICO

Aunque hay cierta correlación entre mecanismo de acción y uso clínico, la misma dista de ser perfecta, por lo que no será detallada; sin embargo, a continuación se muestran los agentes de elección en distintos contextos clínicos:

Entidad	Fármaco(s) de Elección
Predominio de Crisis Parciales	Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Primidona, Valproato
Predominio de Crisis Generalizadas	
- Tónico - Clónicas	Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína, Primidona, Valproato
- Mioclónicas	Valproato, Clonazepam
- De Ausencia	Etosuximida, Valproato, Clonazepam
- Espasmos Infantiles	Clonazepam
Tratamiento de Emergencia	Diazepam, Lorazepam; Fenobarbital, Fenitoína

El fenobarbital y la fenitoína son los agentes más usados en Venezuela, ante por su bajo costo que por ser necesariamente de preferencia.

Debe destacarse que en el tratamiento de emergencia se persigue la eliminación o atenuación rápida de las crisis, por tanto, la vía de elección para administrarlo es la intravenosa. Debe instaurarse además tratamiento de apoyo (oxígeno, monitorización cardiovascular, equilibrio hidro - electrolítico, etc.) y prepararse el camino para comenzar lo antes posible el mantenimiento con un agente oral. Aunque las benzodiazepinas siguen siendo de elección, desde hace relativamente poco se dispone de tres preparados adicionales para el tratamiento de emergencia de las convulsiones: fos - fenitoína, diazepam rectal y valproato parenteral.

Ciertos fármacos específicos son de utilidad en otras afecciones, especialmente desde el punto de vista de la psicofarmacología, el tratamiento de diversos desórdenes motores y la terapia del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

- Argumosa A, Herranz JL. 2000. **Aspectos económicos de la epilepsia**. Rev Neurol; 38 (supl. 1): S154 - 60.
- Briellman RS, Berkovic SF, Jackson GD. 2000. **Men may be more vulnerable to seizure - associated brain damage**. Neurology; 55 (10): 1479 - 85

- Czapiński P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. 2005. **Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs.** Curr Top Med Chem; 5: 3 - 14.
- Dwivedi D. 2001. **Antiepileptic Drugs.** Am J Pharm Educ; 65: 197 - 202.
- García - García A. 2004. **Sorprendente Medicación Antiepiléptica.** AFT; 2(3): 161 - 2.
- Halatchev VN. 2000. **Epidemiology of epilepsy - recent achievements and future.** Folia Med; 42 (2): 17 - 22
- Herranz JL. 2004. **Farmacología en epilepsia. ¿Hacia dónde vamos?** Rev Neurol; 30 (2): 167 - 72.
- Kramer U. 1999. **Epilepsy in the first year of life: A review.** J Child Neurol; 14 (8): 485 - 9
- Lugo de Vallín N, Pascuzzo - Lima C, Maradei de Irastorza I, Vallín Lugo C, Gil O. 2001. **Modificación del umbral convulsivo por etanol en un modelo farmacológico de epilepsia.** Medicina Interna; 17(4): 34 - 40.
- Moreno RA, Hupfeld - Moreno D, Britto de Macedo Soares M, Ratzke R. 2004. **Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of Bipolar Disorder.** Rev Bras Psiquiatr; 26(Supl III): 37 - 43.
- Porter RJ, Meldrum BS. 2001. **Antiseizure Drugs.** en: Katzung B, Basic & Clinic Pharmacology, p. 395 - 418. 8th edition. Appleton & Lange. USA.
- Saukkonen A, Kalviainen R, Partanen K, Vainio P, Reikkinen P, Pitkanen A. 1994. **Do seizures cause neuronal damage? A MRI study in newly diagnosed and chronic epilepsy.** Neuroreport; 6 (1): 219 - 23
- Shorvon SD. 1996. **The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy.** Epilepsia; 37 (Suppl. 2): S1 - 3
- Sirven JI, Waterhouse E. 2003. **Management of Status Epilepticus.** Am Fam Physician; 68(3): 469 - 76.
- So EL. 1995. **Classifications and epidemiologic considerations of epileptic seizures and epilepsy.** Neuroimaging Clin N AM; 5 (4): 513 - 26
- Stanley KJ. 2002. **Diuretics as Antiepileptic Drugs: Should We Go with the Flow?** Epilepsy Curr; 2(2): 35 - 8.
- Valsecia ME, Malgor LA. 1999. **Drogas Anticonvulsivantes o Antiepilépticas.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 37 - 58. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.

No hay que confundir nunca el conocimiento con la sabiduría. El primero nos sirve para ganarnos la vida; la sabiduría ayuda a vivir

Sandra Carey

Te amo, no sólo por lo que eres, sino por lo que soy cuando estoy contigo

Roy Coft

Anestésicos Generales

Carmine Pascuzzo - Lima

El dolor es definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor como una experiencia sensitiva y emocional desagradable, relacionada con un daño físico real o potencial; se refleja orgánicamente como una combinación de cognición, emoción y sensación (teoría de la *neuromatriz*). Tiene un componente objetivo dado por la patología como tal, y un componente subjetivo dependiente de factores personales y ambientales, siendo un síntoma especialmente frecuente en pacientes quirúrgicos, en los que hay aumento de los dos componentes: Objetivo (daño tisular) como del subjetivo (estrés). Así, este síntoma es considerado uno de los mayores problemas a ser enfrentado por el médico en general y por el anestesiólogo en particular. Desde el punto de vista quirúrgico, se produce la liberación de múltiples mediadores algésicos, como por ejemplo la bradicinina, el araquidonato, la serotonina, la sustancia P y diversas prostaglandinas, todas sustancias que son capaces de estimular los receptores periféricos del dolor.

VÍAS DEL DOLOR

El dolor se origina a nivel de los tejidos en estructuras periféricas relativamente especializadas denominadas nociceptores (los receptores periféricos del dolor ya mencionados antes). Cuando estas estructuras son estimuladas, las mismas transmiten su respuesta a la médula espinal (ganglio dorsal) a través de dos tipos de fibra nerviosa: Fibras A delta (pequeñas, mielinizadas) y fibras C (grandes, no mielinizadas); las primeras generan un dolor localizado, agudo, mientras que las segundas inducen un dolor difuso, embotado. Después de la sinapsis en el asta dorsal de la médula espinal (láminas I, II y V), las señales viajan a través del tracto espinotalámico hacia el tálamo y hacia la corteza cerebral. El estímulo doloroso finalmente es manifestado, de una manera somatotópica, tanto en la corteza sensorial como en el sistema límbico.

TERAPIA FARMACOLÓGICA DEL DOLOR

En general, existen 4 grupos de fármacos para aliviar o suprimir el dolor, que son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los narcóticos, los anestésicos locales y los anestésicos generales. De estas

sustancias, sólo las dos primeras tienen como función principal el alivio del dolor. Los anestésicos deprimen la conducción nerviosa; dependiendo de la extensión y la localización de la depresión se conocerán como locales o generales.

ANESTESIA GENERAL

La anestesia general puede definirse de varias maneras, entre otras:

- Es un estado reversible de depresión del Sistema Nervioso Central, donde hay pérdida de la conciencia (hipnosis), de la sensibilidad (analgesia), de la actividad refleja (protección neurovegetativa) y de la motilidad (relajación muscular), situación que obtenemos con el uso de los anestésicos generales, cuando actúan sobre los diferentes órganos y sistemas del organismo, especialmente sobre el sistema nervioso central. **(OJO)**
- Forma de anestesia en la que el paciente está inconsciente y no reacciona a estímulos dolorosos
- Inducción farmacológica de la ausencia de percepción de todas las sensaciones

Entonces, la anestesia general implica un estado de inconsciencia reversible en el cual el paciente ni percibe (ni recordará después) efectos nocivos de la cirugía. La anestesia general puede obtenerse con la administración de varios fármacos con efectos diferentes o con un único fármaco con acciones a distintos niveles que (producción de efectos múltiples). Es de interés destacar que las definiciones de la anestesia general no implican aspectos acerca de la neurobiología de la misma, fundamentalmente debido a que aún no se comprende de manera completa este proceso, ni tampoco a los componentes específicos que podrían ser considerados como parte del mismo (amnesia, hipnosis, analgesia, etc.).

En la primera de las de las definiciones mostradas se implican las *funciones* que debe cumplir un anestésico general, todas basadas en la depresión del Sistema Nervioso. Esta depresión se produce de manera secuencial, determinando fases o etapas de la anestesia, más o menos observables según el agente usado (con los de uso actual esta secuencia es casi imposible de percibir, por lo rápidamente que se produce):

1. Estadio I o Etapa de Analgesia: Acción espino - talámica; se pierde la sensación del dolor
2. Estadio II o Etapa de Excitación: Hay delirio y posible conducta agresiva; aumento de la presión arterial
3. Estadio III o Etapa de Anestesia Quirúrgica: Respiración regular, relajación muscular, cese de los movimientos oculares.
4. Estadio IV o Etapa de Depresión Medular: Depresión de los centros vasomotores y respiratorios.

No se considera que se ha logrado la anestesia general si no se presentan todos estos aspectos: Inconsciencia, amnesia, pérdida de la sensibilidad (analgesia) y relajación muscular.

La generación de la anestesia se conoce como Inducción, mientras que la reversión de ese estado se conoce como Recuperación; la permanencia del estado anestésico se logra a través del Mantenimiento.

Según la forma como se logre la anestesia, un anestésico **ideal** debe permitir:

- Inducción y Recuperación rápidas y placenteras: esta propiedad, así como la siguiente, implica que los anestésicos generales deben ser sustancias cuya administración permita la entrada y retiro rápido del fármaco de la sangre, lo que se logra con el uso de las vías inhalatoria e intravenosa.
- Cambios rápidos en la profundidad
- Relajación muscular adecuada
- Amplio margen de seguridad
- “Ausencia” de efectos indeseables

ANESTÉSICOS INHALATORIOS

Son sustancias que, administradas por vía inhalatoria, pueden inducir anestesia general; dada la restricción impuesta por las propiedades de esa vía, estas drogas deben ser necesariamente gases o líquidos volátiles.

Los líquidos volátiles pueden definirse como sustancias que pueden pasar fácilmente a la fase gaseosa, por lo que, para efectos prácticos pueden considerarse como gases; una definición más precisa sería la de que un agente volátil es cualquier sustancia que a temperatura ambiente y a presión de una atmósfera permanece líquida, pero que puede pasar con relativa facilidad a la fase gaseosa por la inducción de cambios pequeños en su entorno (estos cambios son generados por las “*máquinas de anestesia*”).

A continuación se muestra una breve clasificación de estos fármacos:

Líquidos Volátiles

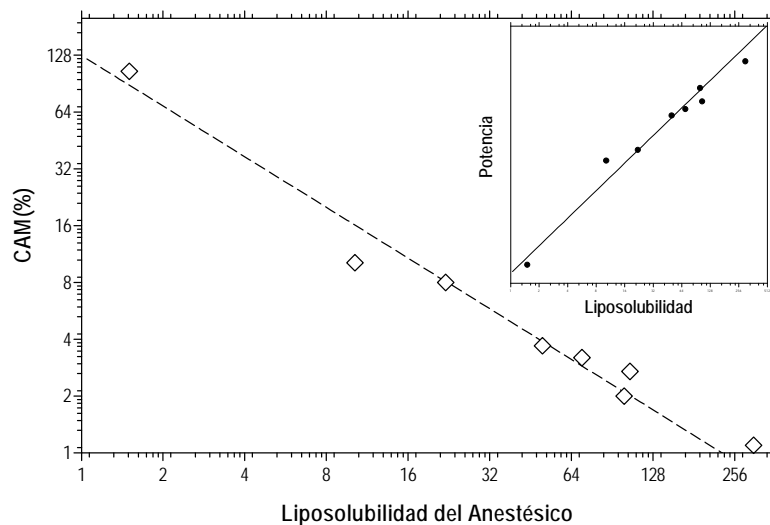
- Éteres
 - o Simples: Éter dietílico
 - o Fluorados: Isoflurano, Enflurano, Metoxiflurano
- Hidrocarburos halogenados
 - o Simples: Cloroformo

- Fluorados: Halotano, Enflurano, Sevoflurano

Gases Anestésicos

- Óxido Nítrico
- Xenón

Pese a conocerse sus efectos por más de un siglo, aún no se sabe a ciencia cierta la forma cómo actúan estos fármacos, pero sin duda los mismos afectan la conducción iónica nerviosa (y por tanto la transmisión), aumentando el umbral de descarga. De una manera bastante precoz en el estudio de los anestésicos generales se descubrió una correlación positiva entre la liposolubilidad y la potencia anestésica, como se muestra en la siguiente figura (el CAM se relaciona *inversamente* con la potencia anestésica, *ver luego*):



Esta correlación se conoce con el nombre de *Relación de Meyer - Overton*, y fundamentó las teorías iniciales según las cuales la acción anestésica era mediada por “Fluidificación” de lípidos de la membrana celular neuronal, puesto que una interacción semejante sería tanto más posible cuanto menos hidrosoluble fuera el anestésico. Por diversas razones, sin embargo, este mecanismo es considerado hoy en día como secundario en todo caso. Las teorías más actuales incluyen como factor determinante la modificación de la función de diversas proteínas (tanto solubles como de membrana → Receptores), por interacción con los dominios hidrofóbicos de las mismas.

Los factores, descritos por las dos leyes de Bert, que inciden en el efecto anestésico (“intensidad”) de un gas son la presión parcial y la concentración de dicho gas en la sangre; estos aspectos determinan además la finalización del efecto anestésico, toda vez que el anestésico se elimina también por vía Inhalatoria.

Algunos anestésicos inhalatorios, como el halotano, pueden presentar metabolismo importante, pero el mismo no contribuye significativamente al fin del efecto (aunque sí se relaciona con la posible toxicidad).

El primer factor el de mayor relevancia, pues la presión que ejerce un gas determina un impulso a la transferencia mayor que el generado por gradiente de concentración. La dosis de un anestésico generalmente se expresa como el porcentaje que representa en la mezcla gaseosa que se administra al paciente.

Dada su vía de administración y sus propias características físicas y químicas, existen determinantes particulares de la acción de los anestésicos por inhalación:

☺ Solubilidad del anestésico:

– Coeficiente de Partición Sangre : Gas:

- Determina la solubilidad relativa del anestésico en sangre respecto a la que presenta en mezcla gaseosa, en otras palabras mide la tendencia del anestésico a pasar a la fase líquida en sangre. El anestésico en fase líquida (*disuelto*) no ejerce una presión importante, por lo que el mismo no tiende a pasar significativamente al SNC desde la sangre. Por ejemplo, el Halotano tiene un coeficiente de partición Sangre: Gas de 2,3 y el Óxido Nitroso tiene un valor de 0,47 (tabla 1); esto implica que el Óxido Nitroso se disuelve *menos* que el Halotano en sangre y, por lo tanto tiende a permanecer en fase gaseosa, lo que le permite ejercer mayor presión parcial y, por tanto, inducir una anestesia más rápida.

– Coeficiente de Partición Encéfalo: Sangre

- Significado similar al anteriormente explicado

☺ Concentración del anestésico en el aire inspirado

- CAM → Concentración Alveolar Mínima (CAM): “Dosis” que evita la respuesta a un determinado estímulo doloroso (incisión quirúrgica) en el 50% de los individuos. Por paralelismo con la curva dosis - efecto (“curva gradual”) Representa la “potencia” anestésica, comprendiéndose esta como que a menor CAM, mayor será la potencia. Este parámetro se utiliza en razón de que la “dosis real” es de más difícil determinación que la la fracción ocupada por un agente dado en una mezcla de gases.

☺ Gradiente de Concentración AV

☺ Flujo sanguíneo Pulmonar

☺ Ventilación Pulmonar

Todos los anestésicos inhalatorios presentan efectos más o menos similares. Las complicaciones de su uso dependen básicamente de los efectos citados (cuadro 1).

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Al usar la vía endovenosa, se evita el proceso de absorción, por lo que la inducción anestésica es más rápida; sin embargo, correlativamente, la eliminación tarda más, pues no depende de un factor controlable como la ventilación, sino de los propios procesos de eliminación del organismo. En general, el mecanismo de acción de estos agentes se conoce con más detalle que el de los agentes de tipo inhalatorio (cuadro 2). Algunos aspectos respecto a los anestésicos endovenosos son:

- Ausencia de fase pulmonar: En algunos casos esto no es del todo cierto, pues los anestésicos intravenosos suelen combinarse con agentes Inhalatorios como el Óxido Nitroso para lograr “*Anestesia Total Intravenosa*”.
- Farmacocinética más “habitual”:
 - Dependencia de la UPP: la fracción unida a Proteínas no ejerce efecto
 - Influencia de la ionización: la fracción ionizada **no** difunde la barrera hematoencefálica
 - Fin de la acción:
 - Eliminación
 - Metabolismo, del cual, empero, pueden originarse metabolitos activos
 - Excreción
 - Redistribución: El tiopental es un anestésico intravenoso particular, pues la finalización de su efecto no depende de su vida media de eliminación, sino del proceso de redistribución; este fármaco se distribuye inicialmente hacia el Sistema Nervioso Central, por lo que su inicio de acción es muy rápido; sin embargo, a esto sigue una movilización gradual del tiopental hacia otros tejidos, por lo que su concentración en el Sistema Nervioso Central baja rápidamente (de allí que su duración de acción sea relativamente corta).

COMBINACIONES DE FÁRMACOS

Pueden hacerse las siguientes combinaciones para optimizar la anestesia general:

- Dos (o más) anestésicos: generalmente uno que produzca rápida inducción (óxido nitroso, agentes IV) y uno que aporte adecuado mantenimiento (halogenado)

- Anestésico + Otra(s) droga(s): Que generen un efecto de difícil consecución con el anestésico aislado: Uso de relajantes musculares
 - Neuroleptoanestesia: Caso particular que combina un neuroleptico (como droperidol) y un opioide (como fentanilo), para causar disminución general de la reactividad y analgesia (→ *neuroleptoanalgesia*); al adicionar un anestésico inhalatorio (óxido nitroso) o elevar lo suficiente la dosis del opioide, se consigue anestesia general, que en este caso se denomina *neuroleptoanestesia*.

MEDICACIÓN PREANESTÉSICA

La medicación preanestésica ayuda farmacológicamente al paciente a someterse a la cirugía; sus objetivos son: sedación psíquica para mitigar la aprensión, amnesia, analgesia, disminuir los requerimientos anestésicos, disminuir los reflejos indeseables, disminuir secreciones de la vía respiratoria e inhibir náuseas y vómitos. Esta medicación varía de acuerdo a causas inherentes al paciente o a la intervención. Entre los agentes que forman parte de la medicación preanestésica se encuentran los sedantes - ansiolíticos, analgésicos, tranquilizantes, antimuscarínicos, antihistamínicos, antieméticos y corticoesteroides, cuyo uso se describe en capítulo aparte.

CUADRO 1: CARACTERÍSTICAS DE ANESTÉSICOS INHALATORIOS TÍPICOS

	Óxido Nitroso	Xenón	Halotano	Enflurano
CAM	105	70	0,75	1,68
Coefficientes de Partición				
- Sangre: Gas	0,47	0,47	2,5	1,8
- Encéfalo: Sangre	1,10		1,9	1,4
- Grasa: Sangre	2,30		51	36
Inducción/Recuperación	Rápidas	Muy Rápidas	Rápidas	Rápidas
Profundidad Anestésica	Baja	Baja - Moderada	Completa	Completa
Analgesia	Buena	Buena	Escasa	Muy buena
Secreciones	↔		↑	↔
Ventilación	↓		↓	↓
Hipotensión	Ligera (↑ simpático)		Frecuente y grave	Moderada
Depresión miocárdica	↔		+	+

Arritmias		+		+	+
Toxicidad		Leve - Moderada	Casi Nula	Hepática *	Hepática

* 1/10.000 pacientes adultos

CUADRO 2: CARACTERÍSTICAS DE ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS TÍPICOS

Anestésico→	Tiopental	Propofol	Etomidato	Ketamina
Mecanismo	GABA - mimético	Posible acción a través de GMP - cíclico, del sistema opioide, de receptores GABA, glicinérgicos y muscarínicos	GABA - mimético	Interferencia con transmisión glutamérgica (NMDA)
FC	Inicio en 40 s, duración 30 min (redistribución)	Inicio en 60 s, depurado rápidamente, por lo que se requiere infusión continua (hay sistemas especiales)	Inicio 60 s. duración 3 - 5 min.	Inicio 60 s. duración 3 - 5 min.
SNC	Depresión: sedación, hipnosis, ↓ FS y metabolismo, ↓ presión	Similares, pero más potentes que los de tiopental	Similar a tiopental	Disociativa, anestesia, analgesia, Presión
CV	↓ PA (10 - 20%)	Bradycardia, hipotensión arterial, ↓ perfusión miocardio	Similar a tiopental (menos depresión)	↓↑ PA y FC
Resp	Apnea, bronco - constricción	Apnea	Similar a tiopental (menos depresión)	Apnea, broncodilatación
Tox	HTA, taquicardia, depresión respiratoria, broncospasmo, anafilaxia	Dolor a la inyección, estimulación SNC, depresión CV severa en ancianos	Mioclonus, vómitos, insuficiencia adrenal (uso crónico)	Alucinaciones, pesadillas, hipersecreción

* *Anestesia Disociativa: El paciente se muestra subjetivamente desconectado del ambiente*

BIBLIOGRAFÍA

- Aguero R, Pascuzzo - Lima C, Granado AE, Bonfante - Cabarcas RA. 2008. **Depresión de la Función Miocárdica Inducida por Propofol: Posible Participación del Receptor Colinérgico Muscarínico Auricular.** Revista Española de Anestesiología y Reanimación; 55(2): 268 - 72.
- Anwar MM, Abdel - Rahman MS. 1998. **Effect of propofol on perception of pain in mice: Mechanisms of action.** Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 120(2): 249 - 53.
- Basbaum A, Jessell T. 2000. **The Perception of Pain.** In Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM Eds.: Principles of Neural Science. 472 - 91.

- Carrasco Jiménez MS. 2002. **Aspectos Farmacológicos de la Anestesia Intravenosa.** Rev Ven Anesthesiol; 7(2): 90 - 7.
- Carrasco Jiménez MS. 2002. **Propofol en Anestesia Intravenosa.** Rev Ven Anesthesiol; 7(2): 100 - 4.
- Dickman A. 2007. **Pain in Palliative Care: A Review.** Pharm J; 278: 679 - 82.
- Eckenhoff RG, Johansson JS. 1997. **Molecular Interactions Between Inhaled Anesthetics and Proteins.** Pharmacol Rev; 49(4): 343 - 67.
- Eckenhoff RG. 2001. **Promiscuous Ligands and Attractive Cavities: How do the inhaled anesthetics work?** Molecular Interventions; 1: 258 - 68.
- Evers AS, Crowder CM. 2001. **General Anesthetics.** En: Hardman JG & Limbird LE (ed): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw - Hill. 10° edición. New York. p: 337 - 365.
- Gilsanz Rodríguez F. 2002. **Anestesia Inhalatoria. Farmacología de los Anestésicos Inhalatorios. Parte I.** Rev Ven Anesthesiol; 7(2): 264 - 99.
- Humphrey JA, Sedensky MM, Morgan PG. 2002. **Understanding anesthesia: Making genetic sense of the absence of senses.** Hum Mol Gen; 11(10): 1241 - 9.
- Marx T, Schmidt M, Schirmer U, Reinelt H. 2000. **Xenon Anaesthesia.** J R Soc Med; 93: 513 - 7.
- Rahman MH, Beattie J. 2005. **Managing Post - operative Pain.** Pharm J; 275: 145 - 8.
- Sneyd JR. 2004. **Recent advances in intravenous anaesthesia.** Br J Anaesth; 93(5): 725 - 36.
- The International Association for the Study of Pain. 1979. **Pain terms: A list with definitions and notes on usage.** Pain 6: 249 - 52.
- Trevor AJ, Miller RD. 2001. **General Anesthetics.** En: Katzung B (ed): Basic & Clinical Pharmacology. Lange Medical Books/McGraw - Hill. 8° edición. New York. 2001. p: 419 - 435
- Urban BW, Bleckwenn A. 2002. **Concepts and correlations relevant to general anaesthesia.** Br J Anaesth; 89(1): 3 - 16.

Ninguna amapola, ninguna mandrágora, ninguno de los jarabes somníferos del mundo, te proporcionarán ese dulce sueño que te poseyó ayer

William Shakespeare (Otelo)

Un cerebro al que nunca se le da la oportunidad de pensar es probable que pierda la habilidad para hacerlo

Isaac Asimov (La Laguna Mental)

Medicación Preanestésica

Nelly del Valle Lugo de Vallín

Carmine Pascuzzo - Lima

De manera simple, la medicación preanestésica (MPa) podría definirse como toda administración farmacológica previa al acto anestésico. Sin embargo, esta definición se debe limitar a las indicaciones decididas *en relación* con el acto anestésico por realizar, por lo que la continuación de un tratamiento crónico del paciente no se consideraría como parte estricta de la MPa.

Debe destacarse el uso correcto del término premedicación, que muy a menudo se usa como sinónimo de MPa; sin embargo, ambos términos no son del todo equivalentes, pues hay casos de premedicación no relacionados al acto anestésico, como el uso de AiNEs antes de colposcopias, antialérgicos antes de pruebas de esfuerzo en asmáticos o analgésicos antes de punciones yugulares. Algunos restringen el término MPa a la administración de ansiolíticos y sedantes.

OBJETIVOS DE LA MPA

De manera general, la MPa se indica sobre la base de circunstancias relacionadas con:

- La condición del paciente: Si, por ejemplo, el paciente presenta un cuadro doloroso que amerita intervención quirúrgica, debe tratarse con analgésicos, además de fármacos para disminuir la ansiedad y aprensión relacionadas con la patología o la cirugía planeada.
- El proceso a implementar: El procedimiento por aplicar puede causar dolor y/o ansiedad.

Así pues, la disminución de la ansiedad y el alivio del dolor son objetivos básicos de la MPa; secundariamente, la misma debe promover la estabilidad hemodinámica, favorecer el control de las vías aéreas y el tracto gastrointestinal, y prevenir las infecciones.

Aparte de los beneficios directos de la MPa, se pueden obtener otras ventajas, como la reducción de la necesidad de anestésicos inhalatorios, una mejor inducción anestésica y hasta un postoperatorio más satisfactorio, con mejoría precoz. No todos los pacientes necesariamente requieren de MPa: La

indicación de la misma debe realizarse diferencialmente respecto a cada condición y a cada paciente, en otras palabras, la MPa no debe convertirse en una serie de medidas “de rutina”.

ANSIÓLISIS Y SEDACIÓN

Los pacientes que van a ser sometidos a cualquier procedimiento que requiere de anestesia suelen estar atemorizados, ansiosos: lo que representa un procedimiento menor, quizás rutinario para el anesthesiólogo y el cirujano, puede ser la “gran ordalía” para el paciente. Con frecuencia, la mejor medida para aliviar la ansiedad consiste en una visita del anesthesiólogo previa al procedimiento, en la que se tranquiliza al paciente, se explican los sucesos esperados y se responden sus interrogantes. Sin embargo, la realización de la misma no es óbice para la administración de un fármaco adecuado, que pueda ayudar al paciente a pasar una noche de sueño tranquilo antes de la cirugía.

Ante todo, el control de la ansiedad del paciente es una meta humanitaria, que debe intentarse siempre; no obstante, el control de la ansiedad genera otros beneficios, como un menor dolor postoperatorio, menor tiempo de hospitalización y recuperación precoz. La MPa debe calmar la ansiedad sin excesiva somnolencia, inhibir la respuesta normal al estrés quirúrgico y favorecer la amnesia postoperatoria sin perder la colaboración del paciente antes de la pérdida de conciencia.

El diazepam es el prototipo de este grupo, siendo aún la droga más usada para ansiolisis preoperatoria; no obstante, existen nuevas benzodiazepinas con mejor perfil de seguridad del paciente, a pesar de presentar efecto sedante similar o aún mayor al de los agentes clásicos. El midazolam es una droga que ha recibido atención reciente, en especial en cuanto a su uso intravenoso; para lograr un efecto mayor, puede recurrirse al lorazepam, excepto quizás en ancianos, en los cuales el bromazepam, por su menor efecto sedante, sería una mejor elección.

Las benzodiazepinas siguen siendo de elección para causar sedación y ansiolisis en la MPa, pero hay alternativas útiles en algunos casos. Entre las mismas están la buspirona (predominio de efecto ansiolítico), los antagonistas beta - adrenérgicos (inhibición de la respuesta autónoma concomitante con el estrés y la ansiedad), los agonistas alfa2 - adrenérgicos (predominio de efecto sedante), la ketamina (anestésico disociativo, potente analgésico) y el zolpidem (hipnótico imidazopiridínico).

Mención especial merece el manejo del paciente pediátrico. La MPa con sedantes y ansiolíticos tiende a evitarse en niños, por la errada concepción de que ellos poseen alto umbral para la ansiedad, cuando lo que ocurre en verdad es que tienen limitada capacidad de expresarla. La tendencia actual es la de un uso juicioso de estos agentes en niños, buscando el aliviar la ansiedad, prevenir la agitación y facilitar

la inducción anestésica; hay otros efectos beneficiosos de la ansiólisis preoperatoria en niños, incluyendo una mejor adaptación en el postoperatorio tardío.

En general, se usan los mismos sedantes y ansiolíticos en adultos y en niños, pero estos presentan retos particulares, que deben enfrentarse también de manera particular. En los niños, como en otros pacientes, la vía oral se debe preferir cuando sea posible; sin embargo, el mal sabor de los preparados desfavorece la administración en niños; respecto a este problema, hay dos enfoques fundamentales:

- “Presentaciones especiales”, incluyendo el uso de jarabes azucarados, jugos de frutas y otras.
- Vías alternativas de administración, tales como la rectal y la nasal. La premedicación nasal lamentablemente es pobremente tolerada por el paciente, por lo que se debe usar solamente cuando no haya otra alternativa. Aunque se evita el trauma de las vías parenterales, en niños mayores debe evitarse la vía rectal, para soslayar molestias relacionadas con el pudor.

La importancia del control de la ansiedad en la MPa ha llevado a probar otras modalidades, como la controlada por el paciente, aunque los resultados no han sido muy satisfactorios.

ANALGESIA

Deben reconocerse varias fuentes de dolor en el paciente: el dolor preoperatorio (relacionado al proceso patológico), el dolor propio del acto quirúrgico y el dolor postoperatorio, que se deriva de los dos anteriores. Por otra parte, puede requerirse la indicación de analgésicos si se realizan procesos dolorosos previos a la anestesia, como la inserción de dispositivos invasivos de monitorización. Los analgésicos preoperatorios disminuyen los requerimientos de fármacos en la inducción de la anestesia, favoreciendo, además un mayor confort en el postoperatorio temprano.

Los agentes más usados para la analgesia son aún los opioides, tanto por su eficacia como por sus efectos sedativos y euforizantes que pueden ser deseables; además, su uso en la MPa favorece el control del dolor postoperatorio. Estas drogas se pueden asociar a disminución de la motilidad gástrica, espasmo biliar y depresión respiratoria, sobre todo con uso conjunto de benzodiazepinas.

Los analgésicos no opioides pueden usarse solos o combinados con narcóticos. Entre los de elección se encuentran el ketorolac y el diclofenac.

El uso de analgésicos en niños ha sido tradicionalmente deficiente, comprobándose que los mismos suelen recibir una analgesia menos eficaz que los adultos; esto se debe a la muy extendida y errónea creencia de que la sensibilidad al dolor es menor en la infancia, aspecto que se magnifica en aquellos

casos en que el niño es incapaz de expresarse verbalmente. Aunque se busca revertir tal tendencia, la misma dista mucho de haber sido erradicada de nuestro medio.

Hay tendencia actual al uso de analgésicos para *prevenir* el dolor: la analgesia preventiva. Se usa el analgésico para prever la presentación del dolor, lo que en el paciente quirúrgico es especialmente válido, ya que se da por descontada la aparición de dolor, por lo menos en cuanto a la herida quirúrgica se refiere. Aunque se puede argüir que la analgesia iniciada en el preoperatorio y continuada en el postoperatorio no es ya solo preventiva, la misma aún sería parte de la MPA.

Aparte del punto de vista humanitario, hay razones fisiológicas que apoyan el concepto de la analgesia preventiva, pues se reconoce que un estímulo doloroso genera mayor sensibilidad a sucesivos estímulos y alta posibilidad de disturbios sensoriales, como hiperalgesia y alodinia, evidenciándose que evitar el dolor es más útil que tratarlo ya instaurado. Existen otros enfoques modernos para el tratamiento y/o prevención del dolor, como la analgesia controlada por el paciente.

ESTABILIDAD HEMODINÁMICA

Es vital que los parámetros hemodinámicos no presenten variaciones extremas en el acto operatorio. Por eso, aunque debería garantizarse con una buena técnica anestésica, la estabilidad hemodinámica también es una meta de la MPA. Hay casos en los que se prevé mayor riesgo de alteración hemodinámica, por lo que pueden administrarse agentes como los beta - bloqueantes (control de presión arterial) y/o anticolinérgicos (control de frecuencia cardíaca). En pacientes con hipertensión mal controlada, se puede usar labetalol en bajas dosis, con titulación según sea necesario.

Otros grupos farmacológicos pueden ser útiles en el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, como el captopril o los agonistas alfa dos selectivos como la clonidina y la dexmedetomidina. Estos agentes, aparte de evitar los extremos intraoperatorios de presión arterial, producen sedación y evitan la rigidez muscular derivada del uso de opioides.

CONTROL DE VÍAS AÉREAS

El control de las vías aéreas es una función de la MPA muy relacionada con la anterior. Lo principal es evitar la hipersecreción y la broncoconstricción, amén de todo aquello que pueda interferir con la función respiratoria, incluyendo la prevención de náuseas y vómitos por peligro de broncoaspiración.

Para el control de la vía aérea, pueden usarse anticolinérgicos tipo atropina o escopolamina, sobre todo en aquellos casos en los que se prevean posibles problemas relacionados con la vía aérea, incluyendo la posibilidad de uso prolongado de máscara, pacientes fumadores, instrumentación de la vía aérea, etc. El

glicopirrolato es un fármaco que disfruta de gran popularidad puede suministrar un buen secado de las mucosas, causando menos taquicardia que la atropina; adicionalmente, este fármaco no entra al SNC, por lo que la toxicidad anticolinérgica central es evitada.

Independientemente del fármaco usado, se requiere el uso de dosis mayores para prevenir la broncoconstricción que para lograr un buen secado de mucosas. En pacientes asmáticos, se aconseja la continuación del uso de agonistas beta - 2 hasta la cirugía; igualmente se puede seguir el uso de esteroides, excepto en aquellos casos en los que su uso puede interferir con la cura de la herida quirúrgica, como las intervenciones que han de ser llevadas a cabo en pacientes diabéticos.

Toda vez que la inducción de la anestesia general elimina la capacidad del paciente para protegerse las vías respiratorias si sobreviene regurgitación gástrica, el control del tracto gastrointestinal se hace parte también del control de las vías aéreas, ya que el mismo impide los efectos nocivos de la regurgitación, bien sea por disminución del contenido o de la motilidad del estómago; por otra parte, el aumento de pH de dicho contenido puede reducir la lesión de las vías aéreas si a pesar de todo se llegase a producir la broncoaspiración.

CONTROL DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Como se explicó, se debe minimizar la posibilidad de aspiración del contenido gástrico, como medida adyuvante del control de las vías aéreas; para este fin, la medida más importante es el ayuno preoperatorio, que no debe extenderse más de lo necesario.

Los antagonistas H₂ y el omeprazol son buenas alternativas para la reducir el contenido gástrico; sin embargo, dependiendo del tiempo disponible antes de la cirugía, los antiácidos pueden ser más útiles, pues neutralizan el contenido gástrico preexistente, propiedad de la que carecen los agentes citados. La administración de un procinético o el sondeo nasogástrico pueden ser útiles, al permitir la evacuación de remanentes gástricos.

También pueden usarse antieméticos, en especial en aquellos casos en los que se prevea un riesgo de náuseas y vómitos superior al habitual. Algunas alternativas son:

- Metoclopramida: antiemético clásico, actúa como antagonista dopaminérgico y disminuye la presión del esfínter esofágico inferior, acelerando el vaciamiento gástrico.
- Neurolépticos, como el Droperidol.
- Antagonistas 5 - HT₃, como ondansetrón, granisetron, el tropisetron y el dolasetron.

- Propofol: posee un significativo efecto antiemético, lo que agrega una ventaja adicional a su uso en la inducción y/o mantenimiento de la anestesia.

En algunos casos, la disminución de la salivación puede ser deseable, lográndose con anticolinérgicos (acción antisialogoga).

USO DE ANTIBIÓTICOS

Aunque se puede establecer el uso de antibióticos en relación con el advenimiento del proceso quirúrgico, la indicación es más responsabilidad del cirujano o médico tratante previo que del anestesiólogo; en general, las mismas se supeditan primariamente (aunque no de manera exclusiva) a la profilaxis. Así, la antibioticoterapia, aunque se puede enmarcar en el proceso de premedicación, no se corresponde generalmente con la MPa propiamente dicha.

BIBLIOGRAFÍA

- Alpert CC, Baker JD, Cooke JE. 1989. **A rational approach to anaesthetic premedication.** *Drugs*; 37 (2): 219 - 28.
- Coté CJ. 1999. **Preoperative preparation and premedication.** *Br J Anaesth*; 83 (1): 16 - 28.
- Dionne R. 2000. **Preemptive vs preventive analgesia: which approach improves clinical outcomes?** *Compend Contin Educ Dent* 21 (1): 48, 51 - 4, 56.
- Ghourri AF, Taylor E, White PF. 1992. **Patient - controlled drug administration during local anesthesia: a comparison of midazolam, propofol, and alfentanil.** *J Clin Anesth* 4 (6): 476 - 9.
- Gottschalk A, Smith DS. 2000. **New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia.** *Am Fam Physician* 63 (10): 1979 - 1984.
- Govaerts MJ, Capouet V. 1987. Rectal benzodiazepines for premedication in children. Review and personal experience. *Acta Anaesthesiol Belg* 38 (3): 53 - 60.
- Griffith N, Howell S, Mason DG. 1998. **Intranasal midazolam for premedication of children undergoing day - case anaesthesia: Comparison of two delivery systems with assessment of intra - observer variability.** *Br J Anaesth* 81 (6): 865 - 9.
- Kentala E, Salonen M, Kanto J. 1990. **Anticholinergic premedication in Finland 1988.** *Acta Anaesthesiol Scand* 34 (1): 17 - 20.
- Keuren KV, Eland JA. 1997. **Perioperative pain management in children.** *Nurs Clin North Am* 32 (1): 31 - 44.
- Kiss IE, Kilian M. 1992. **Does opiate premedication influence postoperative analgesia? A prospective study.** *Pain* 48 (2): 157 - 8.
- Lugo de Vallín NV, Pascuzzo - Lima C, Aguero RE. 2006. **Bases Farmacológicas de la Medicación Preanestésica.** *Bol Méd Postgrado*; 22(1 - 2)
- Patel D, Meakin G. 1997. **Oral midazolam compared with diazepam - droperidol and trimeprazine as premedicants in children.** *Paediatr Anaesth* 7 (4): 287 - 93.
- Rahma MH, Anson J. 2004. **Peri - Operative Antibacterial Prophylaxis.** *Pharm J*; 272: 743 - 5.

- Ramesh VJ, Bhardwaj N, Batra YK. 1997. **Comparative study of oral clonidine and diazepam as premedicants in children.** Int J Clin Pharmacol Ther 35 (5): 218 - 21.
- Slack K. 1995. **Manejo del dolor en pediatría.** Rev Colomb Anesthesiol 23 (2): 165 - 74.
- Strachan I. 1998. **Antibioticoterapia profiláctica perioperatoria.** Acta Médica 8 (1): 105 - 9.
- Suzuki H. 1995. **Recent topics in the management of pain: development of the concept of preemptive analgesia.** Cell Transplant 4 Suppl 1: S3 - S6.
- Useche AF. 2002. **Evaluación médica integral pre - anestésica.** Bol Méd Postgrado; 22(1 - 2).
- Vijayan R, Delilkan A. 1994. **First year's experience with an acute pain service - University Hospital Kuala Lumpur.** Med J Malaysia 49 (4): 385 - 400.
- Wassef MR. 1998. **Concepts of preemptive analgesia for postoperative pain.** Mt Sinai J Med; 65 (4): 271 - 9.

No hay que confundir nunca el conocimiento con la sabiduría. El primero nos sirve para ganarnos la vida; la sabiduría ayuda a vivir

Sandra Carey

Te amo, no sólo por lo que eres, sino por lo que soy cuando estoy contigo

Roy Coft

Discutir con la tentación es ya camino para ser vencido por ella

Miguel de Unamuno

¡Acepta los riesgos! Toda la vida no es sino una oportunidad

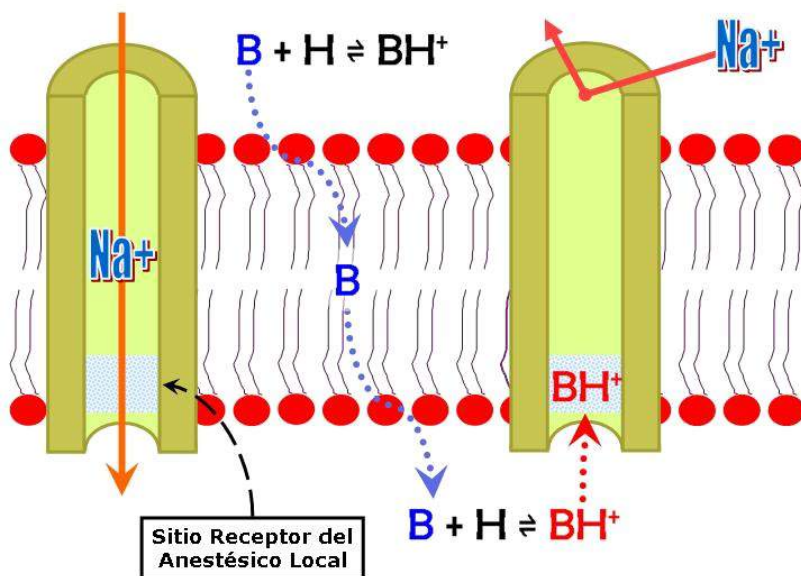
Dale Carnegie

Anestésicos Locales

Carmine Pascuzzo - Lima

La anestesia local puede definirse como la inhibición o bloqueo reversible de la sensibilidad dolorosa gracias a la *prevención* de la generación y/o conducción del impulso nervioso, limitándose usualmente a una porción definida del organismo.

El mecanismo de acción de los anestésicos locales es bloquear en forma selectiva, la generación y propagación del potencial de acción, el cual es una variación transitoria y cíclica del potencial de membrana. Los cambios de éste producen una apertura progresiva de los canales de sodio, localizados en la membrana celular que se encuentra en reposo, esto permite la entrada de los iones sodio del



exterior al interior de las células, despolarizando la membrana. Después de unos milisegundos los canales de sodio se vuelven inactivos y asumen una configuración que no permite mayor intercambio de sodio, a su vez el incremento en la permeabilidad permite la salida masiva de potasio, y cuando la concentración de sodio y potasio se igualan se produce la repolarización. Los anestésicos locales inhiben el transporte de sodio

del exterior al interior de la membrana, al ocupar un sitio específico en la misma (*receptor de canal*), disminuyendo el número de potenciales de acción, la velocidad de despolarización y conducción nerviosa, prolongando el periodo refractario, inhibiendo pues la despolarización de la membrana.

La zona específica a la cual se unen los anestésicos locales parece ser la región D4 - S6 de la subunidad alfa del canal de sodio ligado a voltaje, una región a la que solo puede accederse desde el lado

intracelular de la membrana (*ver esquema*).Aparentemente, los anestésicos locales estabilizan la forma *inactivada* de este canal.

El bloqueo depende del grosor y mielinización de la fibra nerviosa. Puede bloquearse selectivamente a las fibras tipo A - delta y C del dolor y temperatura (*muy* delgadas, mielina +/-) sin afectar las fibras A alfa motoras eferente (gruesas, mielina ++). Así, el bloqueo neural progresa en el siguiente orden:

- Bloqueo simpático con vasodilatación sistémica y aumento de la temperatura cutánea.
- Pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica.
- Pérdida de la propiocepción.
- Pérdida de la sensibilidad al tacto y la presión.
- Parálisis motora.

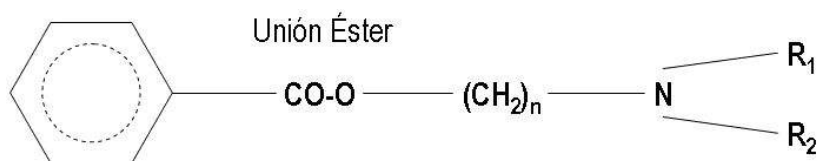
A concentraciones clínicas relevantes, algunos anestésicos locales como la lidocaína, son capaces de inhibir también a los canales de calcio de las neuronas ganglionares; esta acción puede contribuir significativamente al logro de la anestesia espinal.

Adicionalmente, también se ha comprobado la existencia de cierta capacidad de generar bloqueo de los canales de calcio dependientes de voltaje a nivel cardíaco, lo que podría ser parte del efecto antiarrítmico de algunos agentes y podría explicar la acción depresora cardíaca de los anestésicos locales.

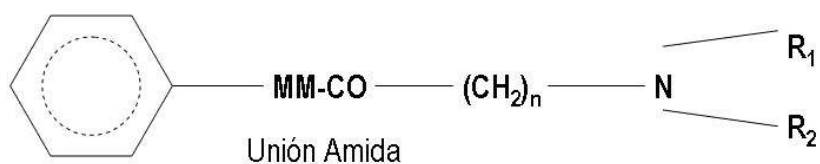
ESTRUCTURA Y CLASIFICACIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

La molécula típica de un anestésico local está formada por tres componentes fundamentales:

1. Un anillo insaturado aromático lipofílico, que es generalmente de tipo bencénico,



2. Una cadena intermedia que une a la amina básica con el anillo aromático, existiendo además un enlace que puede ser de tipo éster



o de tipo amida entre la cadena intermedia y el anillo aromático, y

3. Un grupo amino terciario hidrofílico que actúa como una base aceptadora de protones, que confiere un carácter de base débil.

El grupo aromático le confiere liposubilidad al anestésico local, lo cual le permite atravesar la bicapa lipídica de las membranas celulares para llegar a su sitio de acción. Por su parte, el grupo amino otorga hidrosolubilidad y capacidad de unirse a las proteínas de la fibra nerviosa. Finalmente, la cadena intermedia le hace reactivo.

En base a las características de esos enlaces los anestésicos locales se clasifican en amino - esterés y amino - amidas, los primeros se metabolizan en el plasma por la colinesterasa, son poco estables y pueden producir fenómenos alérgicos, los segundos se biotransforman por los microsomas hepáticos, son estables y su potencial alérgico es mínimo.

Los siguientes son los tipos básicos de anestésicos locales:

Ésteres:

- Benzoicos: Cocaína, Piperocaína
- Paraaminobenzoicos: Tetracaína, Procaína, Butacaína, Cloroprocaína
- Metaminobenzoicos: Ciclometicaína

Amidas:

- Xilidinas: Lidocaína, Mepivacaína, Bupivacaína, Levobupivacaína, Ropivacaína
- Toluidinas: Prilocaína
- Quilidinas: Divucaína

Las propiedades fisicoquímicas que determinan la actividad farmacológica de los anestésicos locales son las siguientes:

1. Liposolubilidad: Mientras más liposoluble penetrará más fácilmente la membrana y menores moléculas del mismo serán requeridas para producir el bloqueo de la conducción nerviosa.
2. Unión a proteínas: La duración del bloqueo de conducción se debe a su unión a las proteínas de los receptores localizados en el interior de los canales de Na^+ , en la membrana nerviosa.
3. El pKa: La latencia de los anestésicos locales, está determinada por su pKa, que es el pH al cual las formas ionizadas y no ionizadas del fármaco se encuentran en una proporción igual de 50 %.

El efecto de un anestésico local se relaciona con múltiples factores, como por ejemplo la dosis, el uso de vasoconstrictores, el sitio de administración, los cambios de pH, y la adición concomitante de otros agentes.

FARMACOCINÉTICA

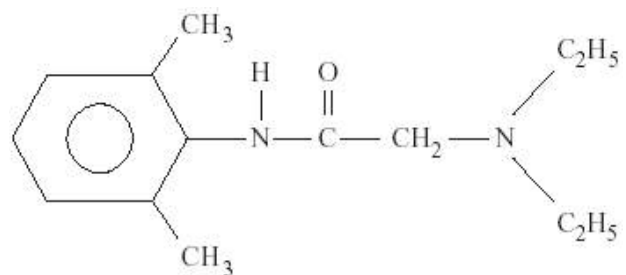
- Absorción. Aunque el uso de estos agentes busca un efecto local, los mismos terminan pasando a la circulación, de una manera que depende del lugar de administración: Interpleural > intercostal > caudal > paracervical > epidural > braquial > subcutánea > subaracnoidea. Como ya se indicó, la transferencia de los anestésicos locales depende mucho de su liposolubilidad.
- Distribución. Depende de la unión a proteínas (albúmina y $\alpha 1$ - glicoproteína ácida) y de la solubilidad de cada agente en particular.
- Eliminación. El metabolismo es la forma básica de eliminación de los anestésicos locales, llevándose a cabo a nivel microsomal hepático para los agentes que son de tipo amida y por medio de la acción de la pseudocolinesterasa plasmática para los que son de tipo éster. Los metabolitos resultantes son excretados por vía renal (por esta vía, solo una fracción muy pequeña llega a excretarse de forma inalterada).

AGENTES ESPECÍFICOS

A continuación, se ofrecen algunos detalles acerca de los anestésicos locales más importantes que se usan en Venezuela:

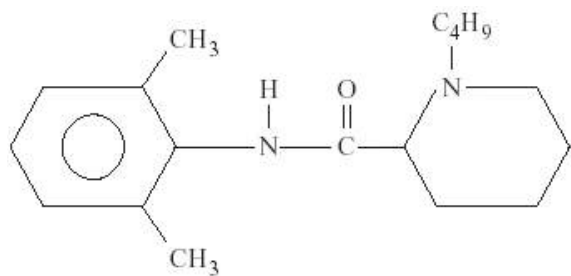
Lidocaína

La lidocaína es el anestésico local más utilizado clínicamente y pertenece al grupo de las amino - amidas. Tiene pKa de 7,7, y en preparados comerciales un pH de 5 a 6 sin adrenalina (con ésta el pH queda entre 2 a 2,5). Inicio de acción rápida, con duración intermedia. Tiene una toxicidad intermedia (menor que la de la bupivacaína), y sufre metabolismo hepático. La vida media de *redistribución* es de 8 a 9 minutos, y la de eliminación es de 45 a 60 minutos. Por lo común, la duración del efecto es de una a tres horas y se prolonga con la adrenalina. Puede usarse como antiarrítmico y suprime reflejos nocivos como el de la tos. A pesar de la seguridad relativa asociada al uso de la lidocaína, lo cierto es que los agentes más nuevos tienden a ser más seguros aún, teniendo además la ventaja de una acción más duradera; de esta manera, se ha llegado a cuestionar el hecho de que la lidocaína siga en uso para aplicaciones anestésicas (aunque aún es el anestésico local más económico).



Bupivacaína.

Es un anestésico local amida con pKa de 8,1 y pH de la preparación comercial de 4,5 - 5,5. El inicio de

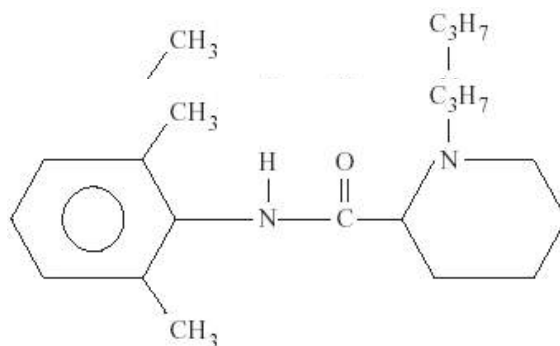


acción es lento y la duración de ésta prolongada, con duración del efecto de 2 a 4 horas ó mayor. Hay considerable variabilidad en la calidad del bloqueo motor logrado, con bloqueo completo solo a dosis altas. La adrenalina no afecta la duración del bloqueo, pero disminuye la captación plasmática. Existe considerable

controversia respecto al uso de bupivacaína porque la misma produce colapso cardiovascular por acumulación específica en el sistema de conducción del corazón, que activa las vías de reentrada y produce arritmia ventricular intratable, que incluye taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

Ropivacaína.

Es un anestésico local tipo amida, con pKa de 8,2 y un pH en preparaciones comerciales de 5,5 - 6. La ropivacaína es un análogo químico de mepivacaína y bupivacaína, diseñado para retener las propiedades favorables de la bupivacaína al tiempo que disminuye la cardiotoxicidad. El umbral neurotóxico es mayor. Presenta acción vasoconstrictora intrínseca, por lo cual



no es necesario añadirle adrenalina. Una de las cualidades farmacológicas más distintivas de la ropivacaína es su capacidad de generar bloqueo sensitivo sin afectar de manera significativa la función motora (*causa poco bloqueo motor*).

Levobupivacaína.

La bupivacaína se presenta como una forma racémica, que puede llegar a presentar considerable toxicidad cardíaca, como ya se ha indicado anteriormente. La levobupivacaína es el S - enantiomero de la bupivacaína, que presenta menor toxicidad y que está presente en diversas presentaciones en la actualidad. La potencia anestésica de la levobupivacaína es similar a la de la bupivacaína racémica. Causa menor incidencia de arritmias, trastornos de la conducción cardíaca y toxicidad sistémica. Su uso clínico e indicaciones son similares a los de la ropivacaína, mostrando como diferencia básica una mayor capacidad de generar bloqueo motor.

COADYUVANTES DE LA ANESTESIA LOCAL

Se han agregado diversos compuestos a los anestésicos locales en un intento por mejorar la calidad del bloqueo. Los más utilizados son:

- *Adición de Adrenalina*: La adrenalina añadida en una concentración de 1: 200.000 disminuye la captación sistémica y los niveles plasmáticos de anestésicos locales, además de prolongar la duración de la acción.
 - *Adición de un Opiáceo*: La adición de agentes como el a la solución de anestésico local disminuye el tiempo de inicio, aumenta el nivel y prolonga la duración del bloqueo. El fentanilo produciría este efecto por acción selectiva en la sustancia gelatinosa del asta posterior de la médula espinal para modular la transmisión del dolor, generando sinergismo con el anestésico local.
 - *Adición de un Agonista Alfa - 2*: Los agonistas alfa dos utilizados en dosis relativamente bajas son buenos coadyuvantes de la analgesia/anestesia espinal, ya que prolongan la duración de acción de los anestésicos locales (y de los opioides), aumentando su potencia. Muchas evidencias relacionadas con este aspecto son derivadas de experiencias relacionadas con manejo del dolor postoperatorio y diversos usos obstétricos. La clonidina se ha utilizado tanto por vía raquídea como epidural y es el prototipo de los agentes Alfa 2 adrenérgicos. En la actualidad se dispone de agentes que presentan mayor selectividad Alfa 2 que la clonidina, como la dexmedetomidina, la medetomidina, la radolmidina y la xilazina. La base del sinergismo de estos agentes con los anestésicos locales depende de tres niveles de acción:
 - o Encefálico: El sistema adrenérgico alfa dos tiene mecanismos efectores en el locus coeruleus, constituyéndose así en un potencial sitio supraespinal de acción.
 - o Médula Espinal: La acción de estos agentes depende de la activación de vías noradrenérgicas descendentes y/o de la reducción del flujo simpático en sitios presinápticos ganglionares; así, habría una acción espinal dual: Inhibición de aferencias presinápticas desde las fibras de tipo C y efecto postsináptico en la transmisión del ganglio dorsal. Hay evidencias de que la analgesia espinal estaría mediada principalmente por el subtipo α_2 del receptor alfa dos, lo que le confiere cierta ventaja a la dexmedetomidina, que parece particularmente afín por dichos receptores.
 - o Tejidos Periféricos: La inyección intradérmica de clonidina inhibe el dolor periférico, lo que sugiere que los agonistas alfa dos actuarían en las terminales simpáticas reduciendo la liberación de noradrenalina y aliviando el dolor.
-

TOXICIDAD DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Dada su forma de utilización, los anestésicos locales suelen ser fármacos muy seguros, pero pueden asociarse a toxicidad relevante. Entre las reacciones adversas más importantes se encuentran las que ocurren desde el punto de vista cardiovascular, usualmente dependientes de una absorción demasiado rápida de una dosis alta desde el sitio de anestesia local y/o de la inyección intravascular accidental.

Cuando hay toxicidad, las manifestaciones cardíacas suelen suceder a las neurológicas (*ver luego*), a menos que la administración haya sido intravascular, en cuyo caso el colapso cardíaco puede ser casi instantáneo. De otra manera, la toxicidad suele comenzar por trastornos del ritmo cardíaco, con bradicardia y aumento de la amplitud del complejo QRS, pudiéndose alcanzar grados diversos de bloqueo, focos ectópicos múltiples, arritmias de re - entrada, taquicardia y fibrilación auricular. Ya se ha indicado que aparte de su mecanismo básico de acción, en este tipo de toxicidad también puede participar la alteración de la función de canales de calcio. El manejo de este tipo de toxicidad es básicamente de soporte (oxígeno, mantenimiento hidro - electrolítica, vasopresores, inotrópicos, antiarrítmicos, etc.). El uso de coadyuvantes de la anestesia local puede reducir el riesgo de toxicidad cardíaca, pues se permite la disminución de la dosis del anestésico local.

Cuando los niveles plasmáticos de anestésicos locales suben con lentitud, es el Sistema Nervioso Central el que se afecta en primer lugar. Usualmente, los síntomas son excitatorios (*por inhibición de neuronas inhibitorias*) y el paciente puede desarrollar parestesias oro - linguales (*sabor metálico*), mareos, trastornos del habla, diplopía, tinnitus, confusión ansiedad, fasciculaciones musculares y francas convulsiones generalizadas. Si los niveles plasmáticos son muy altos, predomina un tono depresor generalizado, generando coma en el paciente.

Al igual que ocurre con la toxicidad cardíaca, la neurológica amerita un manejo de soporte similar, con el uso de anticonvulsivantes según se requiera.

Entre otras manifestaciones de toxicidad a los anestésicos locales se encuentra la alergia a los mismos, que puede manifestarse generalmente de manera leve, aunque se han reportado algunos casos de choque anafiláctico. Aparentemente, el mediador clave de este tipo de reacciones es el ácido para - amino benzoico, que es un metabolito de los anestésicos locales (por eso los de tipo amida se asocian muchísimo menos a hipersensibilidad).

Puede haber daño local de estructuras en las que el anestésico se inyecte o que estén en contacto con el mismo por largo tiempo y se han observado casos de necrosis muscular localizada secundaria a una reacción inflamatoria intensa; la fibrosis que reemplaza al tejido muscular generalmente es poco

relevante, excepto en casos específicos como los subsecuentes a cirugía ocular o peri - ocular, que pueden implicar diplopía por daño de los músculos extrínsecos del ojo.

La neurotoxicidad local de los anestésicos locales suele manifestarse como irritación radicular transitoria con su uso raquídeo, pero esta manifestación no suele ser de gran importancia clínica.

USOS CLÍNICOS

Aunque naturalmente estos fármacos se usan para lograr *Anestesia Local*, la misma puede presentar varias formas, como muestra el siguiente listado:

- Anestesia Tópica
- Anestesia Epidural
- Bloqueo Nervioso
- Anestesia Infiltrativa
- Anestesia Caudal
- Anestesia Regional Intravenosa
- Anestesia Raquídea
- Bloqueo de Campo
- Analgesia

Exceptuando el caso de procedimientos muy cortos, en los que la lidocaína podría considerarse aún como de elección, la tendencia actual se dirige al uso de levobupivacaína y ropivacaína, que son agentes con acción más duradera, sin mostrar la cardiotoxicidad de la bupivacaína.

Algunos agentes, como la lidocaína, pueden utilizarse a nivel cardiovascular, como antiarrítmicos. Además, el uso de ciertos anestésicos locales (lidocaína, ropivacaína) se ha probado como eficaz en la terapia del asma, por un mecanismo que aparentemente es independiente de la potencia anestésica local.

BIBLIOGRAFÍA

- Amaranto, M 2000. **Clonidina por vía subaracnoidea en pacientes de traumatología.** Rev Col Anesthesiol; 28(2): 149 - 51.
- Catterall WA, Mackie K. 2001. **Local Anesthetics.** en: Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic, p. 367 - 84. 10th edition. McGraw - Hill. USA.
- Chan SK, Karmakar MK, Chui PT. 2002. **Local anaesthesia outside the operating room.** HKMJ; 8(2): 106 - 13
- Hall J. 2001. **Sedative, Analgesic and Cognitive Effects of Clonidine Infusions in Human.** Br J Anaesth; 86: 5 - 11.
- Horlocker T. 2000. **A retrospective review of 4767 consecutive spinal anesthetics: Central Nervous System Complications.** Anesth Analg. 84: 578 - 84.
- Jens, P. 2000. **Los Agonistas de los Adrenoceptores Alfa 2 en Anestesia: Un Nuevo Paradigma.** Current Opinión in Anesthesiology. 13: 437 - 442.

- Lugo de Vallín NV, Pascuzzo - Lima C, Agüero RE. 2005. **Papel de los agonistas alfa dos adrenérgicos en la analgesia.** Bol Méd Postgrado; 22(1 - 2).
- McLure HA, Rubin AP. 2005. **Review of Local Anaesthetic Agents.** Minerva Anesthesiol; 71 : 59 - 74.
- Miller R, Katzung B. 2001. **Local Anesthetics.** en: Katzung B, ed. Basic and Clinical Pharmacology, p. 436 - 445. 8th edition. Lange Medical Books/McGraw - Hill. USA.
- Scheuer S. 1999. **A Revised View of Local Anesthetic Action: What Channel State Is Really Stabilized?** J Gen Physiol; 113: 3 - 6.
- Scholz A. 2002. **Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage - gated sodium and other ion channels.** Br J Anaesth; 89(1): 52 - 61.
- Siquiera RA, Costa JCS, Cordeiro RSB, Serra MF, Silva PMR, Martins MA. 2005. **Local anaesthetic medication for the treatment of asthma.** Mem Inst Oswaldo Cruz; 100 (suppl.1): 161 - 5.
- Trevor AJ, Miller RD. 2001. **General Anesthetics.** En: Katzung B (ed): Basic & Clinical Pharmacology. Lange Medical Books/McGraw - Hill. 8^o edición. New York. 2001. p: 419 - 435
- Weinbroum, A. 2001. **Dexmedetomidine in Clinical Anaesthesia.** The International Monitor. Vol. 13 Núm. 2. European Society of Regional Anaesthesia.
- Whiteside JB, Wildsimth AW. 2001. **Developments in local anaesthetic drugs.** Br J Anaesth; 87(1): 27 - 35.
- Yamakage M, Namiki A. 2002. **Calcium channels - basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels - a review.** Can J Anesth; 49(2): 151 - 64.

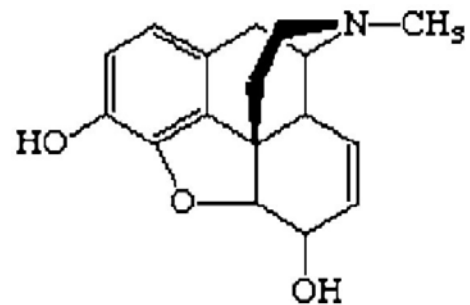
Finalmente, la anestesia había elevado la cirugía desde una carnicería realizada en una cámara de tortura hasta algo que, al menos, tenía una apariencia humana

Isaac Asimov (Introducción a la Ciencia)

Opioides

Carminé Pascuzzo - Lima

Los sistemas opioideos son responsables de una gran variedad de procesos en el organismo, aunque el mejor caracterizado y más útil desde el punto de vista terapéutico es el de la analgesia. Los opioides clásicos derivan básicamente del aislamiento y caracterización de alcaloides de la planta *Papaver somniferum*. El tratamiento por desecación del exudado lechoso de las semillas inmaduras de esta planta lleva a la consecución del opio, que es un polvo formado en un 25 % por los alcaloides citados, de los cuales el más importante es la morfina (*ver figura*).



Las sustancias relacionadas con la morfina y derivadas del opio se conocen como opiáceos: La codeína (metil - morfina), la tebaína (dimetil - morfina) y la propia morfina, mientras que el término opioide, más general, se aplica a cualquier agente que sea capaz de interactuar con los receptores opioideos (*ver luego*), incluyendo a los caracterizados como opiáceos. Dada la ya citada propiedad de analgesia a veces se suele denominar a estos agentes “analgésicos opioideos” o también “analgésicos narcóticos”, aunque esta última denominación no es del todo correcta, pues existen sustancias no opioideas que también presentan capacidad narcótica (capacidad de inducir el sueño).

MECANISMO DE ACCIÓN

Los opioides ejercen su acción por ocupación de receptores pre y post - sinápticos específicos, difusamente extendidos tanto en el Sistema Nervioso Central como en el periférico y el autónomo. Estos receptores muestran siete regiones transmembrana, cuya activación (mediada por proteína G_i) lleva a la disminución del AMPc, con la consiguiente apertura de canales de potasio o cierre de canales de calcio (siendo ambos mecanismos inhibitorios).

Hay tres tipos básicos de receptores opioideos, denominados mu, kappa y delta y aunque la acción más importante generalmente ocurre en el primer tipo, la farmacología de algunos opioides es compleja.

- Receptores *mu* (Morfina); son los receptores más importantes por su mayor relación con la analgesia. Tienen como ligandos básicos a las *encefalinas* y se hallan en las áreas encefálicas relacionadas con la percepción del dolor (materia gris peri - acueductal, locus caeruleus y tálamo). Hay poblaciones diferentes de este tipo de receptor:
 - o Tipo 1: Cuya principal acción es la analgesia y sus activadores endógenos son las encefalinas.
 - o Tipo 2: Con la activación de este receptor se ocasionan depresión respiratoria, bradicardia, dependencia física, euforia e íleo; no se han identificado activadores endógenos.
- Receptores *delta*; se encuentran tanto en tálamo como en el asta dorsal de la médula espinal y sus ligandos endógenos con las *dinorfinas*. Aunque están relacionados también con la percepción del dolor, sus acciones son independientes de la transmisión mediada por receptores *mu*.
- Receptores *kappa*; se encuentran en localizaciones encefálicas y medulares; sus ligandos endógenos naturales son las endomorfina.

La ocupancia de los receptores opioides por un agonista conduce a su fosforilación, generándose los siguientes eventos básicos que inhiben la activación neuronal:

- Hiperpolarización post - sináptica, mediante la activación del canal recitificador de potasio (compuestos con actividad μ y δ inducen)
- Prevención presináptica de la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje (prevención de la liberación de neurotransmisores).

Aparte de los genes que codifican para los receptores opioides δ (DOP), κ (KOP) y μ (MOP), recientemente se ha descubierto la existencia de un nuevo tipo de receptor que es muy semejante, pero que no se une a los mismos ligandos; a este receptor se le llamó “receptor opioide - similar” (ORL) y por cierto tiempo se le tuvo por un receptor “huérfano”, porque aún no se conocía su ligando endógeno. Poco después se descubrió este ligando, resultando ser un neuropéptido al que se llamó *orfanina* (ligando del receptor “huérfano”) o *nociceptina* (pues *reduce* el umbral para el dolor). Aunque no une los mismos ligandos, molecularmente es un receptor opioide y actualmente se denomina NOP. Los mecanismos de transducción son semejantes a los de los demás receptores opioides, pero las acciones biológicas relacionadas son notablemente diferentes, siendo en algunos casos opuestas por completo.

Cada uno de los opioides endógenos deriva de uno de los tres genes que codifica la poliproteína precursora de los péptidos fisiológicamente activos. Estos tres genes son: Propiomelanocortina;

proencefalina y prodinorfina. Cada uno causa analgesia; aunque la encefalina y beta endorfinas son más potentes que la dinorfina.

Aunque la transmisión opioidea está ligada básicamente al sistema nervioso (central, periférico y autónomo), se han detectado péptidos opioides en otros tejidos, lo que implica que también podrían cumplir con funciones autocrinas y/o paracrinas y/o endocrinas. Entre los órganos en los que se ha detectado la presencia de estas moléculas se encuentran los que se mencionan a continuación: Bazo, corazón, *vas deferens*, estómago, pulmón, páncreas e hígado.

Aunque aún distan mucho de ser usados en el contexto clínico, existen múltiples sustancias experimentales que pueden regular la función opioidea endógena; entre estos agentes se encuentra la *agmatina*, que se considera un modulador bifásico de la función opioide.

CLASIFICACIÓN DE LOS OPIOIDES

La clasificación de los opioides puede ser basada en diversos criterios:

1. *Origen*: Pueden caracterizarse como naturales y semi - sintéticos (se han obtenido algunos agentes por síntesis química pura).
2. *Estructura química*: Se pueden encontrar fármacos con estructura pentacíclica, hexacíclica, tetracíclica, tricíclica y bicíclica, así como agentes fenil - piperidínicos, difenil - propilamínicos, diamínicos y aminotetralínicos. Hay ciertos agentes que no encajan en las categorías indicadas.
3. *Según el tipo de acción en los receptores*: Es la clasificación más importante desde el punto de vista médico, pues los subtipos generados se correlacionan con los usos clínicos:
 - a. Agonistas Puros: Son opioides que actúan fundamentalmente como agonistas, sobre todo en el receptor μ . Entre los fármacos que pertenecen a este grupo se encuentran los siguientes: Morfina, codeína, heroína, meperidina o petidina, metadona, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil.
 - b. Agonistas Parciales: Son agentes con acción fundamental en receptores μ , pero con una actividad intrínseca menor a la unidad. El agente prototipo es la buprenorfina.
 - c. Agonistas - Antagonistas: Este término incluye un grupo bastante heterogéneo de agentes, que se caracterizan por presentar acciones distintas en diferentes receptores opioides. Usualmente son agonistas de los receptores κ y son antagonistas parciales o totales en los receptores μ . Entre los agonistas - antagonistas pueden citarse la nalorfina, la pentazocina, el butorfanol y la nalbufina.

- d. **Antagonistas Puros:** Son fármacos capaces de unirse a los receptores opioides (sobre todo a los de tipo μ). Los agentes más representativos son la naloxona y la naltrexona.
4. *Según su capacidad analgésica:* Pueden clasificarse como opioides “débiles” y “fuertes”, según la “escalera analgésica” de la OMS (o “potentes”; ver *Usos Clínicos*).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS OPIOIDES

Las acciones de los opioides pueden ser centrales o periféricas:

- Efectos en el Sistema Nervioso Central:
 - o Analgesia (en niveles medular, mesencefálico, diencefálico, límbico, y cortical.).
 - o Alteración del estado mental, euforia o disforia.
 - o Sedación, depresión del estado de conciencia.
 - o Acción Antitusígena.
 - o Inducción de náuseas, vómitos.
 - o Depresión respiratoria (Riesgo de muerte).
 - o Rigidez Muscular.
 - o Pueden producir tolerancia y dependencia (*ver Reacciones Adversas*).
- Efectos respiratorios: Básicamente secundarios a los efectos en el Sistema Nervioso central. Efecto Antitusígeno.
- Efectos hemodinámicos: Vasodilatación venosa y arterial, depresión cardíaca.
- Efectos gastrointestinales: Algunos son secundarios a los efectos centrales, otros ocurren por inhibición de la liberación parasimpática de acetilcolina, y otros por efectos directos.
 - o Disminución de todas las secreciones (ácido gástrica, secreción biliar, pancreática).
 - o Disminución del vaciado gástrico y el peristaltismo intestinal (constipación).
 - o Aumento de la presión en los conductos biliares y en el esfínter de Oddi.
 - o Náuseas y vómitos.
- Efectos oculares: Miosis por activación de receptores κ del núcleo pretectal pupilar del III par.
- Efectos nefro - urológicos: Producen retención urinaria (efectos en el músculo liso). Estimulan la liberación de ADH.

- Modificaciones de la función inmune: Estos cambios estarían determinados sobre todo por los receptores δ . Se ha descrito inhibición de la fagocitosis y de la capacidad bactericida de los neutrófilos y de los CD.
- Pueden producir cuadros anafilactoides o broncoespasmo, por liberación de histamina.
- Alteración de la termogénesis.

REPRESENTANTES MÁS IMPORTANTES DE LOS OPIOIDES

Aparte del butorfanol y la nalbufina, los agentes opioides disponibles clínicamente son de acción preferencial en receptores μ . A continuación se ofrecen algunas características de agentes particulares (sobre todo de farmacocinética), tanto más detalladas cuanto mayor sea la relevancia de cada fármaco.

- Morfina: Es el fármaco prototipo como agonista opioide μ y aún es el más importante del grupo; junto con la metadona, se cree que pudiera tener acciones adicionales como antagonista NMDA. La vida media de la morfina es de unas 4 horas, aunque su eliminación, que es sobre todo hepática, puede tener variaciones individuales relevantes. Presenta muy buena absorción oral, existiendo preparados de acción inmediata (clorhidrato) o prolongada (sulfato); además, puede ser administrada por vía intravenosa (bolos o infusión continua), subcutánea, rectal, intratecal, epidural. La morfina sufre efecto de primera pasada por el hígado, por lo que para una entidad clínica dada, las dosis enterales deben superar a las parenterales (generalmente, en una relación de 3: 1).
- Codeína: Es un alcaloide natural, menos activo que la morfina, pero in vivo se metaboliza en grado variable a morfina (entre un 5 y un 15%). Su biodisponibilidad oral es bastante aceptable (60 - 90%) y su vida media es de dos a cuatro horas; aunque un 5 - 15 % de la dosis puede excretarse sin cambios por la orina, la eliminación fundamental es por metabolismo (los metabolitos se excretan por la orina, siendo los más importantes el glucurónido de codeína, la norcodeína y la morfina). Se atribuye una gran parte de los efectos terapéuticos de la codeína a su conversión hasta morfina, por lo que el efecto de este fármaco puede ser prácticamente nulo en individuos con variantes genéticas que modifiquen el metabolismo de la codeína (10 % de la población blanca). La codeína se presenta con frecuencia en combinación con analgésicos no opioides como el acetaminofén.
- Meperidina: Tiene una potencia analgésica diez veces menor que la de la morfina, siendo un agonista que actúa tanto sobre los receptores μ como sobre los receptores Kappa. Se considera como el único opioide con acción espasmolítica verdadera. Para su uso crónico suele administrarse con un anticonvulsivante como diazepam, pues produce un metabolito activo neurotóxico.

- Metadona: Es un agonista μ con posible efecto antagonista NMDA. Aunque se considera como de elección para el tratamiento de la toxicomanía (*ver usos clínicos*), la metadona es un excelente analgésico que puede considerarse como de elección después de la morfina para el manejo del dolor crónico y oncológico. La metadona es un agonista sintético con alta liposolubilidad, lo que le confiere una muy buena absorción oral y rectal; no tiene metabolitos tóxicos y su vida media oscila entre 13 y 50 horas por su extensa fijación a proteínas (esto es la base de su uso a dosis única para manejo de las toxicomanías). La fijación de la metadona a distintos tejidos causa su acumulación gradual por tratamiento crónico, por lo que su retiro no genera un síndrome de abstinencia tan marcado (persiste una lenta liberación de metadona que mantiene bajos niveles).
- Fentanil: Es un agonista μ , con efecto analgésico 100 veces más potente que la morfina. Su uso es básicamente en la anestesia intravenosa, combinándose con frecuencia con droperidol y óxido nitroso para producir neuroleptoanestesia. El fentanil también se presenta en forma de parches para el tratamiento crónico. Hay otros agentes relacionados químicamente con el fentanil, que también se usan para la anestesia: Sufentanil, alfentanil y remifentanil.
- Naloxona: Antagonista total de todos los receptores opioides, causa efectos insignificantes en los individuos que no han sido expuestos previamente a agonistas opioides, pero en aquellos que hayan sido tratados crónicamente con los mismos pueden desencadenar un *Síndrome de Abstinencia* (*ver Reacciones Adversas*). En los pacientes con intoxicación por opioides revierte rápidamente las manifestaciones de la misma. La vida media de la naloxona es relativamente corta (0,5 - 2 horas), y los efectos farmacológicos pueden durar hasta cuatro horas; el uso de este fármaco es solo por vía parenteral (intravenosa). El uso de naloxona puede generar un fenómeno de rebote excesivo, por lo que debe monitorearse con frecuencia al paciente tratado con este agente. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, la naloxona puede revertir la depresión respiratoria de etiologías diferentes a la intoxicación opioide. La naltrexona es un antagonista puro con un perfil farmacológico bastante similar al de la naloxona, pero tiene la ventaja de que su biodisponibilidad oral es mucho mayor.
- Tramadol: Esta droga tiene un efecto agonista opioide débil, no selectivo, pero también tiene efectos farmacológicos adicionales, como la inhibición de la recaptación de aminas (noradrenalina y serotonina); aparentemente, estos dos mecanismos se potencian mutuamente para generar un efecto analgésico bastante importante, con poca capacidad de generar depresión respiratoria.

Muchas veces se hace necesario hacer el cambio de un opioide a otro, o de una formulación a otra. Aunque hay muchas tablas de equivalencias, una relación útil puede ser la siguiente:

30 mg de Morfina por vía oral = 10 mg de Morfina por vía parenteral =

7,5 mg de Hidromorfona por vía oral = 1,5 mg de Hidromorfona por vía parenteral =

20 mg de Oxycodona por vía oral = 0,1 µg de Fentanil por vía parenteral.

REACCIONES ADVERSAS

La mayor parte de las reacciones adversas de los opioides son características de cualquier agente, por lo que tienden a considerarse en general como “efectos de clase” y de hecho tienden a presentarse más o menos con la misma frecuencia cuando se usan dosis equi - analgésicas de distintos agentes; aunque no se conoce la razón, las reacciones adversas en un individuo particular pueden mejorar (o incluso desaparecer) con el cambio a una dosis equipotente de otro opioide.

Las siguientes son las manifestaciones más importantes:

- Trastornos gastrointestinales: Náuseas y vómitos; constipación. Particularmente, esta última, que ocurre, en mayor o menor grado, en *todo* paciente que recibe opioides, puede mejorar con el uso de laxantes ligeros. Las náuseas y los vómitos suelen presentarse solo al comenzar el tratamiento, pero pueden recurrir si se aumenta la dosis de opioides; son más comunes con el uso de morfina y con el uso *anestésico* de opioides.
- Sedación: La sedación es, naturalmente, parte del efecto terapéutico de los opioides con respecto a algunos usos, como la anestesia general; aunque con el uso crónico de opioides para el tratamiento del dolor puede ser inevitable, la sedación como manifestación importante no suele tener una duración mayor de 2 a 3 días.
- Disnea, depresión respiratoria: La depresión respiratoria clínicamente importante es sumamente rara cuando se usan los opioides para el tratamiento del dolor, ya que el mismo antagoniza tal manifestación; la depresión respiratoria significativa suele ocurrir casi siempre de manera aguda, usualmente en pacientes que no hubieran recibido opioides anteriormente (al igual que ocurre para las náuseas y los vómitos, este tipo de manifestación es bastante frecuente con el uso *anestésico* de opioides, pero excepcional con el uso crónico). El mecanismo primario de la muerte por sobredosis de opioides es la depresión respiratoria y la subsiguiente hipoxia, pero esto generalmente ocurre como parte del uso no - médico de este tipo de drogas.
- Euforia, disforia, trastornos del sueño, cambios conductuales (incluyendo posible depresión y ataques de pánico).
- Síntomas confusionales, obnubilación, delirio y alucinaciones.

- Hipotensión ortostática y bradicardia.
- Convulsiones y mioclonías
- Alteraciones de la función del músculo liso: Retención urinaria, Íleo paralítico.
- Prurito: Los opioides en general pueden causar prurito que se supone que está mediado por la liberación de histamina; no obstante, solamente se puede bloquear de manera parcial con el uso de antihistamínicos.
- Otras: Sequedad de la boca, sudoración excesiva, alteraciones ponderales, edema periférico, disfunción sexual, trastornos menstruales.
- Dependencia: La dependencia es un desorden crónico y recurrente de consumo de una sustancia, implicando que el funcionamiento orgánico general y psicológico depende a nivel celular y molecular de los efectos de la misma; la dependencia puede ser psíquica o física, diferenciándose ambas porque en el segundo tipo hay cambios adaptativos fisiológicos que en el primero no aparecen. La dependencia suele implicar varios aspectos, como la compulsión al consumo opioides y consumo excesivo de los mismos, la tolerancia, la posibilidad de síndrome de abstinencia, la afectación de las actividades habituales, etc.
 - o Tolerancia: Haciendo referencia a la misma como el fenómeno por el cual tras una exposición prolongada a los fármacos opioides disminuye su efecto inicial, que solo puede ser mantenido a costa de un aumento de la dosis que es administrada. La tolerancia a los opioides se caracteriza por una menor duración y una menor intensidad de sus efectos habituales (analgesia, euforia, sedación, etc.), así como por una elevación marcada en la dosis letal; sin embargo, este fenómeno puede desarrollarse diferencialmente, con posible predominio de la tolerancia a los efectos terapéuticos antes que a los tóxicos. Parece ser que el receptor más sensible al fenómeno de tolerancia es el μ , posiblemente por eventos en los cuales se produce internalización del mismo.
 - o Síndrome de Abstinencia: Consiste en una serie de signos y síntomas producidos al dejar de consumir una sustancia de la cual se depende, representando usualmente una forma de rebote fisiológico de los sistemas que estén involucrados. En el caso de los opioides, el cese brusco de uso tras la administración crónica normalmente implica síntomas que demuestran excitabilidad del sistema nervioso central e incluso efectos periféricos, mostrándose un predominio de sensaciones disfóricas sumamente intensas; otras manifestaciones pueden ser: Lagrimeo, somnolencia, sudoración, ansiedad, diarrea, náuseas y vómitos, dolores

musculares, tembor, aumento de la presión arterial, taquicardia, tembor, náusea, escalofríos, irritabilidad, temblores, midriasis, piloerección cutánea. Estas manifestaciones pueden mantenerse hasta por una o dos semanas y no solo pueden ser desencadenadas por el cese de uso de la sustancia, sino también por la administración de sustancias opioideas de tipo antagonista o agonista parcial.

La sobredosis de opioides se caracteriza por una tríada clásica de manifestaciones: Depresión respiratoria, coma y pupilas puntiformes (miosis intensa).

USOS CLÍNICOS

- Analgesia: El uso de opioides para analgesia generalmente se basa en los que se conoce como “escalera terapéutica”, un concepto aceptado por la OMS que implica el uso inicial de analgésicos no opioides (analgésicos como acetaminofén, aspirina y otros AiNEs), luego el de opioides “débiles” (como codeína, dextropropoxifeno, tramadol, nalbufina, butorfanol y buprenorfina) y luego los opioides “fuertes” (cuyo prototipo es la morfina, pero se incluyen también el fentanilo, la metadona y la hidromorfona); puede haber “escalones intermedios” si se combinan agentes como el acetaminofén con dosis bajas de opioides débiles. El paso de un escalón al siguiente viene dado por el fracaso terapéutico bien comprobado y la afectación de la calidad de vida, por lo que los opioides, sobre todo los fuertes, generalmente se utilizan para el dolor relacionado con cirugías o con el cáncer, especialmente en el paciente terminal (en este tipo de paciente la posibilidad de desarrollo de dependencia se juzga como trivial al lado de las consideraciones humanitarias). El dolor neuropático puede requerir de dosis particularmente altas de opioides. La analgesia por opioides depende básicamente de agentes con actividad μ importante, pero hay cierto interés en el desarrollo de agentes con acción δ .
- Anestesia: En caso de anestesia intravenosa, agentes como el fentanil, el sufentanil, el alfentanil y el remifentanil son muy utilizados.
- Tratamiento de la Drogadicción: Suele tratarse de pacientes con adicción a drogas como la heroína y se aporta tratamiento de mantenimiento con opioides, junto con soporte médico y psico - social. El fármaco más usado para este fin es la metadona, principalmente por su administración oral (en general, este tipo de tratamiento se conoce como *Terapia de Sustitución*). Aparte de la metadona, también se han utilizado el levometadilo, la buprenorfina y la naltrexona.

- **Tratamiento de Intoxicaciones:** Ya se indicó anteriormente que la naloxona puede revertir rápidamente las manifestaciones de la intoxicación por opioides. Hay evidencias de su posible utilidad en el tratamiento de la intoxicación por agentes no opioides capaces de deprimir el Sistema Nervioso Central, como la clonidina o el ácido valproico.
- **Otros:** Alivio sintomático de manifestaciones como tos, diarrea y disnea. Para el alivio de la tos, se han utilizado el dextrometorfano y la codeína, usándose agentes más activos como la morfina en casos como la tos severa del carcinoma bronquial terminal. Para el tratamiento sintomático de la diarrea se usan agentes específicos, como la loperamida y el difenoxilato. En el caso de la disnea, el uso depende de la circunstancia clínica; por ejemplo, se acepta el uso de morfina para el alivio de la sensación subjetiva de dificultad respiratoria en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Aguda.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnett M. 2001. **Alternative opioids to morphine in palliative care: a review of current practice and evidence.** Postgrad Med J; 77: 371 - 8.
- Barron BA. 2000. **Cardiac Opioids.** Proceed Soc Exper Biol Med; 224: 1 - 7.
- Brant JM. **Opioid Equianalgesic Conversion: The Right Dose.** Clin J Oncol Nurs; 5(4): 1 - 3.
- Buck ML. 2004. **Therapeutic Uses of Codeine in Pediatric Patients.** Pediatr Pharm; 10(4), [<http://www.medscape.com/viewarticle/475330>]
- Calo G. 2002. **The Orphan Receptor and Nociception.** Refresher Courses. European Society of Anaesthesiologists.
- Collett BJ. 1998. **Opioid Tolerance: The Clinical Perspective.** Br J Anaesth; 81(5): 58 - 68.
- Connor M, Osborne PB, Christie MJ. 2004. **μ - Opioid receptor desensitization: Is morphine different?** Br J Pharmacol; 143, 685 - 96.
- Espinoza O, Maradei I, Ramírez M, Pascuzzo - Lima C. 2001. **An unusual presentation of opioid - like syndrome in pediatric valproic acid poisoning.** Veterinary and Human Toxicology; 43(3): 178 - 9.
- Flórez J. 2003. **Fármacos Analgésicos Opioides.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 461 - 78.
- Gardner - Nix J. 2003. **Principles of opioid use in chronic noncancer pain.** CMAJ; 169(1): 38 - 43.
- González G, González E, Toro R. 1998. **Fisiopatología del Dolor.** Rev Ven Anest; 3(1): 26 - 33.
- Gschwend P, Rehm J, Blättler R, Steffen T, Seidenberg A, Christen S, Bürki C, Gutzwiller F. 2004. **Dosage Regimes in the Prescription of Heroin and Other Narcotics to Chronic Opioid Addicts in Switzerland - Swiss National Cohort Study.** Eur Addict Res 2004; 10: 41 - 8.
- Lambert DG, Calo G. 2004. **Multiple Opioid Receptors: Fitting the Nociceptin System into the Puzzle.** Programme of the 13th World Congress of Anaesthesiologists - Paris. p. C030d.
- Limpitlaw Krambeer L, Von Mcknelly W, Gabrielli WF, Penick EC. 2001. **Methadone Therapy for Opioid Dependence.** Am Fam Physician; 63: 2404 - 10.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Farmacodependencia - Drogadicción.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 88 - 95. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.

- Manoguerra AS, Erdman AR, Woolf AD, Chyka PA, Wax PM, Caravati EM, Scharman EJ, Booze LL, Christianson G, Nelson LS, Cough DJ, Keyes DC, Troutman WG. 2006. **Valproic Acid Poisoning: an Evidence - Based Consensus Guideline for Out - of - Hospital Management.** American Association of Poison Control Centers, Washington DC, USA.
- Martin TJ, Eisenach JC. 2001. **Pharmacology of Opioid and Nonopioid Analgesics in Chronic Pain States.** J Pharmacol Exper Ther; 299(3): 811 - 7.
- Messer JS. 2000. **Opioid Systems.** [<http://www.neurosci.pharm.utoledo.edu/MBC3320/opioids.htm>]
- Sawynok J. 2003. Topical and Peripherally Acting Analgesics. 55(1): 1 - 20
- Schiller PW. 2005. **Opioid Peptide - Derived Analgesics.** AAPS Journal; 07(03): E560 - 5.
- Sosnowski M. 2002. **New concepts in opioid pharmacology.** Refresher Courses. European Society of Anaesthesiologists.
- Stefano GB, Fricchione GL, Goumon T, Esch T. 2005. **Pain, immunity, opiate and opioid compounds and health.** Med Sci Monit; 11(5): MS47 - 53.
- Su RB, Li J, Qin BY. 2003. **A biphasic opioid function modulator: Agmatine.** Acta Pharmacol Sin; 24 (7): 631 - 6.
- Taylor DA, Fleming WW. 2001. **Unifying Perspectives of the Mechanisms Underlying the Development of Tolerance and Physical Dependence to Opioids.** J Pharmacol Exper Ther; 297(1): 11 - 8.
- The International Association for the Study of Pain. 1979. **Pain terms: A list with definitions and notes on usage.** Pain 6: 249 - 52.
- Valsecia M, Mondaini C. 1999. **Analgésicos Opioides: Drogas Derivadas de la Morfina.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 133 - 47. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Vargas - Schaffer G. 2002. **Los Opioides en el Tratamiento del Dolor.** Rev Ven Anestesiol; 7(1): 30 - 41.
- Vargas - Schaffer1 G, Godoy D. 2004. **Conceptos Básicos del Uso de Opioides en el Tratamiento del Dolor Oncológico.** Rev Venez Oncol; 16(2): 103 - 14.
- White JM, Irving RJ. 1999. **Mechanisms of fatal opioid overdose.** Addiction; 94(7): 961 - 72.
- World Health Organization. 2004. **Neuroscience of psychoactive substance use and dependence.** WHO Library Cataloguing - in - Publication Data. Geneva, Switzerland.

La morfina es la medicina de Dios

Sir William Osler

Introducción a la Psicofarmacología. Ansiolíticos

Carmine Pascuzzo - Lima

La psicofarmacología es el estudio de los efectos de las drogas sobre la conducta, haciendo énfasis en el humor, las emociones y las habilidades psicomotoras (*funciones psíquicas superiores*). Las drogas orientadas específicamente a la modificación de estas funciones se conocen como psicofármacos y se utilizan fundamentalmente para tratar las enfermedades mentales o psiquiátricas, aunque también pueden tener distintos usos no psiquiátricos, usualmente relacionados con enfermedades de tipo neurológico.

Estas drogas afectan los procesos mentales, pudiendo: sedar, estimular o cambiar de algún modo el estado de ánimo, el pensamiento o la conducta. Estos fármacos modifican, tendiendo a llevarlos a la normalidad, los pensamientos, los sentimientos, el juicio, la percepción, la memoria, etc., todo lo cual en última instancia se deriva de la actividad de numerosos neurotransmisores como dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina, acetilcolina, GABA, opioides, aspartato, glutamato, etc.

CLASIFICACIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS:

Antes de mostrar la clasificación de los psicofármacos, es preciso tomarse en consideración que “enfermedad mental” es un término bastante problemático, ya que no existen criterios rigurosos de detección y diagnóstico, como no sean los derivados de aspectos clínicos (signos y síntomas). Así pues, las enfermedades mentales se caracterizan desde el punto de vista clínico y los psicofármacos se clasifican según esa caracterización, como se muestra a continuación:

1. Ansiolíticos: Drogas usadas para el tratamiento de los pacientes con ansiedad. A los agentes de este grupo también se le conoce como *Tranquilizantes Menores*.
2. Antipsicóticos o Neurolépticos: Se utilizan en el tratamiento de los pacientes con Psicosis, especialmente de un tipo de psicosis denominada Esquizofrenia. A los agentes de este grupo también se le conoce como *Tranquilizantes Mayores*.

3. Antidepresores o Timolépticos: Se emplean en el tratamiento de los pacientes con depresiones mentales graves.
4. Antimaníacos, Estabilizadores del humor o Estabilizadores del talante: Se usan en el tratamiento de los pacientes con manía.

En general, los trastornos del humor o del talante se conocen desórdenes afectivos, que no deben ser confundidos clínicamente con los cambios *reactivos* del humor.

ANSIOLÍTICOS

Ansiedad

Etimológicamente, la palabra emoción se deriva del latín *movere* que junto al prefijo “e” significa “movimiento hacia”. Se define como un estado complejo asociado a una percepción acentuada de una situación y objeto, con apreciación de su atracción y repulsión consciente y una conducta de acercamiento o aversión, características estas que se delimitan en expresiones lingüísticas: Amor, odio, ira, enojo, frustración, ansiedad, miedo, alegría, sorpresa, desagrado, etc. las emociones toman la forma de elementos bioquímicos cerebrales específicos y ante los cuales el cuerpo reacciona.

Independientemente de su denominación o clasificación, todas las emociones deben considerarse como normales, pero deben ser correctamente reguladas para encauzarlas al máximo hacia el desarrollo personal; si no son bien gestionadas pueden ser enormemente destructivas. Dentro de las emociones citadas, el miedo y la ansiedad representan impulsos hacia la huida o la lucha, siendo por tanto muy importantes desde el punto de vista de la supervivencia; además, la respuesta hormonal responsable del estado de alerta (ansiedad) participa como un promotor del aprendizaje, lo que favorece la adaptabilidad ante nuevas situaciones. Hasta cierto punto, puede considerarse a la ansiedad como la contraparte patológica del miedo.

Así pues, existe un nivel de ansiedad que puede considerarse como normal e incluso como de utilidad, pues permite mejorar el rendimiento y la actividad. Sin embargo, cuando la ansiedad rebasa ciertos límites, aparece un deterioro de la actividad cotidiana, generándose un menor rendimiento; este es el punto de partida para los trastornos por ansiedad

Los trastornos por ansiedad no siempre tienen correlación con las situaciones a las que se enfrenta la persona y en el caso de estrés extremo se pueden presentar de manera exagerada que se considera patológica; dependiendo de la intensidad y duración de su sintomatología, estos trastornos pueden presentarse de diferentes maneras:

1. Trastorno de Pánico.
2. Trastorno de Ansiedad Generalizada.
3. Trastorno Obsesivo Compulsivo.
4. Trastorno de Ansiedad Social.
5. Trastorno por estrés postraumático.
6. Fobias Específicas

Dado que se pueden generar problemas desde el punto de vista del diagnóstico diferencial, siempre debe tomarse en cuenta que ciertos desórdenes médicos pueden manifestarse con síntomas psiquiátricos y que las enfermedades emocionales pueden mimetizar dolencias somáticas.

La mayoría de los pacientes con trastornos de ansiedad pueden responder bastante bien a diversas técnicas de consejería y psicoterapia, pero si las manifestaciones son muy severas y/o persistentes la farmacoterapia puede ser inevitable (aún así, la misma se suele indicar en asociación con medidas no - farmacológicas, bien sea concomitantemente o en secuencia).

Ansiolíticos

La ansiedad debe tratarse farmacológicamente solamente cuando en lugar de favorecer el comportamiento, lo interfiere, haciéndose psicológicamente paralizante. Para ello se dispone de un grupo de fármacos denominados Ansiolíticos, los cuales pueden definirse como aquellos que alivian o suprimen los síntomas de la ansiedad sin producir sueño o sedación.

La clasificación de los ansiolíticos se hace con respecto a su estructura química, pero dado que las benzodiazepinas son el grupo más importante, se suelen asociar los agentes disponibles según que pertenezcan o no a este grupo farmacológico:

- Agentes Benzodiazepínicos: Diazepam Lorazepam Clordiazepoxido Alprazolam Clorazepato Clonazepam Oxacepam Midazolam
- Agentes No - Benzodiazepínicos: Dicarbamatos, Azapironas (Buspirona), Imidazopiridinas (Zolpidem), Ciclopirrolonas (Zoplicona), Barbitúricos (com el Fenobarbital), Carbamatos (como el Meprobamato), Antihistamínicos, Beta Bloqueantes (más utilizados para el tratamiento paliativo de las manifestaciones vegetativas de la ansiedad, antes que de la ansiedad propiamente dicha)

Benzodiazepinas

Son numerosos los fármacos que se han utilizado en el tratamiento de la ansiedad, pero todos ellos tienen el inconveniente de producir adicción y sedación profunda. Se considera que las benzodiazepinas son ansioselectivas, es decir, disminuyen la ansiedad en dosis que producen poca sedación y sueño, por lo que son los principales agentes empleados en el manejo de la ansiedad.

Los receptores a benzodiazepinas son ubicuos en todo el Sistema Nervioso Central, apareciendo básicamente ligados al sistema de transducción del ácido gamma - amino - butírico (GABA), que es el neurotransmisor inhibitorio más importante que se conoce. Fundamentalmente, las benzodiazepinas actúan facilitan la transmisión Gabaérgica (efecto cooperativo positivo, aumentando la afinidad del GABA); esta facilitación permite la apertura de un canal de cloro, generando un influjo de Cl⁻ extraneuronal que causa hiperpolarización y estabilización de la membrana. En resumen, en el mecanismo de acción ansiolítico de las benzodiazepinas se involucra la facilitación de la transmisión Gabaérgica, con potenciación de los efectos inhibitorios del GABA.

Las benzodiazepinas más utilizadas para el manejo de los trastornos de ansiedad son el diazepam, el lorazepam, el clonazepam y el alprazolam.

Otros detalles de la farmacología de las benzodiazepinas, así como de otros agentes que actúan en su sitio receptor, han sido tratados al describir sus usos como hipnóticos y sedantes.

Buspirona

La buspirona es una azapirona en cuyo mecanismo de acción ansiolítico se involucran mecanismos dopaminérgicos y serotoninérgicos, esto se explica por su alta unión como agonista parcial al receptor serotoninérgico 5HT_{1A}; además, podría tener cierto efecto inhibitorio de la recaptación de dopamina. Su efecto ansiolítico se observa entre 1 y 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Carece de efectos hipnóticos, anticonvulsivantes y miorelajantes.

Como ventajas sobre las benzodiazepinas se promueve que la buspirona no tiene efecto sedante importante, no causa trastornos psicomotores ni afecta la memoria, no produce dependencia ni interactúa con otros depresores del Sistema Nervioso Central. Además, la buspirona puede tener también efectos antidepressivos, lo que podría explicarse por su efecto agonista parcial.

La desventaja principal de la buspirona reside en que la consecución de un efecto terapéutico significativo puede tardar varias semanas (desde 1 - 2 hasta 4 - 6 semanas); en parte, esta diferencia con respecto a las benzodiazepinas se le atribuye a los efectos sedantes y miorelajantes de estos agentes, que llevan a una percepción de un comienzo de acción más precoz.

Las reacciones adversas más importantes de la buspirona son el mareo, la confusión, náuseas, cefalea, nerviosismo, fatiga e insomnio; estos efectos suelen aparecer en no más del 10% de los pacientes.

La interacción más importante de la buspirona ocurre en relación con los inhibidores de la recaptación de serotonina y con los inhibidores de la monoaminooxidasa, por lo que no deben administrarse

conjuntamente. La buspirona no presenta tolerancia cruzada con las benzodiazepinas y aunque no tienen la capacidad de potenciar el efecto depresor de otros agentes, parece capaz de aumentar el efecto beneficioso de ciertos psicotrópicos.

Aunque la buspirona es generalmente eficaz en los trastornos de ansiedad, su efecto es limitado en el manejo de estados obsesivos.

Otros agentes

Muchos antidepresivos tienen efectos ansiolíticos sustanciales en adición a su acción primaria; son particularmente eficaces en el tratamiento de estados obsesivos. Entre los grupos de antidepresivos que han demostrado efectos beneficiosos en los trastornos de ansiedad se encuentran los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina y algunos inhibidores de la monoaminooxidasa.

Algunos anticonvulsivantes, como el valproato y la carbamazepina han sido utilizados tanto en el tratamiento de los trastornos de ansiedad generalizada como en los trastornos de pánico, mostrando eficacia clínica significativamente superior a la del placebo.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. 1994. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM - IV)**. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Brasil HHA, Belisário Filho JF. 2000. **Psicofarmacoterapia**. Rev Bras Psiquiatr; 22(Supl II): 42 - 7.
- Campagne DM, García - Campayo J. **El inadecuado uso de las Benzodiazepinas**. SEMERGEN; 31(7): 319 - 24.
- Chariton BG. 1998. **Psychopharmacology and the human condition**. J R Soc Med; 91: 599 - 601.
- Charney D. 2002. **Neurobiological of Anxiety Disorders**. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. p.: 901 - 30. American College of Neuropsychopharmacology.
- De la Mata Ruiz I. 2005. **Tratamiento Farmacológico de la Ansiedad en Atención Primaria**. SEMERGEN; 31(7): 301 - 2.
- Fernández García A, González Viña A, Peña Machado MA. **Bases científicas para el uso de las Benzodiazepinas**. Rev Cubana Med Gen Integr 2003; 19(1) [http://www.infomed.sld.cu/revistas/mgi/vol19_1_03/mgi15103.htm]
- García - Moriyón F. 2002. **Inteligencia emocional y educación moral**. Cuadernos de Educación. Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Madrid.
- Gorman J, Kent JM, Coplan J. 2002. **Current and Emerging Therapeutics of Anxiety and Stress Disorders**. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. p.: 967 - 80. American College of Neuropsychopharmacology.
- Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. 2002. **Effects of Commonly Used Benzodiazepines on the Fetus, the Neonate, and the Nursing Infant**. Psychiatr Serv; 53: 39 - 49.

-
- Longo LP, Johnson B. 2000. **Addiction: Part I. Benzodiazepines - Side Effects, Abuse Risk and Alternatives.** Am Fam Physician; 61(7): 2121 - 8.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Psicofarmacología.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 1 - 2. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U. 2002. **A New Benzodiazepine Pharmacology.** J Pharmacol Exper Ther; 300(1): 2 - 8.
- Norman TR, Ellen SR, Burrows GD. 1998. **Benzodiazepines in anxiety disorders: Managing therapeutics and dependence.** The Medical Journal of Australia. Practice Essentials [http://www.mja.com.au/public/mentalhealth/course/06norman.pdf]
- Piñeyro G, Blier P. 1999. **Autoregulation of Serotonin Neurons: Role in Antidepressant Drug Action.** Pharmacol Rev; 51(3): 533 - 91.
- Rodríguez - Landa JF, Contreras CM. 1998. **Algunos datos recientes sobre la Fisiopatología de los trastornos por ansiedad.** Rev Biomed; 9: 181 - 91.
- Stein MB, Lang AJ. 2002. **Anxiety and Stress Disorders: Course Over the Lifetime.** En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. p.: 859 - 66. American College of Neuropsychopharmacology.
- Timmons CR, Hamilton LW. 2001. **Drugs, Brain, and Behavior.** Rutgers University/Drew University. [http://www.users.drew.edu/ctimmons/drugs/]
- U. S. Department of Health and Human Services. 1999. **Mental Health: A Report of the Surgeon General.** Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Mental Health Services, National Institutes of Health, National Institute of Mental Health.
- Velasco JJ. 2002. **La Inteligencia Emocional.** [http://boj. pntic. mec. es/~lbarrioc/index. html]
- World Health Organization. 2004. **Neuroscience of psychoactive substance use and dependence.** WHO Library Cataloguing - in - Publication Data. Geneva, Switzerland.

Esta es una razón para la psicopatología humana: La incompatibilidad de cerebros de la edad de piedra y la cultura de la era del silicón.

Bruce Chariton

Se han estudiado minuciosamente los líquidos corporales en las enfermedades mentales, pero el resultado ha sido el mismo que si se estudiara en el alcantarillado el flujo proveniente de un estudio de grabación en la búsqueda de correlaciones con el tipo de música que se toca

Harry Coulter (The Controlled Clinical Trial. An Analysis)

Antidepresivos

Carmine Pascuzzo - Lima

La depresión (“desorden depresivo mayor”) es una psicopatología que afecta a millones de personas en todos los grupos etarios, con predominio en el sexo femenino; tan alta es su prevalencia que se ha estimado que para el año 2020 su frecuencia podría llegar a ser superada solamente por las enfermedades cardiovasculares.

La depresión es una entidad sindrómica caracterizada por los siguientes aspectos básicos.

- Cambios en el humor: “Tristeza”, que puede acompañarse de irritación y/o ansiedad
- Disminución de la actividad, sensación de fatiga, menor motivación
- Cambios en el patrón de sueño
- Cambios de apetito y/o peso
- Disminución del deseo sexual
- Atención y concentración lábiles

Estos aspectos son parte del perfil diagnóstico de la depresión, que se define entonces como un cuadro caracterizado por manifestaciones ideativas, de conducta y afectivas, disminución de la autoestima, presencia de angustia y tristeza como síntomas predominantes, inhibición psicomotora y algunas manifestaciones somáticas típicas. Entre las manifestaciones físicas la depresión se pueden encontrar las siguientes: Fatiga, trastornos del sueño, cefalea, trastornos psicomotores, alteraciones gastrointestinales, cambios en el apetito y dolor.

De manera simple, la depresión puede considerarse como reactiva (producida ante episodios “mayores” de la vida), orgánica (originada por causas establecidas, como ocurre con frecuencia en casos de abuso de drogas) o endógena, en la cual no se puede precisar una causa aparente o existen causas que no justifican el estado de ánimo. De una manera general, no se considera que un cuadro determinado se corresponda realmente con el diagnóstico de “depresión mayor” sino cuando el mismo afecta de manera importante la vida cotidiana del paciente.

NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Diversos estudios demuestran el importante rol de los aspectos ambientales y genéticos en el origen de la depresión humana, implicando la participación de múltiples mediadores, sobre todo de las aminas biógenas como la noradrenalina, la dopamina y la serotonina:

- Noradrenalina y Dopamina: Hay convincente evidencia de la participación de las catecolaminas en la depresión. Ya tempranamente se había observado que la reserpina, fármaco capaz de producir depleción de catecolaminas y usado como antihipertensivo, inducía un síndrome depresivo en cierto número de individuos; por otra parte, muchos de los fármacos para el tratamiento de la hipertensión son capaces de elevar la actividad cerebral de las catecolaminas. Sin embargo, la “hipótesis de las catecolaminas”, *por sí sola* no es capaz de explicar la patogenia de esta enfermedad, pues la depleción de catecolaminas no causa depresión en todos los pacientes; además, los productos del metabolismo de las catecolaminas pueden aumentar en ciertos pacientes con depresión, lo que indica la producción de un aumento en lugar de una disminución de la actividad adrenérgica.
- Serotonina: La participación de este transmisor complementa la hipótesis de la noradrenalina, ya que implica una “hipótesis permisiva”, según la cual la depleción de serotonina “permite” la caída en niveles de catecolaminas; la base de esta hipótesis deriva del hecho de que la integridad de la función serotoninérgica es esencial para la buena función catecolaminérgica. Hay dos hechos que implican que la depleción de serotonina por sí sola no basta para explicar el síndrome depresivo: En primer lugar, la depleción de serotonina secundaria a depleción de triptófano no produce efecto en todos los pacientes con antecedentes de depresión y, en segundo lugar, existen diversos antidepresivos que muestran eficacia clínica similar pese a tener efectos contrarios en la recaptación de serotonina.

Recientemente, se ha considerado la participación de otros mediadores en la génesis de la depresión, incluyendo componentes del sistema inmune, como las citoquinas y otros mediadores, como el factor liberador de corticotropina, la hormona liberadora de tirotrópina, la somatostatina y el factor liberador de la hormona del crecimiento.

FARMACOTERAPIA DE LA DEPRESIÓN

Muchos antidepresivos tienen eficacia terapéutica indudable, aún ante casos graves, pero aún así casi la mitad de los pacientes no responde bien ante el tratamiento farmacológico, por lo que es evidente la necesidad de nuevos fármacos. Aunque los fármacos antidepresivos deberían teóricamente indicarse solamente en los casos en los que la depresión sea considerada como “patológica”, se ha determinado

que en individuos que no llenan los criterios para tal entidad, esto es, en personas “normales”, los antidepresivos también pueden ser presentar efectos, como la disminución de los estados negativos de humor, el aumento de la conducta afiliativa, disminución de las tendencias suicidas, etc. Por esta razón, los antidepresivos pueden considerarse como candidatos adicionales entre los grupos farmacológicos “de elección” para el abuso de drogas, un aspecto que se ve potenciado porque el uso de muchos de estos agentes resulta bastante económico, más incluso, que el hábito tabáquico o alcohólico.

Los grupos farmacológicos principales de antidepresivos de los que se dispone en la actualidad son los siguientes:

Antidepresivos Tricíclicos

Son compuestos derivados de la dibenzoacepina o iminodibencilo, núcleo heterocíclico con dos anillos bencénicos, semejante a la fenotiazina en el que se reemplaza el átomo de azufre de ésta por un puente de etileno en la estructura cíclica central. Estos agentes son inhibidores de la recaptación axonal de noradrenalina y serotonina, lo cual constituye la base de su eficacia antidepresiva; adicionalmente, son antagonistas de los receptores muscarínicos, de los adrenérgicos alfa - 1 y de los histaminérgicos H1 y H2. Este grupo incluye agentes de amina terciaria (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina) y secundaria (amoxapina, desipramina, nortriptilina, protriptilina). El efecto clínico de estos fármacos es la mejoría del estado de ánimo, aumento del estado de alerta mental y disminución de las preocupaciones mórbidas (50 - 70% de los pacientes)

Antidepresivos tetracíclicos:

Derivados de la imipramina, los cuales antagonizan principalmente la recaptación de noradrenalina; algunos agentes también tienen acción bloqueante de los receptores presinápticos alfa - 2, así como de los alfa - 1, los 5HT 2, los 5HT 1c y los H 1. El más conocido de estos agentes es la maprotilina. El efecto clínico de estos fármacos es semejante al de los agentes tricíclicos.

Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina:

Estos agentes carecen casi por completo de actividad sobre la recaptación de otros neurotransmisores aminérgicos. Tampoco tienen afinidad por adrenoceptores postsinápticos, o receptores muscarínicos, histaminérgicos, GABAérgicos o de 5HT. La fluoxetina fué el primer agente utilizado y es el prototipo del grupo, siendo, además, un potente inhibidor del sistema enzimático del citocromo P450.

Otros representantes de este grupo son la paroxetina y la sertralina.

Existen agentes que son débiles inhibidores de la recaptación, pero que son capaces de bloquear los receptores 5HT 2A, como la trazodona y la nefazodona. Su eficacia clínica en el tratamiento de la depresión es semejante a la de los agentes tricíclicos y tetracíclicos, pero parecen asociarse a menores efectos adversos. Son particularmente útiles en el tratamiento de los desórdenes obsesivo - compulsivos.

Inhibidores de la Monoaminooxidasa (IMAO):

Estos fármacos inhiben la desaminación oxidativa de las monoaminas. Existen 2 isoenzimas de la MAO: la MAOA, que es la forma más común en el intestino y desdobla selectivamente tanto a la serotonina como a la noradrenalina y la MAOB que es más común en el cerebro, siendo sus substratos preferidos la feniletilamina y la bencilamina. El resto de las aminas biógenas son metabolizadas indistintamente por cualquiera de estas dos isoenzimas. Existen IMAOs reversibles e irreversibles, siendo clínicamente más segura la indicación de agentes de tipo reversible. Dentro de los agentes inhibidores de la monoaminooxidasa se encuentran la fenelzina y la trancilpromina.

Otros agentes:

El bupropion es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina, con buena eficacia clínica. En la actualidad, se ensayan nuevos agentes, tales como el tolcapone, que pertenece al grupo de los inhibidores de la Catecol - O - metil transferasa y la mirtazapina, que es un antagonista de los receptores alfa - 2 adrenérgicos, así como de los receptores H1, 5HT2A, 5HT2C y 5HT3. También se está considerando la utilización de dos tipos de agente completamente nuevos, como lo son los antagonistas de la sustancia P y los moduladores de la hormona liberadora de corticotropina.

Se ha postulado que tanto estos agentes como los de los grupos específicos ya descritos tendrían como vía final común la sensibilización y/o la potenciación de los receptores D₂/D₃ en el Sistema Mesolímbico.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM - IV)**. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
- Boland RJ, Keller MB. **The Course of Depression**. en: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. P. 1010 - 5. American College of Neuropsychopharmacology. 2002.
- Chariton BG. 1998. **Psychopharmacology and the human condition**. J R Soc Med; 91: 599 - 601.

- Charney D. 2002. **Anxiety and Stress Disorders**. 2002. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. American College of Neuropsychopharmacology.
- Gavidia RV, Krisciunas T, Pascuzzo C. 2006. **Determinantes Familiares de la Inteligencia Emocional de los Escolares**. *Médico de Familia*; 14(1): 28 - 35.
- Kenyon P. **Depression**. (<http://www.psy.plym.ac.uk/year1/depression.htm>). 2000.
- Kramer TAM. Mechanisms of Action. *Medscape Mental Health* 2001; 6(1) (<http://www.medscape.com/Medscape/psychiatry/journal/public/archive/2001/toc-0601.html>).
- Majeroni BA, Hess A. **The Pharmacologic Treatment of Depression**. *J Am Board Fam Pract* 1998; 11(2): 127 - 39.
- Moreau JL, Jenck F, Martin JR, Mortas P, Haefely W. **Effects of moclobemide, a new generation reversible Mao - A inhibitor, in a novel animal model of depression**. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26(1): 30 - 3.
- Murray CJ, López AD. **Alternative Projections of mortality and disability by cause 1990 - 2020: Global Burden of Disease Study**. *Lancet* 1997; 349: 1498 - 504.
- Preboth M. **Clinical review of recent findings on the awareness, diagnosis and treatment of depression**. *American Family Physician* 2000; 61(10): 3158 - 61.
- Preskorn S. **Outpatient Management of Depression: A Guide for the Primary - Care Practitioner**. Professional Communications Inc (www.Medscape.com). 1999.
- Retamal P. **Psicofarmacoterapia antidepresiva**. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 813 - 8.
- Rosembaum J. 2000. **New Clinical Advances in Depression** (disponible en: http://www.medscape.com/medscape/cno/2000/APA/public/Conference.cfm?conference_id=46).
- Rush AJ, Ryan ND. **Current and Emerging Therapeutics For Depression**. en: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. P. 1081 - 95. American College of Neuropsychopharmacology. 2002.
- Sadek N, Nemeroff CB. **Update on the Neurobiology of Depression** (disponible en: <http://www.medscape.com/Medscape/psychiatry/TreatmentUpdate/2000/tu03/public/toc-tu03.html>). 2000.
- Schatzberg AF, Garlow SJ, Nemeroff CB. **Molecular And Cellular Mechanisms In Depression**. en: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. P. 1039 - 50. American College of Neuropsychopharmacology. 2002.
- Spigset O, Martensson B. **Drug treatment of depression**. *BMJ* 1999; 318: 1188 - 91.
- Stein MB, Lang AJ. 2002. **Anxiety And Stress Disorders: Course Over the Lifetime**. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. p. 859 - 66. American College of Neuropsychopharmacology.
- To SE, Zepf, RA, Woods AG. 2005. **The Symptoms, Neurobiology, and Current Pharmacological Treatment of Depression**. *J Neurosci Nurs*; 37 (2): 102 - 7.

Cuántas veces al reír Nadie en lo alegre de Porque en las almas que el El alma llora cuando el
se llora, la risa fie, dolor devora rostro ríe
Juan de Dios Pazza

La vida no es cosa de risa, pero ¿qué sería la vida si no pudiéramos reír?

Leonid Sujorukov

Un grupo de pacientes diagnosticados por un médico como “deprimidos” puede incluir casos que otros llamarían “esquizofrenia”, “personalidad psicótica” o incluso daño cerebral

Abram Hoffer

Y debemos considerar como perdido un día en el que no hayamos bailado al menos una vez. Y debemos considerar como falsedad a cualquier verdad que no vaya acompañada por al menos una risa

Friedrich Nietzsche

Antipsicóticos

Carmine Pascuzzo - Lima

La esquizofrenia es una enfermedad deshabilitante y crónica, que parece afectar igualmente a ambos sexos. Se caracteriza por tres tipos de manifestaciones: “*Positivas*” (alucinaciones, por ejemplo); “*Negativas*” (cambios en la afectividad y la orientación de la conducta) y trastornos en el pensamiento y en el habla. La esquizofrenia tiene una forma especial de expresar su frecuencia que es la de “prevalencia anual”, que equivaldría al número de personas con la enfermedad *cada año*, aunque los reportes de tales frecuencias varían entre 0,6 y 17, con tasas de 0,9 a 3,8 en algún momento de la vida. La incidencia (“*casos nuevos*”) podría estar entre 0,1 y 0,7 nuevos casos por cada 100.000 habitantes.

Todo esto sugiere que el riesgo global de esquizofrenia en algún momento de la vida es de alrededor de un 1 % y tiene agregación familiar, tanto genética como ambiental. Cuando el cuadro no alcanza los criterios necesarios para ser considerado como psicótico, generalmente, se considera un trastorno “esquizo - afectivo”, incluyendo la “esquizotaxia”, que representaría un riesgo aumentado para la esquizofrenia.

La acción antipsicótica de los agentes inicialmente eficaces se asoció al principio con su propiedad de causar rigidez con origen en el Sistema Nervioso Central, por lo que se llamaron inicialmente neurolépticos; no obstante luego se descubrió que la terapéutica dependía más de cambios extrapiramidales; justamente, como se menciona al final, hay agentes que no causan el supuesto efecto de rigidez y por tanto se consideran *atípicos* (de hecho, anteriormente si un antipsicótico no producía efectos extrapiramidales con la exposición crónica no se consideraba realmente como un agente eficaz).

Las características que definen un cuadro psicótico pueden incluir alucinaciones y pérdida de asociaciones (más no “*fuga de ideas*”); las ideas suicidas y el comportamiento auto - destructivo son comunes. No es infrecuente la conducta violenta ni la hostilidad verbal o física hacia objetos o hacia otras personas. Normalmente, debe descartarse cualquier cuadro cardiovascular, aun si la condición parece estable. Igualmente, debe considerarse el estado marital del individuo que puedan afectar al cuadro.

En general, estos pacientes buscan ayuda porque tienen experiencias que los disturban, como sensaciones raras, creencias extrañas, percepciones alteradas y emociones estresantes; de allí que se le suele asociar con trastornos de los lóbulos cerebrales frontales.

En general, puede hablarse de Esquizofrenia desorganizada (falta de emoción, habla desorganizada), catatónica (postura rígida, motilidad limitada) o paranoide (fuertes alucinaciones). Como ya se ha indicado, bien podría decirse que hay manifestaciones “positivas” y manifestaciones “negativas” de la esquizofrenia.

LA HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA DE LA PSICOSIS

Esta hipótesis se compone de dos aspectos: Primariamente, una hipótesis realmente relacionada con la transmisión por dopamina en diferentes receptores, específicamente los de tipo D₂; por otra parte, en la actualidad se cree un poco más en que los antipsicóticos pueden modificar el recambio de monoaminas en general, siendo la dopamina la principal, por supuesto; aunque se han implicado también otros receptores dopaminérgicos, la acción antipsicótica parece estar igualmente relacionada más con el receptor D₂, de lo cual hay evidencias anatómicas y funcionales.

Dado que las vías dopaminérgicas se han asociado con el abuso de sustancias, se piensa que quizás en la psicosis los estímulos neutros se convierten en parte de un proceso de adicción anómalo, generando cambios en la vía dopaminérgica que solo deberían ocurrir solamente ante el estímulo de sustancias adictivas; y aunque esto explicaría ciertas conductas apetitivas, sería difícil que lo mismo explicara ciertas conductas aversivas que también se ven en la psicosis. En general, lo que se cree en la actualidad es que ocurre una liberación anómala de dopamina en circunstancias en las que no debería suceder.

El síndrome se caracteriza por un deterioro global de la función intelectual del individuo, de causa orgánica y adquirida, progresiva y lenta, que lesiona difusa o multifocalmente ambos hemisferios cerebrales ocasionando desadaptación social y dependencia de terceros, generalmente con conservación de la conciencia.

En la actualidad, diversas líneas de evidencias señalan que puede haber un componente muy importante de la transmisión mediada por receptores de otras aminas incluyendo noradrenalina y serotonina (específicamente del receptor tipo 5HT_{2A}); pruebas aún más recientes indican el posible papel que podría tener la transmisión glutamérgica en la esquizofrenia, pues con ciertas sustancias que afectan a este sistema se ha observado la posibilidad de inducción de síntomas positivos y negativos de esta enfermedad.

Mecanismo de Acción

Como de acuerdo a la hipótesis de la dopamina, el bloqueo de los receptores límbicos D₂ se consideraba para que una droga tuviera actividad antipsicótica, muchas de las drogas clásicas, como el haloperidol y la clorpromazina, son, de hecho, antagonistas de ese receptor, con una eficacia clínica y dosificación que se correlaciona bastante bien con su capacidad de bloquear ese subtipo específico (mayor para el haloperidol, que tiene mayor afinidad D₂).

Pese a haberse involucrado otros receptores como ya se explicó antes, está lejos de conocerse por completo el mecanismo de acción con excepción de la acción D₂, ya mencionada; sin embargo, esta acción ha sido ya subdividida gracias al reconocimiento entre los receptores D₂, D₃, y D₄, que son los receptores “tipo D₂”. Por esta razón, actualmente hay más de 100 antipsicóticos, pero la utilización de los mismos es variable dependiendo si se trata de episodios agudos o del tratamiento crónico. Se asume que las acciones terapéuticas de los antipsicóticos están mediadas por receptores dopaminérgicos en regiones corticales o límbicas, mientras que los efectos extrapiramidales están dados por vías estriatales.

La clasificación de las drogas “clásicas” se basa en su equivalencia con la clorpromazina, asumiéndolas como de alta, intermedia o baja potencia dependiendo de su efecto comparado con 100 mg de la droga citada (el haloperidol logra el mismo efecto con 2 - 4 mg). La *eficacia* antipsicótica de los agentes disponibles es muy parecida, sin embargo.

Debe destacarse que aunque se asume que los antipsicóticos clásicos “antagonizan” a los receptores dopaminérgicos, la evidencia actualmente disponible apunta a que más bien estos agentes actúan como agonistas inversos en tales sinapsis. Igualmente, debe comentarse que ni aún si el bloqueo dopaminérgico fuera intenso, el mismo podría ser el único responsable de la acción antipsicótica, ya que la misma funcionaría simplemente como un fenómeno “encendido - apagado”, cosa que rara vez ocurre.

Las drogas atípicas podrían tener acciones selectivamente corticales y/o límbicas o quizás alguna(s) característica(s) que lleve(n) a la supresión de los efectos extrapiramidales, características que no necesariamente serían las mismas para diferentes drogas.

Aunque son claramente mejores que las drogas clásicas para el tratamiento de los síntomas *positivos* de la esquizofrenia, lo cierto es que su mecanismo de acción se desconoce realmente todavía (si es que hay alguno predominante).

Reacciones Adversas

La mayor parte de las mismas, sobre todo el extrapiramidalismo, se considera más propia de los agentes clásicos que de los representantes atípicos. De cualquier manera, la siguiente es una lista (no exhaustiva) de ciertas manifestaciones que pueden observarse con el uso de antipsicóticos:

1. Manifestaciones de tipo Parkinson, como tremor, rigidez muscular, falta de expresión facial, etc.
2. Disonías y discinesias. La discinesia tardía, que puede ser irreversible, implica movimientos anómalos e involuntarios del rostro, la boca y/o el cuerpo en general. Más de un cuarto de los pacientes que consumen estos fármacos pueden desarrollar estas manifestaciones.
3. Sedación
4. Hiperprolactinemia
5. Ictericia colestática
6. Otras: Ganancia de peso, problemas dermatológicos, agitación, retinopatía pigmentaria, hipotensión ortostática, convulsiones, disfunción sexual, trastornos digestivos, etc.

El que sigue es un listado acerca de la sedación, los efectos autonómicos y las acciones extrapiramidales de ciertos agentes “clásicos”:

Droga	Sedación	Efectos en el Sistema Nervioso Autónomo	Efectos Extrapiramidales
Fenotiazinas			
Clorpromazina	+++	+++	++
Flufenazina	+	+	+++
Trifluoperazina	++	+	+++
Perfenazina	++	+	+++
Tiorizadina	+++	+++	++
Butirofenonas			
Haloperidol	+	+	+++
Tioxantenos			
Tiotixeno	+	+	+++
Dihidroindolonas			
Molindona	++	+	++
Dibenzoxazepinas			
Loxapina	++	+	++

Ya se indicó que parte de la acción terapéutica de los antipsicóticos puede darse por su efecto dopaminérgico y/o serotoninérgico, pero los mismos también pueden hacerse responsables de las reacciones adversas. Además, otras acciones de agentes particulares, pueden contribuir a la toxicidad (acciones adrenérgicas, muscarínicas, histaminérgicas, etc.). Con ciertas excepciones, la atribución de cada manifestación de toxicidad posible suele ser difícil.

ANTIPISICÓTICOS ATÍPICOS

Estos agentes no son estrictamente “neurolépticos”, pero varios ensayos clínicos han comprobado que pueden ser tan buenos o mejores que los mismos (especialmente en casos refractarios) y aparentemente su efecto depende no solamente de la acción dopaminérgica, sino también de la serotoninérgica (usualmente dependen más de su acción en este tipo de transmisión receptor 5HT₂).

Entre estos agentes se encuentran la clozapina (prototipo de estos agentes), la olanzapina, la quetiapina, la risperidona, el sertindole y la ziprazidona (los últimos agentes mencionados se consideran como de “segunda generación”). Aunque la clozapina había dejado de ser probada por su relativamente alta capacidad de producir agranulocitosis (1 - 2 %), estos agentes serían menos tóxicos que los convencionales, aunque parecen asociarse más a disforia; su definición como “atípicos” puede darse por la ausencia de efectos extrapiramidales y de la elevación de prolactina. Cuando se dejan, las manifestaciones vuelven, aunque lentamente. Ciertos estudios implican que este tipo de agentes “atípicos” serían de mayor utilidad en el manejo de los períodos intermedio - crónico de la psicosis y no en la terapia aguda, ya que el frecuente efecto sedante de los agentes “clásicos” puede ayudar al manejo del paciente, sobre todo si la crisis aguda se ha visto asociada con violencia importante.

En los casos de psicosis francamente resistente podría ser de utilidad el uso de anticonvulsivantes, como lo es la carbamazepina, tanto en forma única como en combinación. Igualmente, se habla de una nueva clase de agentes que podría aún ser mejor que los agentes ya existentes, que son los agentes estabilizadores del sistema dopaminérgico, como el aripiprazol y el sonepiprazol (¡que además también estabilizarían la función serotoninérgica!). La iloperidona, un agente recientemente introducido, tiene una afinidad notable por los receptores adrenérgicos α_1 y α_{2c} , aparte de su capacidad de unirse al receptor 5HT_{2A}.

En la actualidad, se está investigando el posible uso de los agonistas dopaminérgicos parciales, los agentes muscarínicos, las sustancias glutamaérgicas, los ligandos glicinérgicos y otros muchos agentes, que incluyen posibilidades aparentemente tan dispares como los inhibidores de la proteínacinas C y distintas sustancias esteroidales.

Es posible que los antipsicóticos atípicos terminen reemplazando, parcial o totalmente, a los agentes más antiguos. Estrictamente, la única razón aparente de que estos agentes y no los “clásicos” sean ahora los de elección, es simplemente de tipo económico.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA PSICOSIS

En primer lugar, debe tomarse en cuenta que hay dos “fases” o estados en los que la enfermedad puede presentarse, que son la fase aguda y la estable; por supuesto, con el tratamiento, puede haber un estado intermedio de “estabilización”, dentro del cual el soporte psico - social es esencial.

Fase Aguda

Esta es la fase en la que las manifestaciones son más notables, incluyendo alucinaciones severas, habla y pensamiento desorganizados, síntomas exagerados de retiro, menor productividad, conducta con menos orientación, etc. Puede haber una fase prodrómica de días o semanas con retiro social, deterioro en la higiene, conducta inusual, episodios de ira, etc. Se trata básicamente de la prevención del daño, con supresión de las manifestaciones y se busca un retorno lo más rápido posible a la mejor conducta que pueda obtenerse. La hospitalización puede ser necesaria y en estos casos quizás no se busca tanto la rápida remisión del episodio psicótico, sino la sedación del paciente (“*tranquilizantes mayores*”).

Los fármacos más utilizados aún hoy en día son los antipsicóticos clásicos, como el haloperidol, combinados o no con benzodiazepinas, por lo que las reacciones adversas más importantes son la sedación, los efectos anticolinérgicos y antiadrenérgicos, así como otros trastornos neurológicos (incluyendo trastornos extrapiramidales, en más de la mitad de los pacientes). Cuando no se usan estos fármacos en combinación, es común administrarlos en dosis repetitivas. De 25 a 60 % de los pacientes siguen siendo sintomáticos pese a la terapia o muestran solamente pequeñas mejorías, que en algunos casos pueden aumentarse cambiando el tratamiento, la dosis o agregando otro agente. El tratamiento durante la fase de “estabilización” de la esquizofrenia incluye al menos los primeros seis meses posteriores a la fase aguda y debe tenerse mucha precaución con la discontinuación y/o disminución de la dosis del fármaco elegido, por la probabilidad de recaídas (los mejores candidatos para disminución de la dosis son los pacientes con ausencia de síntomas positivos).

Fase Estable

En la fase estable propiamente dicha, el monitoreo continuo (entre una y cuatro veces al mes) y el tratamiento psico - social podrían ser de elección, aunque ciertos estudios de revisión han señalado que este soporte puede llegar a ser inútil.

El hecho de que un paciente esté en medicación y “en fase estable” no garantiza la ausencia de recaídas; de hecho, aún si no se retira la medicación hasta un tercio de los pacientes puede recaer, pero cabe cierta duda acerca de si en algunos de esos casos puede haber habido incumplimiento de parte del paciente; el cumplimiento tiene un promedio que puede ir desde menos de 50 % hasta 90 %, probablemente por las reacciones adversas o por la falsa sensación de mejoría que pueda sentir el paciente.

Aunque hay ciertas condiciones en las que se puede considerar el retiro parcial o total de la medicación, muchas veces el tratamiento ha de ser de por vida.

El uso de antipsicóticos en niños y adolescentes abarca un espectro de síndromes y síntomas más amplio que el de adultos: Psicosis infantiles (Esquizofrenia de inicio precoz, Trastorno Bipolar, depresión), síndrome de Tourette, TDAH, Trastornos de Conducta severos, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- Alavijeh M, Chishty M, Qaiser MZ, Palmer AM. 2005. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics, the Blood - Brain Barrier, and Central Nervous System Drug Discovery.** *NeuroRx*; 2(4): 554 - 71.
- Aviña - Cervantes CL, Garnica - Portillo R, Estañol B. 2002. **¿Es la esquizofrenia un trastorno genéticamente determinado?** *Arch Neurocién Méx*; 7(1): 21 - 5
- Campos J. 2002. **Trastornos Psicóticos Refractarios: Respuesta Terapéutica con el uso de Anticonvulsivante.** *AVFT*; 21(2)[
http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0798026420020002&lng=es&nrm=iso] -
- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. 2001. **Effectiveness of second - generation antipsychotics in patients with treatment - resistant schizophrenia: A review and meta - analysis of randomized trials.** *The American Journal of Psychiatry*; 158(4): 518 - 26
- Hensiek AE, Trimble MR. 2002. **New psychotropic drugs: Relevance of new psychotropic drugs for the neurologist.** *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*; 72: 281 - 5
- Herz MI, Liberman RP, Lieberman JA, Marder SR, McGlashan TH, Wyatt RJ, Wand P. 1997. **APA Guideline for Treating Adults With Schizophrenia.** *Medscape Mental Health* 2(5) [<http://www.medscape.com/Medscape/psychiatry/journal/1997/v02.n05/mh3166.schiz/mh3166.schiz.html>]
- Hughes DH. 1999. **Emergency Psychiatry: Acute Psychopharmacological Management of the Aggressive Psychotic Patient.** *Psychiatr Serv*; 50: 1135 - 7
- Kapur S. 2003. **Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia.** *Am J Psychiatry*; 160: 13 - 23.
- Kramer TAM. 2002. **Dopamine System Stabilizers.** *Medscape General Medicine*; 4(1), [<http://www.medscape.com/viewarticle/429444>]
- Madalena Volpea F, Tavares A, Correa H. 2003. **Naturalistic evaluation of inpatient treatment of mania in a private Brazilian psychiatric hospital.** *Rev Bras Psiquiatr*; 25(2): 72 - 7

-
- Marder S. 1996. **Choosing Among Old and New Antipsychotics. Optimizing the Treatment of Schizophrenia.** Online Coverage from the 9th Annual U.S Psychiatric & Mental Health Congress [http://www.medscape.com/Medscape/CNO/1996/PsychCongress/11.17.96/1117.3.html]
- McGrath J, Emmerson WB. 1999. **Treatment of schizophrenia.** BMJ; 319: 1045 - 8
- Meador - Woodruff J, Kleinman JE. 2002. **Neurochemistry Of Schizophrenia: Glutamatergic Abnormalities.** En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. p.: 671 - 87. American College of Neuropsychopharmacology.
- Miyamoto S, Duncan GE, Goff DC, Lieberman JA. 2002. **Therapeutics Of Schizophrenia.** En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. p.: 775 - 807. American College of Neuropsychopharmacology.
- Mojtabai R, Nicholson RA, Carpenter BN. 1998. **Role of psychological treatments in management of schizophrenia: A meta - analytic review of controlled outcome studies.** Schizophrenia Bulletin; 24(4): 569 - 87.
- Strange PG. 2001. **Antipsychotic Drugs: Importance of Dopamine Receptors for Mechanisms of Therapeutic Actions and Side Effects.** Pharmacol Rev; 53(1); 119 - 34.
- Tsuang MT, Owen MJ. 2002. **Molecular and Population Genetics of Schizophrenia.** En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. p.: 901 - 30. American College of Neuropsychopharmacology.

Se estaba volviendo loco, y lo sabía, y en alguna parte muy dentro de él una pizca de cordura estaba gritando...

Isaac Asimov (Anochecer)

La memoria, mi querida Cecilia, es el diario que todos llevamos con nosotros

Oscar Wilde

¿No le ha pasado alguna vez dar un mordisco a una roja y jugosa manzana para acabar encontrando en lo más profundo de ella algo podrido, sumamente desagradable e inesperado? Hay muchos seres humanos actualmente que se ofrecen a nosotros igual que la manzana del ejemplo

Agatha Christie (Las manzanas)

Cualquiera de estos nombres [*de enfermedades mentales*] podría desaparecer de la noche a la mañana si un conocimiento más profundo permitiera mejorar una clasificación o incluso si probara que la existente no tiene valor práctico alguno

Geoffrey Vickers

Antimaníacos. Litio

Carmine Pascuzzo - Lima

En el capítulo acerca de antidepresivos, se habló básicamente acerca de lo que se conoce como “Depresión Unipolar”, es decir, de pacientes en los que la clínica, aunque variable en grado, representaba un tipo de humor predominante. Sin embargo, muchos pacientes con depresión pueden presentarse con cierta frecuencia también episodios de “manía”, en los cuales el talante del individuo está elevado, hiperactivo, presenta trastornos del habla, insomnio, trastornos del juicio, inadaptación social, aumento de energía y de la libido, fuga de ideas y otras manifestaciones, incluyendo posibles ideas delirantes de grandeza, megalomanía o paranoia. No es infrecuente la conducta violenta ni la hostilidad verbal o física hacia objetos o hacia otras personas. Normalmente, debe descartarse cualquier cuadro cardiovascular, aun si la condición parece estable. Igualmente, debe considerarse el estado marital del individuo que puedan afectar al cuadro.

Estos episodios de alternancia entre euforia y depresión suelen ser recurrentes y pueden ocurrir muy súbitamente. En estos pacientes “maníaco - depresivos” o con “trastorno bipolar” se afecta la calidad de vida, aumenta hasta 50 veces el riesgo de suicidio y tiene un costo económico prácticamente incalculable.

FARMACOLOGÍA DE LA MANÍA

En general, el tipo de fármacos que debe usarse para el control de episodios maníacos suele conocerse también como drogas estabilizadoras del humor o del talante, y suelen incluir fármacos como las benzodiazepinas, la clorpromazina, la carbamazepina, el valproato y, sobre todo, el litio, ya que este agente parece no solo ser útil en el episodio de manía, sino que también parece ser un “estabilizante del humor”, retrasando la aparición de episodios adicionales.

Puesto que el resto de los agentes mencionados son tratados en otros capítulos, en el presente, se hará énfasis en la farmacología del litio, que es el agente de elección para el tratamiento de los episodios maníacos.

MECANISMO DE ACCIÓN DEL LITIO

Su mecanismo de acción es desconocido, pero considerando su condición de catión monovalente, es razonable suponer que puede pasar a través de canales de sodio ligados a voltaje, si bien no es un sustrato para la bomba sodio - potasio ATPasa. De esta manera, posiblemente el litio probablemente inhibe la síntesis intracelular de segundos mensajeros tales como el AMPc y el trifosfato de inositol. El litio puede inhibir de manera no competitiva a la fosfatasa de inositol, por lo que tal inhibición puede aumentar fácilmente con la dosis.

Aparentemente, en el tejido encefálico el litio puede inhibe la secreción de noradrenalina y de dopamina desde las terminaciones nerviosas, pudiendo intensificar la descarga de serotonina y alterando la recaptación y almacenamiento de catecolaminas y quizás de otras aminas. El litio también tiene como blanco en mamíferos a la glucógeno sintasa cinasa 3, pero el significado de esta interacción no está claro.

Su eficacia máxima suele alcanzarse en 7 a 10 días y no parece haber ningún tipo de diferencia sexual de importancia en la misma

FARMACOCINÉTICA DEL LITIO

El litio debe ser administrado como una sal, es decir, en compañía de un anión. Puede administrarse oralmente, como solución (citrato) o cápsula (carbonato). El litio se absorbe totalmente del tracto gastrointestinal superior en unas ocho horas, pero el pico de concentración se alcanza en alrededor de 1 a 2 h después de la administración aunque en algunos casos se puede llegar a 4 horas.

La dosis diaria puede o no dividirse en dos fracciones. Las preparaciones de liberación sostenida generan picos en 4 a 5 h y genera niveles hasta por 4 días. Normalmente, se aceptan como terapéuticas dosis de litio suficientes como para lograr concentraciones plasmáticas de 0,6 - 1,5 mEq/l

La vida media del litio es sumamente variable en razón de muy diversos factores, incluyendo diversos determinantes genéticos (usualmente, la vida media es de 12 a 27 horas), por lo que sus concentraciones deben monitorizarse si hay signos de toxicidad y la función renal debe evaluarse regularmente.

Puesto que debe ser transportado intracelularmente, el litio primero se distribuye por un período transitorio solamente en el espacio extracelular, acumulándose luego en los tejidos, pues no se une a proteínas plasmáticas. Se excreta totalmente por filtración glomerular, reflejando de una manera muy similar la excreción que fisiológicamente ocurre para el ión sodio.

Alrededor de un 80% del litio filtrado se reabsorbe entre el asa de Henle y los túbulos colectores, una reabsorción que puede ser afectada por los diuréticos de asa y por la amilorida. Algunos antiinflamatorios e inhibidores de la enzima convertidora pueden aumentar la reabsorción tubular.

REACCIONES ADVERSAS DEL LITIO

El problema más importante del litio es su estrecho margen terapéutico, probablemente porque el mismo puede reemplazar al sodio y al potasio en diversos sistemas. Usualmente induce polidipsia y poliuria (posible proteinuria) gracias a su efecto renal de retención de sodio y a su capacidad de causar inhibición de la hormona antidiurética. Además, puede causar molestias gastrointestinales y cierta debilidad muscular.

La manifestación más relevante (y bastante frecuente) de la toxicidad del litio (especialmente en sobredosis) es la alteración del estado mental, con confusión, tremor, convulsiones e incluso la muerte. En ocasiones, puede haber neuropatía y/o miopatía periférica.

El litio se concentra en la tiroides, inhibiendo la síntesis hormonal, por lo que puede haber hipotiroidismo e hipotermia, aunque en algunos casos puede haber tirotoxicosis o hipertermia. Además, puede haber hiperparatiroidismo e hipercalcemia. Esta hipercalcemia puede causar y/o exacerbar diabetes insípida nefrogénica.

Entre las modificaciones electrocardiográficas que puede causar el litio se encuentran la depresión (usualmente transitoria) del segmento ST y la inversión de las ondas T en algunas derivaciones. Ocasionalmente, hay disfunción nodal y síncope.

Entre otras alteraciones, puede haber erupciones maculopapulares, aumento de peso, edema, y leucocitosis (aunque esta última rara vez tiene verdadera repercusión clínica).

La intensidad de la intoxicación por litio es directamente dependiente de la dosis:

- **Leve:** 1,5 - 2,0 mEq/l. Generalmente, hay dolor abdominal, vómitos, diarrea, mareos, ataxia, letargia, nistagmo, xerostomía, disartria.
- **Moderada:** 2,0 - 2,5 mEq/l. Usualmente, se presenta anorexia, temblor severo, vómitos persistentes, hiperreflexia, arritmias, visión borrosa, síncope, delirio.
- **Severa:** > 2,5 mEq/l. Pueden presentarse convulsiones generalizadas, oliguria, coma y muerte

Cuando la sobredosis es severa, puede requerirse de diálisis peritoneal o hemodiálisis, aunque esta última normalmente no se requiere si no se alcanzan niveles de unos 4 mEq/l. Si la administración oral, accidental o intencional, se ha realizado relativamente poco tiempo antes, el lavado gástrico puede ser

útil (aunque sin carbón activado, porque el litio no lo une); si el consumo fue de una preparación sostenida, la administración de polietilenglicol puede prevenir la subsecuente absorción.

Como la intoxicación por litio causa depleción de volumen, el mismo debe ser corregido adecuadamente.

USOS CLÍNICOS

Naturalmente, el litio es utilizado como agente de elección en combinación para el tratamiento y/o la prevención de los trastornos depresivos bipolares, y hay evidencia de que puede mostrar un efecto sinérgico con otros agentes como los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en esos pacientes.

También ha demostrado utilidad en los trastornos unipolares. Cuando el paciente es hospitalizado, el litio se utiliza en más del 70 % de los casos. Aún ante esta utilización tan generalizada y de su eficacia tan marcada, la toxicidad del litio es tan alta que su lugar como agente de primera elección está cambiando lentamente hacia drogas como diversos anticonvulsivantes y agentes antipsicóticos, incluyendo aquellos que son “atípicos”. Al igual que sucede para otros agentes psicotrópicos en la actualidad, se está experimentando con agentes que podrían ser realmente revolucionarios, incluyendo distintos tipos de drogas neuroprotectoras y neurotróficas.

También puede ser usado en el tratamiento del alcoholismo, trastornos esquizoafectivos, la agresividad y ciertos tipos de cefalea recurrente.

BIBLIOGRAFÍA

- Alda M. 1999. **Pharmacogenetics of lithium response in bipolar disorder.** J Psychiatry Neurosci; 24(2): 154 - 8.
- Gard PR. 2002. **Human Pharmacology.** New York, NY, USA: Taylor & Francis e - Library.
- Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. 2004. **Long - Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta - Analysis of Randomized Controlled Trials.** Am J Psychiatry; 161: 217 - 22.
- Glick ID, Suppes T, DeBattista C, Hu RJ, Marder S. 2001. **Psychopharmacologic Treatment Strategies for Depression, Bipolar Disorder, and Schizophrenia.** Ann Intern Med; 134: 47 - 60.
- Kandel ER. 2000. **Disorders of Mood: Depression, Mania, and Anxiety Disorders.** En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM eds. Principles of Neural Science. p. 1209 - 26. McGraw - Hill. New York. USA.
- Keck P, Husseini M. 2002. **Current and Emerging Treatments for Acute Mania and Long - Term Prophylaxis For Bipolar Disorder.** En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. p.: 1110 - 8. American College of Neuropsychopharmacology.

-
- Luna M, Hamana L, Colmenares YC, Maestre CA. 2001. **Ansiedad y Depresión**. AVFT; 20(2): 111 - 22.
- Madalena Volpe F, Tavares A, Correa H. 2003. **Naturalistic evaluation of inpatient treatment of mania in a private Brazilian psychiatric hospital**. Rev Bras Psiquiatr; 25(2): 72 - 7
- Majeroni BA, Hess A. 1998. **The Pharmacologic Treatment of Depression**. J Am Board Fam Pract; 11(2): 127 - 39
- Shelton RC. 1996. **Treatment - Resistant Depression: Therapeutic Approaches**. Medscape Mental Health; 1(2)
<http://www.medscape.com/Medscape/psychiatry/journal/1996/v01.n02/mh65.shelton/mh65.shelton.html>
- Timmer RT, Sands JM. 1999. **Lithium Intoxication**. J Am Soc Nephrol; 10: 666 - 74.
- Viguera AC, Tondo L, Baldessarini RJ. 2000. **Sex Differences in Response to Lithium Treatment**. Am J Psychiatry; 157: 1509 - 11
- Williams RSB. 2005. **Pharmacogenetics in model systems: Defining a common mechanism of action for mood stabilizers**. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry; 29(6): 1029 - 37.
- Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. 2003. **Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania: International, double - blind, randomised controlled trial**. The British Journal of Psychiatry; 182: 141 - 7

Haz que las cosas sean tan simples como deben serlo, nunca más simples

Albert Einstein

La psicofarmacología requiere de sentido del humor. A veces, el mejor uso de la medicina basada en la evidencia es recordar qué poca evidencia es la que tenemos.

Thomas Kramer

Si tratas de disfrazar algo para que parezca loco - y tu sabes que luce loco el hacerlo - , entonces no puedes estar loco, ¿o sí?

Peter Atkins (Morningstar)

Farmacoterapia de la Enfermedad de Alzheimer

Carmine Pascuzzo - Lima

La Enfermedad de Alzheimer es la enfermedad degenerativa más frecuente, alcanzando una tasa de hasta 5 % entre los mayores de 65 años, que va creciendo hasta que en los mayores de 80 años se hace de alrededor de 30 %. Esta enfermedad es una forma de demencia y se caracteriza por dos puntos cardinales: Deterioro del nivel previo de funcionamiento e interferencia significativa con el trabajo y/o las actividades sociales habituales; naturalmente, este mal se asocia a grandes costos de salud (más de 100 billones de dólares anuales en Estados Unidos solamente).

La Enfermedad de Alzheimer es una demencia neurodegenerativa de progreso lento y de tipo “primario”, en el sentido de que la pérdida de estructura y/o función neuronal es de causa aún desconocida.

Esta enfermedad responde ante intervenciones grupales psico - educativas o técnicas de neuro - rehabilitación y por mucho tiempo se consideró que era farmacológicamente intratable; sin embargo, en las últimas décadas se han encontrado diversos agentes que, aunque no pueden detenerla, pueden retrasar (y revertir hasta cierto punto) el curso de la enfermedad.

La degeneración en la Enfermedad de Alzheimer comienza de manera selectiva en el hipocampo, lo que explica el trastorno básico desde el punto de vista de la memoria. Según la mayoría de los estudios, el déficit de acetilcolina juega un papel central en la patogenia de esta enfermedad (pérdida de hasta 50 % de esta actividad). El campo de la farmacoterapia de la Enfermedad de Alzheimer es muy dinámico y se esperan grandes cambios en los próximos años.

FARMACOTERAPIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer se fundamenta en la actualidad en el intento de corregir el imbalance de la neurotransmisión, principalmente por intervención a nivel de las sinapsis colinérgicas y glutamaérgicas, que son las que están principalmente asociadas con la memoria y el aprendizaje.

Drogas Colinomiméticas

Teóricamente, podría haber utilidad clínica con el uso de cualquier tipo de colinomimético de acción central, pero se ha determinado que los agonistas (arecolina, pilocarpina, betanecol, oxotremorina, milamelina, xanomelina) y los agentes de acción presináptica (lecitina, deanol, sales de colina) no son muy eficaces y además se asocian más a Reacciones Adversas Medicamentosas. Así, la farmacoterapia desde el punto de vista colinérgico se basa fundamentalmente en el uso de fármacos inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, que generan un aumento de la acetilcolina endógena a nivel de las sinapsis y proporcionan alivio en pacientes con clínica leve a moderada. Entre otras posibilidades, se han ensayado el metrifonato, la fisostigmina, la eptastigmina, la huperzina A, la velnacrina, la suronacrina y la velnacrina.

El siguiente cuadro muestra los principales inhibidores de la colinesterasa usados en el tratamiento paliativo de la Enfermedad de Alzheimer:

Fármaco	BD *	Dosis diarias	Reacciones Adversas
Galantamina **	85 %	3	Náusea, vómitos, diarrea, pérdida de peso. Interacciones: Antidepresivos (amitriptilina, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina) y otros anticolinérgicos. AiNEs
Rivastigmina	40 %		Náusea, vómitos, pérdida de peso, malestar estomacal, debilidad muscular. Interacciones: AiNEs
Eptastigmina		2 - 3	Náusea, diarrea, neutropenia. Interacciones: AiNEs
Fisostigmina	3 - 8 %	12	Interacciones: AiNEs
Donepezil	100 %	1	Náusea, diarrea, vómitos (dosis - dependientes). Interacciones: AiNEs
Tacrina ***	17 - 33 %	4	Náusea, diarrea, posible daño hepático. Interacciones: AiNEs
Velnacrina ***		4	Náusea, diarrea, posible daño hepático. Interacciones: AiNEs
Metrifonato		1	Náusea, diarrea, neutropenia. Interacciones: AiNEs

**Biodisponibilidad oral ** La galantamina también actúa como agente alostérico en el receptor colinérgico nicotínico.*

**** También inhiben a la butirilcolinesterasa*

Como estas drogas en general favorecen la posible aparición de diversas manifestaciones de enfermedad ácido - péptica, los antiinflamatorios no esteroideos (AiNEs) deben usarse con mucha precaución en estos pacientes. Todos estos agentes han mostrado hasta la fecha una efectividad clínica muy similar, pero lamentablemente no son de mucha utilidad en pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad de Alzheimer.

Drogas de acción no - colinérgica

Se ha comprobado que los agentes con acción anti - glutamérgica (específicamente contra el receptor NMDA) pueden ser beneficiosos en el tratamiento paliativo de la Enfermedad de Alzheimer). Este tipo de agentes bloquea los efectos tóxicos asociados con el glutamato excesivo, regulando su activación; en general, se reservan a pacientes con mayor afectación clínica. El único agente en uso clínico es la memantina, que se considera una droga nootrópica y que actúa bloqueando competitivamente los receptores NMDA. Normalmente, se administra una o dos veces al día, en combinación o no con anticolinesterásicos (especialmente donepezil). Entre sus reacciones adversas se encuentran las siguientes: Mareo, cefaleas, estreñimiento, inquietud, confusión, acatisia; entre sus posibles interacciones se encuentran las que puede presentar con otros antagonistas NMDA, como amantadina (antiviral), con el dextrometorfano (antitusígeno), y con la ketamina (anestésico).

Otra droga que aguarda por su aprobación por la FDA es la propentofilina, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la recaptación de adenosina, que se usa tres veces al día. Entre las reacciones adversas que se le asocian se encuentran los trastornos gastrointestinales, mareos, cefaleas y pirosis.

Otras Drogas de posible utilidad:

El estrés oxidativo es otro de los mecanismos fisiopatológicos que intervendrían en la neurodegeneración propia de la enfermedad de Alzheimer, motivo que ha conducido a la realización de ensayos terapéuticos con vitamina E, selegilina, *Gingko biloba* y estrógenos.

En cuanto a la vitamina E, se señala un retraso de la progresión funcional y en la necesidad de institucionalización, pero sin cambios en la esfera cognitiva. Las supuestas propiedades neuroprotectoras de *Gingko biloba* no han sido probadas en buenos estudios.

Evidencia *in vivo* e *in vitro* señala que ciertos AiNEs podrían ser de utilidad, al igual que algunos corticoesteroides; en ambos casos, el efecto vendría dado por reducción de la inflamación asociada a la placa amiloide. El uso de estrógenos como terapia de sustitución en la mujer también parece asociarse a un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer.

Aunque los niveles elevados de colesterol influirían en el metabolismo anormal del amiloide, el uso de agentes como las estatinas no se ha mostrado del todo útil.

La inmunoterapia no está muy avanzada aún, pero se propone detener la progresión por medio de la aclaración de las placas ya existentes. Igualmente, se prueban actualmente diversos posibles inhibidores de las secretasas β y γ , lo que disminuiría la síntesis beta - amiloidea.

Finalmente, ha surgido una asociación todavía controvertida entre cobre, hierro y zinc y la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, por lo que el clioquinol, un agente quelante que inhibe la unión del zinc y del cobre al betaamiloide, podría disminuir los niveles de esta molécula; igual efecto podría observarse con el uso de desferrioxamina.

En un tiempo, se usaron los calcioantagonistas como la nitrendipina para la prevención de la muerte celular (disminuyen el influjo de calcio durante los inicios de la apoptosis).

Tratamiento de manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas:

En la enfermedad de Alzheimer no es infrecuente la presentación de manifestaciones que no están directamente relacionadas con la cognición. Estas manifestaciones deben ser tratadas, con el objeto de mejorar la calidad de vida del paciente. Entre otros tipos de manifestaciones, se tienen las siguientes:

- Percepción sensorial anormal: El paciente puede presentar distintos tipos de alteración de la percepción, incluyendo la aparición de alucinaciones, delirios y, a veces, psicosis franca. Estas manifestaciones suelen responder bien a los antipsicóticos típicos o atípicos, como por ejemplo la risperidona, la olanzapina y la quetiapina.
- Trastornos psicomotores: Pueden variar desde la simple agitación nerviosa hasta la franca agresión. El tratamiento de elección es con benzodiazepinas, pero dado que su uso prolongado conduce casi indefectiblemente a resistencia, se han probado otros agentes, como la trazodona, el citalopram y ciertos anticonvulsivantes, como carbamazepina y ácido valproico.
- Estado de ánimo y trastornos emocionales: La depresión es el trastorno emocional más frecuente y son de elección para su tratamiento los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la paroxetina y la sertralina.
- Alteraciones de la personalidad: La apatía y la pasividad están entre las manifestaciones más frecuentemente asociadas a la Enfermedad de Alzheimer. Dada la interrelación fenomenológica entre la apatía y la depresión, los antidepresivos deberían ser útiles para el tratamiento paliativo de estos trastornos, pero los datos hasta ahora no apoyan esa posibilidad. Parece ser que los fármacos de uso

habitual para el tratamiento de la Enfermedad, como los anticolinesterásicos tienen de por sí tener un efecto beneficioso para aminorar las conductas apáticas y pasivas.

Posibles Drogas con Acción Profiláctica:

Gracias al efecto antiinflamatorio de los AINEs, existe la posibilidad, no bien estudiada aún, de que los mismos puedan proteger al Sistema Nervioso Central de los daños inflamatorios precoces de la Enfermedad de Alzheimer, impidiendo o retrasando su aparición. En este sentido, podría ser de utilidad también el uso de múltiples antioxidantes.

Existe evidencia observacional de que el uso prolongado de estatinas puede asociarse al retraso de la aparición de la enfermedad de Alzheimer.

APÉNDICE: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La Enfermedad de Alzheimer es una demencia progresiva que tiene el déficit de memoria como uno de los síntomas más tempranos y pronunciados, habiendo sido descubierta por Alois Alzheimer en 1906. Por lo general, el paciente empeora progresivamente, mostrando problemas perceptivos, del lenguaje y emocionales a medida que la enfermedad va avanzando; la enfermedad se asocia al desarrollo de placas y ovillos de fibras que van recubriendo el cerebro.

Etiopatogenia de la Enfermedad de Alzheimer

A pesar de que la enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia, su etiopatogenia aún no está claramente establecida y se plantean múltiples hipótesis. Según algunos autores, la enfermedad podría comenzar temprano en la vida y resultar de interacción de estresores genéticos o ambientales, que varían en el tiempo y aumentan con la edad; en los susceptibles, se dispararía una cadena de anomalías de la señalización, con anomalías bioquímicas que llevarían a la disfunción celular, la falla de la neurotransmisión (colinérgica, serotoninérgica y adrenérgica) y la muerte celular.

La teoría etiopatogénica dominante es la “hipótesis de la cascada amiloidogénica”, que señala que una disregulación del metabolismo de la proteína precursora del amiloide, en el SNC, conduce a las llamadas placas neuríticas o seniles, que con depósitos extraneuronales anormales con un centro amiloideo, rodeado por neuritas distróficas y componentes inflamatorios. Tal acumulación sería, además, responsable de una serie de procesos patológicos, expresados por ovillos neurofibrilares (depósitos intraneuronales de la proteína citoesquelética tau), muerte celular, mayor reactividad glial y reacción inflamatoria asociada. Como la hipótesis amiloidea no explica la integralidad de la etiopatogenia de la enfermedad, se ha agregado la hipótesis de “tau y ovillos neurofibrilares”, que

postula que la fosforilación anormal de la proteína tau sería responsable de la formación de ovillos y la consecuente muerte neuronal. Pese a haberse estudiado por mucho tiempo, no se conoce si el trastorno inicial es el de la muerte neuronal o si es el del aumento de las proteínas amiloides.

En contraste con lo indicado, existen diversas teorías que plantean que la base fundamental de la Enfermedad de Alzheimer es la degeneración primaria de ciertos grupos neuronales.

Clínica

Como otros trastornos degenerativos del SNC, esta enfermedad suele comenzar insidiosamente, progresando lentamente. Usualmente comienza con trastornos de la memoria episódica y fallas del juicio. La segunda etapa se caracteriza por los defectos del lenguaje, apraxias; puede haber parkinsonismo tardío, que lleva finalmente a la postración. Aunque la mayor parte de los casos es esporádica, hay formas hereditarias. Existen varias formas de caracterizar a esta enfermedad:

- b. Curso rápido o lento. La supervivencia promedio es de 7 a 9 años, dependiendo fundamentalmente en la severidad de la demencia al consultar, la edad de inicio, la aparición precoz de signos extrapiramidales o frontales, alteraciones de la marcha y caídas.
- c. Formas esporádicas y familiares. Se ha comprobado la heredabilidad de la Enfermedad de Alzheimer en un 1 % de los casos y se han detectado ya varios genes asociados a la misma, como el gen de la proteína precursora del amiloide (PPA), el gen de la presenilina 1 (PS1) y el de la presenilina 2 (PS2). Todas estas mutaciones se asocian a una sobreproducción de beta - amiloide.
- d. Formas senil y presenil. Aunque no son enfermedades diferentes, se fijó históricamente un límite arbitrario de 65 años; este límite, en realidad, marca las diferencias en las consecuencias familiares de la enfermedad. Las formas hereditarias generalmente son preseniles, y a veces de evolución rápida; algunas formas preseniles hereditarias se asocian a mioclonías, paraparesia espástica, distonía y disartria.
- e. Formas neuropsiquiátricas. Predominio de los síntomas neuropsiquiátricos, como apatía, agitación, ansiedad, irritabilidad, disforia, conducta motora aberrante, desinhibición, delirio lúcido, alucinaciones, euforia.
- f. Formas asimétricas, focales y atípicas. En las formas asimétricas la involución predomina en un hemisferio; en las focales existe un defecto focal progresivo. También existen variantes frontales y posteriores, y formas atípicas en que la EA simula otras afecciones.
- g. Demencias mixtas. La enfermedad de Alzheimer puede asociarse a otras afecciones: vasculares, enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy difusos, síndrome de Down y otras.

Etapas de la Enfermedad de Alzheimer

- Etadio 0. Caracterizado aún por independencia en el trabajo, compras, finanzas y actividad social.
- Etadio 1. Negligencia moderada y dificultades para encontrar palabras además de: Pérdida de objetos, olvido de nombres de familiares y pérdida de la percepción espacial expresada en no saber volver a casa.
- Etadio 2. Frecuentes y severas quejas de pérdida de memoria y lenguaje, incapacidad de funcionar independientemente fuera de casa. Necesidad de requerir asistencia para higiene, vestido y alimentación.
- Etadio 3. Dejan de reconocer a su pareja, hijos e incluso su propio reflejo en el espejo. Mutismo o balbuceo incoherente. Alucinaciones, delirios y conductas excéntricas tales como almacenar de todo. También comienzan a darse convulsiones, incontinencia y reflejos infantiles.

En general, la Enfermedad de Alzheimer es una afección degenerativa, lentamente progresiva, en la cual las imágenes cerebrales habituales son normales o muestran una involución inespecífica. Generalmente, se inicia con trastornos de la memoria episódica y fallas del juicio.

Epidemiología

Como ya indicó, la edad se constituye en un verdadero factor de riesgo, al punto que la prevalencia aumenta desde un 5 % en mayores de 65 años, hasta más de 30 % en los mayores de 80 (posiblemente se acerque al 50 % de frecuencia en los centenarios).

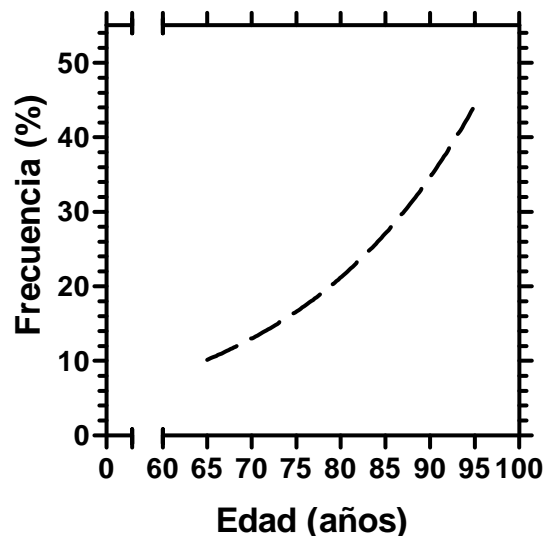
Aunque no se acepta universalmente, hay indicios de que es más frecuente en pacientes de sexo femenino, quizás por supervivencia selectiva.

Parece haber alguna agregación familiar con respecto a esta enfermedad. Aunque se ha encontrado correlación entre la Enfermedad de Alzheimer y las cardiopatías, no se sabe a ciencia cierta si esto implica una relación verdaderamente causal o si se es una asociación espuria.

La Enfermedad de Alzheimer es rara en la población negra, pero no se sabe a ciencia cierta si esto se debe a que

en esta población la esperanza de vida es menor (relativamente pocos individuos llegan a la senectud).

Se han planteado otros posibles factores de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer, como el hábito tabáquico, el hábito alcohólico, la trombosis, los niveles de homocisteína y otros muchos.



Aunque cabe la duda acerca de si estos pacientes pudieran clasificarse como casos de Enfermedad de Alzheimer, existen cuadros, como la encefalopatía de los boxeadores, en los cuales se describen lesiones semejantes desde el punto de vista cerebral.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer es básicamente clínico, el cual no puede ser de certeza sino hasta la autopsia. En el paciente, pueden realizarse ciertas determinaciones bioquímicas, como las de los niveles de proteínas tau o β - amiloideas en el plasma o el líquido cefalorraquídeo; hay autores que indican que la respuesta pupilar a la tropicamida podría identificar tempranamente el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer. El análisis post - mortem de estos pacientes con demencia puede mostrar la presencia de uniones anormales entre las neurofibrillas intracelulares, conteniendo la proteína hiperfosforilada tau y la apolipoproteína E, aparte de placas neuríticas extracelulares (seniles), con contenido de moléculas Beta - amiloideas insolubles, alfa - sinucleína, ubiquitina, apolipoproteína B, presenilinas, y alfa - antitripsina, todas ellas consideradas marcadores de la Enfermedad de Alzheimer. Los estudios imagenológicos y de ciertos marcadores se usan realmente para evitar la presencia de ciertos diagnósticos de exclusión.

Existen diversos criterios diagnósticos, como los del grupo de trabajo NINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders), que sin embargo muestran solo una moderada concordancia entre clínicos.

Cambios estructurales

- Pérdida de neuronas: Grandes neuronas corticales, Amígdala, Hipocampo, Corteza entorrinal, Núcleo colinérgico basal del cerebro anterior, *Locus ceruleus*, Neuronas del rafe dorsal.
- Placas neuríticas
- Ovillos o Nudos neurofibrilares
- Depósito de amiloide
- Inflamación
- Filamentos de los neurópilos. Depósito de amiloide

Tratamiento

Ya ha sido explicado en apartados anteriores, pero conviene el saber que las metas específicas del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer son las siguientes: Preservar la habilidad cognitiva y funcional, minimizar los trastornos de conducta y retrasar todo lo posible la progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Alzheimer's Disease Education & Referral (ADEAR). 2007. **Alzheimer's Disease Medications Fact Sheet**. U.S. Department of Health and Human Services.
- American Psychiatric Association. 1994. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM - IV)**. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Barreto M, Lerner F, Blake A. 1998. **Tratamiento farmacológico de los trastornos cognitivos en la enfermedad de Alzheimer**. RAA; 1(2): 47.
- Cherny RA, Legg JT, McLean CA, Fairlie DP, Huangi X, Atwoodi CS, Beyreuther K, Tanzi RE, Masters CL, Bush AI. 1999. **Aqueous Dissolution of Alzheimer's Disease Ab Amyloid Deposits by Biometal Depletion**. J Biol Chem; 33: 23223 - 8.
- Clark CM, Karlawish JHT. 2003. **Alzheimer Disease: Current Concepts and Emerging Diagnostic and Therapeutic Strategies**. Ann Intern Med; 138: 400 - 10.
- Cummings JL. 2000. **Cholinesterase Inhibitors: A New Class of Psychotropic Compounds**. Am J Psychiatry; 157: 4 - 15
- Donoso A, Behrens MI. 2005. **Variabilidad y variantes de la enfermedad de Alzheimer**. Rev Méd Chile; 133: 477 - 82
- Emilien G, Beyreuther K, Masters CL, Maloteaux JM. 2000. **Prospects for pharmacological intervention in Alzheimer disease**. Arch Neurol; 57(4): 454 - 9.
- Forchetti CM. 2005. **Treating patients with moderate to severe Alzheimer's disease: implications of recent pharmacologic studies**. Prim Care Companion J Clin Psychiatry; 7(4): 155 - 61.
- Fuentes P, Slachevsky A. 2005. **Enfermedad de Alzheimer: Actualización en terapia farmacológica**. Rev Med Chil; 133(2): 224 - 30.
- Geldmacher DS. 2007. **Treatment guidelines for Alzheimer's disease: redefining perceptions in primary care**. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2007; 9(2): 113 - 21.
- Giacobini E. 1997. **From molecular structure to Alzheimer therapy**. Jpn J Pharmacol; 74(3): 225 - 41
- Heidrich A, Rösler M. 1999. **Milameline: Nonselective, Partial Muscarinic Receptor Agonist for the Treatment of Alzheimer's Disease?** CNS Drug Reviews; 5(2): 93 - 104.
- Kaufer D. 2002. **Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer**. Rev Neurol; 34: 846 - 50.
- Kedar NP. 2003. **Can We Prevent Parkinson's and Alzheimer's Disease?** J Postgrad Med; 49: 236 - 245
- Kehoe PG. 2003. **The renin - angiotensin - aldosterone system and Alzheimer's disease?** JRAAS; 4: 80 - 93
- Langa KM, Foster NL, Larson EB. 2004. **Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications**. JAMA; 292(23): 2901 - 8.
- Lopez OL, Swihart AA, Becker JT, Reinmuth OM, Reynolds CF 3rd, Rezek DL, Daly FL 3rd. 1990. **Reliability of NINCDS - ADRDA clinical criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease**. Neurology; 40(10): 1517 - 22.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Bases Fisiopatológicas y Terapéuticas de la Enfermedad de Alzheimer**. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Medrano V, Ferrándiz - López A, Girbes - Borrás J, Mallada - Frachín J, Fernández - Izquierdo S, Piqueras - Rodríguez L. 2003. **Relevancia del tratamiento con inhibidores de la**

acetilcolinesterasa en las fases graves de la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol; 36: 1101 - 4.

Nourhashémi F, Gillette - Guyonnet S, Andrieu S, Ghisolfi A, Ousset PJ, Grandjean H, Grand A, Pous J, Vellas B, Albarède JL. 2007. **Alzheimer disease: protective factors.** Am J Clin Nutr; 71(suppl): 643S - 9S.

Rosenthal TC, Khotianov N. 2003. **Managing Alzheimer Dementia Tomorrow.** J Am Board Fam Pract; 16: 423 - 34.

Serrano JS, Velasco A. 2003. **Fármacos estimulantes del Sistema Nervioso Central. Fármacos cerebroactivos.** En: Velasco A, San Román L; Serrano J, Martínez Sierra R, Cadavid I, eds; Farmacología Fundamental. McGraw - Hill Interamericana. Madrid, España.

U.S. Department of Health and Human Services. 2007. **Alzheimer's Disease Medications Fact Sheet.** Public Health Service. National Institutes of Health. National Institute on Aging

Nosotros olvidamos innumerables cosas e incluso algunas de importancia vital (todo estudiante, en vísperas de exámenes, lo atestigua así, completamente abatido).

Isaac Asimov (Nueva Guía de la Ciencia, 1985)

La demencia es la cuarta fase de la disolución. Una persona así puede tener un cerebro altamente desarrollado, pero no su total funcionamiento... puede tener muchos pensamientos adecuados, más no un sistema de pensamiento; su cerebro pronto se sale de cauce al tratar con temas complejos... ya no hay persona, sino solo una criatura viviente.

John Hughlings Jackson,

... la memoria, aún si es triste, es el mejor y más puro vínculo entre este mundo y uno mejor

Charles Dickens

La ventaja de una mala memoria es que uno disfruta varias veces las mismas cosas buenas por primera vez

Friedrich Nietzsche

La memoria es el mejor amigo del hombre y también es su peor enemigo

Gilbert Parker

Antiparkinsonianos

Carmine Pascuzzo - Lima

La Enfermedad de Parkinson es la enfermedad degenerativa más frecuente después de la Enfermedad de Alzheimer, afectando un 1 - 3 % de la población mayor de 60 años (frecuencia global de hasta 0,5 %). Esta enfermedad es de carácter progresivo e involucra la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra, habitualmente proyectadas hacia el cuerpo estriado (núcleos caudado y del putamen). Debe destacarse que esta proyección neural es solo parte de la compleja red de conexiones de los ganglios basales, cuyas alteraciones patológicas pueden llevar a distintos trastornos de tipo motor. Aparentemente, también pueden estar involucrados otros grupos neuronales, como por ejemplo las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus.

Clínicamente, la enfermedad de Parkinson se evidencia por trastornos motores progresivos que aunque pueden responder inicialmente a la terapia, siempre terminan deteriorando las capacidades del paciente. Estos trastornos motores suelen incluir bradicinesia, alteraciones reflejas, tremor y rigidez. La clínica suele hacerse ostensible cuando se pierde alrededor de 50 % de las neuronas dopaminérgicas (pérdida del 75 - 80% de la transmisión dopaminérgica estriatal), implicando que el desarrollo subclínico puede ser prolongado (hasta una o dos décadas). El apéndice incluye otros detalles sobre la enfermedad.

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Ya que en la actualidad no se puede lograr su cura total, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson busca mejorar la calidad de vida de los pacientes, con terapias farmacológicas y no farmacológicas. Estas terapias en el mejor de los casos implican solo la disminución y/o el retraso de la aparición de manifestaciones más serias, por lo que el soporte social y familiar de los pacientes es crucial.

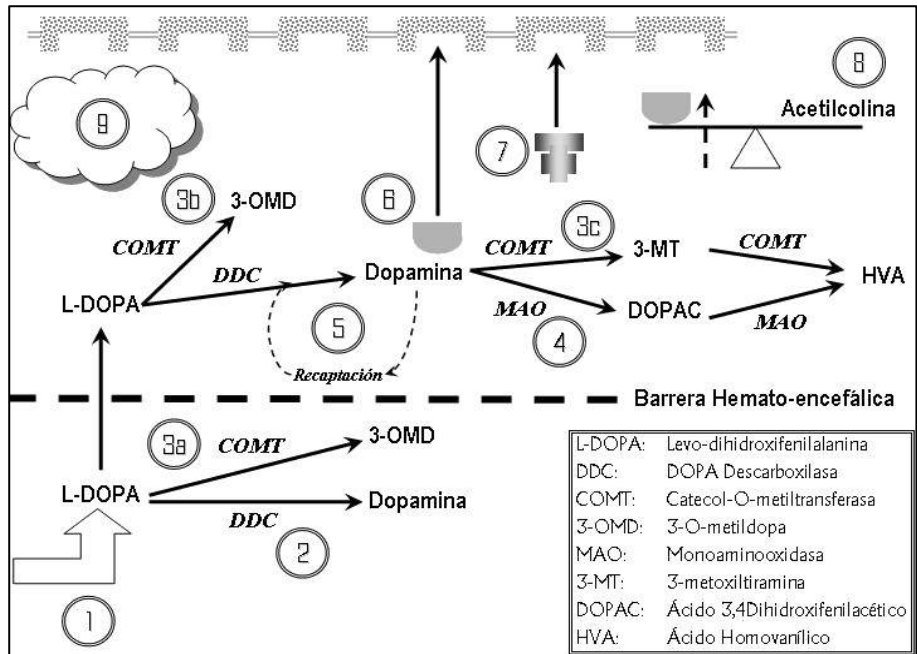
Solo de manera reciente ha comenzado el establecimiento de lineamientos de consenso para manejar la enfermedad de Parkinson, pero en general los esquemas se dirigen a la restitución de la función dopaminérgica a nivel estriatal. En la figura anexa se muestran de forma esquemática las diversas posibilidades terapéuticas desde el punto de vista de la terapia farmacológica.

Aunque su administración exógena es posible, la dopamina no atraviesa la barrera hemato - encefálica, por lo que se administra su precursor, la levo - dihidroxifenilalanina o levodopa, que será entonces sustrato de la DOPA descarboxilasa para convertirse en dopamina (*punto 1 en el esquema*). Ya que la levodopa puede metabolizarse antes de pasar al SNC, conviene inhibir las reacciones involucradas:

a) Conversión a dopamina, que puede evitarse con inhibidores periféricos de la DOPA descarboxilasa (*punto 2 en el esquema*)

b) Conversión a 3 - O - metildopa, que puede evitarse con por administración de inhibidores de la catecol - O - metiltransferasa (COMT; *punto 3a en el esquema*)

En ambos casos, la intervención farmacológica favorece que más levodopa



alcance el SNC, pero la inhibición de la COMT podría incluir beneficios a otros dos niveles: Menor conversión central de levodopa a 3 - O - metildopa (COMT; *punto 3 en el esquema*) y menor degradación central de la dopamina (*punto 3c en el esquema*). La dopamina se metaboliza también por la monoamina oxidasa (MAO), por lo que los inhibidores de esa enzima también disminuyen su degradación central (además, disminuyen el metabolismo *oxidativo* de la dopamina, ver luego; *punto 4 en el esquema*). El fin de la acción de la dopamina se debe a su recaptación por la terminal sináptica; la inhibición de esta captación prolonga la permanencia de la dopamina en el espacio sináptico (*punto 5 en el esquema*), lo cual puede lograrse también si se favorece la liberación de dopamina (*punto 6 en el esquema*).

Además de modificar farmacológicamente la transmisión dopaminérgica endógena, puede recurrirse al uso directo de agonistas dopaminérgicos (*punto 7 en el esquema*).

La disminución endógena de la función dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson genera un predominio de la función colinérgica por lo que los agentes anticolinérgicos serían también de utilidad al restaurar el equilibrio relativo de los dos sistemas (*punto 8 en el esquema*). Finalmente, hay diversas

intervenciones farmacológicas que buscan más la protección general del SNC antes que acciones específicas en la enfermedad de Parkinson (“neuroprotectores”, ver luego; *punto 9 en el esquema*).

Levodopa. Inhibidores de la DOPA descarboxilasa

Ya se indicó que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que su precursor, la levodopa, se administra en su lugar. La levodopa es captada por los sistemas de transporte facilitado para aminoácidos aromáticos y ya en el SNC, entra a las neuronas dopaminérgicas para convertirse en dopamina. La levodopa se administra con agentes como la carbidopa o la benserazida, que son inhibidores *periféricos* de la DOPA descarboxilasa (→ no cruzan la barrera hematoencefálica); con esto se busca maximizar los niveles centrales de dopamina y minimizar los periféricos. Esto permite reducir las manifestaciones periféricas, como náuseas, vómitos, alucinaciones y trastornos cardiovasculares (taquicardia, arritmias, aumento del consumo miocárdico de O₂, hipotensión ortostática, etc.).

Lamentablemente, la levodopa tiene una duración de acción corta, que se hace más breve con el progreso de la enfermedad, por lo que se requiere aumentar la frecuencia de dosis (¡incluso hasta cada 90 minutos!). El uso de presentaciones de liberación controlada permite una dosificación menos frecuente (cada 6 - 8 horas), a expensas de una mayor dosis, pues la absorción total se reduce.

El tratamiento prolongado con levodopa se asocia con fluctuaciones de la respuesta farmacológica, discinesias y problemas psiquiátricos. Aunque no se sabe con certeza, se cree que el mecanismo de producción de estos trastornos depende de la producción de radicales libres citotóxicos derivados del metabolismo dopaminérgico. Los factores que favorecen estos trastornos pueden relacionarse con la enfermedad (edad de inicio, duración) o con la terapia (dosis de levodopa, duración de la terapia).

La fluctuación de la respuesta farmacológica con levodopa aumenta con el avance de la enfermedad, teniendo como máxima expresión el fenómeno de “wearing - off”, que implica el empeoramiento brusco de las manifestaciones de la enfermedad justo antes de la administración de la dosis siguiente. Las opciones terapéuticas incluyen mayor frecuencia de dosificación, el cambio a preparados de liberación controlada o el uso de un agente adicional (aparte de los inhibidores de la DOPA descarboxilasa).

Las manifestaciones citadas determinan cierta tendencia a comenzar el uso de la levodopa solo si los trastornos motores del alteran significativamente la calidad de vida del paciente, aún si el diagnóstico hubiera sido precoz; igualmente, se tiende al uso de bajas dosis por el mayor tiempo posible.

Pese a lo dicho, la levodopa es aún la droga más eficaz (y económica) para tratar la enfermedad de Parkinson, al punto que la respuesta positiva a la misma puede confirmar el diagnóstico. Los estudios

clínicos recientes confirman que aunque los agonistas dopaminérgicos (*ver luego*) reducen la tasa de discinesias, la levodopa induce mayor recuperación motora, más control en actividades cotidianas y mejor calidad de vida. Aunque los movimientos adventicios pueden alarmar a las personas de su entorno, los pacientes suelen tolerar las discinesias moderadas mucho mejor que los trastornos motores.

Agonistas Dopaminérgicos

El efecto antiparkinsoniano de estos fármacos se debe a su capacidad de mimificar a la dopamina, sobre todo en los receptores D₂ - similares (D₂, D₃ y D₄). Químicamente, se determinan dos tipos básicos de estos agonistas, los ergóticos y no ergóticos.

Estos agentes no se metabolizan por vías oxidativas y de esta manera no generan la producción de radicales libres que es propia del metabolismo de la dopamina. Además, su eficacia terapéutica no depende del número de neuronas dopaminérgicas funcionantes, a diferencia de lo que sucede con fármacos como la levodopa o los inhibidores del metabolismo de la dopamina. Por estas razones, el uso conjunto de estos agonistas con levodopa permita reducir la dosis de la misma, disminuyendo la frecuencia de respuestas motoras fluctuantes y discinesia. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson podría comenzarse con agonistas dopaminérgicos como monoterapia en ciertos pacientes, sobre todo si son relativamente jóvenes, ya que permiten diferir la terapia con la levodopa.

Hay pocas diferencias en eficacia entre estos agentes, por lo que la elección depende de la tolerabilidad para el paciente, del régimen de dosis y del costo. Las ventajas más notables se presentan en la cabergolina, por su dosificación, y en los agonistas no ergóticos, por su ligeramente mejor perfil de reacciones adversas (*ver luego*). Actualmente se están probando ciertas preparaciones en parches que permitirían mantener niveles más estables por períodos más largos.

Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos

Los representantes básicos son la bromocriptina, la pergolida, la lisurida y la cabergolina. Todos actúan básicamente en los receptores D₂, D₃ y D₄, aunque la pergolida tiene cierta actividad agonista D₁ y la bromocriptina tiene actividad antagonista D₁. Aunque todos estos agentes tienen una eficacia parecida, los datos clínicos sugieren que la pergolida es más eficaz que la bromocriptina, lo que indica que los receptores D₁ pueden ser parte importante de la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. Estos agentes pueden presentar acciones farmacológicas adicionales no dopaminérgicas, incluyendo la posibilidad de unión a receptores adrenérgicos y triptaminérgicos.

Entre estos cuatro agentes, la cabergolina presenta una ventaja importante, como lo es el hecho de requerir dosificación solo una vez al día (“agonista dopaminérgico de larga duración”).

Las reacciones adversas principales de estos agentes son las de tipo dopaminérgico, que por lo tanto son comunes con las de la levodopa (náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, alucinaciones, exacerbación de discinesias, etc.). Algunas reacciones adversas propias de este grupo de agonistas dopaminérgicos son: Vasoespasmo, eritromelalgia y fibrosis pleura - pulmonar o retroperitoneal.

Agonistas Dopaminérgicos No - Ergóticos

Los representantes disponibles son el ropinirol (el primero de este grupo) y el pramipexol. Ambos son agonistas potentes y selectivos de los receptores dopaminérgicos D₂ - similares, aunque el pramipexol tiene una afinidad particular por los de tipo D₃. En general, la eficacia clínica de estos agentes parece ser superior a la de la bromocriptina y semejante a la de la pergolida.

Los agonistas dopaminérgicos no ergóticos son bien tolerados, aunque se asocian a la consabida gama de efectos dopaminérgicos (náuseas, hipotensión, discinesias, etc.). Aunque no se reportan los efectos citados como propios de los agentes ergóticos (vasospasmo digital, efusión pleural, eritromelalgia, etc.), pueden relacionarse con una incidencia algo mayor de trastornos como confusión y alucinaciones.

Hay reportes de pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos no ergóticos que presentaron súbitos “ataques de sueño” mientras conducían, resultando en accidentes de diversa gravedad. Si bien la frecuencia de este efecto es baja (17 episodios ante una exposición de 68.200 pacientes - año), parece razonable que a los pacientes tratados con pramipexol o ropinirol se les recomiende no conducir o realizar otras actividades riesgosas (más de la mitad de los casos fueron relativamente súbitos, con cierta somnolencia prodrómica en el resto).

Apomorfina

Aunque es claramente un “derivado no ergótico”, la apomorfina no se clasifica en ese grupo por ser un fármaco cuya acción antiparkinsoniana se conoce desde hace más de 50 años, en oposición a la reciente introducción de los “derivados no ergóticos verdaderos”. Este fármaco es el agonista dopaminérgico prototipo en estudios preclínicos (acción D₁ y D₂), y es el único antiparkinsoniano con potencia comparable a la de la levodopa en relación con la mejoría motora, pero su uso se ve limitado clínicamente por la necesidad de administración subcutánea (inyecciones intermitentes de 1 mg).

Otra razón que limitaba su uso anteriormente era la intensidad de los efectos adversos de origen dopaminérgico (náuseas, vómitos, hipotensión postural), controlables luego con el uso del antagonista dopaminérgico periférico domperidona (mismo que suele usarse también en combinación con otras formas de terapia pro - dopaminérgica de la enfermedad de Parkinson).

Con el uso de minibombas de infusión, en la actualidad la apomorfina podría administrarse con mayor facilidad, sobre todo en los pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio precoz; no obstante, hasta que este tipo de mecanismos pueda difundirse ampliamente, la apomorfina no podrá considerarse seriamente para el tratamiento crónico de la enfermedad de Parkinson, limitándose su utilidad clínica actual a la de ser emetizante en el tratamiento de las intoxicaciones.

Inhibidores del metabolismo de la dopamina

Ya que la dopamina se metaboliza por la COMT y la MAO B, los inhibidores de estas enzimas deberían aumentar sus niveles. Aunque no exactamente de la manera prevista por un mecanismo de acción tan simple, estos agentes son buenos coadyuvantes ante el deterioro de la terapia con levodopa.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa

La selegilina es el agente prototipo de este grupo, un inhibidor selectivo de la monoamino oxidasa B. Pese a la intención original de que la administración de selegilina permitiría reducir la dosis de levodopa, esto no se ha observado clínicamente, pero hay mejoría psicomotora con su uso, que estaría relacionada más con un metabolito metanfetamínico que con la droga propiamente dicha. Además, las propiedades antioxidantes de la selegilina podrían también contribuir a su efecto terapéutico.

Las reacciones adversas incluyen cefalea, sudoración profusa e insomnio, así como manifestaciones propias de la activación dopaminérgica (alucinaciones, náuseas, vómitos, hipotensión postural, etc.). Este fármaco se contraindica en pacientes que consuman otros inhibidores de la MAO y debe usarse con mucha precaución en pacientes que reciban agentes noradrenérgicos (como amitriptilina) o serotoninérgicos (como los triptanes) o si el paciente presenta enfermedad péptica o cardiovascular.

Inhibidores de la Catecol - O - metiltransferasa

La dopamina y su levodopa son metabolizadas por la COMT en el hígado, el tracto gastrointestinal y otros órganos y de esta manera los inhibidores de la COMT no solo disminuyen el metabolismo central de la dopamina, sino que también aumentan la cantidad de levodopa que alcanza el SNC (sinergismo de esta efecto con el de la carbidopa, ya que los mecanismos difieren).

El entacapone es un inhibidor de baja liposolubilidad, por lo que no cruza con facilidad la barrera hematoencefálica, a diferencia del tolcapone, que no solo es más liposoluble (cruza la barrera), sino que también es un inhibidor más potente y de mayor vida media. Se ha comprobado que el uso de estos fármacos permite reducir la dosis de levodopa - carbidopa administrada concomitantemente.

Dado que se ha reportado la posibilidad de insuficiencia hepática aguda con tolcapone, no se recomienda su uso sino en pacientes tratados con levodopa - carbidopa que presenten fluctuaciones sintomáticas importantes que no respondan bien a otras terapias (mejoran el “wearing off” de levodopa). Los trastornos hepáticos son menos frecuentes e intensos con entacapone, pero debe monitorizarse la función hepática con cualquiera de estos agentes.

Aparte de los citados y de los efectos asociados a la activación dopaminérgica, los pacientes tratados con inhibidores de la COMT pueden presentar diarrea y coloración amarillo - brillante en la orina.

Anticolinérgicos

Las primeras drogas usadas para tratar la enfermedad de Parkinson fueron los anticolinérgicos, pero hoy en día se prefiere la modulación farmacológica de la vía dopaminérgica. Así, estos agentes se consideran como *coadyuvantes*, solo usándose como monoterapia al principio de la enfermedad.

Como se explicó anteriormente, en la enfermedad hay un desequilibrio relativo entre la transmisión dopaminérgica y la muscarínica, que puede restituirse inhibiendo la transmisión muscarínica y/o favoreciendo la transmisión dopaminérgica. Al interferir con sistemas distintos, los anticolinérgicos presentan un buen sinergismo con la levodopa, haciendo que su adición a la terapia sea particularmente útil en estadios avanzados de la enfermedad (especialmente buenos para aliviar el tremor). Como ventaja adicional, este sinergismo permite reducir la dosis de levodopa.

Algunos representantes de este grupo son el trihexifenidilo, la bengtropina, el biperideno, la prociclidina, la etopropazina, la difenhidramina y la orfenadrina. Todos estos agentes son antagonistas muscarínicos competitivos, pero algunos pueden presentar acciones farmacológicas adicionales (por ejemplo, la difenhidramina puede unirse a los receptores histaminérgicos, considerándose de hecho como un *antihistamínico*).

Todos estos agentes se usan por vía oral, aún cuando hay preparaciones parenterales de algunos, como es el caso de la orfenadrina. Aparte de estos aspectos, es poco lo que se sabe de la farmacocinética de estos compuestos, pero todos son captados por el SNC de manera relativamente rápida.

Aunque hay cierta eliminación urinaria y biliar, los fármacos anticolinérgicos son extensamente metabolizados (N - deaquilación, N - oxidación, hidroxilación, etc.). La orfenadrina altera la acción de las isoenzimas P - 450.

Aunque no se contraindican de manera absoluta, estos agentes son poco tolerados en los pacientes ancianos, dado que los mismos son más sensibles tanto a los efectos anticolinérgicos periféricos

(retención urinaria, visión borrosa, constipación, xerostomía, taquicardia, etc.) como los centrales (como la confusión mental).

Pese a la existencia de nuevas y más eficaces alternativas para tratar la enfermedad de Parkinson, lo más probable es que el uso de los anticolinérgicos persista aún por un tiempo considerable, aún si esto fuera solo para el manejo de pacientes en los cuales el tremor es incapacitante.

Como nota de interés, puede destacarse que en ciertos estudios preclínicos se ha determinado la posibilidad de que la terapia anticolinérgica de la enfermedad de Parkinson pueda ser mejorada con el uso concomitante de antagonistas de los receptores de adenosina.

Amantadina

Se sabe del efecto antiparkinsoniano de la amantadina desde la década de los sesenta, cuando se usaba para la profilaxis de la influenza. La farmacología de la amantadina es compleja, ya que puede:

- a) Aumentar la liberación de dopamina
- b) Inhibir la recaptación de dopamina
- c) Bloquear los receptores muscarínicos
- d) Bloquear los receptores NMDA (glutamaérgicos)

La amantadina es particularmente útil para el control de las discinesias y su uso debe ser considerado antes que el de la apomorfina o la neurocirugía funcional (ver luego).

Los efectos antiparkinsonianos de la amantadina han hecho que en la actualidad se estén probando ciertos agentes que modifican la función glutamaérgica, incluyendo inhibidores de la liberación de glutamato, como la lamotrigina, o antagonistas del receptor NMDA, como el propilfosfonato

Neuroprotectores

En el contexto de la enfermedad de Parkinson (y de la de Alzheimer), se define a un neuroprotector como un agente capaz de retardar la tasa de progresión de la degeneración (y muerte) neuronal. Este concepto de neuroprotección se ha venido desarrollando en la última década e incluye agentes con mecanismos de acción como la reducción del estrés oxidativo, la inhibición de la excitotoxicidad, el aumento de factores tróficos, la facilitación de la función mitocondrial, la inhibición de la apoptosis y efectos antiinflamatorios. Aunque no hay agentes de prueba disponibles aún, se han considerado también las posibilidades de inhibir la agregación proteica, la regulación de los niveles citosólicos de dopamina y la facilitación de las funciones del sistema de ubiquitinas.

La selegilina, ya descrita antes, puede ser un potencial neuroprotector, ya que inhibe el metabolismo oxidativo de la dopamina, pero además podría reducir la apoptosis celular a dosis inferiores a las necesarias para inhibir la MAO B. En el estudio DATATOP se probó el efecto de la selegilina y del alfa - tocoferol (vitamina E, antioxidante) y aunque no se demostró efecto para este último, si hubo beneficio con selegilina, lo que ha llevado a probar con otras propargilaminas (como antiapoptóticas).

Los efectos inhibitorios de la excitotoxicidad se basan en modular la transmisión glutamatergica. Aparte de la lamotrigina y el propilfosfonato, se ha estudiado el riluzol, fármaco capaz de alterar la transmisión glutamatergica por bloqueo de los canales de sodio voltaje - dependientes. En modelos animales de enfermedad de Parkinson, el riluzol muestra un efecto neuroprotector no comprobado en humanos.

El factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) promueve la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas, lo que ha sido comprobado en modelos de enfermedad de Parkinson en primates. En humanos, la infusión de GDNF en el ventrículo lateral de pacientes con enfermedad de Parkinson no indujo mejoría clínica, aunque en otro estudio en el que la infusión se realizó directamente en el putamen hubo una notoria mejoría motora. Actualmente se prueba una forma alterna de “administrar” GDNF, por medio del uso de vectores lentovirales con el gen de GDNF. Otro factor trófico que se ha estado probando es el GPI - 1,046, o “*neuroinmunofilina*”, pero la información acerca del mismo es menor que la disponible para GDNF.

Los intentos de facilitar la función mitocondrial han estado dirigidos sobre todo a la administración de la coenzima Q10, que es el aceptor electrónico de los complejos mitocondriales I y II y también es un potente antioxidante. Se ha comprobado cierta mejoría por administración oral de coenzima Q10 en pacientes con enfermedad de Parkinson, pero los datos no son concluyentes aún. Otro facilitador de la función mitocondrial que se ha estado probando clínicamente es la creatina.

Dado que en la enfermedad de Parkinson se observa gliosis y reacción microglial, se ha deducido que la inflamación juega un papel importante en el proceso. Esta inflamación se ha logrado inhibir con minociclina en modelos animales, por lo que ahora se prueba este antibiótico en humanos.

Prevención Farmacológica y Nutricional

El desconocimiento acerca de la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson impide el desarrollo de estrategias reales de prevención, pero la evidencia sugiere que una dieta rica en antioxidantes puede ser de utilidad. En el mismo orden de ideas y con la esperanza de prevenir o retrasar su aparición, se ha llegado a sugerir que en pacientes con factores de riesgo para desarrollo de la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer puede ser de utilidad el tratamiento con múltiples antioxidantes.

Además, se sugiere que este enfoque puede ser útil también en pacientes con enfermedad de Parkinson incipiente (definida en este como aquellos casos en los cuales el tratamiento con levodopa no es aún indispensable).

Otras Intervenciones Farmacológicas

Ya que el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es solo paliativo, pueden llegar a utilizarse fármacos que mejoren el control y el tono muscular, amén de otros que se dirijan al alivio de las manifestaciones no - motoras. Entre los agentes que se han utilizado se encuentran las benzodiazepinas, los anticonvulsivantes, los antiespasmódicos, la toxina botulínica, los antidepresivos y otros.

Intervenciones No Farmacológicas

Cirugía

Al principio se reservaba para casos de origen temprano, que generaban discapacidad para el paciente durante su vida laboral. Sin embargo, el avance técnico actual permite que la cirugía pueda ser considerada como una opción aún en pacientes de edad avanzada. Los dos tipos básicos de intervención quirúrgica que se han utilizado hasta ahora para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson son la talamotomía y la palidotomía.

Estimulación Eléctrica

Tras insertar un electrodo a nivel del núcleo talámico ventral intermedio, el mismo puede usarse para transmitir pulsos generados por un generador que se implanta subcutáneamente en el área pectoral. Con un pequeño magneto, el paciente puede activar el generador de pulsos, lo cual alivia el tremor en un lapso que varía de segundos a minutos.

Actualmente se experimenta con técnicas de estimulación semejantes a la descrita, pero a nivel subtalámico y palidal. Aunque este tipo de procedimientos puede llegar a presentar resultados espectaculares, solo están indicados en alrededor de 1 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson. En algunos pacientes con depresión que no responda a antidepresivos, se están considerando las terapias de electrochoque unilateral y de estimulación transmagnética.

Fisioterapia

En los pacientes con enfermedad de Parkinson, sobre todo cuando esta es incipiente, pueden obtenerse beneficios de la terapia física, sobre todo si la misma enfatiza en ejercicios que favorezcan el

mantenimiento de la postura y un buen control de la marcha, con ejercicios de extensión para el cuello, el tronco y las extremidades.

Terapia Celular

El trasplante de células productoras de dopamina en el estriado es en teoría una posibilidad razonable, ya vez que el daño presentado en la enfermedad de Parkinson está bien circunscrito a una población neuronal concreta en un área bien delimitada, que además es de relativamente fácil acceso quirúrgico.

Sin embargo, los pocos ensayos realizados hasta ahora no demuestran que los trasplantes de mesencéfalo fetal humano puedan modificar sustancialmente la situación clínica global de los pacientes.

APÉNDICE: ENFERMEDAD DE PARKINSON

La dopamina y acetilcolina se liberan coordinadamente, integrando los movimientos y el tono postural, gracias a mecanismos extrapiramidales. Cuando este delicado balance se rompe, aparecen los trastornos extrapiramidales, de los cuales la Enfermedad de Parkinson puede considerarse un ejemplo.

Clínica

Como otros trastornos degenerativos del SNC, esta enfermedad comienza insidiosamente, con manifestaciones menores que pudieran llegar a ser notadas primero por personas cercanas al paciente. La facies del paciente se torna inexpresiva y el tono de voz puede hacerse monocorde. El paciente puede reportar rigidez o debilidad muscular, así como movimientos involuntarios en ocasiones, como por ejemplo al caminar o al escribir. Aunque la mayoría de los pacientes no presenta problemas motores serios al inicio, usualmente pueden hallarse signos de disfunción motora al examen físico.

Los signos cardinales en la enfermedad de Parkinson son el tremor, la rigidez (hipertonía muscular) y la bradicinesia. Los reflejos posturales suelen alterarse, por lo que el paciente puede caer con facilidad.

Cuando aparece, el tremor es bastante característico (aunque no es patognomónico); es un temblor rítmico, grueso, generalmente en manos, pies, mandíbula o lengua, que aparece en reposo o cuando se levantan los brazos (tremor postural). La rigidez parkinsoniana se conoce como “rigidez en rueda dentada”, implicando que el tono incrementado al movimiento pasivo se vence “a saltos”.

La bradicinesia implica la pérdida de movimientos voluntarios o involuntarios, con “rareza” y lentitud de movimientos. Son manifestaciones de bradicinesia la “facies en máscara” y la “marcha en bloque” (giros durante la marcha con poca o ninguna rotación del esqueleto axial).

La enfermedad de Parkinson puede presentar diversas manifestaciones no motoras, incluyendo depresión, apatía, demencia, ansiedad, pérdida de peso, trastornos del sueño, problemas autonómicos, disfunción sexual, alucinaciones, delirio y franca psicosis.

Epidemiología

La enfermedad de Parkinson es ligeramente más prevalente en hombres que en mujeres y aunque se pensó originalmente que podía ser más frecuente en la población blanca, luego se determinó que no había diferencias raciales de importancia. Aunque parece haber un mayor riesgo en zonas rurales, no se conoce la causa (se sospecha el efecto de pesticidas y otras toxinas).

La enfermedad de Parkinson avanza lentamente, con una progresión de 2 a 30 años entre el diagnóstico y la incapacidad severa o la muerte. Antes de la terapia con levodopa, la mortalidad era el triple en los pacientes enfermos respecto a la población general, pero ahora la razón es solo de 1,2 - 1,3 veces. La genética de la enfermedad de Parkinson es compleja, y hasta ahora solo se han ligado a ella inequívocamente tres genes: el de la α - sinucleína, el de la parking y el DJ - 1.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es sólo clínico y generalmente se basa en la exclusión de otras causas de trastornos motores, ya que no hay pruebas disponibles. Los estudios necrópsicos en los que se ha demostrado la pérdida de neuronas dopaminérgicas muestran una correlación importante con las manifestaciones ya antes citadas como relevantes (tremor, rigidez y bradicinesia). Pese a esto, muchas veces el paciente puede llegar a morir con un diagnóstico errado de enfermedad de Parkinson.

Se considera que una respuesta terapéutica buena o excelente ante levodopa o agonistas dopaminérgicos es un criterio bastante adecuado para el diagnóstico “definitivo” de la enfermedad de Parkinson.

Otros Trastornos “Parkinsonianos”

Hay ciertas entidades en que los pacientes presentan una clínica casi indistinguible de la enfermedad de Parkinson, sin que en realidad padezcan la misma. Estas entidades a veces se conocen en conjunto como “atrofias de múltiples sistemas” e incluyen la parálisis supranuclear progresiva, el síndrome de Shy - Drager, la degeneración estriato - nigra y la atrofia olivopontocerebelar. También puede haber cierta clínica “parkinsoniana” en otros trastornos como encefalitis, traumas y accidentes cerebro - vasculares.

Adicionalmente, una clínica semejante a la de la enfermedad de Parkinson puede aparecer por exposición a ciertos medicamentos o tóxicos (Parkinsonismo secundario). Entre los medicamentos que pueden causar parkinsonismo secundario se encuentran: Antieméticos (metoclopramida), antipsicóticos

(haloperidol, clorpromazina), reserpina, metildopa, y litio. Los tóxicos incluyen el mercurio, el manganeso, el metanol, el etanol y la metilfeniltetrahidropiridina.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. 1994. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM - IV)**. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Behari M. 1999. **Treatment of Parkinson's disease: Fighting the surging enemy**. *Neurol India*; 47: 259 - 62.
- Brocks DR. 1999. **Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective**. *J Pharm Pharmaceut Sci*; 2 (2): 39 - 46.
- Brooks DJ. 2000. **Dopamine agonists: Their role in the treatment of Parkinson's disease**. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 685 - 9.
- Brundin P. 2002. **GDNF treatment in Parkinson's disease: Time for controlled clinical trials?** *Brain*; 125(10): 2149 - 51.
- Escobar A. 2003. **Fisiopatología y Neuropatología de la Enfermedad de Parkinson**. *Rev Mex Neuroci*; 4(5): 295 - 303.
- Góngora - Alfaro JL, Moo - Puc RE, Villanueva Toledo J, Arankowsky - Sandoval G, Álvarez - Cervera FJ, Pineda - Cortés JC, Heredia - López FJ, Bata - García JL. 2005. **La cafeína y los antagonistas de los receptores A_{2A} de la adenosina como posibles adyuvantes de la terapia anticolinérgica en la enfermedad de Parkinson**. *Rev Biomed*; 16(2): 99 - 111.
- Guttman M, Kish SJ, Furukawa Y. 2003. **Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease**. *CMAJ*; 168 (3): 293 - 302.
- Kedar NP, Cole WC, Kumar B. 1999. **Multiple antioxidants in the prevention and treatment of Parkinson's disease**. *Journal of the American College of Nutrition*; 18(5): 413 - 23.
- Kedar NP. 2003. **Can We Prevent Parkinson's and Alzheimer's Disease?** *J Postgrad Med*; 49: 236 - 245
- Lees AJ. 2002. **Drugs for Parkinson's disease**. *J Neurol Neurosurg Psych*; 73: 607 - 10.
- Lim E. 2005. **A walk through the management of Parkinson 's disease**. *Ann Acad Med Singapore*; 34: 188 - 95.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Farmacología de las drogas antiparkinsonianas**. En: Malgor LA, Valsecia ME; *Farmacología Médica*, p. 59 - 73. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Mínguez - Castellanos A, Escamilla - Sevilla F. 2005. **Terapia celular y otras estrategias neuroregenerativas en la enfermedad de Parkinson (II)**. *Rev Neurol*; 41(11): 684 - 93.
- Mínguez - Castellanos A, Escamilla - Sevilla F. 2005. **Terapia celular y otras estrategias neuroregenerativas en la enfermedad de Parkinson (I)**. *Rev Neurol* 2005; 41(10): 604 - 14.
- Miranda - Lloret P, Pascual - Martín B, Arrese - Regañón I, Pérez - Núñez A, Alday - Anzola R, Díez - Lobato R. 2004. **Tratamiento neuroquirúrgico en la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial**. *Rev Neurol*; 39(10): 978 - 83.
- Münchau A, Bhatia KP. 2000. **Pharmacological treatment of Parkinson's disease**. *Postgrad Med J*; 76: 602 - 10.
- Ng DC. 1996. **Parkinson's disease - Diagnosis and treatment**. *West J Med*; 165: 234 - 40.
- Nussbaum RL, Polymeropoulos MH. 1997. **Genetics of Parkinson's disease**. *Human Molecular Genetics*; 6(10): 1687 - 92.

-
- Pazos A, Pascual J. 2003. **Farmacología de los movimientos anormales.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. *Farmacología Humana*, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 543 - 62.
- Saper CB. 1999. **'Like a thief in the night': The selectivity of degeneration in Parkinson's disease.** *Brain*; 122(8): 1401 - 2.
- Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N, Lo TCN. 2003. **Neuropsychiatric non - motor aspects of Parkinson's disease.** *Postgraduate Medical Journal*; 79: 561 - 5.
- Young R. 1999. **Update on Parkinson's disease.** *AFP*; 59(8):
[<http://www.aafp.org/afp/990415ap/contents.html>].

Cuando se examina con atención, la entidad [*enfermedad*] se aleja de nuestra vista como el gato de Cheshire, no dejando nada aparte de una sonrisa enigmática

Harry Coulter (The Controlled Clinical Trial. An Analysis)

El conocimiento es de dos tipos: O conocemos un tema o sabemos dónde encontrar información acerca del mismo

Samuel Johnson

Uso no Médico de Drogas

Carmine Pascuzzo - Lima

En referencia al *consumo* de fármacos, pueden diferenciarse dos tendencias extremas: Farmacofílica, o tendencia al consumo indiscriminado de drogas y/o medicamentos y Farmacofóbica, con rechazo a los mismos. Los primeros tienen alto riesgo de padecer intoxicaciones y/o adicciones, mientras que los segundos no cumplen las indicaciones médicas necesarias para tratar las enfermedades.

La tendencia farmacofílica encuentra su mayor expresión en lo que se conoce como *Abuso de Drogas*, que en el contexto del uso de sustancias psicoactivas puede definirse como el uso de drogas no relacionado o inconsistente con la práctica médica aceptable, independientemente de que este uso sea esporádico o persistente; esta definición se correspondería además con el concepto de *Uso no Médico de Drogas*, una tendencia que compromete potencialmente a todos los estratos de la comunidad y que bien puede ser tan antigua como la cultura y la civilización humanas. El calificativo de “uso no médico” es importante, porque muchas de estas sustancias pueden tener aplicaciones terapéuticas que por supuesto no son las que se buscan con su uso compulsivo.

Una droga o sustancia psicoactiva (*psicotrópico*) es cualquier agente cuyo consumo induzca cambios en el patrón de pensamiento, en el humor o en el estado de conciencia del individuo.

Aunque las cifras varían regionalmente, a nivel mundial, se considera que el abuso de drogas es responsable, de manera directa o indirecta, de cerca de un 10 % de *todos* los problemas de salud.

El abuso de drogas se relaciona frecuentemente con *dependencia* a las mismas, un fenómeno que se corresponde con la antigua definición de adicción y que se estudia a continuación.

DEPENDENCIA

La instauración de la dependencia a las drogas implica usualmente que la voluntad del individuo se hace insuficiente para limitar el uso de las mismas. La definición integral de esta entidad es como un patrón de uso de drogas que lleva a estrés o trastornos clínicos significativos, que se manifiestan por al menos tres de las siguientes manifestaciones producidas durante un año:

-
1. *Tolerancia*, definida por el requerimiento de mayor cantidad de droga para mantener el efecto habitual y/o la presentación de menores efectos con las cantidades usuales.
 - a. La tolerancia depende de dos factores no mutuamente excluyentes: Uno es la reducción de la acción de una droga (internalizando receptores, por ejemplo) y el otro es la inducción de la acción de un sistema complementario al afectado (respuesta compensatoria).
 - b. En algunos casos, los efectos de la droga aumentan con el uso, lo que podría denominarse como *sensibilización* o *tolerancia invertida*. Para una misma droga, puede ocurrir tolerancia para algunos efectos y sensibilización para otros.
 - c. Aunque la tolerancia puede ser parte del cuadro de la adicción, la misma no es suficiente ni necesaria para que la misma aparezca; de hecho, se observa con frecuencia la tolerancia con drogas a las cuales la adicción no existe o es excepcional (agonistas beta₂ para el asma, antihipertensivos, etc.).
 2. *Abstinencia*, manifestada por un síndrome de abstinencia característico y/o la prevención (o alivio) del mismo por uso de la sustancia involucrada u otra semejante.
 3. Consumo de la droga en cantidades mayores y/o por tiempo más prolongado de lo planeado.
 4. Deseo persistente de abandonar el uso de la droga y/o esfuerzos fallidos para hacerlo
 5. Pérdida de mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención, el uso y/o la recuperación después del uso de la droga.
 6. Abandono parcial o total de actividades sociales, ocupacionales o recreacionales importantes debido al uso de la droga.
 7. Uso persistente de la droga a pesar de la presentación de problemas físicos o psicológicos recurrentes que ostensiblemente sean causados y/o exacerbados por la misma.

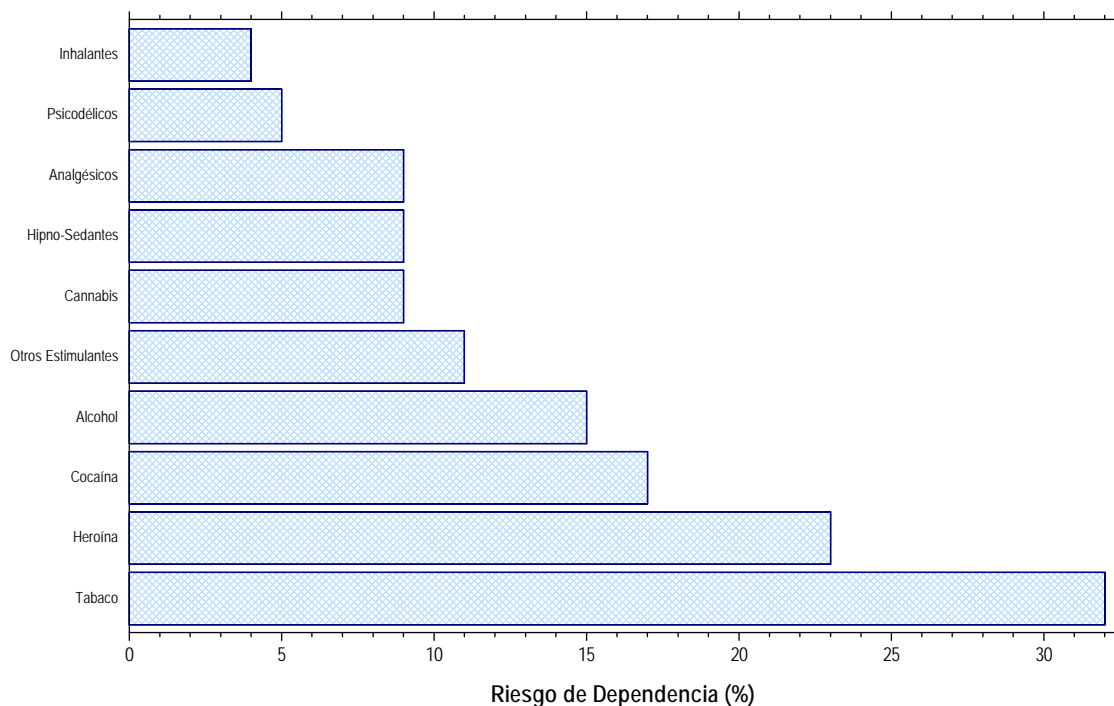
Aunque serían partes del mismo diagnóstico (el de *dependencia*), pueden reconocerse dos formas diferentes de dependencia según los criterios con los que cumpla cada caso:

- Dependencia Psíquica: En la dependencia psíquica solo hay un deseo de administrarse una droga, sin necesidad imperiosa, en este caso el paciente utiliza la droga como un apoyo psicológico y para sentir cierto bienestar al que se ha habituado y le es útil para enfrentar su vida cotidiana. En la

dependencia psíquica no sería tan difícil la supresión de la droga pues no hay desarrollo de un verdadero síndrome de abstinencia ante la situación, sino solamente cierta inquietud psicológica. Es el primer paso hacia la dependencia física y el desarrollo de formas más completas de adicción. La dependencia psíquica, en las personalidades predispuestas estimula el uso de otros fármacos adictivos. Para el tratamiento de este tipo de dependencia es fundamental la psicoterapia. Un caso en el que paciente cumpliera los criterios 3, 4 y 5 de los descritos, podría catalogarse como uno de dependencia psíquica. Aunque teóricamente, la dependencia psíquica puede no estar asociada a dependencia física, lo contrario no es cierto: Siempre hay un grado, mayor o menor, de dependencia psíquica en los pacientes don dependencia física.

- Dependencia Física: Es la alteración orgánica más importante en la dependencia a drogas y se desarrolla usualmente solo tras el uso crónico de la sustancia involucrada. Es un estado que se caracteriza por la necesidad inevitable de administrarse un fármaco para mantener un funcionamiento orgánico general, dentro de límites más o menos normales. Normalmente, pueden detectarse cambios bioquímicos y fisiológicos a nivel celular. Un paciente que cumpla con los criterios del primero al tercero, tendría dependencia física.

Debe destacarse que no necesariamente el usuario de una droga ha de ser *dependiente* de la misma; la posibilidad de dependencia varía con el tipo de agente, como lo muestra el siguiente gráfico:



El factor pronóstico más importante del riesgo de dependencia global es la capacidad de generar dependencia *física* y de allí que en el gráfico las drogas con ese potencial (“*drogas duras*”, como la nicotina) muestren un riesgo relativamente alto con respecto a aquellas drogas que causan poca o ninguna dependencia física (“*drogas blandas*”, como la marihuana).

Gratificación

Cuando se satisface un instinto se genera una “recompensa”, manifestada por un estado mental gratificante. Usualmente esta gratificación o recompensa puede ser de dos tipos: *Consumativa*, cuando el acto en sí genera una sensación placentera temporal (el acto sexual, por ejemplo), o *Apetitiva*, cuando el acto propiamente dicho no lleva al placer, pero el mismo se deriva de la sensación de logro (este tipo de recompensa depende de aspectos básicamente humanos, como las disposiciones, la motivación, la intención). Puede hablarse de *Tecnologías de Gratificación* cuando para la consecución de la recompensa se usan medios artificiales. Desde el punto de vista apetitivo, puede lograrse la recompensa por medio de la participación vicaria del individuo, como ocurre por ejemplo con el televidente habitual de una novela. Desde el punto de vista consumativo, se busca un corto - circuito en la consecución biológica del placer, lo que se puede lograrse con el uso de distintas sustancias.

Sobre la base de lo indicado, puede definirse a la *Recompensa* como cualquier estímulo que provee de motivación para la conducta; en el contexto del uso no médico de drogas, sería cualquier estímulo que favorezca el consumo de las sustancias involucradas. Un concepto relacionado con el de recompensa es el de *Reforzador*, que no es más que un estímulo que favorece la repetición de la conducta que lo haya precedido; en el contexto del uso no médico de drogas, sería cualquier estímulo que favorezca la repetición del consumo de las sustancias involucradas (mismas que pueden tener distintas *eficacias reforzadoras*) Según estas definiciones, es obvio que las recompensas actúan como reforzadores, pero non los únicos posibles. Si los estímulos preceden a la conducta que favorecen, los mismos se conocen como *Incentivos*.

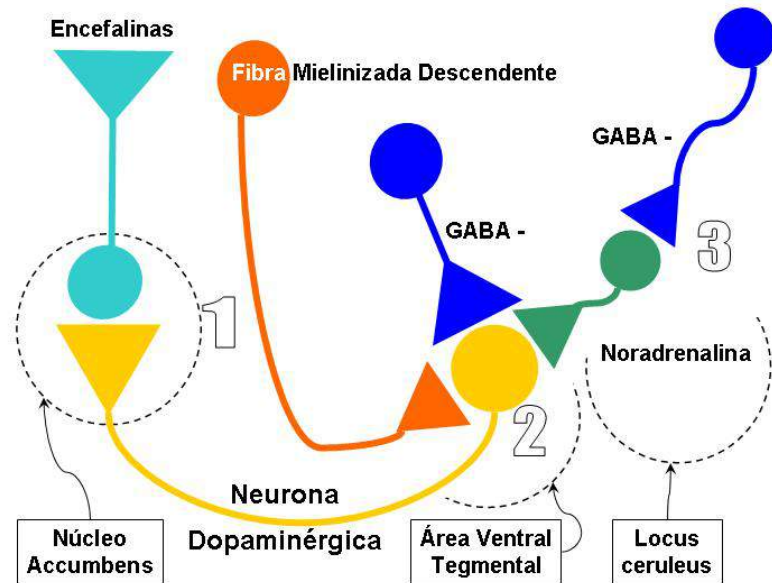
Bases Biológicas de la Dependencia

La dependencia resulta de interacciones complejas del efecto fisiológico de las drogas sobre distintas áreas encefálicas y el condicionamiento proveniente de diversas circunstancias o factores que se convierten en asociaciones motivacionales (reforzadores).

El uso inicial de la droga es el producto de múltiples factores, como por ejemplo la curiosidad, la presión de los pares o factores de mercadeo; estos factores se sumarían a las propiedades reforzadoras de la droga y a los aspectos biológicos particulares de cada individuo para facilitar el uso adicional.

Esto, sin embargo, no es suficiente para explicar el desarrollo de la dependencia propiamente dicha. Ciertamente, la dependencia se facilita por las características reforzadoras de la droga positivas de la droga (o negativas de la abstinencia de la misma), pero se requiere también de la producción de asociaciones cognitivas que favorezcan el uso continuo; un ejemplo se muestra en la publicidad del alcohol o los cigarrillos, en la que se busca el establecimiento de asociaciones del uso de los mismos con una vida glamorosa, con el éxito o simplemente con la felicidad.

Con la repetición de la exposición, hay una asociación de la recompensa y de otros estímulos relacionados a la droga con la estimulación de la transmisión dopaminérgica en el núcleo *accumbens* (ver esquema), lo que resulta en la atribución de carácter motivacional al consumo de la droga.



Pese a que cada psicotrópico presenta

sus propios mecanismo de acción, *todos* parecen tener la capacidad de activar el sistema dopaminérgico mesolímbico y con respecto a todos juega la dopamina un papel fundamental en el desarrollo de dependencia. Esta asociación ha sido comprobada para múltiples psicotrópicos, como por ejemplo los agentes simpaticomiméticos (cocaína, anfetamina), los analgésicos narcóticos, la nicotina, el etanol y la fenciclidina. En el esquema mostrado se indican puntos supuestamente relacionados con la recompensa derivada del uso de sustancias particulares:

1. Anfetaminas, Cocaína, Opioides, *Cannabis*, Fenciclidina, Ketamina, Nicotina.
2. Opiáceos, Etanol, Barbitúricos, Benzodiazepinas y otros GABA - miméticos.
3. Barbitúricos, Benzodiazepinas y otros GABA - miméticos.

Ya se indicó que en la *dependencia física* hay cambios inducidos por la droga en el organismo por lo que el mismo requiere de la misma para su funcionamiento “normal”, mientras que en la *dependencia psíquica* o *psicológica* no habrían tales cambios; pues bien, cabe destacar que la aceptación reciente de la participación de la transmisión dopaminérgica en *cualquier* tipo de dependencia, tienden a difuminar la diferenciación entre los casos “puros” de dependencia física o psíquica, aceptándose como diferenciador crucial la existencia de un *síndrome de abstinencia específico*.

CLASIFICACIÓN DE LAS DROGAS DE ABUSO

Las drogas de abuso abarcan una muy extensa gama de grupos farmacológicos, pero sus usuarios generalmente buscan cierto tipo de efectos en particular, por lo que se puede clasificar a estas sustancias según el efecto básico causado por su administración:

- Drogas Depresoras:
 - o Alcohol
 - o Hipnóticos y Sedantes
 - o Opioides
 - o Inhalantes (sustancias volátiles)
- Drogas Estimulantes
 - o Simpaticomiméticos
 - o Nicotina
 - o Cafeína
 - o Opioides
- Drogas Psicodélicas
 - o Alucinógenos
 - o Cannabinoides
 - o Anticolinérgicos

La modalidad de consumo de drogas de las últimas décadas se diferencia claramente de las de antaño, cuando el abuso era asociado con una sola droga (opiáceos, barbitúricos, anfetaminas, alcohol o marihuana), mientras que hoy en día es más frecuente el uso de dos o más drogas, bien sea en forma de combinaciones o de manera alternada.

Cuando se usan dos o más drogas, suele haber una droga “*dominante*” y otras que pueden denominarse como “*asociadas*”. La droga dominante es la que establece la dependencia y se transforma en el centro de la vida de la persona adicta, mientras que las segundas entran y salen del universo del paciente y pueden considerarse como reemplazables. Entre las drogas dominantes suelen figurar la cocaína, la marihuana, las benzodiazepinas y los opiáceos; la cocaína ocupa la última posición como droga asociada. El LSD no se visualiza como sustancia dominante, pero sí como asociada.

Los solventes volátiles son un caso muy particular entre las drogas de abuso, ya que su uso, abuso y dependencia, suelen comprometer etapas muy tempranas de la vida en que la pobreza es un alto factor de riesgo. Respecto al alcohol se encuentran dos poblaciones distintas: Alcohólica pura sin consumo de otras drogas y la que asocia alcohol a otras sustancias, lo que aumenta el riesgo sobre la salud.

Se suelen señalar como drogas de inicio (“*drogas porteras*”) a la marihuana y a las benzodiazepinas, debiendo agregarse a ellas el tabaco, el alcohol y los inhalantes, sin dejar de conocer que cada vez es más frecuente el inicio con la cocaína y cada vez más temprano.

DROGAS DEPRESORAS

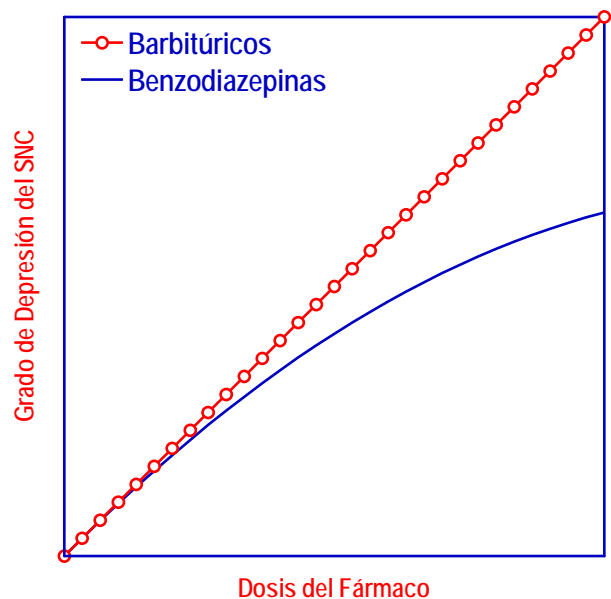
La mayor parte de las drogas disponibles para la modificación farmacológica del Sistema Nervioso Central actúa por medio de la depresión, más o menos inespecífica de la función neurológica; de esta manera, son fármacos con importante acción depresora los hipnóticos y sedantes, los ansiolíticos, los anticonvulsivantes, los antipsicóticos, los anestésicos y los analgésicos opioides.

El efecto liberador de las regiones subcorticales (responsables de las conductas primarias instintivo - afectivas), se determina por la acción inhibitoria sobre los centros corticales.

Hipnóticos y Sedantes

Los más importantes son las benzodiazepinas y los barbitúricos, cuya farmacología se ha descrito en otro apartado, pero que básicamente pueden causar depresión inespecífica, desde simple sedación hasta la posibilidad de coma y muerte. Aunque el alcohol y los inhalantes volátiles pueden considerarse como hipnóticos - sedantes, los mismos se consideran de manera separada.

Tanto las benzodiazepinas como los barbitúricos generan sus efectos básicamente por facilitación alostérica de la neurotransmisión mediada por GABA, específicamente en los receptores GABA_A, que se asocia a un canal de cloruro; a dosis altas, los barbitúricos pueden activar estos canales sin el concurso del GABA endógeno. Estos agentes tienen la capacidad de causar cualquier grado de depresión del Sistema Nervioso Central, aunque se acepta que el peligro de las dosis



altas es mayor con los barbitúricos porque las benzodiazepinas presentan un efecto “techo”; en otras palabras, se requieren progresivamente aumentos más marcados de la dosis para lograr aumentos del efecto obtenidos más fácilmente con los barbitúricos (*ver esquema*). En la actualidad, el abuso de las benzodiazepinas es mucho más frecuente que el de los barbitúricos, en razón de que la disponibilidad de estos últimos es cada vez menor.

Dentro del perfil de depresión del Sistema Nervioso Central, suele manifestarse incoordinación motora más o menos precoz y dependiente de la dosis, con alteración de las funciones mentales.

Es común que el uso de estos agentes se asocie a somnolencia residual (“resaca”), que suele acompañarse de otras manifestaciones molestas como cefalea y náuseas.

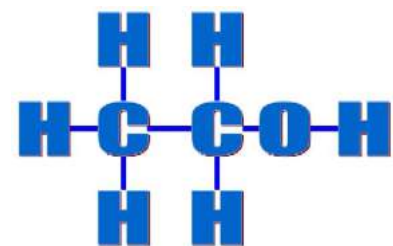
La tolerancia a este tipo de fármacos se desarrolla rápidamente y de allí que deban usarse solo por cortos períodos de tiempo cuando se indican de manera terapéutica. El síndrome de abstinencia a estos agentes suele ser de excitabilidad, con excitación, ansiedad, inquietud, insomnio y, en algunos casos, hasta convulsiones.

El tratamiento de la dependencia a hipnóticos y sedantes involucra el retiro gradual de la droga, junto con terapia conductual.

Alcohol (Etanol)

El alcohol puede considerarse como el más popular de los psicotrópicos. Se deriva de la fermentación de diversos carbohidratos vegetales y a pesar de que es una molécula muy sencilla, no se ha demostrado su presencia como un producto normal del metabolismo humano.

Paradójicamente, se trata de una droga de muy baja potencia, pues se requiere de niveles plasmáticos relativamente altos para producir intoxicación en humanos (10 - 20 mM). Esto llevó a considerar que su mecanismo de acción era inespecífico, quizás por interacción con las membranas biológicas o, como se postuló más tarde, con diversas proteínas. Asumiendo los resultados de los estudios más concluyentes y sin eliminar del todo otros mecanismos como contribuyentes, se considera hoy en día que el etanol es un agente con acción dual, con acciones GABA miméticas (activación de receptores GABA - A) y depresoras de los receptores glutamatergicos, especialmente los de tipo NMDA; estas acciones han sido demostradas en modelos animales, en los cuales el alcohol se ha mostrado capaz de inhibir o impedir las convulsiones inducidas farmacológicamente.



Alrededor de un quinto de la dosis de alcohol se absorbe rápidamente a nivel gástrico, con absorción ulterior del resto de la dosis a nivel del duodeno y el yeyuno. Su tasa de absorción puede disminuir notablemente con la presencia de lípidos y proteínas, por lo que sus efectos son más notables si no se consume en relación con las comidas. En general, los efectos agudos del alcohol comienzan ya a los 10 minutos de la ingesta, haciendo pico a los 45 - 60 minutos.

Casi todo el etanol se metaboliza en el hígado, gracias a la enzima alcohol deshidrogenasa, la catalasa y las enzimas del sistema microsomal P₄₅₀ (estas reacciones producen acetaldehído, que se convierte luego en acetato por la aldehído deshidrogenasa). El consumo repetido de alcohol puede causar inducción de enzimas hepáticas, lo que contribuye a la tolerancia al mismo. Una fracción reducida de la dosis de alcohol ingerida (~10 %) puede eliminarse por el aire espirado, la orina y el sudor.

Si la alcoholemia es muy alta, la capacidad hepática puede saturarse, por lo que los efectos del alcohol se hacen más importantes (esto es importante en los individuos que ya padecen hepatopatías, sean estas de origen alcohólico o no). Es de destacar que el etanol proporciona una cantidad de energía intermedia entre la de los carbohidratos y los lípidos (unas 7 kilocalorías por gramo), lo que favorece la desnutrición en los casos de alcoholismo crónico, pues parte de los nutrientes necesarios son “reemplazados” por el consumo de etanol.

Aunque naturalmente el etanol es una droga de uso social y no se prescribe como agente hipnótico, su uso frecuente puede llevar a acciones semejantes a las de los barbitúricos y benzodiazepinas, con un efecto sedante generalizado, trastornos de la memoria, tolerancia, dependencia, etc. Aparte de los cambios dopaminérgicos inespecíficos, el refuerzo del consumo de etanol posiblemente se relacione también con cambios en la transmisión GABAérgica y opioidea.

En realidad, los efectos del etanol son *aparentemente* bifásicos, porque inicialmente quien lo consume presenta un efecto de euforia y desinhibición, que luego se siguen por efectos depresores más clásicos, que comienzan usualmente por diversos trastornos motores, perceptuales y cognitivos.

El aumento del consumo lleva a somnolencia, como reflejo de una depresión del estado de conciencia que puede ser mucho mayor ante niveles plasmáticos suficientemente elevados. Pueden determinarse “etapas” o fases durante el consumo agudo de etanol, que se correlacionan con los niveles plasmáticos del mismo, como se muestra a continuación:

- *Fase de Excitación* (alcoholemia < 200 mg/dl), en la que puede haber varias etapas:
 - o Alcoholemia < 50 mg/dl: Cambios psíquicos mínimos que pueden reprimirse voluntariamente.
 - o Alcoholemia de 50 a 75 mg/dl: Hay ansiolisis, relajación y ligera incoordinación motora.

-
- Alcoholemia de 75 a 100 mg/dl: Tendencia subjetiva a la comunicación con los demás. Incoordinación motora avanzada, que hace que el manejo de vehículos sea muy peligroso.
 - Alcoholemia de 100 a 150 mg/dl: Cambios anímicos y conductuales muy evidentes, con manifestaciones incipientes de ataxia.
 - Alcoholemia de 150 a 200 mg/dl: Desinhibición extrema, con manifestaciones conductuales muy variadas (desde la inhibición hasta la agresividad). Se muestran claramente manifestaciones como disartria, ataxia y alteraciones en el curso del pensamiento.
 - *Fase de Embriaguez* (alcoholemia de 200 a 300 mg/dl): La disartria, la incoordinación motora (incapacidad para la marcha) y la ataxia son extremas; puede haber intenso vértigo, con náuseas y vómitos frecuentes.
 - *Fase Comatosa* (alcoholemia > 300 mg/dl): Disminución progresiva del estado de conciencia, que llega al estupor y puede evolucionar hasta el coma. Hay hipotermia, bradicardia, hipotensión y el riesgo de muerte por depresión respiratoria.

El síndrome de abstinencia al dejar el etanol en muchos casos es de extrema gravedad, pudiendo llevar incluso a convulsiones y la muerte del paciente. La severidad del síndrome en cada caso particular depende de la cantidad de etanol consumida, de la frecuencia de uso y de la cronicidad del mismo. Las manifestaciones iniciales del síndrome de abstinencia suelen ser temblores severos, sudoración, debilidad, agitación, cefaleas, náuseas y vómitos y taquicardia; como se indicó, en los casos más graves pueden haber francas convulsiones y un estado alucinatorio severo conocido como *delirium tremens*.

El síndrome de abstinencia puede prolongarse por alrededor de una semana y las manifestaciones pueden aliviarse usando benzodiazepinas. Entre las drogas que se han usado para tratar el alcoholismo están la acetil - homotaurina (restablece la función glutamérgica), la naltrexona (disminuye el riesgo de recaídas) y el disulfiram (hace desagradable la ingesta de alcohol, pues inhibe el metabolismo del acetaldehído; lamentablemente, el cumplimiento de este fármaco no suele ser muy alto).

El isopropanol es mucho más tóxico que el etanol, pero no suele utilizarse como droga de abuso.

Opioides

Los opioides derivan básicamente de los alcaloides de *Papaver somniferum*, siendo la morfina el representante prototipo del grupo. La farmacología de estas sustancias ha sido descrita aparte, pero estos agentes ejercen su acción básicamente por la ocupación de receptores específicos (μ , κ y δ), difusamente extendidos en el Sistema Nervioso Central.

El cese brusco de uso tras la administración crónica de opioides suele implicar síntomas de excitabilidad del sistema nervioso central e incluso efectos periféricos, con disforia intensa; otras manifestaciones pueden ser: Lagrimeo, somnolencia, sudoración, ansiedad, diarrea, náuseas y vómitos, dolores musculares, tembor, aumento de la presión arterial, taquicardia, tremor, nausea, escalofríos, irritabilidad, temblores, midriasis, piloerección cutánea. El síndrome puede durar hasta dos semanas y puede ser desencadenado también por la administración de antagonistas opioides, sean parciales o totales.

Inhalantes

Una sustancia volátil puede ser definida como cualquier sustancia que a temperatura ambiente y a presión de una atmósfera permanece líquida, pero que puede pasar fácilmente a la fase gaseosa. Diversas sustancias volátiles son capaces de inducir depresión del Sistema Nervioso Central al ser administradas por vía Inhalatoria y entre ellas las más conocidas no son más que los anestésicos generales, como el óxido nitroso, el xenón, el enflurano o el isoflurano.

Dado que los anestésicos no son fáciles de obtener, el abuso de sustancias volátiles se relaciona más con la inhalación de ciertos agentes de tipo industrial, como por ejemplo la gasolina, la acetona (removedor de esmalte de uñas), los decapantes de pintura y los pegamentos (de allí proviene el término de “*huele pega*”). Uno de los solventes más utilizados es el tolueno.

El modo de uso más común de estas sustancias es su colocación en una bolsa que se aplica contra el rostro, facilitando la concentración del agente volatilizado. Debe destacarse que este tipo de agentes es particularmente preferido por niños y adolescentes, los cuales por disposiciones legales, tienen menos acceso a otras sustancias de abuso como las bebidas alcohólicas o el cigarrillo. La frecuencia de uso de este tipo de agentes es especialmente en poblaciones muy pobres y por eso los términos “*huele pega*” y “*niño de la calle*” son casi sinónimos desde el punto de vista social.

Desde el punto de vista cualitativo, los efectos de estas sustancias no son muy diferentes de los del alcohol, pues causan mareos, vértigo, desorientación espacio - temporal y un breve lapso de euforia y excitación, que se sigue por un período de depresión del estado de conciencia.

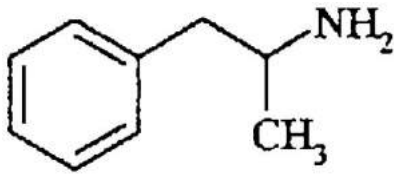
DROGAS ESTIMULANTES

Aunque el abuso de estas sustancias está dado por su acción estimulante, debe tomarse en cuenta que algunas de ellas pueden tener cierta utilidad terapéutica. Se caracterizan por la situación de euforia y

sobreestimación de las potencialidades del consumidor, con sentimientos transitorios de omnipotencia y actitudes de audacia intensa, pero efímera.

Simpaticomiméticos: Anfetaminas

Las anfetaminas están estructuralmente relacionadas con las catecolaminas y su mecanismo de acción es el de producir en las terminales nerviosas una liberación relativamente brusca de noradrenalina y dopamina, siendo esta última la principal responsable de sus efectos. Aunque tiene algunos usos



terapéuticos, como por ejemplo el tratamiento de la obesidad mórbida (efecto anorexígeno), las anfetaminas son sobre todo drogas de abuso, por su capacidad psicoestimulante.

La administración de anfetaminas genera en el individuo una sensación de bienestar, de alerta, de mayor competencia e incluso de mayor placer en las relaciones sexuales; sin embargo, al desaparecer los efectos de las anfetaminas, suele producirse una sensación de intensa disforia (“*crash*”), con cansancio, irritabilidad y depresión. Hay reportes de que el uso prolongado de anfetaminas desarrollar cambios acusados de la personalidad y hasta psicosis franca.

Además de estos efectos centrales, las anfetaminas pueden llegar a causar trastornos cardiovasculares severos, con taquicardia, hipertensión e incluso colapso cardiovascular. Aunque las anfetaminas no producen dependencia física como tal, la dependencia psicológica puede ser importante, apareciendo fatiga y depresión como manifestaciones de abstinencia.

En general, las anfetaminas tienen muy buena absorción por vía oral, atravesando ampliamente la barrera hemato - encefálica. Su metabolismo ocurre por hidroxilación y conjugación glucurónica, gracias a las enzimas del sistema microsomal hepático. Aunque sufren filtrado glomerular, las anfetaminas también pasan por un proceso de reabsorción en el túbulo proximal.

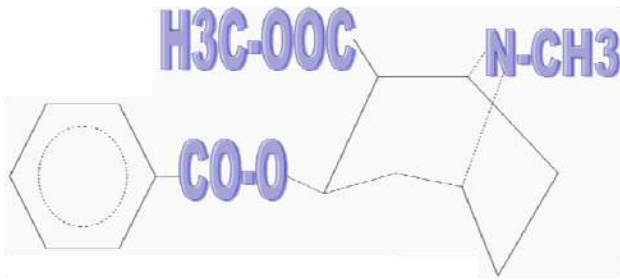
Existen otros agentes relacionados con la anfetamina, como la benzedrina y el éxtasis (*ver luego*).

Simpaticomiméticos: Cocaína

La cocaína es originaria de Latinoamérica y se ha usado por lo menos desde hace más de 1200 años, ya que los indígenas nativos de los andes suramericanos masticaban ya hojas de coca antes de la llegada de los españoles. La cocaína aparece en las hojas de diversas plantas del género *Erythroxylon*, sobre todo en las de *E. coca*. La estructura fundamental de la cocaína es la misma de los anestésicos locales, es decir, que es un la cocaína es un éster de ácido benzoico y una base con nitrógeno (benzoil - metil - ecgonina).

Los usuarios no pueden en realidad diferenciar los efectos de la cocaína de los producidos por las anfetaminas, con excepción de la menor duración de la primera (no más de 30 minutos a menos que se trate de administraciones repetidas). Así, aumenta el estado de alerta, hay sensación de bienestar y euforia; se siente un aumento de la energía disponible; es común que aparezcan también manifestaciones relacionadas, como ansiedad e inquietud. El uso crónico de cocaína causa defectos en la realización de actividades, tanto de tipo motor, como de las que requieren del juicio del individuo.

Desde el punto de vista cardiovascular, el efecto también semeja el de las anfetaminas, pues pueden presentarse manifestaciones como taquicardia, hipertensión, angina o infarto y hasta hemorragias



cerebrales. La cocaína tiene la capacidad de aumentar la temperatura corporal, lo cual se ha atribuido a su efecto general de aumento del metabolismo basal. A pesar de su parecido “clínico” con las anfetaminas, el mecanismo de acción de la

cocaína es diferente, puesto que la cocaína incrementa la función mediada por catecolaminas por medio de la prevención de su recaptación del espacio sináptico, en lugar de favorecer su liberación. Aparentemente, también inhibe la recaptación de serotonina.

La intoxicación aguda grave, tanto con cocaína como con anfetaminas, se manifiesta principalmente por alteraciones cardiovasculares de origen simpático: palpitaciones, taquicardia, arritmias, hipertensión, infarto, angina o infarto, espasmo cerebro - vascular, hemorragia cerebral, vasoconstricción periférica, coagulación intravascular, diseminada, disección aórtica, muerte súbita. El tratamiento es básicamente de mantenimiento, atendiendo de manera paliativa las manifestaciones más notorias en cada caso.

En general, se prefiere la administración de cocaína por vía intranasal, inyectada o fumada. Las siguientes son algunas de las diversas formas de presentación de esta sustancia:

- *Hojas de coca*: Absorción variable, poco uso, como no sea el cultural por masticación entre los habitantes de ciertas regiones andinas, sobre todo en Bolivia y en Perú.
- *Pasta de coca, base de cocaína o “bazuco”*: Se obtiene de la maceración de las hojas con ácido sulfúrico u otros productos químicos alcalinos. Se fuma.
- *Clorhidrato de cocaína*: Sal de la cocaína formada con ácido clorhídrico. Se utiliza por vía nasal, por mucosas (boca o genitales) y puede ser diluida para inyección.
- “Speed - ball”: Mezcla de cocaína y heroína para inyección intravenosa.

-
- “Crack”: Mezcla de pasta de cocaína con amoníaco y bicarbonato de sodio que produce cristales. Se fuma en pipas y se aspira el vapor. Es severamente tóxica y adictiva.
 - “Crack C”: Mezcla del crack “convencional” con alucinógenos.

La base libre que es el “crack” se absorbe mucho más rápidamente que el clorhidrato, por lo que produce un placer más intenso; sin embargo, la sensación (“*crash*”) que sucede a la terminación del efecto parece ser muy desagradable, de una manera parecida a la descrita para las anfetaminas.

Parece ser que la cocaína se asocia a un grado bajo de tolerancia con su uso crónico, pero se ha descrito la posibilidad de “tolerancia aguda”, posiblemente como consecuencia de la depleción de los transmisores cuya recaptación impide (sería un ejemplo de *taquifilaxia*).

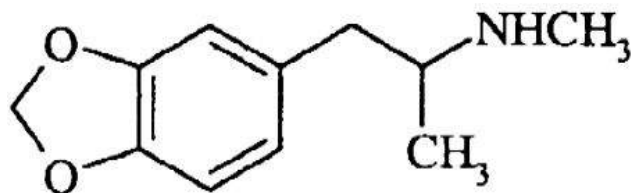
Desde el punto de vista farmacocinético, puede afirmarse que la cocaína tiene una buena absorción por múltiples vías, incluyendo se absorbe atravesando por diversas vías, incluyendo diversas membranas mucosas, al igual que el tracto gastrointestinal (aunque su uso oral es raro). La cocaína es rápidamente degradada por esterases plasmáticas, por lo que su vida media es muy corta, usualmente no mayor de una hora. Puede excretarse una pequeña parte de la dosis por la orina de manera inalterada.

Aparte de la transmisión dopaminérgica, sobre la que actúa de manera directa, ciertas modificaciones de la transmisión mediada por serotonina pueden participar como reforzadoras para el uso de cocaína.

Aparte de la terapia conductual, hoy en día no existen alternativas farmacológicas disponibles para el tratamiento de la dependencia a cocaína; sin embargo, se estudian diversos enfoques, incluyendo el uso de ciertos agentes dopaminérgicos o incluso de ciertas técnicas de inmunoterapia.

Éxtasis

El éxtasis es la 3,4 metilen - dioximetanfetamina (MDMA) y aunque se trata de un agente



psicoestimulante con acciones semejantes a las de la anfetamina, también puede ser considerado como un alucinógeno. El mecanismo básico de la acción del MDMA no se comprende del todo, pero parece involucrar la inhibición de la recaptación

de serotonina, así como el favorecimiento de su liberación; en menor medida, favorece la permanencia de la dopamina y de la noradrenalina en el espacio sináptico. La metenfetamina, droga relacionada químicamente, es igualmente adictiva, pero es más económica y fácil de adquirir para los dependientes.

La serotonina liberada induce una sensación de agrado, de placer sensorial, de mayores niveles de energía y de confusión mental; puede haber diversos grados de alucinaciones con percepciones alteradas, “aumento de conciencia de sí mismo” y alteraciones del juicio. Adicionalmente, puede modificarse la función cardiovascular de manera importante, con aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así como aumentos potencialmente fatales de la temperatura corporal. Otras manifestaciones incluyen el temblor, la sudoración profusa, el bruxismo, la midriasis. El uso frecuente de éxtasis usualmente se acompaña de repeticiones de los efectos (“viajes”) aún sin la administración de la droga (“*flashbacks*”); esto podría ser parte del efecto de la droga o bien podría representar reacciones psicóticas en sujetos ya genéticamente predispuestos. A veces, los usuarios de éxtasis consumen otras drogas mientras dura el “bajón” residual que puede llegar a ocurrir; las drogas elegidas para este propósito suelen ser el alcohol y *Cannabis*.

La hipertermia puede complicarse con rabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal aguda. Dado que los usuarios de éxtasis usualmente están al tanto de los peligros que conlleva, los mismos suelen consumir gran cantidad de fluidos durante su uso; adicionalmente, suelen usar chupetas o caramelos para el alivio del bruxismo.

Aunque puede considerarse que el éxtasis es muy parecido farmacológicamente a la anfetamina, la diferencia básica entre estos agentes proviene de su efecto particularmente alto en la transmisión serotoninérgica.

Tanto el éxtasis como otros derivados producidos por las variaciones químicas del núcleo molecular de MDMA son conocidos genéricamente como “Drogas de Diseñador” o “Drogas de Diseño” (*Designer Drugs*) y comparten sus características desde el punto de vista de sus acciones y su potencial de abuso. Entre estas drogas se encuentran siguientes (no todas derivadas de MDMA):

Nombre	Argot
Alfa - metilfentanil	China White
Derivados de Fenciclidina (PCP)	Polvo de Ángel
Metanfetamina	Speed, Cristal
Cloruro de metanfetamina recristalizado	Ice
Metilfioxianfetamina (MDA)	Droga del Amor
Metildioximetanfetamina (MDMA)	Éxtasis

La eliminación del MDMA ocurre inicialmente por desmetilación a DHMA, gracias al CYP₄₅₀ 2D6; sin embargo, otras enzimas pueden participar también. Una pequeña porción se metaboliza a MDA.

Dado que muchos de sus metabolitos son activos, el efecto del MDMA puede durar un poco más que sus niveles plasmáticos.

Metilxantinas

Aunque sus efectos están muy lejos de ser igual de nocivos, puede considerarse que la cafeína es una droga de abuso de uso legal, al igual que el alcohol y la nicotina. Aunque la fuente más común de cafeína es el café como tal (*Coffea arabica*), otras bebidas también presentan cantidades sustanciales de esta sustancia: Una taza de café usualmente contiene alrededor de 100 mg de cafeína; una de té (*Thea sinensis*), entre 30 y 75 mg; una de chocolate (cacao, del *Theobroma cacao*), entre 5 y 40 mg; las bebidas de cola (*Cola accuminata*) suelen tener unos 60 mg por lata o unos 35 mg por cada botella.

El café descafeinado usualmente contiene menos de 5 mg de cafeína por taza. Aparte de estas consideraciones, debe destacarse que aparte de la cafeína, en algunas de estas bebidas están presentes dos alcaloides adicionales con efectos cualitativamente semejantes, que son la teofilina (té) y la teobromina (chocolate).

El efecto más notorio (y el más buscado) con el consumo de la cafeína u otras metilxantinas es el aumento del estado de alerta, un flujo mas claro de pensamiento, y la disminución de la somnolencia. Esta estimulación del Sistema Nervioso Central puede reflejarse además por nerviosismo o ansiedad, inquietud, insomnio, temblores; cuando las dosis son extremadamente altas, la hiperexcitabilidad puede extenderse hasta convulsiones generalizadas, aunque esto es raro.

El mecanismo de acción básico de estas sustancias es el bloqueo de los receptores de adenosina (*purinérgicos*), pero también algunos son también capaces de inhibir a la enzima fosfodiesterasa. Por técnicas moleculares, se ha determinado la existencia de los siguientes receptores de adenosina: A1, A2A, A2B, A3.

La cafeína está presente en diferentes preparados farmacológicos, usualmente analgésicos o antigripales, como la teofilina o la eprofilina. Es de destacar que la cafeína también está presente en ciertas “bebidas energizantes”, como por ejemplo el *Red Bull* ®. La teofilina se utiliza para la farmacoterapia del asma, aunque desde hace tiempo viene siendo reemplazada gradualmente por agentes que resultan mucho más seguros.

Nicotina y Tabaco

Si bien el cigarrillo contiene miles de sustancias que pueden ser peligrosas para la salud por su capacidad de inducción de cáncer, la nicotina (que no parece ser cancerígena) es la más importante de todas, porque es la responsable tanto de la dependencia como de los efectos psicotrópicos del tabaco.

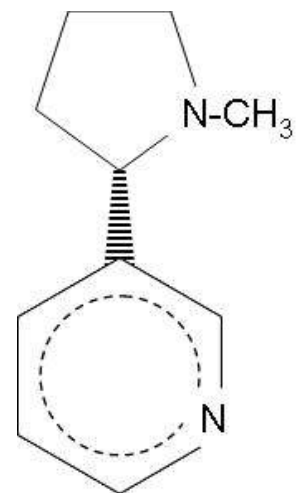
Junto con el alcohol, la nicotina es la droga legal más ampliamente usada (más de un tercio de la población mundial adulta) y se puede asegurar que es una de las sustancias más adictivas que se conocen (quizás la *más adictiva*).

Los usuarios de cigarro, pipa y tabaco para mascar (“*chimó*”), también son adictos a la Nicotina, pero a pesar de la existencia de estas “alternativas”, es sin duda el cigarrillo la forma más utilizada y cuando se inhala el humo del mismo, la nicotina que se absorbe rápidamente en el torrente sanguíneo a través de los pulmones y la mucosa oral y alcanza el cerebro en 7 segundos; aunque la vida media de la nicotina es de unas dos horas, la misma puede ser mayor en algunas sub - poblaciones particulares.

Los efectos de la nicotina incluyen la excitación, reducción del estrés, aumento de la atención y de la memoria, ansiólisis y supresión del apetito (no se debe fumar solo con la esperanza de perder peso, porque los perjuicios del hábito tabáquico son mucho más graves que los determinados por la obesidad). La tolerancia se desarrolla rápidamente con la nicotina, probablemente de regulación hacia arriba de los receptores nicotínicos; de esta manera, los efectos citados se hacen cada vez menos notables (incluso durante el curso de un mismo día).

La nicotina es un agonista potente y eficaz de los receptores colinérgicos centrales y es de hecho su actividad en ellos la que les dio el nombre de receptores “nicotínicos”. Estos receptores ionotrópicos tienen una localización presináptica preferencial, modulando la liberación de múltiples tipos de neurotransmisores. Uno de las principales acciones que se ha comprobado para la nicotina es la de la promoción de la producción y liberación de dopamina, sobre todo a nivel del núcleo *accumbens* y en la amígdala (acción directa en centros reforzadores), pero además también causa alteraciones en otros sistemas de importancia, como el opioideo, el glutamérgico y el serotoninérgico.

La abstinencia de la nicotina puede acompañarse de manifestaciones usualmente opuestas a las descritas, con irritabilidad, agresividad, ansiedad, disforia, depresión, disminución de la frecuencia y aumento del apetito (→ posible ganancia de peso).



El hábito tabáquico ha sido asociado con enfermedad coronaria, con recién nacidos de bajo peso, asma precoz y diferentes tipos de cáncer de esófago y, muy especialmente, de pulmón. Además el tabaco va disminuyendo gradualmente la función hepática, pudiendo llegar a producir cirrosis en este órgano.

Aparte de las terapias conductuales, diversas formas de reemplazo de nicotina (goma de mascar, parches transdérmicos) pueden resultar muy exitosas para dejar el hábito tabáquico, pues las mismas previenen o atenúan el síndrome de abstinencia; igualmente se pueden utilizar algunos agentes antidepresivos, como el bupropion (esto se descubrió por casualidad, después de la observación de que el tratamiento de la depresión con este fármaco reducía el deseo de fumar).

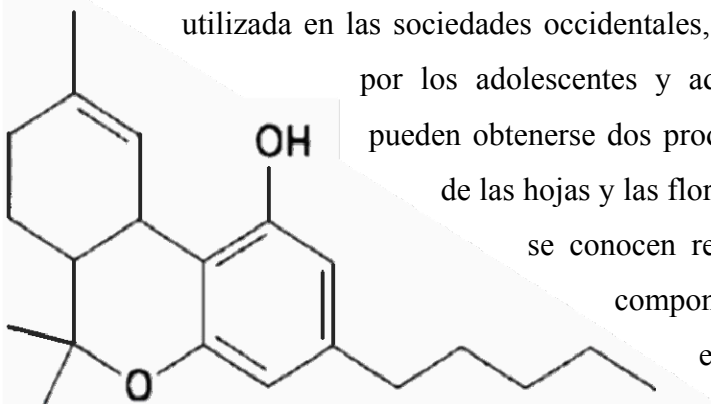
DROGAS PSICODÉLICAS

Los alucinógenos son descritos en múltiples textos históricos y hay evidencias de que su uso se remonta a siglos antes de que se inventara la escritura. Los alucinógenos pueden describirse de manera simple como las diferentes sustancias que son capaces de alterar las percepciones, así pues, estas drogas determinan alucinaciones, despersonalización, trastornos del esquema corporal e intensas vivencias de tipo onírico. El término “*droga psicodélica*” incluye a los alucinógenos “clásicos” (LSD, mescalina), a las drogas disociativas (fenciclidina, ketamina) y a las anfetaminas sustituidas (estas drogas también pueden ser consideradas como estimulantes; el prototipo es el *éxtasis*).

Cannabinoides

Los primeros registros sobre el uso terapéutico o recreativo del consumo de *Cannabis* aparecen ya en textos hindúes, chinos y árabes de hace más de mil años; en la actualidad, es ampliamente

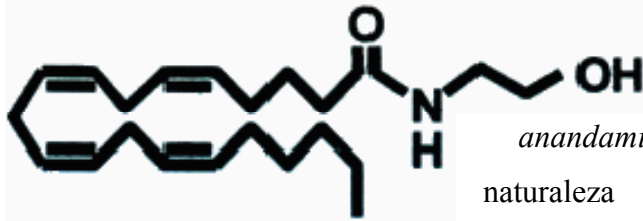
utilizada en las sociedades occidentales, especialmente en el grupo etario comprendido por los adolescentes y adultos jóvenes. De la planta *Cannabis sativa* pueden obtenerse dos productos distintos: Uno es el derivado del secado de las hojas y las flores y otro es el extracto resinoso; estos productos se conocen respectivamente como marihuana y *hashish*. El componente activo más importante de estos preparados es el Δ - tetrahidrocannabinol (*representado en la figura*), pero también se encuentran otros



cannabinoides (hay más de 60 en la planta). Para su mecanismo de acción, los cannabinoides interactúan con receptores específicos (receptores CB₁), que están ligados a proteína G (Gi); se cree que este receptor es muy frecuente en el Sistema Nervioso Central, rivalizando con la densidad del

receptor GABAérgico. No pasó mucho tiempo antes de que se descubriera un nuevo receptor cannabinoide, que se denominó CB₂.

Hasta ahora, se ha determinado la presencia de dos ligandos cannabinoideos endógenos principales



(*endocannabinoideos*); estos ligandos son la

araquidonil - etanolamida (más conocida como *anandamida*; ver figura) y el 2 - araquidonil - glicerol. Dada su naturaleza lipídica, estos ligandos son derivados de los

fosfolípidos de membrana, siendo eliminados rápidamente en el espacio sináptico por captación celular e hidrólisis; por esto, se acepta que los endocannabinoideos actúan solo en sitios muy cercanos al de su liberación, posiblemente en receptores de células vecinas.

Debe destacarse que los cannabinoideos no solo actúan en sus propios receptores, sino que también pueden ocupar los receptores vanilloideos. Aunque no se ha comprobado del todo, la localización anatómica de los receptores de cannabinoideos indica que los mismos deben estar relacionados con la coordinación y el control del movimiento, funciones cognitivas superiores, en la respuesta al estrés y al dolor, en la regulación del sueño, en los mecanismos de recompensa, en la regulación de la temperatura corporal, el vómito, las náuseas, y el hambre. También se asociarían con el sistema inmune, pero a través del receptor CB₂. Los receptores cannabinoideos han sido detectados en localizaciones diferentes del Sistema Nervioso Central, como por ejemplo el tracto reproductivo femenino y masculino, el aparato digestivo, las células inmunes, el hígado y el sistema cardiovascular. A nivel cardiovascular, la acción es particularmente compleja, pues aunque generalmente los cannabinoideos median relajación vascular, también pueden generar respuestas multifásicas con bradicardia precoz e hipotensión duradera, seguidas de alguna respuesta presora).

La interacción de los cannabinoideos con sus receptores en el Sistema Nervioso Central lleva a cambios como labilidad emocional (desde euforia hasta ansiedad), y percepción aparente aumentada (color, música, olores, etc.); también puede haber somnolencia e importante afectación del juicio del individuo. Aunque hay pocas evidencias de una verdadera dependencia física o al menos de tolerancia, el retiro de los cannabinoideos causa síndrome de abstinencia, caracterizado por náuseas, agitación, irritabilidad y confusión.

Aunque tiene una toxicidad *relativamente* baja, existe la probabilidad real de que el *Cannabis* y sus derivados sean teratogénicos. La administración aguda de cannabinoideos (fumada o no) se asocia con taquicardia muy importante, con incremento de la circulación de noradrenalina circulante. Al parecer, la taquicardia está mediada por el receptor CB₁.

Alrededor del 50 % de la dosis de Cannabis administrada al fumar es inhalada y casi la totalidad de esta fracción es absorbida en el tejido pulmonar, alcanzando la circulación y el cerebro en pocos minutos: Debe tomarse en cuenta de que los preparados pueden variar en contenido de Δ - tetrahidrocannabinol desde alrededor de un 3 % hasta más de 30 %, lo que podría aumentar el peligro de uso.

Desde el punto de vista oral, la absorción no es muy buena (biodisponibilidad de 25 - 30 %, gracias al efecto de primer paso hepático), pero el efecto puede ser más duradero gracias a la absorción residual desde el tracto gastrointestinal.

La distribución de los cannabinoides es muy extensa y tienden a concentrarse en el tejido adiposo, por lo que la vida media de eliminación tisular puede ser de hasta una semana (si se administra una dosis única de cannabinoide, pueden detectarse niveles del mismo en el organismo hasta por un mes).

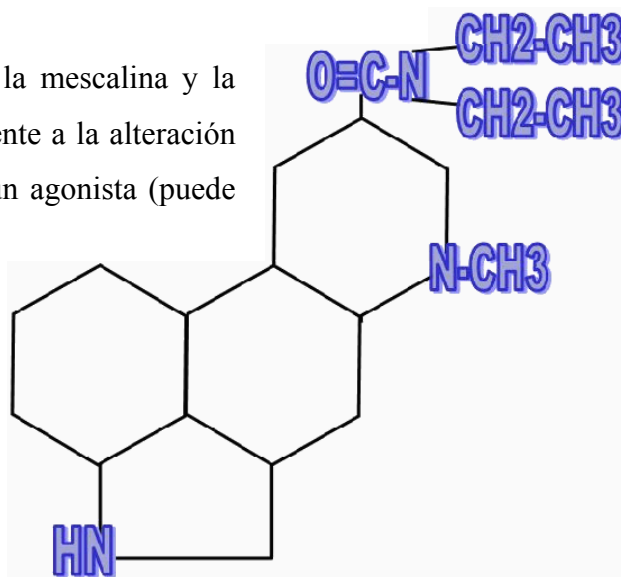
En la actualidad existe mucha controversia acerca de la inclusión o no de derivados cannabinoides o sus análogos dentro de los esquemas del tratamiento paliativo del dolor en pacientes terminales (la analgesia mediada por cannabinoides ocurriría a niveles sistémico, espinal, y supraespinal). Entre otros posibles no relacionados con el alivio del dolor se encuentran los siguientes: Antiemético, anticonvulsivante, relajante muscular, antiasmático, inmunosupresor, estimulante del apetito, insomnio y glaucoma.

También debe destacarse sobre el sistema cannabinoideo, que existen sustancias como el rimonabant, que son antagonistas CB₁; aparentemente, estas cualidades podrían permitir que su administración resultara beneficiosa en la terapia de entidades como la obesidad mórbida y/o del síndrome metabólico.

LSD y otros agentes serotoninérgicos

La dietilamida del ácido lisérgico o LSD, junto con la mescalina y la psilocibina son agentes cuya acción se dirige básicamente a la alteración de la función del receptor de serotonina, del cual es un agonista (puede haber retroalimentación negativa con el consumo crónico).

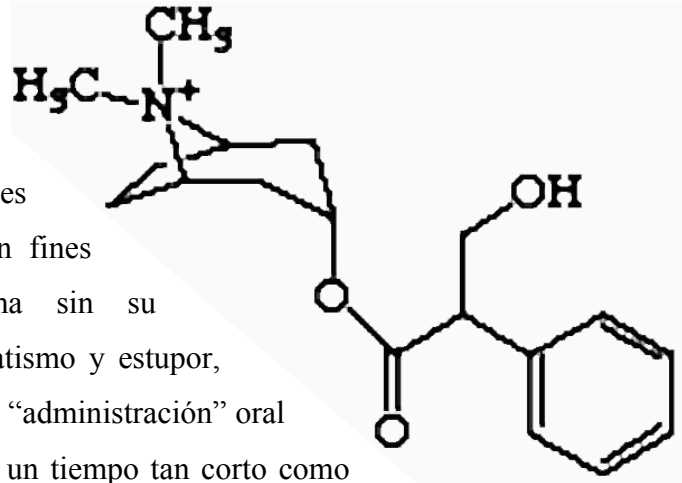
Las acciones son similares a las del éxtasis, con alucinaciones y alteraciones de la percepción. La percepción se hace confusa y el paciente refiere por ejemplo sonidos como luces y colores. Además hay una sensación de despersonalización intensa, en la que el individuo reporta “salirse de sí mismo”. Los “viajes” desagradables son posibles y durante ellos



pueden aparecer tendencias suicidas u homicidas. Hay tolerancia rápida al LSD, pero no se puede hablar de que ocurre un franco síndrome de abstinencia del retiro.

Anticolinérgicos

Un número importante de antagonistas muscarínicos presentan un origen natural, destacando entre ellos dos alcaloides, que son la atropina (*Atropa belladonna*, *Datura stramonium*) y la escopolamina (*Hyoscyamus niger*; ver figura), ambos ésteres del ácido trópico. Estos compuestos son básicamente utilizados por las personas dependientes en razón de su capacidad de generar alucinaciones, pero también generan ansiedad y confusión; las manifestaciones del Sistema Nervioso Central pueden progresar hacia cuadros extremos de agitación, convulsiones y coma. La *burundanga* es un preparado de escopolamina que se usa con fines delictivos, pues administrada a la víctima sin su conocimiento, la somete a un estado de automatismo y estupor, con amnesia posterior de los hechos ocurridos (la “administración” oral permite lograr niveles altos de escopolamina en un tiempo tan corto como media hora, obteniéndose un efecto sinérgico si se utiliza a la vez la vía transdérmica). Recientemente, los extractos de *Datura* o la escopolamina pura han comenzado a mezclarse con tranquilizantes (benzodiazepinas y fenotiacinas), una mezcla que usualmente se conoce como “*nueva burundanga*”; estos tranquilizantes se añaden para evitar la agitación psicomotora de la víctima. Los dos aspectos más importantes de la intoxicación por “*burundanga*” son los siguientes:



- Una amnesia anterógrada grave, probablemente relacionada con su acción sobre el hipocampo.
- Incapacidad para reaccionar a la agresión externa (conducta de sumisión), probablemente asociada con alguna acción sobre la amígdala.

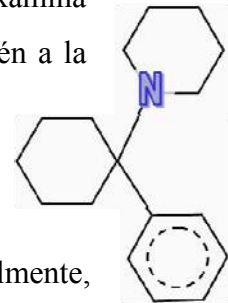
El fenómeno más relevante que se encuentra en el caso de intoxicación con *burundanga* es la conducta sumisa y obediente de la víctima, que no es común con otros tipos de intoxicación. Afortunadamente, aun el abuso sexual es *relativamente* raro en los casos de intoxicación con *burundanga* (< 5 %). El carácter anticolinérgico de la escopolamina explica sus efectos sobre la memoria; la gravedad del efecto depende de la dosis utilizada y del hecho de que la escopolamina cruza muy fácilmente la barrera hematoencefálica, y por esto afecta directamente el Sistema Nervioso Central. Por vía oral, se absorbe con rapidez y se distribuye ampliamente. La mayoría de la droga se excreta a través de la orina

durante las primeras 12 horas, lo que dificulta obtener análisis toxicológicos positivos. El uso de la burundanga con fines criminales es particularmente frecuente en Venezuela y en Colombia.

Aparte de las manifestaciones centrales del uso de agentes antimuscarínicos, puede sospecharse el consumo de los mismos si se comprueba en el paciente manifestaciones como las siguientes: Sequedad y aumento de la temperatura en piel y mucosas, disfagia, fotofobia, diplopía (visión borrosa), taquicardia y retención urinaria, entre otras. En estos casos, que pueden considerarse como de un síndrome anticolinérgico franco, los fármacos a utilizar son los inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa, como la fisostigmina (de elección) o la neostigmina.

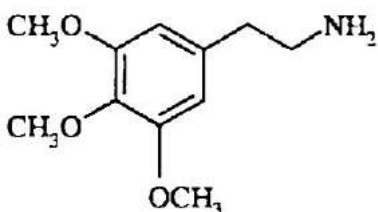
Fenciclidina

La fenciclidina (“polvo de ángel”, “píldora de la paz”) es una arilciclohexamina considerada como el prototipo de las drogas disociativas, grupo que incluye también a la ketamina y a la dizolcipina. Aunque se utilizó como anestésico por un tiempo, este uso se discontinuó por sus efectos conductuales, como agitación, disforia, delirio, alucinaciones, paranoia, ira y violencia. La fenciclidina actúa como antagonista colinérgico, tanto en los receptores muscarínicos como en los nicotínicos; adicionalmente, tiene múltiples efectos sobre la transmisión dopaminérgica, serotoninérgica y opioidea.



Otros Alucinógenos

Entre los derivados de fuentes naturales se encuentran las setas de la especie *psilocibe* (psilocibina, psilocina), los cactus Peyote y San Pedro (*Lophophora williamsii*, de la que se obtiene la mescalina, *ver figura*) y la ayahuasca (harmina, harmalina); además, también se cuenta con los antagonistas NMDA (como la ketamina) y, naturalmente, con los nuevos compuestos químicos que cada día son “lanzados” al mercado ilegal de estupefacientes.



MANEJO DE LA DEPENDENCIA

Muy pocos (si es que alguno) de los pacientes verdaderamente dependientes pueden dejar sus hábitos espontáneamente. Por eso, el manejo de los pacientes con farmacodependencia es muy complejo y preferiblemente debe ser multidisciplinario. En cada caso particular pueden tomarse medidas específicas, pero en general, se puede separar el tratamiento en dos tipos diferentes: Farmacológico y no - Farmacológico; lo común es que ambos deban ser utilizados en cierta medida para cada caso individual.

En cuanto a las medidas no - farmacológicas, las mismas se orientan básicamente a la psicoterapia y a distintas intervenciones de tipo conductual; entre estas medidas se encuentran la terapia cognitiva - conductual, la prevención de recaídas, el manejo contingente y la terapia de favorecimiento emocional.

Como se ha indicado ya, en algunos casos particulares puede llegar a ser de utilidad la farmacoterapia adecuada, como por ejemplo el tratamiento de la dependencia de heroína por medio del uso de metadona (o de la misma heroína); otro ejemplo pertinente es el del uso de parches de nicotina para tratar de dejar el hábito tabáquico.

La dependencia a drogas es un fenómeno cuya complejidad no debe ser minimizada, pues está dado tanto por aspectos genéticos y biológicos, como por determinantes psicológicos, sociales y culturales, dado que no puede individualizarse el riesgo de dependencia de una manera adecuada, los programas de prevención deben siempre dirigirse a un grupo poblacional tan amplio como sea posible, quizás con énfasis en niños y adolescentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Abanades S, Unizony C, Álvarez Y, Farré M. 2005. **Alucinógenos: ¿Drogas para soñar?** Aten Primaria; 35(1): 114.
- Abraham HD, McCann UD, Ricaurte GA. 2002. **Psychedelic Drugs**. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. American College of Neuropsychopharmacology. p: 1545 - 56.
- American Psychiatric Association. 1994. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM - IV)**. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Anthony J. 2002. **Epidemiology of Drug Dependence**. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. American College of Neuropsychopharmacology. p: 1557 - 73.
- Ardila - Ardila A, Moreno CB, Ardila - Gómez SE. 2006. **Intoxicación por escopolamina ('burundanga'): Pérdida de la capacidad de tomar decisiones**. Rev Neurol; 42 (2): 125 - 8.
- Ashton H. 2001. **Pharmacology and effects of Cannabis: A brief review**. B J Psych; 178: 101 - 6.
- Bandera Rosell A. 1999. **Prevención de la Toxicomanía**. En: *Toxicomanías y Adolescencia: Realidades y Consecuencias*; Gutiérrez - Baró E, Aneiros - Riba R, eds. Instituto Superior de Ciencias Médicas, La Habana. p: 76 - 88.
- Bandera Rosell A. 1999. **Toxicomanía: Conceptualización**. En: *Toxicomanías y Adolescencia: Realidades y Consecuencias*; Gutiérrez - Baró E, Aneiros - Riba R, eds. Instituto Superior de Ciencias Médicas, La Habana. p: 9 - 20.
- Bemis PA. 2002. **Overdose and Poisoning**. Wild Iris Medical Education [<http://www.nursingceu.com/NCEU/courses/25bemis/index.htm>]
- Chariton BG. 1998. **Psychopharmacology and the human condition**. J R Soc Med; 91: 599 - 601.
- Copyright © 2001 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics 3036/872053

-
- Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. 2001. **International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and Classification of Adenosine Receptors.** Pharm Rev; 53(4): 527 - 52.
- Gard PR. 2002. **Human Pharmacology.** New York, NY, USA: Taylor & Francis e - Library.
- Gilliland FD, Li YF, Peters JM. 2001. **Effects of Maternal Smoking during Pregnancy and Environmental Tobacco Smoke on Asthma and Wheezing in Children.** Am J Respir Crit Care Med; 160: 429 - 36.
- Giuffrida A, Beltramo M, Piomelli D. 2001. **Mechanisms of Endocannabinoid Inactivation: Biochemistry and Pharmacology.** J Pharmacol Exp Ther; 298(1): 7 - 14.
- Gómez U. 2004. **Intoxicación por benzodiacepinas.** Guías Para Manejo de Urgencias: Intoxicaciones. Federación Panamericana de Asociaciones de Escuelas de Medicina. p: 1266 - 70.
- Green R, Mehan AO, Martin Elliott J, O'Shea E, Colado MI. 2003. **The Pharmacology and Clinical Pharmacology of 3,4 - Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy").** Pharmacol Rev 55: 463 - 508.
- Gschwend P, Rehm J, Blättler R, Steffen T, Seidenberg A, Christen S, Bürki C, Gutzwiller F. 2004. **Dosage Regimes in the Prescription of Heroin and Other Narcotics to Chronic Opioid Addicts in Switzerland - Swiss National Cohort Study.** Eur Addict Res; 10: 41 - 8.
- Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG. 1998. **Pharmacology and Potential Therapeutics Uses of Cannabis.** B J Anaesth; 81(1): 78 - 84.
- J Pharmacol Exper Ther; 296(1): 121 - 3
- Jones RT, Benowitz NL. 2002. **Therapeutics for Nicotine Addiction.** En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. American College of Neuropsychopharmacology. p: 1533 - 44.
- JPET 296: 121 - 123, 2001 Printed in U.S.A.
- Kalivas PW. 2002. **Neurocircuitry of Addiction.** En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. American College of Neuropsychopharmacology. p: 1357 - 66.
- Kalivas PW. 2003. **Predisposition to Addiction: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Brain Circuitry.** Am J Psychiatry 160: 1 - 2.
- Kopnisky KL, Hyman SE. **Molecular and Cellular Biology of Addiction.** En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. American College of Neuropsychopharmacology. p: 1367 - 79.
- Kupfermann I, Kandel ER, Iversen S. 2000. **Motivational and Addictive States.** En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM eds. Principles of Neural Science. p. 998 - 1013. McGraw - Hill. New York. USA.
- Lugo de Vallín N, Pascuzzo - Lima C, Maradei de Irastorza I, Vallín Lugo C, Gil O. 2001. **Modificación del umbral convulsivo por etanol en un modelo farmacológico de epilepsia.** Medicina Interna; 2001; 34 - 40.
- Martin BR, Dewey WL, Di Marzo V. 2002. **Marijuana.** En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. American College of Neuropsychopharmacology. p: 1519 - 32.
- Martínez Hurtado, MA. 1999. **Urgencia Psiquiátrica y Rehabilitación del Drogodependiente. Conceptualización.** En: Toxicomanías y Adolescencia: Realidades y Consecuencias; Gutiérrez - Baró E, Aneiros - Riba R, eds. Instituto Superior de Ciencias Médicas, La Habana. p: 57 - 75..
- Martínez Orgado JA Fernández López D, Bonet Serra B, Hernández L, Romero Paredes J. 2005. **El sistema cannabinoide y su importancia en el período perinatal.** An Pediatr; 63: 433 - 400
-

-
- Nachum Z, Shahal B, Shupak A, Spitzer O, Gonen A, Beiran I, Lavon H, Eynan M, Dachir S, Levy A. 2001. **Scopolamine Bioavailability in Combined Oral and Transdermal Delivery.** J Pharmacol Exper Ther; 296(1): 121 - 3.
- Oesterheld JR, Armstrong SC, Cozza KL. 2004. **Ecstasy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions.** Psychosomatics; 45(1): 1: 84 - 7.
- Pascual G. 2000. **Psicoestimulantes y Alucinógenos.** Departamento de Ciencias Fisiológicas [<http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c60.htm>]
- Pinzón - Iregui MC. 2004. **Intoxicación por cocaína.** Guías Para Manejo de Urgencias: Intoxicaciones. Federación Panamericana de Asociaciones de Escuelas de Medicina. p: 1275 - 7.
- Pinzón - Iregui MC. 2004. **Intoxicación por etanol.** Guías Para Manejo de Urgencias: Intoxicaciones. Federación Panamericana de Asociaciones de Escuelas de Medicina. p: 1288 - 93.
- Randall MD, Kendall DA; O'Sullivan S. 2004. **The complexities of the cardiovascular actions of cannabinoids.** B J Pharmacol; 142(1): 20 - 26.
- Reuters Health Information. 2006. **Selective Cannabinoid Blocker Lowers Weight, Helps Correct Metabolic Syndrome.** [<http://www.medscape.com/viewarticle/523664>]
- Rojas M. 2000. **El tabaquismo y los Sistemas de Información en Salud. Estado Actual en América Latina, Estados Unidos y Canadá.** Psicoactiva; 18: 29 - 52.
- Salcedo J, Martínez I. 2004. **Intoxicación por escopolamina.** Guías Para Manejo de Urgencias: Intoxicaciones. Federación Panamericana de Asociaciones de Escuelas de Medicina. p: 1255 - 6.
- Timmons CR, Hamilton LW. 1990, **Principles of Behavioral Pharmacology.** Prentice Hall. New York.
- Vallejo N. **Uso Indevido de Drogas.** Acta Toxicol Argent 1998; 6(1): 3.
- Winslow BT, Voorhees KI, Pehl kA. 2007. **Methamphetamine Abuse.** Am Fam Physician; 76: 1169 - 74, 1175 - 6
- Winter JC. 1993. **Tolerancia, dependencia física y adicción.** En: Smith C, Reynard A, eds. Farmacología. Editorial Médica - Panamericana. Buenos Aires. pp: 53 - 7.
- World Health Organization. 2004. **Neuroscience of psychoactive substance use and dependence.** Geneve.

¡Bueno! ¡Conque me has pescado con las manos en la masa!, ¿eh? ¡Recargando las baterías!... Pero no te preocupes: Lo tengo bien controlado... Sé muy bien dónde están los límites... unas cuantas pastillas de dexedrin, un poco de percodán y un toque de darvon por el sabor ¿sabes?

Arthur Hailey (Medicina Peligrosa)

Los cigarrillos son los únicos productos mortales si se usan exactamente como se supone. Por supuesto que se supone que el alcohol debe consumirse, pero en cantidades moderadas... Y hay algo más. El alcohol produce una advertencia natural. Obtienes una retroalimentación inmediata cuando usas el producto. No es así con el tabaco. Toma años de fumar antes de que notes el daño a tu organismo. Para ese momento, ya eres adicto y no puedes dejarlo...

John Grisham (The Runaway Jury)

Contra la estupidez, los mismos dioses luchan en vano.

Schiller

El alcohol etílico es un compuesto orgánico familiar a todos y, por lo general, muy apreciado por la mayoría.

Isaac Asimov (Nueva Guía de la Ciencia, 1985)

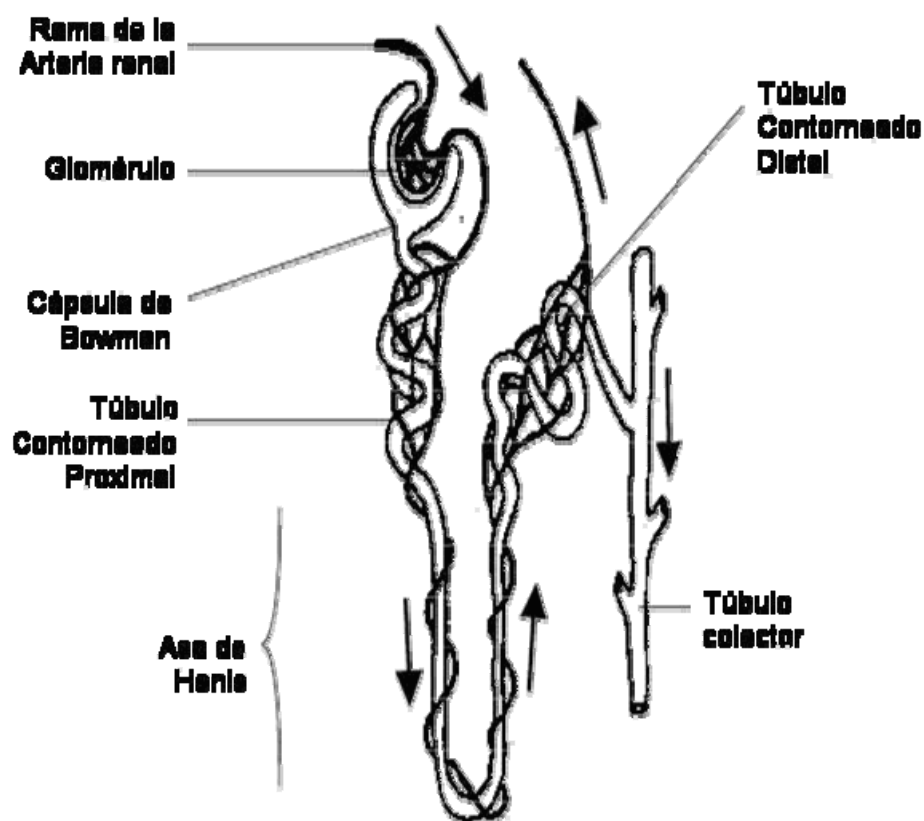
**Volumen 7. Farmacología de Órganos y Sistemas: Farmacología
Cardiovascular**

Diuréticos

Carmine Pascuzzo - Lima
Nelly del Valle Lugo de Vallín

El volumen corporal depende estrechamente de la cantidad de sodio en razón de que el mismo es el principal soluto del espacio extracelular y por ello mantiene agua en dicho espacio. Por eso, los mecanismos farmacológicos más habituales para disminuir el volumen del líquido extracelular suelen implicar la reducción del contenido de Na^+ .

La homeostasis del agua y del sodio se mantiene sobre gracias a la función renal, que mantiene un equilibrio dinámico de la cantidad de los mismos, gracias a la interrelación de procesos que se dan en el *nefrón* (ver figura): Filtración, reabsorción y secreción.



El movimiento (y ulterior regulación) renal de la cantidad de sodio comienza a nivel glomerular, con la filtración de la mayor parte del contenido no proteínico no celular del plasma junto con una cantidad considerable de agua. Este contenido filtrado incluye al sodio, del cual debe ser reabsorbido entre un 60 - 70 % (también se reabsorbe una proporción semejante de agua). Los mecanismos básicos para la reabsorción de sodio son los siguientes:

- Cotransporte con distintos solutos, como la glucosa.
- Intercambio con Hidrógeno (antiporte)
- Transporte dependiente de cloruro

La reabsorción de sodio ocurre diferencialmente a nivel de los distintos segmentos del nefrón: Un 60 - 65 % se produce a en el segmento proximal, mientras que un 25 - 30 % sucede en el asa de Henle. Esta reabsorción sódica va naturalmente acompañada de la reabsorción de la mayor parte del agua filtrada a nivel glomerular. Los fármacos que inducen una pérdida mayor de agua a nivel renal se conocen como *diuréticos*, que en su mayoría generan tal efecto en razón de su capacidad de provocar una mayor pérdida de sodio en el nefrón (la pérdida renal de sodio se conoce como efecto *natriurético*).

Los cambios que afectan el contenido urinario por medio de los procesos de Reabsorción (R) y Secreción (S) se resumen en el siguiente esquema:

	Túbulo Contorneado Proximal	Asa de Henle (Rama Descendente)	Asa de Henle (Rama Ascendente)	Túbulo Contorneado Distal	Túbulo Colector
NaCl	R		R	R	R (A)
NaHCO₃	R				
H₂O	R	R			R (ADH)
Glucosa	R				
Aminoácidos	R				
Ácidos	S (Punto "S2")				
Bases	S (Puntos "S1" y "S2")				
KCl			R		
Ca⁺⁺			R	R	
Mg⁺⁺			R		
K⁺					S
H⁺					S

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS DIURÉTICOS

Los diuréticos se dividen en grupos farmacológicos principales que dependen del lugar del nefrón en el que ejercen su efecto, usualmente con una buena correlación con su mecanismo básico de acción:

1. Diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica
2. Diuréticos osmóticos
3. Diuréticos de asa, que actúan en la rama *ascendente* del asa de Henle.
4. Diuréticos tipo tiazida o distales, que actúan en el túbulo contorneado distal.
5. Diuréticos ahorradores de potasio, que actúan en el túbulo contorneado distal y colector cortical.
Existen dos grupos básicos de fármacos con mecanismo diferentes:
 - a. Interferencia con la actividad de la bomba de sodio.
 - b. Antagonismo de la Aldosterona
6. Diuréticos antagonistas de los receptores de vasopresina (hormona antidiurética). Estos agentes se consideran como *acuaréticos*, pues aumentan la excreción renal de agua afectando poco la de sodio.

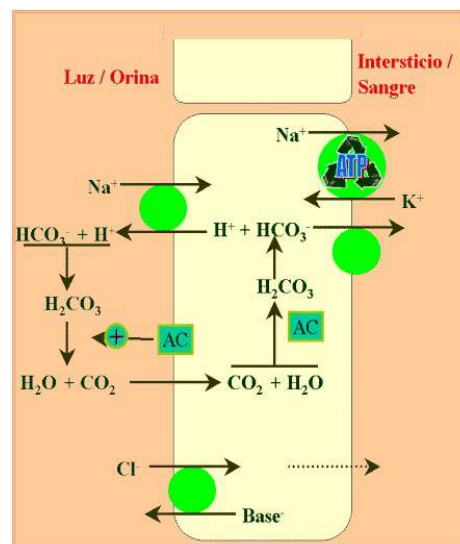
El hecho de que esta clasificación tenga un basamento aparentemente basado en aspectos anatómicos es debido al hecho antes mencionado de que la reabsorción de sodio ocurra diferencialmente en la neurona; de esta manera, los diuréticos más activos son los de asa y los tiazídicos. A pesar de que una gran reabsorción de sodio tiene lugar normalmente en los segmentos proximales de la neurona, los diuréticos con acción en ese nivel no resultan clínicamente muy eficaces, porque la reabsorción *puede ser compensada* a niveles más distales, sobre todo en el asa de Henle; por otra parte, los diuréticos de acción más distal (como los ahorradores de potasio) tienen una baja eficacia en razón de que la mayor parte de la reabsorción ya ha ocurrido cuando el filtrado alcanza esos niveles. Además del sitio del nefrón donde actúan, la actividad de los diuréticos depende de la ingestión diaria de sodio y agua.

Existen algunas sustancias que pueden modificar el índice de filtración glomerular, principalmente las xantinas, como la cafeína y teofilina; estos agentes generan un aumento del flujo sanguíneo renal que lleva al incremento de la filtración glomerular y al aumento de la formación de orina. Aunque en efecto se produce cierto efecto de paridad de agua y sodio, usualmente no se considera a estos agentes como agentes diuréticos propiamente dichos.

A continuación se describe brevemente cada uno de los grupos farmacológicos citados, con una breve ampliación acerca de representantes prototipo en el apéndice.

DIURÉTICOS INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

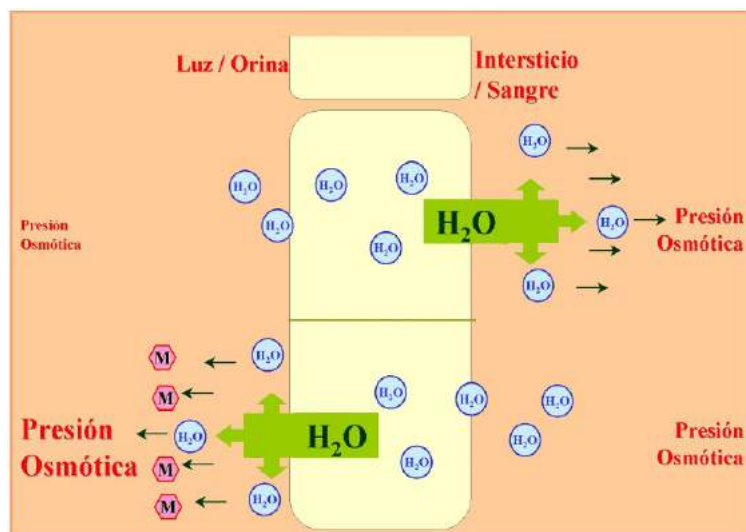
La anhidrasa carbónica es una enzima que presente en glóbulos rojos, cerebro, células renales, células de vía digestiva, etc; básicamente cataliza la interconversión entre bicarbonato y dióxido de carbono, como muestra el esquema adjunto. A nivel renal (ver figura), el protón necesario para formar H_2CO_3 intraluminal se obtiene a expensas de la captación de sodio, por lo que hay reabsorción neta del mismo. Si se inhibe la actividad de la enzima con fármacos como la *acetazolamida* o la *dorzolamida*, la reabsorción descrita no ocurre y aumenta la concentración intratubular de sodio. Aunque estos agentes tienen efecto diurético, el mismo es deleznable por existir múltiples oportunidades adicionales para la reabsorción de agua y sodio. Así, los inhibidores de la anhidrasa carbónica tienen efectos débiles, por lo que rara vez son utilizados *por su efecto diurético*. Las indicaciones clínicas más importantes son a nivel ocular (reducir la presión intraocular en el glaucoma). Las modificaciones hidroelectrolíticas básicas generadas por los inhibidores de la anhidrasa son:



	HCO_3^-	Na^+	Cl^-	K^+	$PO_4^{=}$
Orina	↑	↑	↓	↑	↑
Sangre	↓	↓	↑	↓	↓

DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Por definición, se trata de agentes que una vez en un compartimiento del organismo, tienden a retener agua en el mismo (*efecto osmótico*). El manitol, que es el agente prototipo, es un polisacárido (hexosa polihidroxilada) que pasa fácilmente al filtrado glomerular, *pero no es reabsorbido*; así, el manitol será capaz de retener agua en el espacio intraluminal, que deberá ser excretada, naturalmente acompañada por iones como el sodio (ver esquema). Debe destacarse, sin embargo, que la pérdida

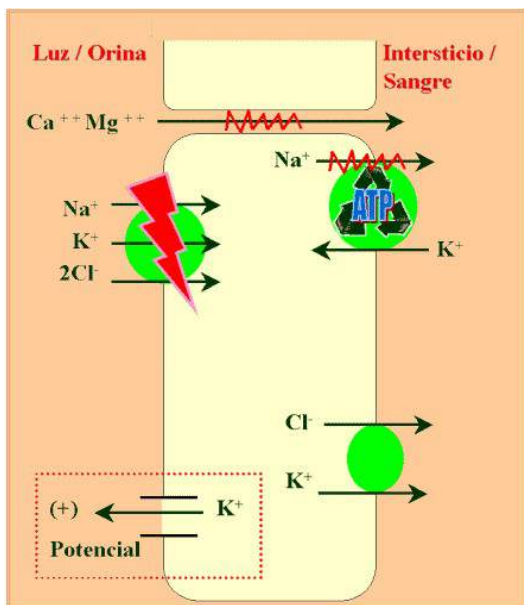


relativa de agua y sodio es a favor de la primera, por lo que el manitol produce básicamente una diuresis de agua, con pérdida limitada de Na^+ y K^+ (en cierta forma, pueden considerarse como *acuaréticos*, así como los antagonistas de la vasopresina).

Como los agentes osmóticos generalmente expanden el espacio líquido extracelular, los mismos no suelen usarse como diuréticos propiamente dichos. Usualmente, este tipo de agentes se usa para reducir o prevenir el edema cerebral, reducir la presión intraocular elevada (manejo del paciente con glaucoma) o tratar ciertos síndromes de desequilibrio.

DIURÉTICOS DE ASA

La furosemida, el ácido etacrínico y la bumetanida se encuentran entre los diuréticos que se conocen como diuréticos del asa, pues su mecanismo de fundamental está dado por sus acción a nivel de la porción gruesa (distal) de la rama ascendente del asa de Henle; estos compuestos bloquean la reabsorción del ultrafiltrado que emerge del túbulo proximal (donde se ha reabsorbido ya el 70 % del ultrafiltrado glomerular) a nivel de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle. Otros



agentes que pueden considerarse en este grupo son la muzolimina, la etazolina, la ozolinina, y la xipamida. Clínicamente, la furosemida es el agente más usado.

Como parte de su mecanismo de acción, estos diuréticos actúan en la rama ascendente cortical y medular e incluyen en su efecto a las células de la mácula densa, en la porción más proximal del túbulo distal.

En estos lugares, la entrada de sodio a la célula depende del co - transportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ localizado en la cara luminal o apical de la membrana; un sistema que solamente puede funcionar *si los cuatro sitios* del transportador están

ocupados respectivamente con dos iones cloruro, uno de sodio y uno de potasio. Los diuréticos de asa compiten con los sitios del cloruro y de este modo reducen de manera importante la cantidad de sodio que de otra manera sería reabsorbida,

A dosis suficientes, los diuréticos de asa, o de techo alto como también se les llama, favorecen la excreción del 20 al 25 % del Na^+ que es filtrado, por lo que constituyen los diuréticos más potentes, generando una intensa natriuresis dosis - dependiente, que es de relativamente corta duración. La furosemida, por ejemplo, al ser administrada por vía oral, produce diuresis en los 30 - 60 minutos de la

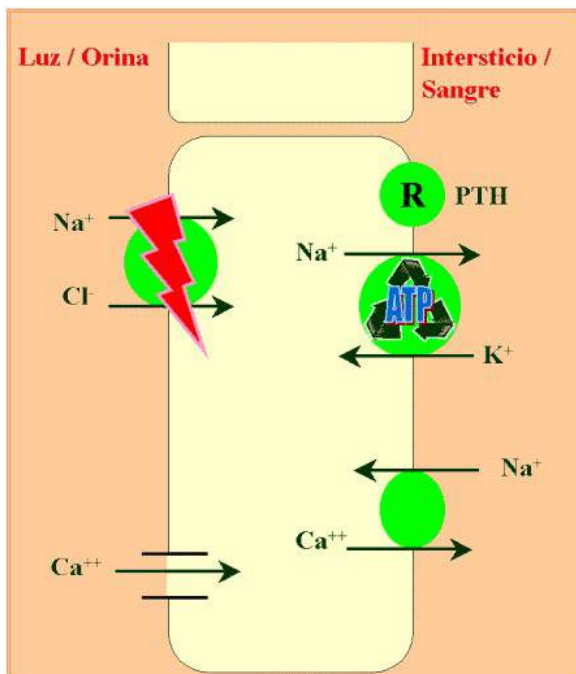
administración, con el efecto diurético máximo en 1 - 2 horas (acción total de hasta 6 horas); si se administra por vía intravenosa, la diuresis ocurre en 5 minutos, con máximo en 20 - 60 minutos y duración de unas 2 horas.

Como son agentes potentes y rápidos, los diuréticos de asa son útiles sobre todo cuando es esencial lograr una diuresis eficaz y rápida, como por ejemplo en casos de reducción del edema pulmonar agudo secundario a insuficiencia ventricular izquierda. También se usan para tratar el edema asociado a enfermedades renales o hepáticas y se administran a dosis altas para tratar la oliguria por insuficiencia renal crónica. Aunque para el tratamiento crónico se prefiere a los diuréticos tiazídicos, los de asa pueden ser de elección en pacientes que no respondan a los mismos. Las siguientes son las alteraciones electrolíticas más importantes ocasionadas por los diuréticos de asa:

	HCO ₃ ⁻	Na ⁺	Cl ⁻	K ⁺	PO ₄ ⁼	Ca ⁺⁺	Uratos (Ad. Aguda)	Uratos (Ad. Crónica)
Orina	↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑	↑	↑	↓
Sangre	↓	↓↓	↓↓	↓	↓	↓	↓	↑

DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

Las tiazidas reciben su nombre a partir de la molécula original a partir de la cual se desarrollaron que es



la clorotiazida (una benzotiadiazina). Este compuesto es un inhibidor débil de la anhidrasa carbónica, pero aún así es un diurético muy eficiente. El mecanismo fundamental de la acción de estos agentes es el de la inhibición del transporte de Na⁺ (y Cl⁻) en el túbulo distal, en el segmento conector al final del distal y quizás en la primera porción del túbulo colector cortical. Estos segmentos sólo reabsorben hasta un 5% del Na⁺ filtrado, por lo que estos agentes no son tan eficaces como los agentes de asa (además, parte del Na⁺ no reabsorbido se reabsorbe en el túbulo colector cortical). Causan diuresis unas dos horas tras su administración, con una duración de hasta 24 horas en

algunos casos. Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción urinaria de calcio

Como se verá en el apartado acerca de los usos clínicos, este tipo de acción no es de gran utilidad en pacientes con padecimientos que cursan con edema, pero persiste su utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial, para la cual pueden incluso considerarse como agentes de primera elección.

Aunque la clortalidona no presenta la misma estructura química de otros agentes de este grupo, usualmente se la considera dentro del mismo por su perfil farmacológico. La indapamida es un diurético con cierta capacidad como agente vasodilatador que la hace útil en estados hipertensivos.

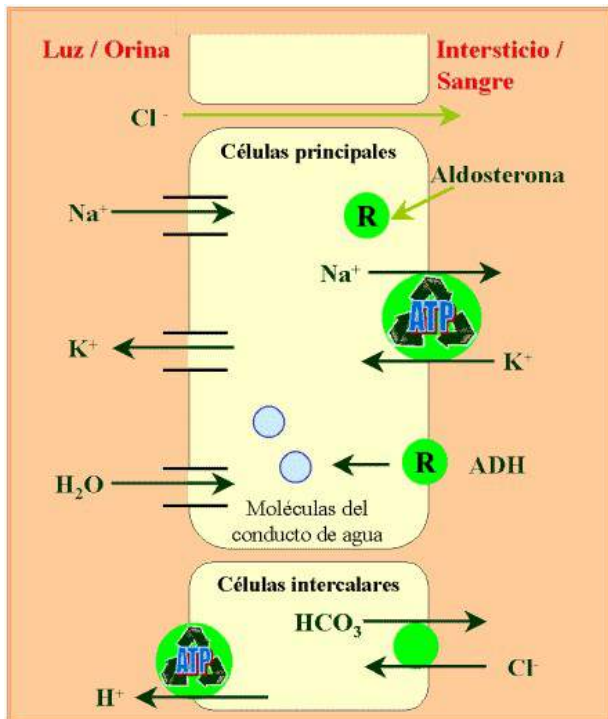
Las siguientes son las alteraciones electrolíticas más importantes ocasionadas por los diuréticos tiazídicos:

	HCO ₃ ⁻	Na ⁺	Cl ⁻	K ⁺	PO ₄ ⁼	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺
Orina	↑	↑↑	↑↑	↑	↑	↓	↑
Sangre	↓	↓↓	↑	↓	↓	↑	↓

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

Aunque dos mecanismos de acción diferente, estos agentes tienen en común su acción en las células del

túbulo colector cortical y quizás también en zonas más distales aún.



La amilorida y el triamtereno son agentes con acción inhibitoria del canal apical de sodio (ver figura), reduciendo la transferencia neta de K⁺. Ya que este efecto impide el desarrollo de un potencial negativo en la luz tubular, se reduce la secreción y pérdida de los iones K⁺ y H⁺ (*carecen de efecto kaliurético*).

La espironolactona es un agente de estructura esteroidea que puede considerarse como el prototipo del otro grupo de diuréticos ahorradores de potasio, que son los antagonistas competitivos de los receptores de aldosterona. Actualmente, se cuenta

con la *eplerenona*, que tendría una selectividad mucho más alta por el citado receptor (potencialmente habría menos daños periféricos con este nuevo fármaco que con la espironolactona). La cantidad de sodio excretada por estos agentes no es muy alta, pues a ese nivel la mayor parte de la reabsorción de este ión ya ha ocurrido. Como estos agentes son diuréticos débiles, los mismos son más usados en

diversas combinaciones (sobre todo para el tratamiento de la hipertensión); no obstante, esta combinación puede ser útil también para prevenir la hiperpotasemia causada por este tipo de diuréticos. Las modificaciones hidroelectrolíticas básicas generadas por los ahorradores de potasio son:

	NaCl	K ⁺	H ⁺
Orina	↑	↓	↓
Sangre	↓	↑	↑

DIURÉTICOS INHIBIDORES DE LA VASOPRESINA

La vasopresina u hormona antidiurética (ADH) es una hormona sintetizada en los núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo, siendo luego almacenada en la neurohipófisis, desde donde se secreta dependiendo de ciertas condiciones. La ADH es un nonapéptido muy parecido a la oxitocina (de hecho, sus receptores V1a, V1b y V2 tienen cierta capacidad de ligar oxitocina).

Los estímulos más importantes para la liberación de ADH son la hiperosmolaridad plasmática (generalmente por sodio o glucosas) y la depleción del volumen (la hipotensión arterial tiene el mismo efecto que la depleción *real* de volumen, pues este efecto depende de barorreceptores).

Para lograr su función, la ADH actúa en los receptores ubicados en las membranas basolaterales de las células de los túbulos colectores corticales y medulares, cuya activación permite la migración y fusión de vesículas que contienen canales proteicos para agua hacia la membrana apical, aumentando el influjo de agua (*reabsorbida*). Además, la ADH también reduce el flujo sanguíneo medular renal, estimula secreción de ACTH con la posterior síntesis y liberación de aldosterona; igualmente, se estimula la sed, favoreciendo la ingesta de agua. Cuando hay una falta total o parcial de la función de la ADH, se presenta lo que se conoce como *diabetes insípida*, que es una patología en la que el paciente presenta una severa poliuria y polidipsia. La ADH también está relacionada con otras patologías, como por la insuficiencia cardíaca, pese a la sobrecarga de volumen y a la reducción de la osmolaridad plasmática que presentan los pacientes.

Los receptores V1a se encuentran en las células musculares lisas vasculares median vasoconstricción, mientras que se asocian con hipertrofia en el miocardio. Los receptores V1b se encuentran en el lóbulo hipofisiario anterior e intervienen en la liberación de la adrenocorticotropina (→ liberación de aldosterona). Los receptores V2 se encuentran en el riñón, en túbulo distal y en el colector, que es donde ocurre la acción antidiurética de la ADH. La ADH también estimula co - transporte Na⁺ - K⁺ - Cl⁻ en la rama ascendente del asa de Henle gracias a receptores V2. Todas estas funciones llevaron a

pensar que el *antagonismo* de las mismas permitiría el logro de un efecto diurético clínicamente útil, especialmente porque los agentes con esta acción serían básicamente *acuaréticos*, para diferenciarlos de otros fármacos que permiten la pérdida de agua solo secundariamente a su acción *natriurética*.

Las dos drogas más conocidas como antagonistas de la ADH son el tolvaptán y el conivaptán. El primero es un antagonista selectivo del receptor V2, mientras que el segundo antagoniza tanto al receptor V1a como al V2. Ambos agentes aumentan la excreción de *agua libre* y la osmolaridad plasmática, reducen el peso corporal, disminuyen la congestión circulatoria venosa e incrementan moderadamente.

A diferencia de otros diuréticos, estas drogas pueden aumentar moderadamente la concentración de Na⁺ y de otros electrolitos (esto ocurre por concentración del espacio vascular principalmente, aunque el espacio extracelular en general tiende a concentrarse ligeramente).

REACCIONES ADVERSAS DE LOS DIURÉTICOS

Desequilibrio Hidroelectrolítico.

Los efectos adversos del tratamiento diurético son secundarios principalmente al desequilibrio hidroelectrolítico inducido por estos fármacos, comenzando por el más lógico que sería la deshidratación, pero que no es frecuente que se presente de forma grave, aunque cabe mencionar que el manitol como diurético osmótico puede provocar una expansión excesiva del espacio extracelular, lo que puede agravar la insuficiencia renal severa anúrica.

Entre todos estos efectos, la hiponatremia es el más importante, que naturalmente no se observa con los inhibidores de la vasopresina. Dado que la pérdida de sodio depende del sitio de acción en el nefrón, son los diuréticos de asa los más asociados a esta alteración, seguidos de los tiazídicos. Los diuréticos pueden causar además alcalosis hipoclóremica, hipocalcemia e hipomagnesemia. Las tiazidas por su parte tienen como complicación más la hipocalcemia con alcalosis metabólica.

Otra alteración frecuente con el uso de diuréticos es la *hipopotasemia*, que puede aparecer con los diuréticos tiazídicos y los de asa, ya que la pérdida de sodio no reabsorbido a cada nivel respectivo tiende a tratar de compensarse por intercambio con K⁺ en niveles más distales; a dosis equivalentes desde el punto de vista diurético, el riesgo de hipopotasemia es mayor con las tiazidas que con los diuréticos de asa y es particularmente peligrosa en pacientes con enfermedad coronaria grave y los tratados con digitálicos (en este sentido, es también peligrosa la hipomagnesemia por tiazidas); además, en pacientes con insuficiencia hepática, la hipopotasemia puede precipitar una encefalopatía, sobre todo

en casos de cirrosis alcohólica. Naturalmente, esto no ocurre con los diuréticos ahorradores de potasio, que en todo caso tenderían a producir *hiperpotasemia* y acidosis metabólica (prudencia en el uso de pacientes nefrópatas o tratados con IECAs). Tomando esto en consideración, una combinación racional muy útil sería la de un diurético “perdedor de potasio” (como los tiazídicos y los de asa) con un diurético “ahorrador de potasio”. Debe destacarse que los antagonistas de la aldosterona y otros ahorradores del potasio pueden producir hipercalcemia sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal.

Otros trastornos electrolíticos que pueden ocurrir son la hipercalcemia (tiazidas), a hipocalcemia (diuréticos de asa) y la hipomagnesemia (tiazidas o diuréticos de asa).

Las manifestaciones de desequilibrio hidroelectrolítico pueden ser muy variables, desde trastornos relativamente menores como sequedad de boca, sed y algunas alteraciones gastrointestinales llegando hasta trastornos graves como convulsiones, hipotensión postural o no (por hipovolemia), oliguria y arritmias.

Otros Trastornos

La hiperuricemia es un hallazgo frecuente en pacientes que consumen diuréticos (sobre todo de asa) y usualmente no causa trastornos graves al paciente en ausencia de gota; es más frecuente en el sexo masculino. Los diuréticos del asa pueden ser ototóxicos sobre todo cuando son administrados por vía parenteral y si existe insuficiencia renal; de hecho, la administración de furosemida en una inyección o infusión rápida a dosis altas puede producir tinnitus e incluso sordera permanente. Tanto los diuréticos de asa como las tiazidas tienen capacidad de generar hiperglucemia (menor frecuencia que con las tiazidas).

Interacciones Medicamentosas

El tiempo de protrombina aumenta al usar en conjunto la furosemida y la warfarina, pues el diurético desplaza a la warfarina de su unión con la albúmina y así el anticoagulante libre ejerce sus efectos.

Las lipoproteínas plasmáticas aumentan de manera estadísticamente significativa en pacientes que ingieren tiazidas: Hay un aumento neto del colesterol circulante.

Algunos inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas como por ejemplo la indometacina pueden antagonizar el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos.

Las tiazidas aumentan la toxicidad de la amantadina que es un antiviral que se usa para prevención de la influenza tipo A. La ototoxicidad ya mencionada puede ser aditiva con otros agentes como los aminoglicósidos. La anfotericina B aumenta la hipokalemia de los diuréticos. La furosemida aumenta la nefrotoxicidad de las cefalosporinas. Aparte de las reacciones adversas ya citadas, puede haber hipersensibilidad de algunos pacientes antes agentes específicos.

USOS CLÍNICOS MÁS IMPORTANTES DE LOS DIURÉTICOS

Dado su efecto, parecería que el uso clínico más importante de los diuréticos es en aquellas entidades en las que haya retención hídrica y/o edemas, como ocurriría en los casos de edemas asociados a insuficiencia cardíaca congestiva leve o moderada, disfunción renal (síndrome nefrótico) o enfermedad hepática; con diuréticos de asa si los casos son graves o agudos, con tiazidas para tratamiento crónico. En el mismo orden de ideas, otra posible indicación de los diuréticos es en la ascitis que es una de las complicaciones que acompañan a la cirrosis hepática (la ascitis, después de todo, puede considerarse una forma especial de edema).

Aunque las citadas sí son indicaciones apropiadas, el uso más importante de los diuréticos es sin duda alguna en el tratamiento crónico de la hipertensión arterial. Con respecto a la evidencia disponible, se aconseja sobre todo el uso de las tiazidas, en bajas dosis; aparentemente el uso de dosis mayores no se asocia a un mejor efecto terapéutico pero sí a mayor toxicidad (antes que aumentar la dosis, se prefiere la asociación con otro tipo de agente, como por ejemplo un bloqueante de los receptores β adrenérgicos). La monoterapia con diuréticos tiazídicos en la hipertensión se asocia en promedio a una disminución de 6 - 7 y 15 - 16 mm Hg en las presiones diastólica y sistólica, respectivamente. También debe destacarse que los diuréticos se encuentran entre los antihipertensivos más económicos. El mecanismo inicial de la acción antihipertensiva depende de la inhibición de la reabsorción de sodio y cloro en diferentes segmentos del nefrón, con disminución del volumen extracelular y descenso del gasto cardíaco; luego de unos días, el volumen plasmático se normaliza, pero cae la resistencia periférica, quizás por disminución del sodio (y el calcio) intracelular. A veces se reconoce una fase intermedia (“*subaguda*”) entre estos dos períodos, en la cual la reducción de la presión arterial estaría mediada por una disminución del volumen plasmático que aún no se ha normalizado del todo y una caída de la resistencia periférica que aún no ha alcanzado su máximo.

Aunque con el uso de dosis altas la frecuencia puede ser importante, los efectos electrolíticos y metabólicos (hipokalemia, hiperuricemia, hiperlipidemia, hiperglicemia) de las tiazidas son

mínimos; por ejemplo, en el Estudio de Hipertensión Sistólica en Ancianos (SHEP) solo se observó una frecuencia de hipopotasemia significativa en 1 % de los pacientes. En la actualidad, se cree que las tiazidas podrían tener ventajas incluso sobre fármacos antihipertensivos “más modernos”.

Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción urinaria de calcio, y este efecto puede ser útil en la terapia de la hipercalciuria idiopática en pacientes con litiasis de calcio. Paradójicamente, las tiazidas se usan para tratar la diabetes insípida, porque en esos casos son capaces de *reducir* el volumen de orina.

En ciertas alteraciones hidroelectrolíticas de baja frecuencia como por ejemplo en la hiponatremia debida a la secreción inadecuada de ADH y en la hiponatremia con pacientes con hiperaldosteronismo secundario hay aumento en el espacio extracelular en forma de retención electrolítica, por lo que son muy útiles los diuréticos del asa por sus efectos electrolíticos; igualmente, en la hiperpotasemia de la insuficiencia renal puede usarse la furosemida.

La utilización de los diuréticos en la insuficiencia renal crónica y en vista de la disminución de la filtración glomerular tiene el problema de resistencia a los diuréticos y esta resistencia se basa en factores farmacodinámicos, como por ejemplo la relación balance de sodio y el volumen intravascular y factores farmacocinéticos que se refieren en otros a la dosis total del diurético que llega a la orina, ya que se ha establecido plenamente que la respuesta a los diuréticos está determinada por la cantidad del diurético que llega a la orina y no por su concentración plasmática.

Rara vez se usan los diuréticos ahorradores de potasio como agentes únicos, sino como complemento a la terapia con agentes como las tiazidas, que tienden a depletar potasio; en otras palabras, se usan con mucha frecuencia para prevenir la *hipopotasemia* inducida por otros diuréticos.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica son diuréticos débiles que raramente son utilizados por su efecto diurético, y se administran principalmente para reducir la presión intraocular en el glaucoma. La acetazolamida es un fármaco *de cuarta elección* como anticonvulsivante; otros diuréticos podrían compartir esa acción farmacológica.

Los diuréticos osmóticos se indican sobre todo para el tratamiento del edema cerebral, y también para reducir la presión intraocular elevada.

Aunque su uso clínico aún no está claramente extendido, se han hecho experiencias esperanzadoras tanto con el conivaptán como con el tolvaptán en pacientes que padecen de Insuficiencia Cardíaca.

Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica: Dorzolamida

Presentaciones: Solución oftálmica al 2 %, combinada o no.

Indicaciones: Reducción/Prevención del edema cerebral, reducción de la presión intraocular elevada (pacientes con glaucoma de (ángulo abierto); trastornos vertiginosos.

Contraindicaciones: Pacientes con deterioro renal grave o con hipersensibilidad al fármaco.

Precauciones: En pacientes con trastornos renales, con glaucoma agudo de ángulo cerrado, no se conoce con total certeza su perfil de seguridad en los niños y en las embarazadas.

Posología: Usualmente se trata con 1 gota en cada ojo afectado TID.

Reacciones Adversas: Distintos trastornos menores (prurito, sabor amargo o metálico, etc.). Trastornos oculares que pueden ir de visión borrosa y prurito ocular hasta conjuntivitis y queratitis. El desequilibrio hidroelectrolítico importante es raro.

Diuréticos Osmóticos: Manitol

Presentaciones: Infusión (Solución para infusión), manitol al 10%, 20%

Indicaciones: Edema cerebral; presión intraocular elevada (tratamiento prequirúrgico o de urgencia)

Contraindicaciones: Edema pulmonar; hemorragia intracraneal (excepto durante craneotomía); insuficiencia cardíaca congestiva grave; edema metabólico con fragilidad capilar anormal; deshidratación grave; insuficiencia renal (excepto si la dosis de prueba produce diuresis)

Precauciones: Vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico; vigilancia de la función renal. Las soluciones que contienen más del 15% de manitol pueden cristalizar durante el almacenamiento, los cristales se deben redissolver calentando la solución antes de administrarla (si quedan cristales **no** se debe administrar); el equipo para la administración intravenosa debe disponer de un filtro; el manitol no se debe administrar con sangre total ni a través del mismo equipo de transfusión de la sangre.

Posología: Dosis de prueba si el paciente está oligúrico o si la función renal es inadecuada, por infusión intravenosa, en una solución al 20%, infusión de 200 mg/kg durante 3 - 5 minutos; se repite la dosis de prueba si la diuresis es menor de 30 - 50 ml/hora; si la respuesta es inadecuada tras una segunda dosis de prueba, hay que reevaluar al paciente; Aumento de la presión intracraneal o intraocular, por infusión intravenosa, infusión de una solución al 20% durante 30 - 60 minutos, 0,25 - 2 g/kg; Edema cerebral, por infusión intravenosa, infusión rápida de una solución al 20%, 1 g/kg

Reacciones Adversas: Desequilibrio hidroelectrolítico; sobrecarga circulatoria, acidosis; edema pulmonar sobre todo en caso de reserva cardíaca disminuida; escalofríos, fiebre, dolor torácico, mareo, alteraciones visuales; hipertensión; urticaria, reacciones de hipersensibilidad; la extravasación puede producir edema, necrosis cutánea, tromboflebitis; raramente, insuficiencia renal aguda (dosis altas).

Diuréticos de Asa: Furosemida

Presentaciones: Comprimidos, furosemida 40 mg; Inyección (Solución para inyección), furosemida 10 mg/ml, ampolla 2 ml

Farmacocinética: Biodisponibilidad oral de 60 %; Excreción Renal inalterada de 66 %; UPP = 98 %; Vida media > 90 h.

Indicaciones: Edema; oliguria secundaria a insuficiencia renal

Contraindicaciones: Insuficiencia renal con anuria; estados precomatosos asociados a cirrosis hepática

Precauciones: Vigilancia de electrolitos sobre todo potasio y sodio; hipotensión; edad avanzada (reducir dosis); gestación, lactancia; hay que corregir la hipovolemia antes de su administración en la oliguria; alteración renal, alteración hepática; hipertrofia prostática; porfiria.

Posología: a) Edema, por vía oral, ADULTOS inicialmente 40 mg al día en pauta ascendente; mantenimiento, 20 - 40 mg al día; se puede aumentar a 80 mg al día o más en caso de edema resistente; NIÑOS 1 - 3 mg/kg al día (máximo 40 mg al día); b) Edema agudo de pulmón (inyección intravenosa lenta) ADULTOS 20 - 50 mg, si es necesario se usan incrementos de 20 mg cada 2 horas; si la dosis única eficaz es mayor de 50 mg, se considera administrar en infusión intravenosa lenta a una velocidad que no supere los 4 mg/minuto; NIÑOS 0,5 - 1,5 mg/kg al día (máximo 20 mg al día); c) Oliguria (tasa de filtrado glomerular inferior a 20 ml/minuto), por infusión intravenosa lenta a una velocidad que no supere los 4 mg/minuto, ADULTOS inicialmente 250 mg durante 1 hora; si la diuresis no es satisfactoria durante la hora después de la primera dosis, infusión de 500 mg durante 2 horas después, si no hay respuesta satisfactoria durante la hora después de la segunda dosis, infusión de 1 g durante 4 horas; si no hay respuesta después de la tercera dosis, probablemente se requiera diálisis.

Reacciones Adversas: Hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, aumento de la excreción de calcio, hipovolemia, hiperglucemia (menor frecuencia que con las tiazidas); aumento transitorio de las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos; con menor frecuencia hiperuricemia y gota; raramente erupción, fotosensibilidad, mielodepresión (→ retiro), pancreatitis (con dosis parenterales altas), tinnitus y sordera (administración rápida de dosis altas por vía parenteral y en alteración renal; la sordera puede ser permanente en presencia de otros ototóxicos).

Diuréticos Tiazídicos: Hidroclorotiazida

Presentaciones: Comprimidos, hidroclorotiazida 25 mg, 50 mg

Farmacocinética: Biodisponibilidad oral de 65 - 75 %; Excreción Renal inalterada de 92 %; UPP = 95 %; Vida media de 1,5 h.

Indicaciones: Edema; diabetes insípida; hipertensión; insuficiencia cardíaca.

Contraindicaciones: Alteración renal o hepática grave; hiponatremia, hipercalcemia, hipopotasemia refractaria, hiperuricemia sintomática; enfermedad de Addison

Precauciones: Alteración renal, alteración hepática; gestación, lactancia; edad avanzada (reducir dosis); puede producir hipopotasemia; puede agravar la diabetes mellitus y la gota; puede exacerbar un lupus eritematoso sistémico; Porfiria.

Posología: Hipertensión, por vía oral, ADULTOS 12,5 - 25 mg al día; EDAD AVANZADA inicialmente 12,5 mg al día; Edema, por vía oral, ADULTOS inicialmente 25 mg al día; se aumenta a 50 mg al día si es necesario; EDAD AVANZADA inicialmente 12,5 mg al día; Edema grave en pacientes que no pueden tolerar los diuréticos de asa, por vía oral, ADULTOS hasta 100 mg o bien al día o bien a días alternos (máximo 100 mg al día).

Reacciones Adversas: hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipercalcemia; hiperglucemia; hiperuricemia, gota; erupción, fotosensibilidad; dislipemia; raramente, impotencia (reversible); alteraciones hematológicas (como neutropenia, trombocitopenia); pancreatitis, colestasis intrahepática y reacciones de hipersensibilidad (neumonitis, edema pulmonar, reacciones cutáneas graves); insuficiencia renal aguda.

Diuréticos Ahorradores de Potasio: Amilorida

Presentaciones: Comprimidos, clorhidrato de amilorida 5 mg

Farmacocinética: Biodisponibilidad oral de 20 %; Excreción Renal inalterada de 50 %; UPP = 40 %; Vida media de 6 h.

Indicaciones: Edema asociado a insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática (con ascitis), habitualmente con un diurético tiazídico o de asa

Contraindicaciones: hiperpotasemia; insuficiencia renal

Precauciones: Vigilancia de electrolitos, sobre todo potasio; alteración renal; diabetes mellitus; edad avanzada (reducir dosis); gestación y lactancia

Posología: Edema, administrada en monoterapia, por vía oral, inicialmente 10 mg al día distribuidos en 1 - 2 tomas, ajustados según la respuesta (máximo 20 mg al día); En combinación con un diurético tiacídico o de asa, por vía oral, inicialmente 5 mg al día, con aumento 10 si es necesario (máximo: 20)

Reacciones Adversas: hiperpotasemia, hiponatremia (para los síntomas de desequilibrio hidroelectrolítico, véanse las notas introductorias), diarrea, estreñimiento, anorexia; parestesia, mareo, alteraciones psiquiátricas o visuales menores; erupción, prurito; aumento del nitrógeno ureico en sangre

Diuréticos Ahorradores de Potasio: Espironolactona

Presentaciones: Comprimidos, espironolactona, 25 mg

Farmacocinética: Biodisponibilidad oral de 25 %; Excreción Renal inalterada menor al 1 66 %; UPP > 90 %: Vida media de 1,6 h.

Indicaciones: Edema refractario en la insuficiencia cardíaca congestiva; adyuvante a un IECA y un diurético en la insuficiencia cardíaca congestiva grave; síndrome nefrótico; cirrosis hepática con ascitis y edema; ascitis asociada a neoplasia; hiperaldosteronismo primario

Contraindicaciones: Gestación; lactancia; hiperpotasemia; hiponatremia; alteración renal grave; enfermedad de Addison.

Precauciones: Vigilancia del nitrógeno ureico en sangre y electrolitos en plasma (retire en caso de hiperpotasemia); edad avanzada (reducir la dosis); diabetes mellitus; alteración renal; alteración hepática; porfiria; dosis altas carcinogénicas en roedores.

Posología: Edema, uso por vía oral, ADULTOS 100 - 200 mg/día, aumentados si es necesario a 400 mg/día en edema resistente; dosis de mantenimiento habitual 75 - 200 mg/día; NIÑOS inicialmente 3 mg/kg al día distribuidos en varias tomas; Hiperaldosteronismo primario, por vía oral, ADULTOS, diagnóstico, 400 mg al día durante 3 - 4 semanas (véanse las notas anteriores); tratamiento preoperatorio, 100 - 400 mg al día; si no es adecuado en cirugía, dosis mínima eficaz para mantenimiento a largo plazo; Adyuvante en la insuficiencia cardíaca grave, por vía oral, ADULTOS dosis habitual 25 mg al día

Reacciones Adversas: Hiperpotasemia, hiponatremia, acidosis hiperclorémica, deshidratación (para los síntomas de desequilibrio hidroelectrolítico, véanse las notas introductorias); aumento transitorio del nitrógeno ureico en sangre; diarrea; ginecomastia, irregularidades menstruales; impotencia, hirsutismo, voz grave; erupción, ataxia, fiebre, hepatotoxicidad

BIBLIOGRAFÍA

-
- Blumenfeld JD, Laragh JH. 1994. **Congestive Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment**. Professional Communications, Inc.
- Brown R, Quirk J, Kirkpatrick P. 2003. **Eplerenone**. Nature Reviews; 2: 177 - 8.
- Collard CL, Johnson RH. 2001. **Medication Update**. South Med J; 94(11): 1065 - 70.
- De la Serna F. 2004. **Diuréticos. Inhibidores de la Vasopresina**. En: De la Serna F, ed: Insuficiencia Cardíaca Crónica.
- Fretheim A. 2003. **Back to thiazide - diuretics for hypertension: reflections after a decade of irrational prescribing**. BMC Family Practice, 4: 19 [[http://www.biomedcentral.com/1471 - 2296/4/19](http://www.biomedcentral.com/1471-2296/4/19)]
- Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. 2000. **ABC of heart failure: Management: Digoxin and other inotropes, alpha blockers, and antiarrhythmic and antithrombotic treatment**. BMJ; 320(19): 495 - 8.
- Hernández R, Armas M. 2004. **Diuréticos en el tratamiento de la hipertensión**. Boletín Médico de Postgrado; 20(4.): 184 - 91.
- Herrera FC. 2005. **Algunos aspectos bioelectroquímicos de la fisiología y la farmacología**. Gac Méd Caracas; 113(2): 204 - 34.
- Hinestrosa A, Vargas L, Castaño E, Vegoechea J, Di Domenico M, Alvernia J, Convers JD. 2002. **Manual de Laboratorio: Función Renal**. Pontificia Universidad Javeriana.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. **JNC VII Express: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure**. Bethesda: National Institutes of Health. NIH Publication 03 - 5233.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Farmacología Renal. Drogas Diuréticas**. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 1 - 13. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Organización Mundial de la Salud. 2004. **Formulario Modelo de la OMS 2004**.
- Rondón Nucete M, Orence Leonett O, Rodríguez Aular L. 1994. **Los Diuréticos: Aspectos Básicos y Clínico - Terapéuticos**. Med - ULA; 3(3 - 4): 75 - 9.
- Ross SD, Akhras KS, Zhang S, Rozinsky M, Nalysnyk L. 2001. **Discontinuation of Antihypertensive Drugs Due to Adverse Events: A Systematic Review and Meta - analysis**. Pharmacotherapy; 21(8): 940 - 53.
- Sica DA. 2004. **Thiazide - Type Diuretics: Ongoing Considerations on Mechanism of Action**. J Clin Hypertens 6(11): 661 - 4.
- Stanley KJ. 2002. **Diuretics as Antiepileptic Drugs: Should We Go with the Flow?** Epilepsy Curr; 2(2): 35 - 8.
- Wright JM. 2000. **Choosing a first - line drug in the management of elevated blood pressure: What is the evidence? 1: Thiazide diuretics**. CMAJ; 163(1): 57 - 60.

Provocar más muertes en un mundo donde tantos han muerto ya es sin duda el peor de los pecados

Stephen King (Apocalipsis).

Vive de tal modo que si alguien te dice ‘Sé tú mismo’, resulte ser un buen consejo

Robert Orben

Introducción a la Farmacología del Sistema Renina - Angiotensina

Nelly del Valle Lugo de Vallín

Carmine Pascuzzo - Lima

El Sistema Renina Angiotensina (SRA) o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), como también se le denomina, esta formado por hormonas interactuantes y mutuamente relacionadas, secretadas por el riñón y la corteza adrenal, que actúan en la regulación del balance de sodio y potasio, el mantenimiento del volumen líquido extracelular y la regulación de la presión arterial.

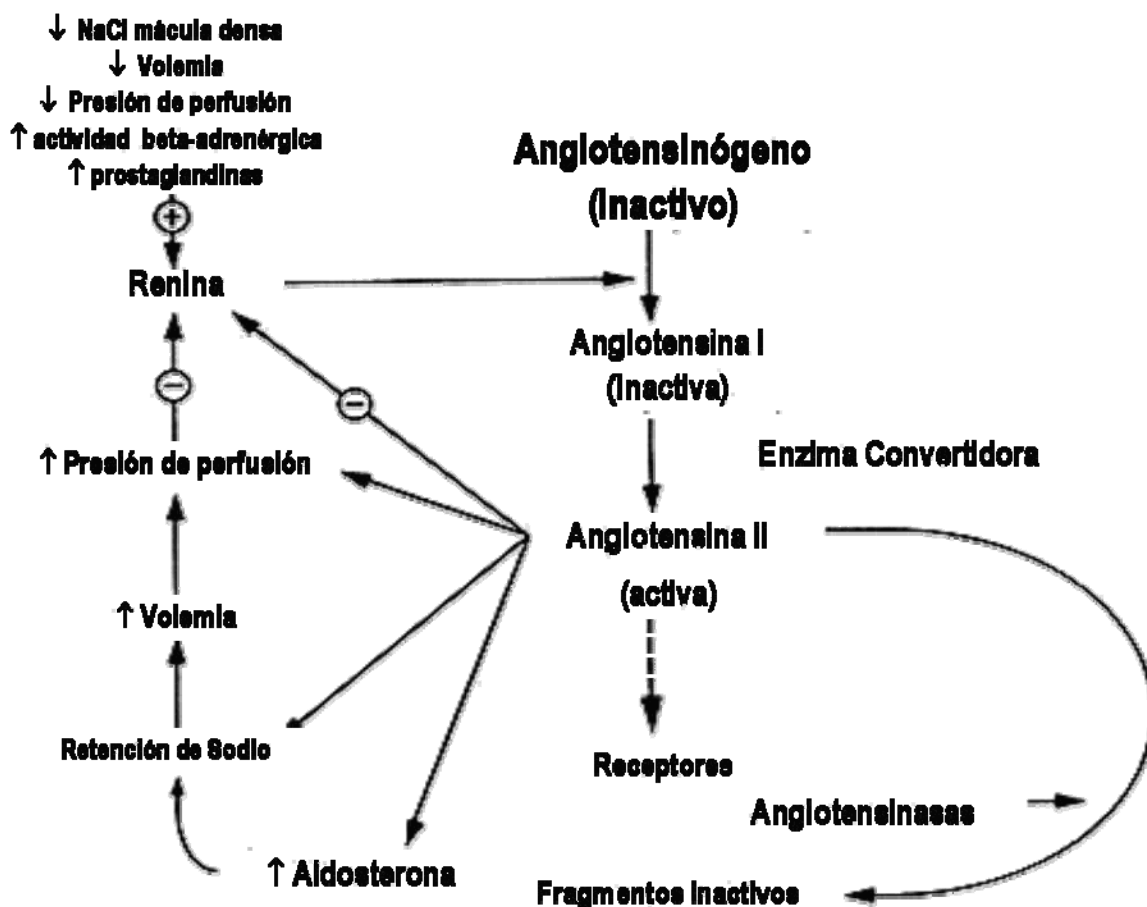
Los riñones secretan la enzima renina en respuesta a todos los estímulos que impliquen reducción de la presión arterial, de la perfusión renal o de la carga de cloruro de sodio en el túbulo distal; cuando la renina penetra al torrente sanguíneo, la misma actúa sobre su substrato, el Angiotensinógeno, generando un decapeptido, la Angiotensina I; esta, a su vez, es convertida al octapeptido Angiotensina II, por acción de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), luego del paso a través de la circulación pulmonar.

El sistema renina - angiotensina - aldosterona desempeña un papel significativo en la regulación homeostática de la presión arterial (vasoconstricción arteriolar), tanto a corto como a largo plazos, en el mantenimiento de la hemodinámica renal y en el equilibrio del agua y los electrolitos.

Todas aquellas situaciones en las cuales disminuye el volumen sanguíneo, se incrementan las catecolaminas circulantes, disminuye la presión de perfusión renal y disminuyen las concentraciones plasmáticas de sodio activan al sistema mientras que, las condiciones inversas lo suprimen.

Adicionalmente, el SRA parece jugar un papel importante en el trofismo cardíaco; pareciendo relacionarse además con el desarrollo de hipertrofia en casos patológicos.

La descripción dada se refiere sólo al que se pudiera denominar como “SRA Sistémico”, ya que se ha determinado que existe además un sistema distinto, pero funcionalmente similar que actúa de manera local a nivel tisular, el cual intervendría en funciones tales como el trofismo vascular y la regulación local del tono. La siguiente figura muestra un esquema de las relaciones principales del SRA:



La renina circulante de origen renal, cataliza específicamente la liberación hidrolítica de la angiotensina I a partir del angiotensinógeno circulante.

El angiotensinógeno es una alfa 2 globulina, relativamente inactiva, que se sintetiza de modo continuo en el hígado y se secreta a partir del mismo.

La angiotensina I plasmática, apenas activa, bajo la acción de la enzima convertidora de angiotensina plasmática y la del endotelio pulmonar principalmente, se transforma en la muy activa angiotensina II, ésta se libera hacia sus órganos blanco por medio del torrente sanguíneo donde induce una respuesta fisiológica. La angiotensina II es transformada a angiotensina III (aparentemente inactiva) y luego a angiotensina IV (posible moduladora de la función endotelial).

La renina es una enzima (aspartilproteasa) sintetizada como una preprohormona que es procesada a prorrenina, la cual es inactiva, y luego a renina activa. La mayor parte de la renina en la circulación se origina en los riñones, aunque hay evidencias de que diversos tejidos, entre los que se encuentran el pulmonar, el miocardio, el endotelio vascular, el útero, las glándulas salivales y la corteza suprarrenal, también son capaces de sintetizar renina.

En los riñones, la renina es sintetizada y almacenada en un área especial de la nefrona, el aparato yuxtaglomerular, que se compone de las arteriolas aferentes y eferentes y la mácula densa. La arteriola aferente y, en menor grado, la eferente, contienen células granulares especializadas llamadas células yuxtaglomerulares, en las cuales se realizan la síntesis, el almacenamiento y la liberación de renina. La mácula densa es un segmento tubular especializado estrechamente relacionado con los componentes vasculares del aparato yuxtaglomerular. Este aparato yuxtaglomerular es innervado por neuronas adrenérgicas.

La velocidad con que los riñones secretan renina es el determinante principal de la actividad del sistema renina - angiotensina.

La secreción de renina es controlada por una diversidad de factores, incluyendo:

- Un receptor vascular renal, que al parecer se localiza en la arteriola aferente, el cual funciona como un receptor de tensión o estiramiento. Una reducción en el estiramiento causa aumento en la liberación de renina y viceversa.
- La mácula densa que, contiene un tipo diferente de receptor, al parecer sensible a cambios en la velocidad de liberación de sodio o cloruro al túbulo distal. Las disminuciones en la liberación distal estimulan la secreción de renina y viceversa.
- Sistema nervioso simpático: la noradrenalina estimula la secreción de renina por medio de una acción directa en las células yuxtaglomerulares. Este efecto es mediado por receptores adrenérgicos beta, del subtipo beta1. En algunas situaciones, la noradrenalina estimula la secreción de renina indirectamente por medio de receptores alfa. Aparentemente, esta estimulación se debe a constricción de la arteriola aferente, con el resultado de activación del receptor vascular renal y menor entrega de cloruro de sodio a la mácula densa. En otras situaciones, la estimulación de receptores alfa adrenérgicos puede inhibir la secreción de renina.
- Angiotensina: la angiotensina II inhibe la secreción de renina, que resulta de una acción directa de la misma sobre las células yuxtaglomerulares. Esta inhibición, constituye la base de un mecanismo de retroalimentación negativa de ciclo corto que controla la secreción de renina.
- Modificación farmacológica: la liberación de renina puede ser modificada por una amplia variedad de agentes farmacológicos.

El angiotensinógeno es una alfa 2 globulina, relativamente inactiva, que se sintetiza de modo continuo en el hígado y se secreta a partir del mismo. La angiotensina I tiene poca o ninguna acción biológica en el SRA.

La enzima convertidora de angiotensina es una dipeptidilcarboxipeptidasa que cataliza el desdoblamiento de dipéptidos a partir del carboxilo terminal de algunos péptidos. Sus sustratos más importantes son la angiotensina I, la cual se convierte en angiotensina II, y la bradicinina la cual se desactiva.

Esta enzima está distribuida ampliamente en el organismo. En la mayoría de los tejidos se localiza en la superficie luminal de las células endoteliales vasculares, de modo que se encuentra en contacto estrecho con la circulación.

La angiotensina II, ejerce importantes acciones en varios sitios del organismo, luego se elimina rápidamente de la circulación, y tiene una vida media de 15 a 60 segundos. Es metabolizada a su paso por la mayoría de los lechos vasculares (con excepción de los pulmones) por una diversidad de peptidasas denominadas angiotensinasas. La mayoría de los metabolitos de la angiotensina II son biológicamente inactivos.

Los efectos de las angiotensinas en el organismo ocurren debido a que interactúan con receptores de superficie celular específicos. Estos receptores se encuentran en una gran diversidad de tejidos, incluyendo músculo liso vascular, corteza suprarrenal, riñones, útero y encéfalo. Se han caracterizado dos subtipos distintos del receptor para angiotensina, AT1 y AT2, con base en su afinidad diferencial por antagonistas peptídicos (CGP 42112A) y no peptídicos (Losartan). Los receptores AT1 tienen una alta afinidad por losartan y baja por CGP 42112A, mientras que los receptores AT2 tienen alta afinidad por el CGP 42112A y baja por el losartan.

El receptor AT1 es un miembro de la familia de los receptores acoplados a proteína G. El receptor AT2 no se encuentra estrechamente acoplado a proteínas G.

La angiotensina II se une igualmente a ambos subtipos. La proporción relativa de los dos subtipos varía de un tejido a otro, los receptores AT1 predominan en el músculo liso vascular.

En resumen se destaca la importante acción presora de este sistema así como su participación de forma directa en la degeneración cardiovascular asociada a la hipertensión arterial y a otras enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, disfunción renal, etc.).

Hasta el momento los efectos farmacológicos más relevantes de la angiotensina II parecen estar mediados por el receptor AT₁, como se observa en el siguiente recuadro:

Tejido o célula	Respuesta
Corteza suprarrenal	Aumento de la síntesis y secreción de aldosterona (<i>receptor AT₁</i>)
Médula suprarrenal	Liberación de catecolaminas (<i>receptor AT₁</i>)
Riñón	Constricción de arteriolas eferentes, Estimulación del intercambio Na ⁺ /H ⁺ en el túbulo proximal (<i>receptor AT₁</i>)
SNA	Activación simpática central y periférica (<i>receptor AT₁</i>)
Vasos	Constricción de arteriolas y vénulas (<i>receptor AT₁</i>)
Corazón	Disminución ligera del gasto; Disminución del flujo sanguíneo coronario; Hipertrofia (<i>receptor AT₁</i>)

Los SRA locales o tisulares se encuentran en múltiples localizaciones, de las cuales las más importantes son las siguientes:

- a) Células yuxtglomerulares de riñón.
- b) Corteza suprarrenal.
- c) Glándula salival.
- d) Células productoras de prolactina y hormona luteinizante de la hipófisis.
- e) Células de músculo liso arterial.
- f) Célula endotelial vascular.
- g) Cerebro.
- h) Células de neuroblastoma cultivadas.
- i) Miocardio.

SISTEMA CALICREÍNA - CININA

El Sistema Calicreína - Cinina está estrechamente ligado al SRA desde el punto de vista funcional, por lo que conviene destacar algunos aspectos sobre el mismo. El hígado secreta una sustancia proteica (cininógeno) que junto a la calicreína plasmática y tisular forma el octapéptido bradicinina y también un nonapéptido con iguales acciones, la calidina (*lisil - bradicinina*).

El siguiente esquema muestra los resultados más importantes de la Interacción de la bradicinina con sus receptores:

<i>Tejido o célula</i>	<i>Respuesta</i>	<i>Receptor</i>
<i>Arterias</i>	<i>Constricción</i>	<i>B1</i>
<i>Arteriola</i>	<i>Relajación</i>	<i>B2</i>
<i>Vénulas</i>	<i>Constricción</i>	<i>B2</i>
<i>Venas</i>	<i>Constricción</i>	<i>B2</i>
<i>Células endoteliales</i>	<i>Liberación de óxido nítrico</i>	<i>B2</i>
<i>Nervios sensoriales</i>	<i>Despolarización causante de dolor</i>	<i>B2</i>
<i>Músculo liso bronquial</i>	<i>Liberación de histamina</i>	<i>B2</i>
<i>Mastocitos</i>	<i>Constricción</i>	<i>B3</i>

INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA DEL SRA

La multitud de mecanismos por los cuales el SRA puede afectar la presión sanguínea, el funcionamiento renal y la estructura cardiovascular ha estimulado el desarrollo de compuestos con el fin de bloquear la formación o las acciones de la angiotensina II. Actualmente se dispone de una amplia variedad de agentes capaces de inhibir a este sistema en diferentes puntos. Existen varios puntos de la cascada del SRA en los que se puede intervenir farmacológicamente. Estos puntos se resumen a continuación, según el nivel de acción:

- Disminución de la Actividad de la Renina: se puede lograr de dos maneras diferentes:
 - o Bloqueo de la secreción: Que puede lograrse a través del uso de drogas de acción simpática, como la clonidina, la metildopa y el propranolol.
 - o Inhibición de la renina: Se puede lograr con antagonistas peptídicos (remikirén, enalkirén, zankirén) de tipo competitivo, dado su carácter de análogos del estado de transición del sitio de ruptura del angiotensinógeno. Los agentes disponibles originalmente no eran muy activos tras su administración oral y carecían de uso clínico, aunque habían sido probados en humanos. En la actualidad, un agente más reciente de tipo no peptídico, el aliskirén, fue aprobado hace poco para el tratamiento de la hipertensión, contando con las ventajas de una biodisponibilidad mayor que la de sus precursores (2,6 %), una vida media bastante larga (24 a 40 horas), comienzo de acción relativamente rápido, aparente carencia de efecto rebote tras su suspensión y el mantenimiento del ciclo circadiano de la presión arterial.

-
- Inhibición de la Enzima Convertidora de Angiotensina
 - o Bloqueo de los Receptores de Angiotensina II
 - o Antagonismo de los receptores de mineralocorticoides: Logrado por inhibición competitiva con esteroides sintéticos, como la espironolactona y la eplerenona. Como se constata en el esquema mostrado, la acción de estos agentes es muy localizada, y sus efectos se derivan básicamente de su acción diurética, por lo que no se les suele considerar como agentes inhibidores del SRA propiamente dichos.

BIBLIOGRAFÍA

- Atlas S. 2007. **The Renin - Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition.** J Manag Care Pharm; 13(8)(suppl S - b): S9 - S20.
- Blumenfeld JD, Laragh JH. 1994. **Congestive Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment.** Professional Communications, Inc.
- Brown R, Quirk J, Kirkpatrick P. 2003. **Eplerenone.** Nature Reviews; 2: 177 - 8.
- Conlin P. 2000. **Angiotensin II Antagonists in the Treatment of Hypertension: More Similarities Than Differences.** J Clin Hypertens 2(4): 253 - 7.
- Contreras F, Terán L, Barreto N, De la Parte M, Simonovis N, Velasco M 2000. **Aspectos funcionales del sistema renina angiotensina aldosterona y bloqueantes de los receptores ATI de angiotensina II en hipertensión arterial.** Arch Venez Farmacol Ter; 19(2): 121 - 8.
- Danser AHJ et al. 1997. **Prorenin, Renin, Angiotensinogen, and Angiotensin Converting Enzyme in Normal and Failing Human Hearts.** Circulation; 96 (1): 220 - 6.
- Dina R, Jafari M. 2000. **Angiotensin II - Receptor Antagonists: An overview.** Am J Health - Syst Pharm 57(13): 1231 - 8.
- Everett AD et al. 1994. **Angiotensin receptor regulates cardiac hypertrophy and transforming growth factor - beta1 expression.** Hypertension; 23: 587 - 92.
- Flack JM. 2007. **Epidemiology and Unmet Needs in Hypertension.** J Manag Care Pharm; 13(8)(suppl S - b): S2 - S8.
- González García VM, Fernández Machín LM, Ruibal León AJ, Durán Torres G. **Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina. Revisión de estudios multicéntricos.** Rev Cubana Med 2002; 41(5) [Disponible en : http://www.sld.cu/revistas/med/vol41_5_02/med07502.htm].
- González - Juanatey JR. 2000. **¿Sustituyen los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial?** Rev Esp Cardiol; 53: 4 - 12.
- Grauer K. 1998. **Management of Hypertension: JNC - VI Guidelines and Beyond.** The 50th Annual Meeting of the American Academy of Family Physicians Scientific Assembly. September 16 - 20, 1998.
- Ives HI. 2001. **Diuretic Agents.** En: Katzung B (ed): Basic & Clinical Pharmacology. Lange Medical Books/McGraw - Hill. 8º edición. New York. P: 245 - 64.
- Lugo de Vallín NV, Maradei de Irastorza I, Ramírez - Parrilla H, Gavidia RV, Papale JF, Pascuzzo - Lima C. 2006. **Comparación del Efecto Clínico del Tratamiento de la Hipertensión Arterial con Enalapril y Candesartán.** Médico de Familia; 14(2): 96 - 101.

-
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. 1997. **The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.** Arch Intern Med. 157: 2413 - 46.
- Malik FS et al. 1997. **Renin - angiotensin system: genes to bedside.** Am Heart J; 134 (3): 514 - 26.
- Mazzolai L, Burnier M. 1999. **Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists.** Drug Safety; 21 (1): 23 - 33.
- Naftilan AJ. 1998. **Angiotensin II Receptor Inhibitors.** Clin Rev Winter: 28 - 30.
- Pool JL. 2007. **Direct Renin Inhibitor: Focus on aliskiren.** J Manag Care Pharm; 13(8 Suppl B): 21 - 33.
- Reid IA. 2001. **Vasoactive Peptides.** En: Katzung B (ed): Basic & Clinical Pharmacology. Lange Medical Books/McGraw - Hill. 8° edición. New York. P: 292 - 310.
- Rodgers JE, Patterson HJ. 2001. **Angiotensin II - Receptor Blockers: Clinical Relevance and Therapeutic Role.** Am J Health - Syst Pharm 58(8): 671 - 83.
- Schlaich et al. 1999. **Relation Between the Renin - Angiotensin - Aldosterone System and Left Ventricular Structure and Function in Young Normotensive and Mildly Hypertensive Subjects.** Am Heart J 138 (5): 810 - 817.
- Schmieder et al. 1988. **Does the Renin - Angiotensin - Aldosterone System modify Cardiac Structure and Function in Essential Hypertension?** Am J Med; 84 (Suppl 3 A): 136 - 9.
- Sica DA. 2001. **Clinical Pharmacology of the Angiotensin Receptor Antagonists.** J Clin Hypertens (3)1: 45 - 9.
- White WB. 2007. **Importance of Blood Pressure Control Over a 24 - Hour Period.** J Manag Care Pharm; 13(8) (suppl S - b): S34 - S39.

Ruego a Dios que vea con benevolencia vuestro viaje y os devuelva sano y salvo

Conde Geoffrey de la Tour (citado por Michael Crichton en Rescate en el Tiempo)

El amor es como el fuego, que si no se comunica se apaga

Giovanni Papini

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

Nelly del Valle Lugo de Vallín

Carmine Pascuzzo - Lima

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina fueron desarrollados para producir el bloqueo específico del sistema renina - angiotensina - aldosterona.

Estos fármacos actúan sobre la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II.

Son medicamentos de probada eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca congestiva. También se les imputa un posible efecto antianginoso y antiescleroso y han demostrado ser útiles para prevenir, retardar o incluso mejorar la función renal afectada.

CLASIFICACIÓN SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

Según el grupo químico que interactúa con el zinc de la ECA, estos agentes se clasifican como:

- Compuestos sulfidrílicos - captopril.
- Compuestos carboxílicos - enalapril.
- Compuestos fosfóricos - fosinopril/ceranapril.

Hay mecanismos diferentes entre los IECA, en dependencia de su estructura química, por lo cual tienen diferentes acciones clínicas y no son intercambiables.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los IECA inhiben la enzima convertidora de angiotensina que hidroliza la angiotensina I (relativamente inactiva) en angiotensina II (activa), bloqueando la producción de esta última, como resultado de la unión directa de su grupo funcional: sulfhidrilo, carboxilo o fosforilo en el sitio del ión zinc de la enzima.

De este modo los IECA atenúan las respuestas a la angiotensina II o las suprimen.

Estos fármacos son altamente selectivos: no interactúan directamente con otros componentes del SRA.

Los IECA también inhiben la degradación de otras sustancias incluyendo bradicininas (péptidos vasodilatadores y antiproliferativos), sustancia P y encefalinas. La síntesis de óxido nítrico y prostaglandinas aumenta tras la elevación mantenida de estos péptidos.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: estos fármacos se administran fundamentalmente por vía oral. En general, tienen una absorción muy variable, algunos se absorben rápidamente, otros de manera lenta e incompleta y otros como los compuestos carboxílicos se absorben muy mal por lo que la investigación farmacéutica creó prodrogas que se absorben casi en su totalidad y luego son transformadas al IECA activo en el plasma. La biodisponibilidad de los mismos varía del 10 al 75%, pero útil clínicamente.

Para algunos representantes, la absorción puede ser disminuida o retardada por los alimentos en la parte alta del intestino.

Distribución: una vez absorbidos, también difieren en la capacidad de penetrar en algunos tejidos. Esto tiene que ver con la liposolubilidad que en mayor o menor grado poseen estos compuestos, lo que les permitirá atravesar o no la barrera hematoencefálica especialmente.

También exhiben grados variables de unión a la albúmina plasmática.

Las vidas medias de eliminación oscilan entre las 2 y 50 horas, para los diferentes agentes y aumenta con la disminución de la función renal.

Metabolismo y eliminación: Los inhibidores de la ECA son eliminados principalmente por los riñones con excepción del fosinopril y del espirapril, cuya eliminación es equilibrada por hígado y riñón.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

Los IECA reducen la presión arterial mediante las siguientes acciones:

- Disminuyen la resistencia vascular periférica como consecuencia de dilatación arteriolar.
- Aumentan la excreción urinaria de sodio y agua.
- Reducen la secreción de aldosterona.
- Disminuyen el flujo simpático central.

Son más eficaces en condiciones relacionadas con alta actividad de la renina plasmática, sin embargo, no existe una buena correlación entre la actividad de la renina plasmática y la respuesta antihipertensiva. En pacientes diabéticos pueden presentarse beneficios adicionales, como los siguientes:

-
- Reducen la proteinuria.
 - Estabilizan el funcionamiento renal.
 - Reducen el colesterol.

En pacientes con Insuficiencia cardíaca:

- Reducen la resistencia vascular pulmonar.
- Reducen la presión de llenado capilar pulmonar.
- Reducen la presión auricular derecha.
- Reducen el volumen y la presión de llenado del ventrículo izquierdo.
- Incrementan el volumen minuto, el índice cardíaco, el trabajo sistólico y el volumen sistólico.
- No modifican o disminuyen la frecuencia cardíaca.
- Pueden aumentar el flujo sanguíneo renal.

El flujo cerebral y coronario se mantienen dentro de la normalidad.

USOS CLÍNICOS

Hipertensión arterial: Los IECA disminuyen la presión arterial, siendo particularmente útiles en condiciones clínicas particulares.

Insuficiencia cardíaca: los diferentes estudios controlados realizados para determinar la utilidad de los IECA en pacientes con diversos grados de disfunción diastólica del VI indican que dichos fármacos son capaces de evitar o retrasar la progresión de insuficiencia cardíaca, aminorar la incidencia de muerte repentina e infarto de miocardio, disminuir la hospitalización y mejorar la calidad de vida. Cuando la disfunción ventricular es más grave, la inhibición de la ECA resulta más beneficiosa. Ellos han demostrado mejorar los síntomas, la capacidad funcional, la función ventricular y limitar la activación neurohumoral que acompañan a esta entidad. A largo plazo, el efecto antitrófico de estos fármacos impide la remodelación y con ello reduce el riesgo de mortalidad por insuficiencia cardíaca, arritmias e isquemia miocárdica. Además han demostrado prolongar la vida de los pacientes con ICC sintomática.

Antianginosos: Aunque los IECA no se consideran fármacos de primera línea en el tratamiento de la angina, algunos estudios le confieren efectos benéficos tales como: disminución de la demanda de oxígeno por el miocardio, mejora del flujo coronario y, reducción de la hipertrofia y la masa ventricular, lo que conlleva a un aumento relativo de la densidad de capilares y de la reserva coronaria.

Estos estudios proporcionan pruebas convincentes de que los IECA reducen la mortalidad general cuando el tratamiento se inicia durante el período periinfarto

Antiateroesclerosos: los IECA pueden ser efectivos en la prevención y hasta en el tratamiento de la aterosclerosis establecida. Los estudios indican que los IECA pueden retrasar la progresión de la enfermedad aterosclerótica en pacientes hipertensos por reducción de la resistencia a la insulina y/o por inhibición de la agregación plaquetaria.

Nefroprotección: las investigaciones han demostrado que los IECA pueden prevenir, retardar e incluso mejorar la función renal afectada vinculada con nefropatía diabética. Los IECA reducen la proteinuria, retardan la reducción de depuración de creatinina y aumentan el flujo renal en pacientes con nefropatía diabética.

Otros estudios sugieren que los IECA deben proporcionarse en hipertensos con deterioro renal progresivo y riesgo alto de insuficiencia renal en etapa terminal.

Los IECA también han mejorado las crisis renales por esclerodermia.

REACCIONES ADVERSAS

En general, estos fármacos son bien tolerados, con reacciones adversas graves poco frecuentes. Los efectos adversos más comunes, son:

- Hipotensión: después de la primera dosis de un IECA, puede ocurrir hipotensión, particularmente en pacientes con aumento de la actividad de renina plasmática por insuficiencia cardíaca o por depleción de volumen e hiponatremia por uso excesivo de diuréticos, restricción de sal o pérdida de líquidos gastrointestinales. Es recomendable no iniciar el tratamiento con IECA hasta que el volumen y los electrolitos estén cercanos a la normalidad.
- Tos: es probablemente el efecto adverso más común. Se ha reportado una incidencia de 5 - 25%. Es una tos seca, no productiva, persistente y molesta. Casi nunca se relaciona con la dosis y suele aparecer una semana a seis meses después del inicio del tratamiento. A veces es necesario suspender estos agentes, desapareciendo la tos, por lo general, antes de cuatro días. Este efecto adverso probablemente esté mediado por acumulación en los pulmones de bradicinina, sustancia P, prostaglandinas o todas o una combinación de las anteriores.
- Hiperpotasemia: ya que el nivel de aldosterona disminuye en pacientes en tratamiento con IECA como consecuencia aumenta la concentración de potasio, sin embargo, rara vez se encuentra retención importante del potasio en pacientes con función renal normal que no estén

tomando otros medicamentos que retengan potasio. Estos no deben administrarse en pacientes con insuficiencia renal, o conjuntamente con diuréticos ahorradores de potasio, complementos del potasio, bloqueadores de los b - adrenerreceptores o antiinflamatorios no esteroides, ya que puede ocurrir hipercalemia.

- Insuficiencia renal aguda: se puede producir aumento del nitrógeno ureico en la sangre y de la creatinina sérica, en particular en los pacientes con una enfermedad vascular o parenquimatosa renal. Estos cambios son atribuibles a la reducción inducida del tono arteriolar glomerular eferente que reduce la presión de filtración e intraglomerular. En los pacientes con hipertensión renovascular bilateral o con una enfermedad renovascular en un riñón único, estos fármacos pueden inducir insuficiencia renal, en particular si hay antecedentes de depleción de sodio inducida por diuréticos.
- Potencial fetopático: si bien estos fármacos no son teratógenos durante el período temprano de organogénesis (primer trimestre), al proporcionarlos de manera continua durante el segundo y tercer trimestre del embarazo pueden generar oligohidramnios, hipoplasia de la bóveda craneana y pulmonar, retraso del crecimiento y muerte fetal, así como muerte neonatal. Estos efectos quizá se originen en parte por hipotensión fetal. De manera que, una vez diagnosticado el embarazo estos fármacos deben suspenderse tan pronto como sea posible.
- Otros efectos menos frecuentes incluyen: edema angioneurótico (- del 1% de los pacientes, de tipo idiosincrático y que puede observarse en cualquier momento durante el tratamiento), reacciones alérgicas que van desde erupción hasta edema de glotis, alteraciones del gusto, neutropenia, cefalea, insomnio, albuminuria y azotemia.
- Interacciones farmacológicas:
 - o Los antiácidos pueden reducir la biodisponibilidad de los IECA.
 - o Los Aines disminuyen la respuesta antihipertensora de estos agentes.
 - o Los diuréticos ahorradores de potasio al igual que los complementos del potasio exacerbaban la hiperpotasemia inducida por los IECA.
 - o Los IECA incrementan las concentraciones plasmáticas de digoxina y litio y además aumentan las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

REPRESENTANTES:

Los diferentes representantes de este grupo de drogas, difieren en cuanto a tres propiedades, a saber:

-
- Potencia.
 - Con respecto a si la inhibición de la ECA se debe de manera primaria al medicamento en sí o a conversión de un profármaco en un metabolito activo, y
 - Características farmacocinéticas: magnitud de la absorción, efecto de los alimentos sobre la misma, vida media plasmática, distribución en los tejidos y mecanismos de eliminación.

Captopril:

Fue el primer IECA que se dispuso para uso clínico. Viene en presentación para administración por vía oral. Es absorbido rápidamente cuando se administra por vía oral. Su biodisponibilidad es del 60 al 75%. Los alimentos disminuyen de 25 a 40% su biodisponibilidad. Si bien rara vez se ha demostrado que esto reduce la efectividad, el fármaco en general se administra una hora antes de las comidas.

Se distribuye en casi todos los tejidos corporales con excepción del sistema nervioso central. Aproximadamente el 25 al 30% se une a la albúmina plasmática con un VD: 0,7 l/Kg.

Vida media de eliminación: menor de dos horas. y aumenta con la disminución de la función renal.

Se elimina principalmente por el riñón, 40 a 50% en forma inalterada y el resto como metabolitos inactivos.

Enalapril

Es un éster del ácido fosfínico que es rápidamente absorbido, incluso en presencia de alimentos y ampliamente metabolizado por el hígado. La biodisponibilidad del fármaco oscila entre el 40 y 60%.

El enalapril es un profármaco y como tal debe sufrir hidrólisis por esterasas en el hígado para producir el ácido dicarboxílico original activo: Enalaprilat, el cual es un potente inhibidor de la ECA.

Es hidrófilo por lo que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Vida media de eliminación: 11 horas.

Casi todo el fármaco se elimina por los riñones ya sea como enalapril intacto o como enalaprilat.

El enalaprilat no se absorbe por vía oral. Está disponible en una solución para uso intravenoso, principalmente para urgencias hipertensivas o cuando el tratamiento oral no es apropiado.

Lisinopril:

Es el análogo de lisina del enalapril y por lo tanto tiene características similares. En contraste con el enalapril, no es una prodroga, es decir no requiere la conversión a la forma activa por parte del hígado.

Se absorbe con lentitud, de manera variable e incompleta, aproximadamente el 25 a 30%, cuando se administra por vía oral. Su biodisponibilidad no es afectada por la presencia de alimentos. No se acumula en los tejidos ni se une a proteínas plasmáticas. Vida media de eliminación: 12 horas. Se excreta sin modificar en la orina.

Fosinopril:

Contiene un grupo fosfinato que se une al sitio activo de la ECA. Se absorbe con lentitud y de manera incompleta (36%) después de su administración por vía oral. La biodisponibilidad no es afectada por los alimentos.

Es una prodroga, que en el hígado es metabolizado por esterasas hepáticas transformándolo casi por completo a fosinoprilat, un IECA que in vitro es más potente que el captopril, aunque menos que el enalaprilat. Su vida media de eliminación: 11,5 horas.

Se elimina en forma equilibrada por orina y bilis, como fosinoprilat y conjugado glucurónico de fosinoprilat. El deterioro renal no afecta mucho la depuración de dicho fármaco.

Otros IECA están representados por los siguientes fármacos que son prodrogas: Benazepril, Quinapril, Ramipril, Espirapril, Moexipril.

BIBLIOGRAFÍA

- Blumenfeld JD, Laragh JH. 1994. **Congestive Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment**. Professional Communications, Inc.
- Conlin P. 2000. **Angiotensin II Antagonists in the Treatment of Hypertension: More Similarities Than Differences**. J Clin Hypertens 2(4): 253 - 7.
- Danser AHJ et al. 1997. **Prorenin, Renin, Angiotensinogen, and Angiotensin Converting Enzyme in Normal and Failing Human Hearts**. Circulation; 96 (1): 220 - 6
- Dina R, Jafari M. 2000. **Angiotensin II - Receptor Antagonists: An overview**. Am J Health - Syst Pharm 57(13): 1231 - 8
- Everett AD et al. 1994. **Angiotensin receptor regulates cardiac hypertrophy and transforming growth factor - beta1 expression**. Hypertension; 23: 587 - 92.
- González García VM, Fernández Machín LM, Ruibal León AJ, Durán Torres G. **Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina. Revisión de estudios multicéntricos**. Rev Cubana Med 2002; 41(5) [Disponible en : http://www.sld.cu/revistas/med/vol41_5_02/med07502.htm]
- González - Juanatey JR. 2000. **¿Sustituyen los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial?** Rev Esp Cardiol; 53: 4 - 12
- Grauer K. 1998. **Management of Hypertension: JNC - VI Guidelines and Beyond**. The 50th Annual Meeting of the American Academy of Family Physicians Scientific Assembly. September 16 - 20, 1998
- Ives HI. 2001. **Diuretic Agents**. En: Katzung B (ed): Basic & Clinical Pharmacology. Lange Medical Books/McGraw - Hill. 8º edición. New York. P: 245 - 64

-
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. 1997. **The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.** Arch Intern Med. 157: 2413 - 46.
- Lugo de Vallín NV, Maradei de Irastorza I, Ramírez - Parrilla H, Gavidia RV, Papale JF, Pascuzzo - Lima C. 2006. **Comparación del Efecto Clínico del Tratamiento de la Hipertensión Arterial con Enalapril y Candesartán.** Médico de Familia; 14(2): 96 - 101.
- Malik FS et al. 1997. **Renin - angiotensin system: Genes to bedside.** Am Heart J; 134 (3): 514 - 26
- Mazzolai L, Burnier M. 1999. **Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists.** Drug Safety; 21 (1): 23 - 33
- Naftilan AJ. 1998. **Angiotensin II Receptor Inhibitors.** Clin Rev Winter: 28 - 30.
- Reid IA. 2001. **Vasoactive Peptides.** En: Katzung B (ed): Basic & Clinical Pharmacology. Lange Medical Books/McGraw - Hill. 8° edición. New York. P: 292 - 310
- Rodgers JE, Patterson HJ. 2001. **Angiotensin II - Receptor Blockers: Clinical Relevance and Therapeutic Role.** Am J Health - Syst Pharm 58(8): 671 - 83.
- Schlaich MP, Klingbeil A, Hilgers K, Schobel HP, Schmieder RE. 1999. **Relation Between the Renin - Angiotensin - Aldosterone System and Left Ventricular Structure and Function in Young Normotensive and Mildly Hypertensive Subjects.** Am Heart J 138 (5): 810 - 7
- Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez B, MacPhee AA, Re RN. 1988. **Does the Renin - Angiotensin - Aldosterone System modify Cardiac Structure and Function in Essential Hypertension?** Am J Med; 84 (Suppl 3 A): 136 - 9.
- Sica DA. 2001. **Clinical Pharmacology of the Angiotensin Receptor Antagonists.** J Clin Hypertens (3)1: 45 - 9.

El hombre sabio querrá estar siempre con quien sea mejor que él

Platón

Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II)

Carmine Pascuzzo - Lima

Nelly del Valle Lugo de Vallín

RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

La Angiotensina II ejerce sus efectos por activación de receptores de membrana, habiéndose caracterizado dos tipos principales: I y II (receptores AT - 1 y AT - 2).

Los receptores AT - 1 se encuentran predominantemente en el endotelio vascular y se vinculan a las acciones clásicamente establecidas para la angiotensina II: vasoconstricción, reabsorción tubular de sodio, remodelación del músculo liso, estimulación de la actividad simpática, etc.

Los receptores AT - 2 se encuentran en la médula adrenal, el útero y los tejidos fetales; aunque sus funciones no han sido bien establecidas, se cree que puedan mediar efectos cardioprotectores.

MECANISMO DE ACCIÓN

Es evidente cómo la inhibición de los receptores de angiotensina II, especialmente si se realiza de manera específica sobre los receptores AT - 1, puede ser potencialmente tan útil como la de la ECA en el tratamiento de diversas cardiopatías, especialmente de la hipertensión. Sin embargo, existen dos aspectos fundamentales que diferencian el mecanismo de acción de los IECA del de los ARA II.

En primer lugar, los IECA median parte de su acción a través de la activación de las vías de las cininas, mecanismo que no es compartido por los ARA II. En segundo lugar, la participación de la ECA no es la única manera para la generación de angiotensina II, ya que la misma puede sintetizarse por vías alternas, que involucran a la catepsina G, la elastasa, la enzima generadora de angiotensina II sensible a quimostatina y el activador tisular del plasminógeno; así, los IECA sólo causan inhibición parcial del SRAA, a diferencia de los ARA II.

La saralasin fue el primer antagonista del receptor de angiotensina disponible; sin embargo, dado su carácter peptídico sólo puede usarse parenteralmente, con muy breve duración de acción. Tiene cierto efecto agonista parcial, por lo que es capaz de activar ligeramente a los receptores.

La más reciente línea de agentes no peptídicos, ejemplarizados por el losartán, han resultado ser de mayor utilidad, teniendo una mayor biodisponibilidad oral, aparte de mayor selectividad por los receptores AT - 1. Estos agentes se diferencian en su modo de unión a los receptores: por ejemplo, algunos agentes (losartán, eprosartán) funcionan como antagonista competitivos, mientras que otros (valsartán, candesartán, irbesartán, telmisartán) actúan como antagonistas no competitivos.

FARMACOCINÉTICA

Aunque no se ha comprobado una relación importante con respecto a la utilidad clínica, existen notables diferencias farmacocinéticas entre los diversos representantes de este grupo farmacológico, las cuales se resumen en la siguiente tabla:

Droga	BD (%)	Efecto de las comidas	T½ (h)	UPP (%)	Eliminación (Renal: Hepática)
Losartán	33	~ 10%	2 (losartán) 6 - 9 (EXP - 3174*)	99	10: 90 (losartán) 50: 50 (EXP - 3174*)
Eprosartán	6 - 29	~ 25%	5 - 9	98	30: 70
Irbesartán	60 - 80	-	11 - 15	90	1: 99
Telmisartán	42 - 58	6 - 24%	24	98	1: 99
Candesartán	15 - 42	-	3 - 11	90	60: 40
Valsartán	25	50%	6	95	30: 70

* *metabolito activo*

EFFECTOS ADVERSOS

Una ventaja importante y consistentemente reportada de este tipo de fármacos es la de su gran tolerabilidad y excelente perfil de efectos adversos. Los efectos adversos más comunes son la cefalea, la fatiga y los mareos, que ocurren en forma similar con todos los agentes, de una manera independiente de la dosis.

Otros efectos han sido también reportados, pero más raramente. Estos efectos incluyen rash, púrpura de Henoch - Schönlein, trastornos del gusto, y migrañas; aunque en el caso de los IECA, se relaciona con mecanismos mediados por bradicinina, se han reportado casos de angioedema con el uso de ARA II.

Dado que su mecanismo de acción no se relaciona con la vía de las cininas, estos fármacos se asocian a una incidencia de tos que no difiere de la observada con placebo, lo que representa una ventaja con respecto a los IECA. No se han determinado aún si el posible efecto incrementado de la angiotensina II en los receptores AT - 2 receptores es de significación clínica.

USOS CLÍNICOS

El uso principal de estos agentes es como antihipertensivos, con potencial para ser útiles en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Congestiva, como lo indica, entre otros, el estudio CHARM. En ambos casos, presentan efectividad similar a la de los IECA, por lo que, mientras se obtienen más datos de los ensayos clínicos actualmente en desarrollo, estas drogas generalmente se indican solamente cuando los pacientes no toleran el tratamiento con IECA.

BIBLIOGRAFÍA

- Blumenfeld JD, Laragh JH. 1994. **Congestive Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment**. Professional Communications, Inc.
- Conlin P. 2000. **Angiotensin II Antagonists in the Treatment of Hypertension: More Similarities Than Differences**. J Clin Hypertens 2(4): 253 - 7.
- Danser AHJ et al. 1997. **Prorenin, Renin, Angiotensinogen, and Angiotensin Converting Enzyme in Normal and Failing Human Hearts**. Circulation; 96 (1): 220 - 6
- Dina R, Jafari M. 2000. **Angiotensin II - Receptor Antagonists: An overview**. Am J Health - Syst Pharm 57(13): 1231 - 8
- Everett AD et al. 1994. **Angiotensin receptor regulates cardiac hypertrophy and transforming growth factor - beta1 expression**. Hypertension; 23: 587 - 92.
- González - Juanatey JR. 2000. **¿Sustituyen los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial?** Rev Esp Cardiol; 53: 4 - 12
- Grauer K. 1998. **Management of Hypertension: JNC - VI Guidelines and Beyond**. The 50th Annual Meeting of the American Academy of Family Physicians Scientific Assembly. September 16 - 20, 1998
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. 1997. **The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure**. Arch Intern Med. 157: 2413 - 46.
- Lugo de Vallín NV, Maradei de Irastorza I, Ramírez - Parrilla H, Gavidia RV, Papale JF, Pascuzzo - Lima C. 2006. **Comparación del Efecto Clínico del Tratamiento de la Hipertensión Arterial con Enalapril y Candesartán**. Médico de Familia; 14(2): 96 - 101.
- Malik FS et al. 1997. **Renin - angiotensin system: genes to bedside**. Am Heart J; 134 (3): 514 - 26
- Mazzolai L, Burnier M. 1999. **Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists**. Drug Safety; 21 (1): 23 - 33
- McKelvie RS. 2009. **The CHARM Program: The Effects of Candesartan for the Management of Patients With Chronic Heart Failure**. Expert Rev Cardiovasc Ther; 7(1): 9 - 16.
- Naftilan AJ. 1998. **Angiotensin II Receptor Inhibitors**. Clin Rev Winter: 28 - 30.

-
- Reid IA. 2001. **Vasoactive Peptides.** En: Katzung B (ed): Basic & Clinical Pharmacology. Lange Medical Books/McGraw - Hill. 8° edición. New York. P: 292 - 310
- Rodgers JE, Patterson HJ. 2001. **Angiotensin II - Receptor Blockers: Clinical Relevance and Therapeutic Role.** Am J Health - Syst Pharm 58(8): 671 - 83.
- Schlaich MP, Klingbeil A, Hilgers K, Schobel HP, Schmieder RE. 1999. **Relation Between the Renin - Angiotensin - Aldosterone System and Left Ventricular Structure and Function in Young Normotensive and Mildly Hypertensive Subjects.** Am Heart J 138 (5): 810 - 7
- Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez B, MacPhee AA, Re RN. 1988. **Does the Renin - Angiotensin - Aldosterone System modify Cardiac Structure and Function in Essential Hypertension?** Am J Med; 84 (Suppl 3 A): 136 - 9.
- Sica DA. 2001. **Clinical Pharmacology of the Angiotensin Receptor Antagonists.** J Clin Hypertens (3)1: 45 - 9.

Tengo una amistad que es muy especial para mí. Dulce y excepcionalmente inteligente, pero bueno - no es realmente - quiero decir, una relación entre nosotros sería imposible. Nunca podría funcionar.

Little Miss ("The Bicentennial Man")

Cuando eres el autor de un libro, ¡DEBES LEERLO PRIMERO!

Jorge Arena

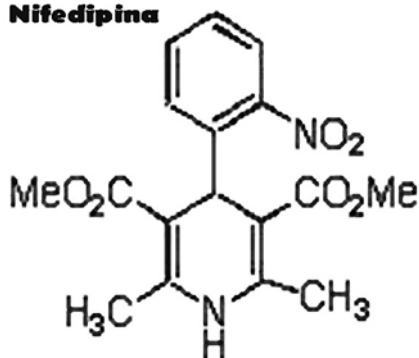
Calcioantagonistas

Carminé Pascuzzo - Lima

Nicola Virgilio Segnini

El calcio juega un papel fundamental en los fenómenos de contracción muscular; por esta razón, los

Nifedipina

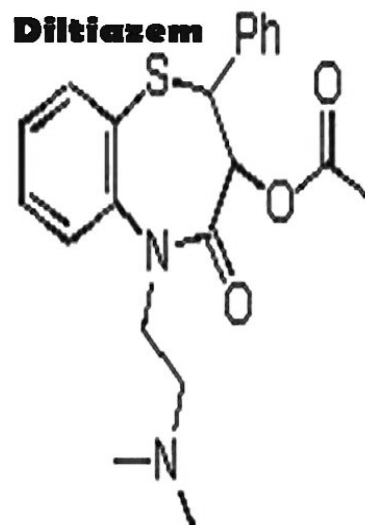


agentes capaces de impedir la acción del calcio tienen el potencial de generar relajación del músculo liso (→ vasodilatación), aunque su participación varía según que el tipo de tejido sea estriado esquelético, estriado cardíaco o liso (ver apéndice).

En el caso particular del músculo liso, los niveles intracelulares de

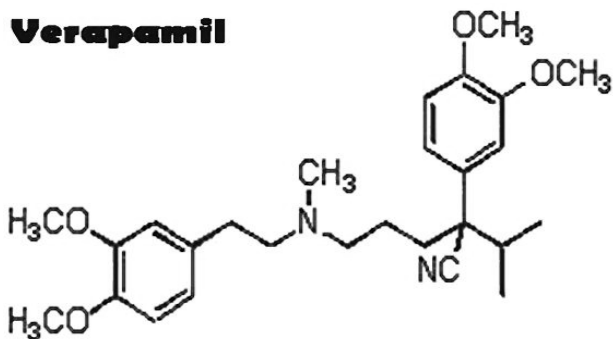
calcio son relativamente bajos, por lo que la entrada de calcio desde el espacio extracelular a través de canales específicos es crucial para determinar la contracción una vez que se ha recibido el estímulo. Según la OMS, se cuenta con dos tipos básicos de agente según su interacción con los canales de tipo L: Selectivos y no - selectivos.

Los agentes selectivos, conocidos genéricamente como *calcioantagonistas*, pertenecen a grupos farmacológicos diferentes, incluyendo a las dihidropiridinas, las fenilalquilaminas y las benzotiazepinas, que tienen como respectivos agentes prototipos a la



nifedipina, el verapamil y el diltiazem. Dada la importancia farmacológica de las dihidropiridinas, se suele hacer referencia a las fenilalquilaminas y a las benzotiazepinas como agentes no - dihidropiridínicos. A pesar de formar parte del mismo grupo farmacológico, los calcioantagonistas de cada uno de los grupos químicos citados se unen

Verapamil



a los canales de calcio en puntos distintos (aunque los mismos tienen una mutua regulación alostérica).

El más superficial de estos puntos es el receptor de dihidropiridinas y de allí que sea el más estudiado y para el cual se han diseñado más ligandos (nitrendipina, nimodipina, nisoldipina, amlodipina, isradipina, felodipina, lacidipina, lercanidipina, benidipina).

En algunos casos, se divide a las dihidropiridinas en “generaciones”, de las cuales habría tres: La primera, con la nifedipina como prototipo; la segunda, con agentes como la nimodipina, que tenían mejores propiedades físico - químicas y farmacodinámicas; y la tercera generación, con representantes como la amlodipina, que además de una mejor farmacocinética uniría a su perfil farmacológico una serie de acciones pleiotrópicas potencialmente beneficiosas.

Aparte de los tipos químicos citados, existen otros agentes de grupos más recientes, como el bepridil, que a su acción bloqueante de los canales de calcio de tipo L une la capacidad de bloquear canales de sodio y potasio; y el mibefradil, una droga que puede bloquear los canales de Calcio de tipo T (esta última fue discontinuada por el laboratorio productor en razón de su toxicidad hepática). El galopamil es un derivado relativamente reciente que está químicamente relacionado con el verapamil, mientras que el fosfedil tiene relación con el diltiazem.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los sitios de unión de los calcioantagonistas se han reportado en múltiples tejidos, aunque esto no quiere decir que en los mismos se generen efectos al mismo punto que en el aparato cardiovascular.

Acciones Cardiovasculares

Los calcioantagonistas presentan diferencias en cuanto a su acción respectiva en células musculares de los vasos sanguíneos o del corazón: Hay un predominio del efecto vascular para las dihidropiridinas, un predominio de efecto cardíaco para las fenilalquilaminas y efecto balanceado para las dos poblaciones celulares en el caso de las benzotiazepinas. A pesar de lo señalado, puede considerarse que el efecto cardiovascular primario de los calcioantagonistas es la vasodilatación, notablemente específica para los lechos arteriales y en un grado que no varía mucho entre los distintos representantes disponibles, aunque las dihidropiridinas causan vasodilatación particularmente notable, sobre todo si son las de acción más corta como la nifedipina. La vasodilatación genera una reducción importante de la presión arterial, a expensas de la producción de reflejos simpáticos que pueden aumentar la actividad cardíaca (efectos cronotrópico e inotrópico positivos) cuando se trata de la administración aguda de dihidropiridinas (compensación en tratamientos crónicos); estos efectos cardiovasculares reflejos son

subsanaos en gran medida por el efecto directo de agentes con acción cardíaca relevante, como las fenilalquilaminas y las benzotiazepinas.

Algunas dihidropiridinas presentan acciones particularmente importantes en lechos vasculares especiales: La nimodipina tiene una acción notable en los vasos cerebrales (no se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial), mientras que la nifedipina tienen preferencia por los vasos coronarios.

Como parte de su efecto cardíaco directo, las fenilalquilaminas y las benzotiazepinas deprimen tanto la función contráctil como la eléctrica (automatismo, cronotropismo y conducción). Los efectos cardíacos directos de las dihidropiridinas son muy modestos, por lo que tienen poca relevancia clínica.

Para algunos agentes, ha habido reportes de posibles acciones adicionales, entre las cuales se encuentran la inhibición de la agregación de moléculas de LDL modificadas (*efecto atero - protectoro*), acciones antioxidantes, reversión de cambios de membrana inducidos por enriquecimiento de colesterol, aumento de la síntesis de óxido nítrico e inhibición de la agregación plaquetaria. Estos efectos en general han sido reportados con relación a la amlodipina, la lacidipina, la lercanidipina y la benidipina. La benidipina, además, es capaz de bloquear los canales de calcio N, P/Q, R, y T.

Acciones No - Cardiovasculares

Los calcioantagonistas tienen acción en todos los tipos de músculo liso no - vascular, aunque la misma es de una magnitud mucho menor que la que presentan con respecto al músculo liso vascular; la acción farmacológica, sin embargo, puede ser relevante en algunos órganos, como el útero.

FARMACOCINÉTICA

Los calcioantagonistas tienen una muy buena absorción gastrointestinal, pero la biodisponibilidad por vía oral, puede reducirse sustancialmente por causa del efecto de primer paso hepático. Entre los agentes que son afectados de manera más importante por el primer paso hepático se encuentran el verapamil y la isradipina, mientras que el diltiazem, la nifedipina y la nifedipina están relativamente libres de este efecto.

También hay ciertas preparaciones intravenosas, como la del verapamil, básicamente para el tratamiento de arritmias.

Aunque el uso de la nifedipina por vía sublingual ha estado muy extendido para el tratamiento de las crisis hipertensivas, el mismo no resulta correcto, toda vez que este fármaco tiene una absorción muy

errática por esa vía (la “eficacia” del uso de la nifedipina sublingual se atribuye hoy en día a la deglución de parte de la dosis por el paciente).

Todos los calcioantagonistas tienen alta unión a proteínas plasmáticas, pero el volumen de distribución tiende a ser relativamente alto. Aunque hay cierta excreción renal, el metabolismo es la vía más importante de eliminación de estos fármacos.

La vida media de los calcioantagonistas más antiguos es relativamente corta y por eso para la nifedipina, el diltiazem y el verapamil se dispone de preparados de liberación prolongada.

La vida media de las nuevas dihidropiridinas, así como la del bepridil, es bastante prolongada, en algunos casos de hasta 40 horas; esto ha permitido el uso de dosis únicas de estos agentes al día (esto es particularmente cierto en el caso de la amlodipina).

El siguiente cuadro resume los aspectos farmacocinéticos más relevantes de las drogas prototipo:

	Verapamil	Diltiazem	Nifedipina
Biodisponibilidad Oral	10 - 22 %	25 - 70 %	30 - 70 %
Unión a Proteínas Plasmáticas	90 %	~80 %	> 90 %
Volumen de Distribución	3 - 7 l/Kg	2 - 4,5 l/Kg	0,5 - 1,0 l/Kg
Vida media de eliminación	3 - 5 h	3 - 6 h	2 - 5 h
Excreción renal	< 3 %	< 4 %	-

REACCIONES ADVERSAS

Los calcioantagonistas en general son muy bien tolerados y la terapia con los mismos no necesita ser discontinuada por reacciones adversas sino en 7 % de los pacientes tratados con dihidropiridinas y menos aún con los calcioantagonistas no - dihidropiridínicos, aunque hay que tomar en cuenta que estos últimos son menos utilizados y generalmente para indicaciones clínicas diferentes.

Al igual que ocurre para las acciones farmacológicas, también hay cierta discrepancia de reacciones adversas entre los agentes de diferentes grupos. Las dihidropiridinas se asocian frecuentemente a manifestaciones secundarias a su gran acción vasodilatadora, como taquicardia refleja, edemas periféricos, rubor y cefalea. Aunque las manifestaciones citadas pueden aparecer también con los agentes no - dihidropiridínicos, suelen ser mucho menos marcadas y no suele aparecer taquicardia; estos agentes se han relacionado más con efectos cardíacos como bradicardia, bloqueo aurículo -

ventricular e insuficiencia cardíaca. Dado que las acciones farmacológicas del diltiazem son intermedias entre la nifedipina y el verapamil, se considera que el mismo es el mejor tolerado de los agentes prototipo.

Ciertos reportes han sugerido que los calcioantagonistas pueden estar asociados con un aumento del riesgo de infarto de miocardio y aumento de la mortalidad en pacientes con hipertensión y enfermedad coronaria. Dado que esta asociación pareciera ser particularmente importante con el uso de dosis altas y agentes de corta duración como la nifedipina, se piensa que este riesgo puede estar derivado del aumento del tono simpático que ocurre con este tipo particular de representantes.

También se ha indicado la posibilidad de aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con los calcioantagonistas, quizás por sus posibles acciones antiplaquetarias; reportes de aumento del riesgo de cáncer se han adjudicado a la supuesta capacidad de estos agentes de inhibir la apoptosis.

A pesar de que ha indicado que las acciones en músculos lisos diferentes del vascular son limitadas, existe la posibilidad de constipación y retención urinaria, sobre todo con los agentes no -dihidropiridínicos. Asimismo, los calcioantagonistas pueden asociarse a poliuria, resfuego gastroesofágico o hiperplasia gingival.

USOS CLÍNICOS

Los usos clínicos más importantes de los calcioantagonistas tienen que ver con sus acciones vasculares. El principal es en el tratamiento de la hipertensión arterial, pudiendo considerarse a los agentes de este grupo como de similar eficacia y tolerabilidad que los de otros que pudieran ser de elección como los beta - bloqueantes, los diuréticos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina. Podrían estar particularmente indicados en pacientes con cardiopatía isquémica, en pacientes con hipertensión sistólica aislada, en ancianos o en diabéticos; adicionalmente, hay ciertas evidencias de que los calcioantagonistas podrían ser los fármacos más convenientes para combinar cuando se requiera una adición a la farmacoterapia antihipertensiva inicial.

Los calcioantagonistas pueden ser utilizados en el tratamiento de la angina, entidad en la que el beneficio se derivaría de la reducción del consumo miocárdico de oxígeno por reducción de la post - carga y disminución de la contractilidad y frecuencia cardíacas (estos dos últimos efectos no se verían con las dihidropiridinas); adicionalmente, habría mayor perfusión cardíaca por vasodilatación coronaria. Por sus efectos vasculares, los calcioantagonistas serían particularmente útiles en la angina de Prinzmetal.

Por su acción cardíaca, el diltiazem y el verapamil han sido utilizados ampliamente en el tratamiento de arritmias específicas, como por ejemplo las de tipo supraventricular o la fibrilación auricular (de hecho,

los calcioantagonistas se consideran como la clase funcional IV de los antiarrítmicos). También el bepridil ha mostrado eficacia antiarrítmica. Por su importante efecto en los lechos vasculares de los vasos encefálicos, la nimodipina se utiliza en el tratamiento de los accidentes cerebro - vasculares.

Los calcioantagonistas, específicamente los de tipo dihidropiridina, han sido utilizados en la terapia farmacológica del parto prematuro (terapia tocolítica), mostrando una eficacia similar a la de los agonistas beta₂ - adrenérgicos.

APÉNDICE: CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DEL MÚSCULO LISO VASCULAR

Característica	Descripción
Apariencia	Estructura finamente fibrilar, células fusiformes, que no poseen sarcómeros, aunque sí una estructura homóloga
Tamaño	Diámetro de 5 - 20 µm, longitud de 10 - 500 µm; núcleo alargado central.
Componentes	
- Actina	Presente
- Miosina	Presente
- Actina: Miosina	> 10: 1
- Troponina	Ausente
- Otros	Desmina, vimentina, calponina, caldesmón. Unión de miofibrillas por actinina - a como cuerpos densos (cumple el rol de las líneas z)
Contracción	
- Características	“Helical”. Lenta (la ATPasa de la miosina es lenta), sostenida usualmente por varios segundos. Puede involucrar sólo parte de la célula. La contracción puede ser autoiniciada o mediada humoralmente. La contracción puede mantenerse con poca energía (“Latch”). No es esencial un potencial de acción para la contracción.
- Incremento	Más células, mayor acortamiento
- Control	Regulación autonómica y endocrina
Relajación	Remoción de Ca ⁺⁺ y acción de Fosfatasa para inactivar las cadenas ligeras de miosina fosforiladas. Puede medirse por AMPc o GMPc
Relación celular	Uniones estrechas
Retículo Sarcoplásmico	Poco desarrollado, caveolar, rudimentario
Calcio	
- Origen	Básicamente exógeno. Los canales de Ca ⁺⁺ sarcolémicos (y del RS) son activados por IP ₃ , el cual (junto al diacilglicerol) deriva de fosfolípidos de membrana clivados por la fosfolipasa C. El diacilglicerol activa la proteincinasa C. La fosfolipasa C es activada por la acción de interacciones de ligandos con receptores ligados a proteína G.
- Papel	Activa cinasa de la cadena ligera de miosina (interacción con calmodulina).

| Fosforilación de CLM → Interacción actina - miosina → Contracción.

La secuencia de acontecimientos de la contracción y subsiguiente relajación del músculo liso en general puede resumirse como sigue:

- **Contracción:** Músculo en estado de Relajación → Estimulación (puede ser refleja o mediada por transmisión muscarínica o alfa - adrenérgica) → Despolarización con apertura de canales de calcio dependientes de voltaje (en ciertos casos, el Calcio puede entrar por canales controlados por ligandos) → Aumento del flujo de calcio hacia el interior de la célula → Unión del Calcio a la Calmodulina → Activación de la cinasa de las cadenas ligeras de la miosina dependiente de calmodulina → Fosforilación de la miosina → Fijación de la miosina a la actina y aumento de la actividad de la ATPasa de miosina → Contracción muscular (intensidad dependiente del número de puentes transversos generados por la miosina).
- **Relajación:** Músculo en estado de Contracción → Desfosforilación de la miosina por fosfatasas → Contracción sostenida de bajo consumo de energía por uniones “en picaporte” o franca relajación.

BIBLIOGRAFÍA

- Blumenthal DK. 1998. **Calcium Channel Blockers** [http://lysine.pharm.utah.edu/netpharm_98/notes/cablockers.html]
- Cué Bruguera M. 1999. **Bloqueadores de los Canales del Calcio: Novedades sobre su (In)Efectividad E (In)seguridad.** Rev Cubana Farm; 33(2): 143 - 7.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. 2003. **JNC VII Express: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.** Bethesda: National Institutes of Health. NIH Publication N° 03 - 5233.
- Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ. **Antihipertensivos Clásicos o Modernos: ¿Debe seguir existiendo controversia en su elección?** SEMERGEN; 28(10): 60 - 72.
- Mason RP, Marche P, Hintze TH. 2003. **Novel Vascular Biology of Third - Generation L - Type Calcium Channel Antagonists.** Arterioscler Thromb Vasc. Biol; 23: 2155 - 62.
- Piepho RW. 1996. **Pharmacology of the Calcium Channel Blockers** [http://www.service.emory.edu/whsc/med/cme/ccb/]
- Ross SD, Akhras KS, Zhang S, Rozinsky M, Nalysnyk L. 2001. **Discontinuation of Antihypertensive Drugs Due to Adverse Events: A Systematic Review and Meta - analysis.** Pharmacotherapy 21(8): 940 - 953.
- Sica DA. 2006. **Pharmacotherapy Review: Calcium Channel Blockers.** J Clin Hypertens; 8(1): 53 - 6.
- Sosa - Canache B, Hernández R, Armas MJ, Armas MC, Carvajal AR, Cammarata R, Guerrero J, Pacheco B. 2004. **Cilazapril y Amlodipina: Valoración de la Eficacia Antihipertensiva y Función Plaquetaria.** Bol Méd Postgrado; 20(4): 250 - 8.
- Straka RJ, Parra D. 1998. **Calcium Channel Antagonists: Morbidity and Mortality. What's the Evidence?** American Family Physician; 57(7) [http://www.aafp.org/afp/980401ap/index.html].

-
- Tiskow G. 2002. **Nociones Breves sobre las Propiedades Fisiológicas de la Musculatura Lisa.** Sección de Fisiología. Departamento de Ciencias Funcionales. Decanato de Medicina - UCLA.
- Trenkwalder P. 2004. **Antihypertensive treatment with calcium channel blockers: Pharmacological pornography or useful intervention?** Nephrol Dial Transplant; 19: 17 - 20.
- Tsatsaris V, Carbonne B. 2001. **La tocolyse. Tocolyse par les inhibiteurs calciques.** J Gynecol Obstet Biol Reprod; 30: 246 - 51.
- Yao K, Nagashima K, Miki H. 2006. **Pharmacological, Pharmacokinetic, and Clinical Properties of Benidipine Hydrochloride, a Novel, Long - Acting Calcium Channel Blocker.** J Pharmacol Sci; 100: 243 - 61.

Es mucho más difícil y costoso realizar ensayos clínicos con las drogas [*antihipertensivas*] más modernas. En la actualidad ya no es ética la administración de placebo a los controles, por lo que se requiere de ensayos enormes para lograr la potencia [*estadística*] necesaria para detectar cualquier efecto diferencial.

Beevers y Sleight

El corazón late un número limitado de veces... y él usó su corazón más que nadie en el mundo

Martha Kent (Smallville)

Vasodilatadores de Acción Directa

Carmine Pascuzzo - Lima

Nicola Virgilio Segnini

Puede considerarse como un vasodilatador a cualquier droga que sea capaz de inducir la relajación del músculo liso de los vasos, haciendo que el diámetro de los mismos aumente y su resistencia al flujo resulte disminuida. Desde el punto de vista terapéutico, se cuenta con agentes que son capaces de inducir de manera más o menos selectiva la dilatación arterial, la venosa o incluso la de poblaciones vasculares específicas, por lo que la indicación de cualquiera de ellos dependería del cuadro clínico del paciente.

Dado que la presión arterial sistémica depende de la Resistencia Vascular Periférica, los vasodilatadores utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial tienen una acción fundamentalmente arterial, pudiendo citarse como ejemplos los bloqueantes de los receptores α_1 - adrenérgicos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas del receptor de angiotensina, los bloqueantes de los canales de calcio y los agonistas D_1 dopaminérgicos.

Un grupo especial de agentes vasodilatadores arteriales es el de los *vasodilatadores de acción directa*, denominados así originalmente por el desconocimiento de su mecanismo de acción, que se consideraba mediado por mecanismos “directos” o “inespecíficos”. Aunque la denominación persiste, en la actualidad se conoce mucho más sobre el mecanismo de acción de estos agentes y se ha determinado que los mismos pueden ser clasificados en dos grupos, según que la vasodilatación arterial sea o no dependiente de la integridad endotelial:

- 1) Vasodilatadores de acción directa endotelio - dependientes: Son fármacos capaces de aumentar la generación endotelial de óxido nítrico a partir de la L - arginina (gracias a la sintetasa del óxido nítrico); el óxido nítrico, a su vez es responsable del aumento de actividad de la guanilato ciclasa soluble que incrementa los niveles de GMP_C , induciendo una fosforilación de proteínas que se asocia a la relajación del músculo liso vascular y consecuente vasodilatación. Independientemente de que sean o no de uso terapéutico, entre los agentes con este tipo de mecanismo de acción se encuentran la hidralazina, la acetilcolina, la bradicinina, la histamina y la trombina.

2) Vasodilatadores de acción directa endotelio - independientes: Son fármacos capaces de relajar el músculo liso vascular aún si la integridad endotelial está comprometida. Entre estos agentes pueden citarse al minoxidil, el diazóxido, los donantes de óxido nítrico como el nitroprusiato, el factor natriurético auricular, la prostaciclina (estimula directamente la adenilciclasa) y los agentes capaces de aumentar los niveles de GMP_C o AMP_C (inhibidores de la fosfodiesterasa, por ejemplo).

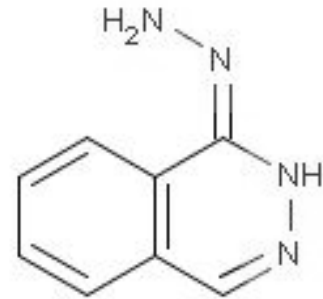
Los fármacos más clásicamente considerados como vasodilatadores de acción directa son la hidralazina, el minoxidil, el nitroprusiato y el diazóxido. Toda vez que la asociación de los cuatro agentes citados en un solo grupo está derivada más de la tradición que de una verdadera identidad farmacológica, las características de cada uno de ellos se tratarán por separado.

HIDRALAZINA

Mecanismo de Acción

La hidralazina parece mostrar múltiples mecanismos para su acción vasodilatadora, incluyendo posiblemente los siguientes:

- Estimulación de la formación de Óxido Nítrico por el endotelio vascular, lo que lleva a vasodilatación dependiente de GMP_C .
- Apertura de canales de potasio (canales K^+ /ATP, dependientes de energía)
- Inhibición de la liberación de Ca^{++} mediada por IP_3 desde el retículo sarcoplásmico (de no impedirse su liberación, este Ca^{++} se combinaría con la calmodulina para activar la cinasa de la cadena ligera de la miosina, lo que llevaría a la contracción).



Como puede observarse, algunos de los mecanismos planteados no son dependientes de la integridad endotelial, por lo que de ser ciertos no podría considerarse a la hidralazina como un agente endotelio - dependiente “puro”.

La hidralazina tienen una acción arterial altamente específica (disminuye la resistencia arteriolar), con insignificante efecto en los lechos venosos. Su acción vasodilatadora es bastante intensa, por lo que se desencadena una serie de respuestas compensadoras que pueden llegar a cancelar la mayor parte de su efecto inicial cuando se usa en monoterapia. El efecto cardíaco neto de este fármaco es el de aumento del gasto cardíaco, con estimulación simpática que resulta en taquicardia manifiesta; además, la vasodilatación arterial también induce el aumento de la liberación de renina, lo que resulta en retención hidrosalina significativa.

Farmacocinética

La hidralazina sufre un gran efecto de primer paso hepático, por lo que su biodisponibilidad suele ser modesta; sin embargo, al biodisponibilidad presenta alta variación individual, pues es dependiente del fenotipo acetilador del paciente: En los acetiladores rápidos, se corresponde con alrededor de un sexto de la dosis, mientras que en los acetiladores lentos más de un tercio de la dosis administrada llega a la circulación sistémica. Aunque la eliminación de la hidralazina es fundamentalmente por metabolismo, la vida media de la misma (1 - 4 h) no difiere significativamente en pacientes con diferente fenotipo acetilador. Hasta un 15 % de la dosis puede aparecer inalterada en la orina.

Después de su administración oral, el efecto antihipertensivo de la hidralazina suele comenzar en unos 30 minutos, con una duración de hasta 6 horas.

Reacciones Adversas

Los efectos adversos más frecuentes son la cefalea, el rubor, las palpitaciones (taquicardia), náuseas y vómitos, mareos e hipotensión postural; hasta un 10 % de los pacientes puede presentar un cuadro similar al lupus, con manifestaciones que pueden incluir artralgias, fiebre, malestar general, lesiones en la piel, dolor torácico, astenia, hepato - esplenomegalia y adenopatías. Dados sus efectos cardíacos, puede precipitar crisis de angina en pacientes con enfermedad isquémica. Los efectos adversos cardiovasculares pueden ser atenuados cuando la hidralazina se usa en combinación.

Entre otras manifestaciones más raras se citan discrasias sanguíneas, neuropatía periférica (que responde a piridoxina) y un síndrome tóxico agudo (primer mes de tratamiento) caracterizado por artralgias, mialgias, fiebre, rash y linfadenopatía.

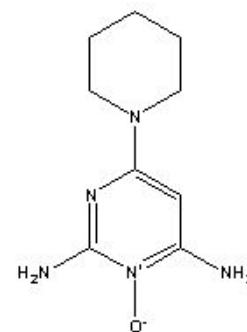
Usos Clínicos

Dado que su eficacia relativa es baja y que su toxicidad comparada con otros agentes antihipertensivos es casi inaceptable, la hidralazina no es de elección en la monoterapia de la hipertensión arterial; de hecho, puede considerarse como un agente de tercera línea, utilizable en combinaciones con diuréticos, beta - bloqueantes o ambos (un beta - bloqueante reduciría la taquicardia refleja, un diurético atenuaría la retención de sodio y los edemas). En pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca, puede considerarse la combinación de hidralazina con agente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Junto con la alfa - metildopa, la hidralazina se considera de elección en Venezuela para el tratamiento de la hipertensión arterial asociada con el embarazo, independientemente de que sea de tipo crónico o que aparezca como gestosis (inducida por la gestación).

MINOXIDIL

Mecanismo de Acción

El mecanismo básico de la acción del minoxidil parece estar dado por su acción favorecedora de la apertura de canales de potasio dependientes de ATP (canales K^+ /ATP), aunque no puede excluirse la posible participación de otros mecanismos, como la regulación del tráfico intracelular de calcio. Al igual que la hidralazina, el minoxidil tiene una acción fundamentalmente arteriolar, por lo que genera una caída importante de la resistencia vascular periférica y los consiguientes efectos concomitantes compensatorios, como taquicardia refleja, liberación de renina y estimulación simpática; estos cambios pueden llevar a la pérdida de gran parte del efecto anihipertensivo inicial.



Farmacocinética

El minoxidil tiene una muy buena absorción por vía oral, con una biodisponibilidad casi completa. Sufre metabolismo hepático importante y de hecho podría considerarse que es un pro - fármaco y que su metabolito es el responsable de la acción farmacológica. Aunque la vida media del minoxidil es de 3 a 5 horas, sus efectos hipotensores tienen una duración de hasta 72 horas, lo que se explica en parte por su gran afinidad por el músculo liso, en el que puede detectarse aún cuando ya no hay niveles plasmáticos significativos. Entre 15 y 20 % de la dosis administrada de minoxidil suele excretarse si cambios por la orina.

Reacciones Adversas

Por su gran capacidad vasodilatadora, el perfil de reacciones adversas del minoxidil es semejante en algunos aspectos al de la hidralazina, con toxicidad cardíaca y retención hidrosalina dosis - dependiente que lleva a cambios clínicamente notables del peso corporal, a la presentación de edemas y a la posibilidad de insuficiencia cardíaca congestiva; el derrame pericárdico y el tamponamiento cardíaco se han reportado en raras ocasiones. La mayor parte de estos cambios pueden evitarse o atenuarse con el uso conjunto de diuréticos de asa, mientras que los efectos cardíacos (palpitaciones, crisis anginosas, etc.) se minimizan con el uso de beta - bloqueantes.

La hipertriosis reversible es una reacción común que involucra básicamente el rostro y las extremidades. Aparece en prácticamente todos los pacientes que consumen minoxidil, lo que hacía en principio que no fuera un fármaco de fácil aceptación entre niños y mujeres (entre estas últimas, se reportaron incluso casos graves de depresión).

Usos Clínicos

Aunque el minoxidil es eficaz en prácticamente cualquier caso de hipertensión independientemente de su etiología o severidad, su perfil de toxicidad hace que no sea de elección para el comienzo de la terapia antihipertensiva, usándose para el tratamiento de pacientes en los que la hipertensión se haya mostrado refractaria a los agentes de primera y segunda línea.

En la actualidad, el minoxidil está disponible en lociones de venta sin prescripción para el tratamiento de la alopecia (sobre todo la androgénica), presentando efectos sinérgicos cuando se usa junto a otros agentes como la tretinoína. Dado que el beneficio terapéutico suele tardar al menos cuatro meses en presentarse y requiere del uso de por vida de este agente, ha habido cierta preocupación por los posibles efectos sistémicos que pueda tener el fármaco, toda vez que puede haber absorción sistémica de un 1,4 % de la dosis (de hecho, hay evidencia anecdótica de efectos hipotensores en pacientes mayores). La loción de minoxidil suele presentarse en concentraciones de 2 y 5 %, limitándose la mayor solo a pacientes de sexo masculino, mientras que la menos concentrada puede ser utilizada por ambos sexos. Aunque se cree que actúa en el folículo piloso, el mecanismo específico por el cual el minoxidil promueve el crecimiento del cabello es aún desconocido, pero se considera que tiene un efecto directo sobre la proliferación y diferenciación de los queratinocitos foliculares, llevando a la prolongación de la fase anágena.

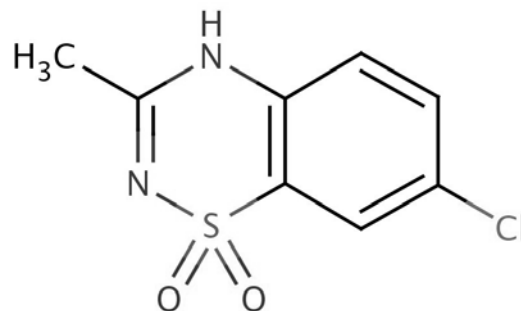
DIAZÓXIDO

Mecanismo de Acción

El diazóxido favorece la apertura de canales de potasio dependientes de ATP, por lo que sus efectos farmacológicos básicos son cualitativamente similares a los del minoxidil, con efectos marcados a nivel arteriolar y mínimos en los lechos venosos.

Farmacocinética

Dado que desde el punto de vista cardiovascular se utiliza básicamente en situaciones de emergencia, el diazóxido suele administrarse por vía intravenosa, mostrando un efecto antihipertensivo rápido que puede ser breve (de unas tres horas) o sostenerse por cierto tiempo (alrededor de 18 horas), dado que se une ampliamente a proteínas plasmáticas y se va liberando gradualmente. Entre 20 y 50 % de la dosis administrada se excreta sin



cambios por vía urinaria, con eliminación por metabolismo hepático del resto, teniendo una vida media superior a 20 horas.

El diazóxido tiene una buena biodisponibilidad oral, que no es interferida por las comidas; aunque esto no es relevante para sus usos antihipertensivos, puede serlo para algunas de las indicaciones clínicas que se plantean en la actualidad.

Reacciones Adversas

Las manifestaciones más comunes de toxicidad del diazóxido tienen cierta coincidencia con las de los fármacos ya descritos, pudiéndose presentar retención hidrosalina y toxicidad cardíaca, aunque esta última puede ser más grave, ya que en pacientes con cardiopatía isquémica puede ocurrir *robo coronario*, que no es más que el desplazamiento del flujo coronario de las zonas *menos irrigadas* hacia las más irrigadas. El diazóxido puede causar hiperuricemia y dado su mecanismo de acción, el mismo también es capaz de inhibir la secreción de insulina, pudiendo causar hiperglicemia.

Usos Clínicos

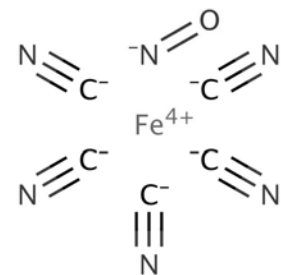
El diazóxido es muy poco utilizado hoy en día para el tratamiento de la hipertensión arterial, como no sea como una droga alternativa para el tratamiento de las crisis hipertensivas; sin embargo, dado que es el inductor más potente que se conoce con respecto a la capacidad de la apertura de los canales K^+ /ATP de las células beta del páncreas, tiene ciertos usos clínicos relativamente nuevos, como lo son el tratamiento de la hipoglicemia hiperinsulinémica y la terapia paliativa en los casos de insulinoma inoperable. Adicionalmente, el diazóxido se ha utilizado al inicio de la diabetes de tipo 1 en niños y adolescentes, generando la inhibición farmacológica de la función de las células beta, cuya función se preservaría por más tiempo que en el curso natural de la enfermedad.

La limitante principal del uso del diazóxido para estas nuevas indicaciones podría ser la de que se trata de un agente *inespecífico*, que no reconoce las diferentes poblaciones de canales K^+ /ATP.

NITROPRUSIATO SÓDICO

Mecanismo de Acción

El nitroprusiato es una molécula que puede considerarse como compuesta por óxido nítrico unido a un “núcleo” de ferrocianuro. Este fármaco sufre cambios no - enzimáticos que le permiten liberar óxido nítrico, favoreciendo el aumento ulterior de los niveles intracelulares de GMP_C , que causará relajación muscular lisa de la



manera que ya se ha explicado anteriormente. Por esta razón, puede considerarse que el nitroprusiato es el prototipo de los vasodilatadores de acción directa no dependientes de endotelio.

El nitroprusiato tiene acción arterial y venosa, lo que lo diferencia de los tres agentes ya descritos; esta acción adicional implica que este agente no solo disminuye la postcarga, sino que también induce un menor retorno venoso, con disminución de la precarga y reducción del gasto cardíaco; además, por su potente acción vasodilatadora puede causar robo coronario y aumento de la presión intracraneal.

Farmacocinética

El nitroprusiato es una molécula altamente inestable, con una vida media plasmática que no suele ser mayor de 3 a 4 minutos y de allí que deba utilizarse por infusión continua, pues su administración única implica una duración de acción de alrededor de uno a tres minutos, con recuperación total de los niveles previos de presión arterial en un máximo de 10 minutos.

Como ya se ha indicado, el nitroprusiato es metabolizado de manera no - enzimática generando finalmente óxido nítrico, pero en esa reacción también se produce cianuro, que luego sufre biotransformación hepática a tiocianato gracias a la tiosulfato - sulfur - transferasa. El tiocianato tiene una vida media de unos tres días y se elimina básicamente por vía renal. Dependiendo de la dosis de nitroprusiato sódico que sea administrada y del tiempo que dure la administración, el cianuro producido puede llegar a exceder la capacidad de detoxificación del organismo.

Reacciones Adversas

Las manifestaciones más importantes de la toxicidad del nitroprusiato de sodio dependen de su capacidad de liberar cianuro, que genera citotoxicidad por interferencia con la cadena de transporte electrónico (“envenenamiento de la respiración celular”); esta citotoxicidad puede verse aumentada por la participación de radicales libres generados por los altos niveles de óxido nítrico (que en sí mismo *es* un radical libre). Entre las manifestaciones clínicas de la toxicidad por cianuro se encuentran el paro cardíaco, el coma, la encefalopatía, convulsiones y diversos trastornos neurológicos focales *irreversibles*; suele haber acidosis metabólica notable en la fase preterminal del paciente.

Como ya se ha indicado, el nitroprusiato puede causar robo coronario y aumento de la presión intracraneal por su potente acción vasodilatadora; también se ha asociado a ototoxicidad que es dependiente del tiempo y de la dosis administrada.

Hay evidencia clínica inequívoca de que tanto el nitroprusiato como otros donantes de óxido nítrico pueden llegar a interactuar con inhibidores de la fosfodiesterasa como por ejemplo el sildenafil, por

un aumento sinérgico de los niveles de GMP_C, que puede llevar a hipotensión y perfusión coronaria disminuida.

Usos Clínicos

Aunque en un momento se consideró como una droga de primera elección para el tratamiento de las crisis hipertensivas, el nitroprusiato solo se usa con ese fin en la actualidad si se dispone de monitoreo equipo suficiente y si no se dispone de otros agentes intravenosos, que son mucho menos tóxicos; aún en esos casos, el tratamiento debe limitarse al mínimo tiempo posible. Si se requiere del uso de dosis altas, debe administrarse concurrentemente tiosulfato para prevenir la toxicidad por cianuro, aunque la hidroxocobalamina también puede usarse para ese fin.

Durante las intervenciones de bypass cardiopulmonar es rutinaria la inducción de hipotermia, la cual óptimamente debe ser revertida de manera uniforme; asociado o no con agentes como isoflurano, el nitroprusiato suele utilizarse para conseguir este objetivo clínico. Otro uso del nitroprusiato relacionado con la cirugía es en el logro de *Hipotensión Controlada*, una técnica que se puede utilizar para reducir la necesidad de recibir productos sanguíneos alogénicos; la hipotensión controlada usualmente se usa en asociación con la inducción de *Hemodilución Normovolémica Aguda*, lo que permite la obtención de campos operatorios “secos”.

La administración de nitroprusiato (con tiosulfato) u otros fármacos nitromiméticos parece asociarse a una mejoría de los pacientes con isquemia cerebral de origen vasospástico y esta indicación ha sido comprobada tanto con la vía de administración venosa como con la vía intratecal.

También se ha probado el uso del nitroprusiato sódico en casos de disfunción eréctil, por medio de administración intracavernosa (☺)

BIBLIOGRAFÍA

- Ambesh SP, Chattopadhyaya M, Saxena PV, Mahant TS, Ganjoo AK. 2000. **Combined use of isoflurane and sodium nitroprusside during active rewarming on cardiopulmonary bypass: A prospective, comparative study.** J Postgrad Med; 46: 253 - 7
- Bienova M, Kucerova R, Fiuraskova M, Hajdich M, Kolar Z. 2005. **Androgenetic alopecia and current methods of treatment.** Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat; 14(1): 5 - 8.
- Doyle ME, Egan JM. 2003. **Pharmacological Agents That Directly Modulate Insulin Secretion.** Pharm Rev; 55(1): 105 - 31.
- Fu Q, Yao DH, Jiang YQ. 2000. **A clinical comparative study on effects of intracavernous injection of sodium nitroprusside and papaverine/pentolamine in erectile dysfunction patients.** Asian J Androl; 2(4): 301 - 3.

-
- Guariglia D, Fuenmayor J. 2001. **Hipertensión Inducida por el Embarazo.** en: Zigelboim I, Guariglia D, ed. Clínica Obstétrica 2 Edición, p. 369 - 85. DISINLIMED, Caracas.
- Hilleman DE. 1998. **Vasodilators.** Clin Rev Winter; 16 - 19.
- Ignarro LJ, Ross G, Tillisch J. 1991. **Pharmacology of endothelium - derived nitric oxide and nitrovasodilators.** West J Med; 154(1): 51 - 62.
- Klabunde RE. 2005. **Vasodilators.** En: Cardiovascular Pharmacology Concepts; Klabunde RE (ed). [<http://cvpharmacology.com/>].
- Lugo JJ. 2002. **El endotelio normal y su disfunción.** Avances Cardiol; 22(4): 97 - 110.
- Moser M. **ACE Direct Vasodilators.** En: Clinical Management of Hypertension; Moser M (ed). Professional Communications, Inc. New York. 3rd Edition, 1998 (www.medscape.com).
- Ortqvist E, Bjork E, Wallensteen M, Ludvigsson J, Aman J, Johansson C, Forsander G, Lindgren F, Berglund L, Bengtsson M, Berne C, Persson B, Karlsson FA. 2004. **Temporary preservation of beta - cell function by diazoxide treatment in childhood type 1 diabetes.** Diabetes Care; 27(9): 2191 - 7.
- Levy JH. 2005. **Management of systemic and pulmonary hypertension.** Tex Heart Inst J; 32(4): 467 - 71.
- Shrank AB. 1995. **Minoxidil lotion over the counter.** BMJ; 311: 526.
- Springer K, Brown M, Stulberg DL. 2003. **Common Hair Loss Disorders.** Am Fam Physician; 68: 93 - 102,107 - 8.
- Sukerman Voldman E. 2001. **Hipertensión Arterial Crónica y Embarazo.** en: Zigelboim I, Guariglia D, ed. Clínica Obstétrica 2 Edición, p. 679 - 88. DISINLIMED, Caracas.
- Suttner SW, Piper SN, Lang K, Huttner I, Kumle B, Boldt J. 2001. **Cerebral effects and blood sparing efficiency of sodium nitroprusside - induced hypotension alone and in combination with acute normovolaemic haemodilution.** Br J Anaesth; 87(5): 699 - 705.
- Thomas JE, McGinnis G. 2002. **Safety of intraventricular sodium nitroprusside and thiosulfate for the treatment of cerebral vasospasm in the intensive care unit setting.** Stroke; 33(2): 486 - 92.
- Thomas JE, Rosenwasser RH, Armonda RA, Harrop J, Mitchell W, Galaria I. 1999. **Safety of intrathecal sodium nitroprusside for the treatment and prevention of refractory cerebral vasospasm and ischemia in humans.** Stroke; 30(7): 1409 - 16.
- Varon J, Marik PE. 2000. **The diagnosis and management of hypertensive crises.** Chest; 118(1): 214 - 27.

La esquizofrenia y la hipertensión esencial son excelentes ejemplos de términos descriptivos que ofrecen la ilusión de que una enfermedad concreta existe

A. D. Herrick

Terapia Farmacológica de la Hipertensión Arterial

Carmine Pascuzzo - Lima
Netty Mariagne Colmenares

La hipertensión arterial (HTA) es una condición frecuente y constituye uno de los factores de riesgo modificables más importantes para la génesis de enfermedades cardiovasculares. En Venezuela, la frecuencia de HTA oscila entre 21% y 36%, siendo de un 20 - 25 % para el Estado Lara.

Aparte de los efectos directos que la hipertensión conlleva como entidad clínica, la hipertensión arterial constituye un factor mayor de riesgo para infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca y otros trastornos, por lo que se requiere de un diagnóstico tan precoz como sea posible; no obstante, en el caso del tratamiento farmacológico de la HTA se ha detectado una tendencia casi universal, que se conoce como “Regla de las Mitades” (“*Rule of the Halves*”), que implica que solamente la mitad de población enferma conoce su patología; de entre los que conocen su patología, solamente la mitad cumplirá el tratamiento prescrito y, de estas últimas, solo la mitad lograría un control satisfactorio de la enfermedad manteniendo una calidad de vida aceptable. Por eso, a pesar de existir decenas de antihipertensivos eficaces, no siempre el paciente responde de la misma manera, haciendo necesario el reemplazo del fármaco original o el uso de uno o más agentes adicionales.

Naturalmente, en aquellos casos en los que pueda determinarse que la hipertensión arterial es secundaria, la causa subyacente debe ser tratada y posiblemente la enfermedad pudiera curarse, pero estos casos constituyen mucho menos del 10 % del total, por lo que la terapia antihipertensiva puede ser de por vida.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial puede definirse de manera simple como el aumento sostenido de los niveles de presión arterial considerados como normales. En este sentido, se considera la siguiente clasificación, ofrecida por el Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure para personas mayores de 18 años:

	Presión Arterial Sistólica		Presión Arterial Diastólica
Normal	<120 mmHg	y	< 80 mmHg
Pre - hipertensión	120 - 139 mmHg	y/o	80 - 89 mmHg
Hipertensión estadio 1	140 - 159 mmHg	y/o	90 - 99 mmHg
Hipertensión estadio 2	≥ 160 mmHg	y/o	> 100 mmHg

Esta clasificación se basa en el promedio de de dos ó más medidas correctas, en posición sentado en cada una de dos ó más visitas en consulta. En esta clasificación se agregó el término de “Pre - hipertensión”, como reflejo de una condición de riesgo cardiovascular aumentado en un paciente de una manera que hace altamente conveniente el uso de medidas terapéuticas no farmacológicas (ver luego). Aunque esta nueva clasificación mantiene los criterios para clasificar a un paciente como hipertenso, lo cierto es que modifica la epidemiología en cuanto a la frecuencia de la “normalidad”; adicionalmente, hace más estrictos los criterios terapéuticos, que implican que el paciente controlado correctamente debe alcanzar niveles de presión arterial que antes eran considerados como óptimos.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE HIPERTENSO

La Hipertensión Arterial propiamente dicha no causa trastornos aparentes en el paciente, pero sí causa daño en los llamados “órganos blanco” u “órganos diana”, con un importante aumento del riesgo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y nefropatía; por ende, el tratamiento del hipertenso busca básicamente reducir la morbilidad y mortalidad por estas causas, manteniendo la calidad de vida del paciente. En este sentido, se cuenta con dos enfoques, que son las modificaciones del estilo de vida (medidas no - farmacológicas) y la terapia con fármacos.

Medidas no Farmacológicas:

Entre las medidas no farmacológicas que deben ser tomadas en la terapia del paciente hipertenso, se encuentran las siguientes:

- Pérdida de peso: El peso óptimo se corresponde con un Índice de Masa Corporal inferior a 25 Kg/m² (mayor a 18,5 Kg/m²) y se ha comprobado que en los pacientes con sobrepeso/obesidad, puede lograrse una disminución de Presión Arterial de 5 - 20 mmHg por cada reducción de 10 Kg de exceso de peso.
- Actividad física aeróbica regular: Puede reducir la Presión Arterial 4 - 9 mmHg.
- Cambios en la dieta:

-
- Dieta DASH (**D**ietary **A**pproach to **S**top **H**ypertension): Aún en los pacientes con peso normal, pueden lograrse reducciones de presión Arterial de 8 - 14 mmHg con este tipo de dieta, que es rica en frutas, vegetales y alimentos de bajo contenido graso.
 - Moderar el consumo de alcohol a no más de 30 ml diarios en los hombres y 15 ml en las mujeres (Equivalencias aproximadas: 30 ml de etanol = un vaso de vino = dos tragos de whisky = dos cervezas). en las personas con consumo excesivo mayor al mencionado, puede obtenerse una reducción de Presión Arterial de 2 - 4 mmHg. Es importante destacar que el consumo de alcohol concentrado en los fines de semana, como ocurre frecuentemente en Latinoamérica, tiene un efecto adverso sobre la Presión Arterial que no se observa cuando el consumo de alcohol se distribuye uniformemente a lo largo de la semana.
 - Moderar el consumo de sodio, con un consumo diario menor de 100 mmol (2,4 g de sodio o 6 g de cloruro de sodio - sal común); esta medida, en pacientes con previo consumo excesivo puede llegar a disminuir los niveles de Presión Arterial Sistólica hasta en 8 mmHg.
 - Dejar de fumar: El hábito tabáquico en realidad parece afectar poco los niveles de Presión Arterial, pero el mismo es un importante factor de riesgo cardiovascular que se potencia en los pacientes con Hipertensión Arterial.

Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión Arterial

La terapia farmacológica antihipertensiva se basa en principios muy sencillos, modificando los mismos factores que regulan la presión arterial en el paciente normotenso, básicamente actuando sobre la Resistencia Vascular Periférica y el Gasto Cardíaco (que depende del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca). De este modo, se actúa básica, pero no exclusivamente, en la modificación de la función de la división simpática del Sistema Nervioso Autónomo, del músculo liso vascular, del Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona y en la modificación del volumen circulante.

Las drogas con utilidad clínica real o potencial generalmente tienden a actuar primariamente en algún parámetro específico, pero todas tienen la capacidad para reducir tanto la Presión Arterial Sistólica como la Diastólica a largo plazo. Estas drogas se listan a continuación:

- Diuréticos: Básicamente, reducen el volumen circulante gracias a la pérdida de agua y sodio, con la consiguiente disminución del trabajo cardíaco por mecanismos derivados de la ley de Frank - Starling. Se utilizan como agentes antihipertensivos los diuréticos tiazídicos, los de asa y los ahorradores de potasio; los agentes osmóticos y los inhibidores de la anhidrasa carbónica tienen otros usos clínicos.

-
- Agentes de acción fundamentalmente vasodilatadora: Relajan el músculo liso vascular, disminuyendo la resistencia periférica
 - o Alfa - bloqueantes
 - o Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECAs)
 - o Bloqueadores de los Receptores de Angiotensina
 - o Calcioantagonistas (dihidropiridinas)
 - o Antagonistas del receptor de Endotelina
 - o Bloqueadores ganglionares
 - o Nitromiméticos
 - o Inductores de la apertura de los canales de K⁺

Nota: Los agentes antes conocidos como “Vasodilatadores de Acción Directa” pueden ser considerados dentro de algunas de las dos últimas categorías mencionadas

- Agentes de acción fundamentalmente cardíaca: Disminuyen primariamente la función contráctil y eléctrica del corazón.
 - o Beta - bloqueantes
 - o Calcioantagonistas (no - dihidropiridinas)
- Simpaticolíticos de acción central: Son agentes capaces de disminuir el eflujo simpático desde el Sistema Nervioso Central, aunque algunos también presentan ciertas acciones periféricas.
 - o Antiadrenérgicos de Acción Indirecta
 - o Agonistas Alfa₂ Adrenérgicos

La farmacología específica de los grupos más importantes se estudia en capítulos separados.

USO DE LOS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS

Prácticamente todos los agentes mencionados son capaces de lograr reducciones clínicamente aceptables de la Presión Arterial, por lo que la elección de los mismos ya no se basa en ese parámetro. En la actualidad, se elige el agente más apropiado sobre la base de los datos acerca de la morbi - mortalidad de los pacientes tratados hasta ahora con los mismos, el perfil de reacciones adversas que puedan generar, la conveniencia de su uso y su costo. Debe destacarse que el uso de antihipertensivos no es independiente de las medidas no farmacológicas, porque las mismas mejoran su efectividad y pueden reducir las dosis necesarias de los mismos.

Con base sobre todo en datos de morbi - mortalidad, el Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure sugiere como agentes de primera elección a los diuréticos tiazídicos y a los beta - bloqueantes para tratar los casos de Hipertensión Arterial no complicados en estadio 1; sin embargo, datos adicionales implican que otros agentes podrían considerarse también como de primera elección, incluyendo a los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, los Bloqueadores de los Receptores de Angiotensina y, quizás en menor grado, a los Calcioantagonistas.

Los casos de Hipertensión Arterial en estadio 2 prácticamente siempre requerirán del uso de terapias combinadas, por lo que muchas veces el tratamiento puede comenzar con la combinación desde el principio. Las combinaciones más comunes son las de diuréticos tiazídicos con diuréticos ahorradores de potasio o las de agentes vasodilatadores con diuréticos; en el primer caso, se busca reducir el riesgo de hipopotasemia, en el segundo caso, se intenta reducir el riesgo de presentación de edemas.

La mayoría de los hipertensos requiere de dos o más medicaciones antihipertensivos para conseguir sus objetivos de Presión Arterial, por lo que un segundo fármaco de diferente clase al primero debe ser introducido cuando al monoterapia correctamente titulada con el primero haya fallado.

Existen ciertas indicaciones relativamente forzadas (o al menos sumamente preferibles) según las condiciones del paciente; por ejemplo, en los pacientes con cardiopatía isquémica, los beta - bloqueantes pueden aportar beneficios adicionales, mientras que en los pacientes con nefropatía serían recomendables los agentes con acción en el Sistema Renina - Angiotensina.

Un caso muy particular está dado por la Hipertensión Arterial inducida por el embarazo y por la Hipertensión Arterial crónica en las embarazadas, ya que el riesgo teratogénico de los agentes de más reciente introducción no es suficientemente conocido. Por esa razón, aún tienden preferirse agentes relativamente antiguos que en otras circunstancias son muy raramente usados como antihipertensivos, como por ejemplo la hidralacina (“vasodilatador de acción directa”) o la metildopa (agente de acción central).

CONTROL INADECUADO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Como ya se indicó al comienzo del capítulo, el control adecuado del paciente hipertenso es algo más bien excepcional y en estudios de Venezuela se ha reportado que el control puede ser menor al 40 %. Aunque hay otras, la causa más frecuente de este fenómeno no es más que la falta del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, frecuentemente en relación con otras actitudes poco saludables de estilo de vida, con la ausencia aparente de manifestaciones de la enfermedad y/o de efectos del

tratamiento (→ falta de comprensión acerca del riesgo), el costo del tratamiento, aún cuando este puede resultar bastante económico en la actualidad, y la aparición de reacciones adversas; hasta uno de cada seis pacientes abandona el tratamiento por causa de las mismas, siendo más frecuente el abandono con calcioantagonistas y alfa - bloqueantes y menos frecuente con diuréticos y bloqueantes de los receptores de angiotensina.

Uno de los factores con más contribución a esta falta de cumplimiento es el de la complejidad del tratamiento, que resulta minimizada cuando se usa la monoterapia con drogas que se administren una sola vez a día. Si bien la presencia de patologías agregadas y/o secundarias a la hipertensión arterial favorece el cumplimiento, el control en esos casos suele ser más pobre. El efecto negativo del incumplimiento bien pudiera disminuirse con el uso de agentes (o formulaciones) cuya duración de efecto fuese bastante prolongada.

Aunque lamentablemente la monoterapia es insuficiente en muchos pacientes, en buena proporción de los casos de fracaso esto puede minimizarse con la adecuada titulación del tratamiento, que es un proceso que puede resultar tedioso, tanto para el paciente como para el médico tratante y que se dificulta con la existencia de formulaciones de dosis fijas, sobre todo en los preparados combinados.

Puede considerarse la existencia de una “nueva” causa para la ausencia de control óptimo del paciente hipertenso, que es la de la definición de dicho control. Las pautas antes citadas del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure han disminuido considerablemente el nivel de presión arterial tolerable como óptimo, por lo que las metas terapéuticas son más difíciles de alcanzar.

CRISIS HIPERTENSIVAS

Las crisis hipertensivas se consideran como episodios agudos y graves de elevación de la presión arterial, pudiendo clasificarse en dos tipos diferentes, emergencias y urgencias hipertensivas, según que haya o no afectación de órganos blanco (encefalopatía, infarto de miocardio, angina inestable, edema de pulmón, eclampsia, ictus, trauma craneal, hemorragias intensas o disección aórtica). Aunque en general, pueden utilizarse los mismos agentes, la diferencia del manejo estriba en que en las emergencias debe ser mayor la rapidez con la cual debe conseguirse el descenso de las cifras de presión arterial (no necesariamente a niveles normales, sino a aquellos en los cuales el paciente se haya estabilizado clínicamente).

Entre los agentes que pueden considerarse para el tratamiento de las crisis hipertensivas se encuentran la nifedipina por vía oral, el captopril por vía oral o sublingual, la furosemida, la nitroglicerina sublingual (especialmente en casos de cardiopatías isquémica), el labetalol por vía intravenosa o el nitroprusiato sódico en perfusión continua.

BIBLIOGRAFÍA

- Goldman RE, Parker DR, Eaton CB, Borkan JM, Gramling R, Cover RT, Ahern DK. 2006. **Patients' Perceptions of Cholesterol, Cardiovascular Disease Risk, and Risk Communication Strategies.** *Annals of Family Medicine*; 4: 205 - 12.
- Guariglia D, Fuenmayor J. 2001. **Hipertensión Inducida por el Embarazo.** en: Zighelboim I, Guariglia D, ed. *Clínica Obstétrica 2 Edición*, p. 369 - 85. DISINLIMED, Caracas.
- Hernández R, Armas MJ, Chourio JA, Armas MC, López L, Álvarez M, Pacheco B. 2001. **Comparative effects of amlodipine and nifedipine GITS during treatment and after missing two doses.** *Blood Press Monit*; 6(1): 47 - 57.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. 2003. **JNC 7 Express: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.** Bethesda: National Institutes of Health. Publication N° 03 - 5233.
- Klabunde RE. 2006. **The Pharmacologic Treatment of Systemic Hypertension - Antihypertensive Drugs.** En: *Cardiovascular Pharmacology Concepts*; Klabunde RE (ed). [http://cvpharmacology.com/clinical_topics/hypertension.htm].
- Lino Silva LS. 2002. **Hipertensión arterial sistémica.** [<http://www.monografias.com/trabajos19/hipertension-arterial/hipertension-arterial.shtml>]
- Lugo de Vallín NV, Maradei de Irastorza I, Ramírez - Parrilla H, Gavidia RV, Papale JF, Pascuzzo - Lima C. 2006. **Comparación del Efecto Clínico del Tratamiento de la Hipertensión Arterial con Enalapril y Candesartán.** *Médico de Familia*; 14(2) (aceptado).
- Marques - Vidal P, Arveiler D, Evans A, Amouyel P, Ferrieres J, Ducimetiere P. 2001. **Different alcohol drinking and blood pressure relationships in France and Northern Ireland: The PRIME Study.** *Hypertension*; 38 (6): 1361 - 6
- Nesbitt SD. 2007. **Antihypertensive Combination Therapy: Optimizing Blood Pressure Control and Cardiovascular Risk Reduction.** *J Clin Hypertens*; 9(11 suppl 4): 26 - 32
- Neutel JM. 2002. **The Use of Combination Drug Therapy in the Treatment of Hypertension.** *Prog Cardiovasc Nurs* 17(2): 81 - 88.
- Ordúñez P, Silva LC, Rodríguez MP, Robles S. 2001. **Prevalence estimates for hypertension in Latin America and the Caribbean: are they useful for surveillance?** *Rev Panam Salud Publica*; 10(4): 226 - 31.
- Pascuzzo C, Hernández R, Agüero R, Velasco M, Armas MC, Armas MJ, Gavidia R, Chacón L. **The Determinants of Hypertension Awareness, Treatment and Control in a Venezuelan City.** En: Velasco M & Hernández R, *New Advances in Cardiovascular Physiology and Pharmacology*, p. 9 - 17 Elsevier, 1998.
- Ramones I. 2000. **Calidad de vida relacionada a salud e hipertensión arterial.** *Bol Méd Postgrado*; 20(4): 217 - 20

Ross SD, Akhras KS, Zhang S, Rozinsky M, Nalysnyk L. 2001. **Discontinuation of Antihypertensive Drugs Due to Adverse Events: A Systematic Review and Meta - analysis.** Pharmacotherapy 21(8): 940 - 953.

Sowers JR, Bakris GL, Black HR, Giles TD. 2007. **The Cardiometabolic Syndrome and Calcium Channel Blocker Combination Drugs.** J Cardiometab Syndr; 2(3): 207 - 12

Sulbarán T, Silva E, Calmon G, Vegas A. 2000. **Epidemiologic aspects of arterial hypertension in Maracaibo, Venezuela.** J Hum Hypertens; 14(Suppl.1): 6 - 9.

Si lo construyes, ellos vendrán...

Shoeless Joe Jackson (Ray Liotta); "The Field of Dreams"

...las personas viejas creen que los jóvenes no saben nada del amor; y las jóvenes creen que las viejas se han olvidado del amor... en ambos casos se equivocan

Isaac Asimov (Némesis)

Antiarrítmicos

Carmine Pascuzzo - Lima

Nicola Virgilio Segnini

Las arritmias cardíacas constituyen una de las causas más frecuentes de morbi - mortalidad de origen cardiovascular. De una manera muy simple, pueden definirse las arritmias como cualquier anormalidad del ritmo cardíaco, que puede darse en su frecuencia, su regularidad y/o por el lugar de origen del impulso eléctrico. Estas alteraciones pueden depender de trastornos en la producción del impulso y/o de la conducción del mismo (en el apéndice 1 se muestra una explicación simplificada de la función eléctrica del corazón, así como de las fases del proceso despolarización - repolarización).

TERAPIA DE LOS TRASTORNOS ARRÍTMICOS

En general, las arritmias son secundarias a otros trastornos cardiovasculares primarios, que deben ser corregidos; sin embargo, eso no es óbice para el tratamiento paliativo e *individualizado*, toda vez que las arritmias son potencialmente letales. Independientemente de la causa principal, las arritmias ocurren por tres mecanismos básicos: Alteración de la frecuencia cardíaca (origen sinusal o no), aparición de focos de excitación anómalos diferentes del nodo sinusal (auriculares o ventriculares) o alteraciones de la conducción de la transmisión del impulso (pueden ser bloqueos del impulso o puede haber la presencia de vías anómalas de conducción). Los pocos tipos de arritmia (apéndice 2) que ocurren en individuos aparentemente sanos son frecuentemente benignas, en el sentido de que su tratamiento apropiado permite usualmente un pronóstico excelente.

Pocas son las formas de terapia no farmacológica, e incluyen medidas como la implantación de marcapasos, la cardioversión y la desfibrilación; además, puede recurrirse al tratamiento quirúrgico en casos muy seleccionados, en los cuales no quepa ninguna duda de que la causa de la arritmia es de tipo anatómico, como ocurre por ejemplo en el Síndrome de Wolff - Parkinson - White, en el cual una vía aurícula - ventricular anómala es capaz de causar un cortocircuito que impide la conducción fisiológica del nodo aurículo - ventricular (se presenta una conducción dual, tanto por la vía fisiológica como por

la vía anómala). En la actualidad, se utiliza la cateterización con inducción eléctrica de bloqueo aurículo - ventricular permanente para ciertos casos de arritmia.

Por lo anteriormente explicado, la terapia farmacológica constituye sin duda la medida más importante a considerar con respecto al paciente con arritmias y por ello el resto de este material se orienta básicamente al estudio de la misma.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

La clasificación más ampliamente aceptada de estos fármacos es la propuesta por Vaughan Williams en 1970, según la cual los antiarrítmicos disponibles pueden agruparse según su mecanismo de acción, lo que aporta dos beneficios importantes: Cierta correlación con el uso clínico y cierta correspondencia con el perfil de toxicidad de los agentes implicados. En esta clasificación se encuentran cuatro grupos básicos, conocidos generalmente como “Clases Funcionales” o simplemente “Clases”:

Clase I. Se trata de agentes cuyo mecanismo de acción fundamental es el del bloqueo de los canales de sodio. En general, estas drogas disminuyen la velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción, por lo que prolongan la duración del mismo. Dentro de esta clase, pueden encontrarse tres subgrupos, IA, IB, y IC (propuestos por Harrison en 1985), que difieren en sus efectos sobre la fase 0 de despolarización y la repolarización. El orden de potencia en bloqueo de los canales de sodio (y en retraso de la despolarización) es el siguiente: IC > IA > IB. Aunque la repolarización es afectada por los agentes de tipo IA (prolonga) y IB (acorta), los de tipo IC afectan poco este proceso. Los prototipos de la clase I son la Quinidina, la lidocaína y la flecainida, pero existen otros agentes:

- a. Subgrupo IA: *Quinidina*, Procainamida, Disopiramida (Acción auricular y ventricular)
- b. Subgrupo IB: *Lidocaína*, Mexiletina, Tocainida, Fenitoína (acción ventricular predominante)
- c. Subgrupo IC: *Flecainida*, Propafenona, Encainida (Acción auricular y ventricular). Según el estudio CAST (“*cardiac arrhythmia suppression trial*”), hay cierta evidencia de que estos agentes podrían asociarse a mayor mortalidad.

Los usos clínicos más relevantes de estos agentes son las arritmias ventriculares (sobre todo con los agentes IA), la prevención de la fibrilación ventricular (sobre todo con los agentes IB) y la prevención de la fibrilación auricular paroxística (especialmente con los agentes IA y IC). Las taquiarritmias relacionadas con diversos trastornos anatómicos suelen responder

adecuadamente a los agentes que pertenecen a la clase IC. Los agentes de Clase I pueden considerarse de elección para tratar aquellos pacientes que presentan latidos ectópicos y la taquicardia supraventricular de re - entrada sin trastornos estructurales subyacentes.

Clase II. Son agentes capaces de bloquear a los receptores adrenérgicos de tipo beta y por tanto teóricamente afectan todos los componentes de la transmisión eléctrica cardíaca. Puesto que son agentes bradicardizantes, prolongan el intervalo PR. Por su acción estabilizante de membrana, el prototipo indudable de este grupo es el propanolol, aunque otros agentes, como el timolol y el nadolol, podrían ser de utilidad. Los agentes de clase 2 podrían afectar las fases 2 y 4. Por la acción bradicardizante citada, estos agentes son particularmente útiles en la terapia de las taquiarritmias (deprimen el automatismo). Por su breve acción, el esmolol se utiliza sobre todo en arritmias que ocurren durante el acto quirúrgico, pero otros agentes cardioselectivos, como el atenolol, podrían ser de utilidad más prolongada. Si bien el sotalol es un beta - bloqueante, sus acciones en el potencial de acción hacen que sea clasificado en la Clase III; aparentemente la razón de esto estriba en la quiralidad del sotalol, que implica la presencia de un isómero que se comporta como un beta - bloqueante convencional y otro que se comporta como bloqueante de canales de potasio.

Clase III. Se trata de fármacos que prolongan el potencial de acción. Aunque aún hay dudas acerca de su mecanismo básico de acción, se considera que muchos de estos agentes actúan básicamente por interferencia con la conductancia de potasio, sobre todo en los de tipo rectificador; sin embargo, podrían modificar también otras corrientes de potasio, ya que se ha comprobado la existencia de alrededor de seis a nueve diferentes canales de potasio nivel cardíaco (de cualquier manera, cualquier antiarrítmico que prolongara el potencial de acción sin afectar la conductancia del potasio sería incluido también en esta clase). Este mecanismo de acción conlleva a que se prolongue la repolarización, prolongando notablemente la duración del potencial de acción y aumentando el período refractario (obviamente, los agentes puros de esta clase modificarían solamente la fase 1). Aunque este agente también posee características de las demás clases, se considera a la amiodarona como el prototipo de esta clase. También el bretilio, el sotalol y el tedisamil pertenecen a esta clase. Dado que la amiodarona tiene múltiples efectos farmacológicos, la misma puede ser de utilidad en una gran cantidad de taquiarritmias, tanto de origen ventricular como supraventricular (otros aspectos de la farmacología de este agente son detallados más adelante). Otros agentes de este grupo son la dofetilida, la trecetilida, la azimilida, la ibutilida y la dronedarona (análogo

de la amiodarona), así como el sotalol; de estos fármacos, la mayoría tiende a mostrar un perfil más parecido al del sotalol que al de la amiodarona. Hay ciertas evidencias de que algunos de los agentes de este grupo podrían presentar actividad anticolinérgica.

Clase IV. Esta clase no existía en la clasificación original de Vaughan Williams, habiendo sido agregada por Singh y Hauswirth en 1974. Los agentes incluidos son capaces de bloquear canales de calcio (“calcioantagonistas”), sobre todo de tipo L, lo que hace que su acción básica se de a nivel de la fase 3. El verapamil y el diltiazem pueden considerarse drogas de este tipo; la nifedipina y otras dihidropiridinas no se consideran antiarrítmicos porque su acción cardíaca directa es menos significativa, además de que sus efectos vasculares normalmente no son deseables en estos casos. Básicamente, los agentes de este grupo prolongan el intervalo PR. El verapamil puede ser de gran utilidad en casos de arritmias por reducción de la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular y en la prevención de la recurrencia de la taquicardia de origen supraventricular, sobre todo en los casos en los que hay un mecanismo de reentrada aurículo - ventricular intranodal periférica.

Puesto que no todos los antiarrítmicos coinciden con alguna de las categorías presentadas, se considera dentro de esta clasificación la existencia de agentes atípicos o *misceláneos*, como la digoxina, la adenosina, la atropina, los agonistas adrenérgicos como la adrenalina, ciertos suplementos iónicos como el magnesio y el potasio y la alinidina. Más adelante se aportarán datos acerca de la farmacología de ciertos agentes seleccionados. En general, la utilidad clínica de los antiarrítmicos se mide a través de la realización de estudios electrocardiográficos seriados, puesto que no siempre la respuesta individual es la misma.

Aún siendo la más utilizada, la clasificación Vaughan Williams adolece también de defectos relevantes, siendo los siguientes algunos de ellos:

- a) Se trata de una clasificación híbrida, puesto que las clases I, II y IV se basan en mecanismo de acción, mientras que la clase III se basa principalmente en un cambio electrofisiológico (duración del potencial de acción).
- b) No es una clasificación exhaustiva, puesto que como ya se indicó, existen drogas con evidente efecto antiarrítmico que no pueden ser incluidas en ninguna de las clases citadas.
- c) Muchas drogas antiarrítmicas presentan acciones múltiples que podrían permitir su inclusión en más de un grupo; por ejemplo la quinidina muestra acciones de las clases I y III, mientras que la

amiodarona muestra acciones antiadrenérgicas y puede bloquear los canales de sodio, potasio y calcio, por lo que presenta acciones de todas las clase mencionadas.

- d) No todas las drogas de una misma clase tienen un perfil farmacológico similar y no siempre los pacientes reaccionan de la misma manera a la administración de agentes de la misma clase.
- e) Aparte del efecto primario antiarrítmico, muchos de los efectos farmacológicos de las drogas de una misma clase pueden ser muy diferentes, opuestos incluso.
- f) Algunas drogas ejercen efectos adicionales a los propios de su grupo, como la quinidina, que es capaz de causar bloqueo alfa - adrenérgico y, por ende, vasodilatación
- g) Se toma en consideración solamente la posibilidad de efectos farmacodinámicos “negativos”, como bloqueos o antagonismos, sin considerar la posibilidad de que efectos agonistas o activadores puedan resultar en acciones antiarrítmicas.
- h) No se considera el posible efecto antiarrítmico (o arritmogénico) de los metabolitos de los agentes clasificados.

A pesar de estos problemas, la clasificación de Vaughan Williams sigue utilizándose, pero dados los problemas enumerados, se ha formado recientemente un grupo denominado el “*Gambito Siciliano*”, derivado inicialmente por la Sociedad Europea de Cardiología. Este grupo propone un enfoque alternativo para clasificar los antiarrítmicos, que se basaría fundamentalmente no en el mecanismo de acción de cada agente como tal, sino en el *mecanismo de la arritmia*, por lo que los resultados obtenidos de una clasificación así tendrían mucho más valor clínico. Es de destacar que este enfoque no era posible sino hasta hace relativamente pocos años, porque los mecanismos causantes de las arritmias eran poco conocidos. Aunque aún no es universalmente aceptado y es sumamente complicado, el enfoque del “*Gambito Siciliano*” parece prometedor, ya que se ha descubierto la patogenia de algunas arritmias, como por ejemplo el síndrome congénito de QT largo (parece ser una patología canalicular). El punto de vista del “*Gambito Siciliano*” implica un posible diseño racional de antiarrítmicos, buscando blancos relevantes para la enfermedad, pero el logro de esta meta todavía no está cercano.

FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIARRÍTMICOS

El uso de los antiarrítmicos busca básicamente la restauración de la conducción y el ritmo normal del corazón y, en lo casos en los que no sea posible, se trata de prevenir que la gravedad de las arritmias empeore o que aparezcan otras de tipo más letal. De esta manera, los antiarrítmicos buscan modificar la

velocidad de conducción (aumentándola o disminuyéndola), cambiar el período refractario celular (modificando la excitabilidad) y/o suprimir el automatismo anómalo (no sinusal).

La farmacología de los antiarrítmicos depende fundamentalmente de sus mecanismos de acción y con respecto a algunos de ellos sus características ya han sido detalladas en otros apartados, especialmente con respecto a lo que se corresponde con los agentes bloqueantes de los receptores beta - adrenérgicos (Clase II), los fármacos calcioantagonistas (Clase IV) y hasta cierto punto, con respecto a los anestésicos locales (Clase IB).

El principio general de la terapia antiarrítmica es el de buscar, gracias a frecuente seguimiento del paciente, la mínima dosis efectiva del agente elegido. La meta terapéutica óptima es la desaparición completa de la arritmia, pero esto no siempre es posible.

Pese a sus diferentes modos de acción, todos los antiarrítmicos comparten una característica en común, que es su capacidad proarrítmica, lo cual es natural, ya que interfieren con la electrofisiología habitual del corazón; esta capacidad se muestra sobre todo bajo la forma de “*Torsades de pointes*”, que se presenta hasta en 8% de los pacientes que reciben agentes como sotalol y quinidina. Quizás por su multiplicidad de mecanismos, la amiodarona es uno de los agentes en los cuales esa capacidad de generar nuevas arritmias es muy baja, aunque presenta otras manifestaciones de toxicidad importante, quizás también por los múltiples efectos que puede generar (*ver luego*). Pese a la amplia disponibilidad de múltiples agentes, el éxito terapéutico es más bien bajo, porque suele estar solamente entre 30 y 60% (con la posible excepción de la amiodarona).

Como ya se puso de manifiesto, todos los antiarrítmicos alteran de alguna manera las conductancias iónicas, alterando los potenciales de acción cardíacos y muchas veces han de ser combinados; esto implica que la posibilidad de interacción farmacológica es bastante alta, especialmente si el paciente recibe otros fármacos de acción vascular.

A continuación, se describe la farmacología de agentes seleccionados, que son la adenosina, la amiodarona, la lidocaína y la quinidina.

Adenosina

La adenosina es un nucleósido purínico, cuya capacidad de señalización se reconoció hace muy poco, aunque ya se la conocía como parte del metabolismo, al participar en la síntesis de ATP y, naturalmente, en la replicación del material genético; además, forma parte de un segundo mensajero de localización ubicua, como lo es el AMP. Los receptores que ligan adenosina son denominados *purinérgicos* e interaccionan con proteína G. Se han clonado varios tipos en diversas especies, que se

han denominado A_1 , A_{2A} , A_{2B} , A_3 ; los receptores presentes en el corazón son el A_1 , el A_{2A} y también hay trazas del tipo A_3 .

Estos receptores median acciones fisiológicas muy diversas, entre las cuales destaca la de causar dilatación importante en muchos lechos vasculares, incluyendo el coronario; lamentablemente, desde el punto de vista clínico, la adenosina no es útil como vasodilatador coronario, visto que se ha demostrado que posee una gran capacidad de reducir el flujo sanguíneo de las zonas isquémicas (“robo coronario”); por otra parte, se ha reportado que la adenosina podría proteger a los tejidos cardíacos del daños isquémico, produciendo un fenómeno de preacondicionamiento.

Aunque se ha tratado de desarrollar otros agonistas purinérgicos, el único que ha sido útil hasta la fecha es la adenosina propiamente dicha, que solo tiene dos usos clínicos importantes: como adjunto a los estudios de imagen cardíaca con talio y, mucho más importante, como agente antiarrítmico, pues es capaz de restaurar el ritmo normal en pacientes con taquicardia supraventricular paroxística Aunque se están corroborando ciertos *antagonistas* para el tratamiento del fallo renal agudo en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, este uso no está aprobado podría estarlo solo cuando se desarrolle la segunda generación de estos agentes.

Farmacocinética: La Adenosina tiene una vida media sumamente corta, usualmente no mayor de unos 10 a 15 segundos. Esto se debe a su rápido metabolismo, que puede ocurrir de dos maneras diferentes:

- a) Acción de la adenosina cinasa con refosforilación hacia AMP.
- b) Acción de la adenosina deaminasa, para producir inopina, que posteriormente generará hipoxantina, xantina y ácido úrico.

Por su vida media, la adenosina es siempre administrada intravenosamente, bien sea en forma de bolos o en forma de infusión.

Uso: La adenosina es capaz de causar hiperpolarización del nodo aurículo - ventricular, reduciendo las corrientes de Calcio, por lo que, como ya se ha indicado antes, resulta notablemente eficaz para el tratamiento *rápido* de la taquicardia supraventricular, sobre todo si la misma es de tipo paroxística y/o es parte de un mecanismo de reentrada (como puede ocurrir en el síndrome de Wolff - Parkinson - White, por ejemplo).

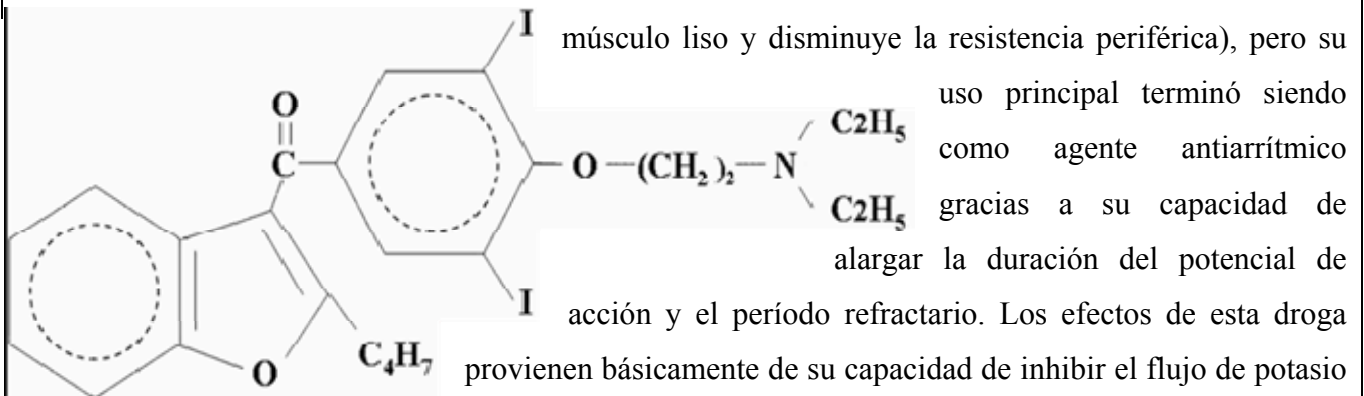
Reacciones Adversas: Más que nada, relacionadas con su importante capacidad vasodilatadora, que, como ya se indicó, podría causar robo coronario en pacientes isquémicos. Puede haber rubor o cefalea de origen vascular, por ejemplo. También puede producirse hipotensión importante, reversible rápidamente al suspender el tratamiento.

El consumo de metilxantinas (Café, té, refrescos de cola) debe ser evitado durante el tratamiento con adenosina, porque las mismas causan antagonismo a nivel del receptor purinérgico (por esta misma razón, debe evitarse el uso de adenosina en pacientes asmáticos).

Se ha reportado bloqueo cardíaco con la administración de adenosina, que también revierte con el cese de su uso (contraindicada en ciertos pacientes con bloqueo).

Amiodarona

La Amiodarona es un ejemplo de agente con múltiples acciones en diversos canales y en otros blancos farmacológicos. Es un derivado benzofurano di - yodado, como puede verse en la figura (de hecho, podría considerarse como una especie de análogo de la hormona tiroidea). Al igual que la adenosina, se elaboró inicialmente pensando en sus posibles propiedades como vasodilatador coronario (relaja el



músculo liso y disminuye la resistencia periférica), pero su uso principal terminó siendo como agente antiarrítmico gracias a su capacidad de alargar la duración del potencial de acción y el período refractario. Los efectos de esta droga provienen básicamente de su capacidad de inhibir el flujo de potasio durante la fase 3 (ver apéndice 1); además también muestra cierta capacidad de bloquear los canales de sodio, por lo que también tiene cierta acción sobre la fase 0. Adicionalmente, presenta cierta acción antagonista de los canales de calcio, efecto estabilizante de membrana y un efecto antiadrenérgico de tipo no competitivo.

Todos estos mecanismos hacen que sus acciones electrofisiológicas sean múltiples, incluyendo un potencial de acción más prolongado, un mayor período refractario, una menor conducción aurículo - ventricular y un mayor umbral para la fibrilación ventricular. Además, la amiodarona presenta efectos hemodinámicos de cierta importancia, incluyendo la disminución del inotropismo y del cronotropismo cardíacos, así como también la resistencia vascular periférica; la amiodarona es capaz de reducir la postcarga y de causar vasodilatación coronaria; e general, pues, es capaz de disminuir el trabajo cardíaco y la demanda miocárdica de oxígeno.

Aunque estos efectos no se suelen observar por vía oral, por vía intravenosa, la amiodarona es capaz de disminuir la presión arterial, gracias a su efecto vasodilatador y, secundariamente, por su efecto inotrópico negativo.

Aparentemente, el único antiarrítmico que se ha asociado inequívocamente a un modesto pero significativo decremento de la mortalidad ha sido la amiodarona (estudio CAST).

Farmacocinética: La absorción bastante pobre en general, de 20 a 50 % (presenta efecto de primer paso hepático), pero se han llegado a reportar biodisponibilidad de hasta 86 %; la consecución del equilibrio con la amiodarona es sumamente lenta, por lo que se suele requerir de dosis de carga en las emergencias, lográndose picos de concentración plasmática en 5 - 7 y hasta 12 horas.

La amiodarona es *extremadamente* lipofílica y se acumula en cantidades muy sustanciales en el tejido adiposo, aunque también se encuentran niveles sustanciales en hígado, pulmón y corazón. Se une en 96 % a las proteínas plasmáticas, pero aún así su volumen de distribución es alto, de más de 60 l/Kg (esto se debe a su acumulación en el tejido adiposo). Su depuración de unos 2 ml Kg⁻¹ min⁻¹ y tiene metabolismo hepático (citocromo P₄₅₀), con eliminación biliar de desacetilamiodarona; la depuración es de unos 2 ml Kg⁻¹ min⁻¹. Su vida media ante la administración aguda puede ser de una 3 a 20 horas, pero ante la administración crónica puede llegar a ser de semanas (usualmente alrededor de 5 semanas, pero puede llegar a 15). Su tendencia a acumularse en el tejido adiposo, implica una *aparente* remoción de la droga en unas veinte horas (→ redistribución).

Reacciones Adversas: Hasta una sexta parte de los pacientes tratados con amiodarona deben suspender el tratamiento con la misma, debido a su importante toxicidad. Entre las principales manifestaciones tóxicas de la amiodarona se encuentran la fibrosis pulmonar y la neumonitis (contraindicación relativa en pacientes con enfermedad pulmonar grave.), diversos efectos cardíacos y trastornos tiroideos. Los efectos cardíacos generalmente se relacionan con su mecanismo de acción y puede haber producir bradicardia intensa, bloqueos de grados diversos, agravamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca (efecto inotrópico negativo de la amiodarona). En cuanto a los trastornos tiroideos, puede producirse tanto hipo como hipertiroidismo, pues como ya se indicó, se puede considerar a la Amiodarona como una especie de análogo de la di - yodo - tironina (cada 200 mg de preparado farmacéutico contiene 75 mg de yoduro orgánico).

Aunque no suelen causar molestias físicas al paciente, pueden ocurrir ciertos efectos reversibles de coloración de la córnea (color amarillo), así como fotosensibilidad. Puede haber toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos, constipación, etc.) y anomalías en la función hepática con elevación

de transaminasas, hepatitis y cirrosis. Se han reportado casos de neuropatía periférica y síntomas neurológicos como ataxia, parestesias, insomnio y otros.

La administración intravenosa rápida no es deseable por el efecto vasodilatador intenso que puede ocurrir (→ posible hipotensión arterial); por esta razón, la Amiodarona intravenosa debe administrarse *muy* lentamente. Como todo antiarrítmico, la amiodarona presenta también efecto proarrítmico, que parece menor que el de otros agentes.

Las interacciones de la Amiodarona son numerosas y, en muchos casos, muy importantes. La principal estriba en su capacidad de aumentar la concentración plasmática de diversos fármacos, como por ejemplo la digoxina, el verapamil, la flecainida, la eritromicina y el itraconazol; el posible mecanismo de este efecto estriba posiblemente en la inhibición de la glicoproteína P. En el caso particular de la digoxina, la administración concomitante de quinidina puede prácticamente doblar los niveles plasmáticos.

La amiodarona disminuye la concentración de los factores de la coagulación vitamina K - dependientes, por lo que potencia a los anticoagulantes orales.

Dado que hasta cierto punto comparte sus mecanismos de acción, puede haber sinergismo aditivo con el uso concomitante de beta bloqueantes o calcioantagonistas.

Dado que es un fármaco *depresor*, la amiodarona no debe usarse en aquellos casos en los que la función ya esté disminuida (bradicardia sinusal, bloqueos sinusales y aurículo - ventriculares, hipotensión severa, etc.). Es preferible evitar en lo posible su uso en niños y embarazadas.

Usos: A pesar de su notable toxicidad, la amiodarona es muy útil, sobre todo en relación con la prevención de las taquiarritmias supraventriculares y ventriculares. Dada su lenta farmacocinética, resulta conveniente la administración de dosis de carga aún a los pacientes que la utilizarán de manera crónica (existen múltiples esquemas y todavía no hay un consenso universalmente aceptado). En general, sus usos terapéuticos pueden resumirse así:

- a) Trastornos ventriculares: Arritmias, taquicardia y fibrilación.
- b) Fibrilación auricular:
 - Fibrilación auricular asociada a Wolff - Parkinson - White.
 - Cardioversión de la fibrilación auricular
 - Mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular
- c) Alternativa en el tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular

Es importante destacar que la Amiodarona inhibe la conducción en *doble sentido*, por lo que es particularmente útil para el tratamiento de fenómenos de reentrada.

Lidocaína

La lidocaína es un agente del grupo de las amino - amidas y sus características como anestésico local ya se han descrito, por lo que se mencionarán solo los aspectos relacionados particularmente con su uso antiarrítmico.

Como miembro de la Clase IB, su mecanismo de acción básico es, naturalmente, el de inhibir el transporte de sodio al interior celular de la membrana, al ocupar un sitio específico en la misma (“receptor de canal”; región D4 - S6 de la subunidad alfa del canal de sodio ligado a voltaje), disminuyendo el número de potenciales de acción, la velocidad de despolarización y conducción nerviosa, prolongando el periodo refractario, e inhibiendo la despolarización de la membrana.

La lidocaína y otros agentes como la mexiletina muestran preferencia por las formas inactivadas del canal de sodio. Al igual que se mencionará luego para la quinidina, la lidocaína produce cierta depresión de la velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción, acortando la repolarización.

Farmacocinética: Debe administrarse por vía intravenosa, pues su absorción es inadecuada por otras vías (sufre un intenso efecto de primer paso hepático); esto permite un comienzo rápido de acción, aunque su intenso metabolismo hace que tal efecto sea de corta duración. La biotransformación es la forma básica de eliminación de los anestésicos locales y la lidocaína no es una excepción, generando metabolitos carentes prácticamente de actividad alguna. Su vida media de eliminación es menor a una hora.

Por lo común, la duración del efecto es de una a tres horas y se prolonga con la adrenalina. Puede usarse como antiarrítmico y suprime reflejos nocivos como el de la tos. Pese a la seguridad asociada al uso de la lidocaína, lo cierto es que los agentes más nuevos tienden a ser más seguros aún, teniendo además la ventaja de una acción más duradera; de esta manera, se ha llegado a cuestionar el hecho de que la lidocaína siga en uso para aplicaciones anestésicas (aunque aún es el anestésico local más económico).

Reacciones Adversas: Los más importantes ocurren a nivel del Sistema Nervioso Central, pudiendo aparecer manifestaciones muy diversas (parestias, somnolencia, náuseas, mareos, alucinaciones, desorientación, temblor muscular convulsiones tónico - clónicas, posible paro respiratorio y cardíaco).

La lidocaína disminuye la contractilidad cardíaca y la presión arterial, aunque estos efectos son muy raros con el uso de dosis correctas.

Usos: La lidocaína se utiliza básicamente para el tratamiento de las arritmias ventriculares (de hecho es de elección en aquellos casos que tales arritmias complican al paciente con episodios isquémicos).

La lidocaína, naturalmente, se puede usar como un anestésico local (todavía es el más utilizado de todos), pero también ha sido comprobado que posee cierta utilidad para el tratamiento de pacientes asmáticos.

Quinidina

La quinidina, que es el dextroisómero de la quinina, es uno de los agentes antiarrítmicos más antiguos y de hecho, se considera que muchos de las nuevas drogas son solamente “hijos de la quinidina”, más que agentes realmente novedosos.

Los agentes como la quinidina (propafenona, disopiramide, etc.) se unen preferentemente a la forma abierta (activada) de los canales de sodio, y por tanto generalmente es efectiva en generar reducción de la excitabilidad (disminuye la pendiente de la fase 0) y concomitantemente retrasa la conducción del impulso (ya que retrasa la despolarización). Dado que la quinidina es de clase IC, se trata de uno de los agentes con mayor capacidad para bloquear los canales de sodio. La quinidina afecta poco el período refractario efectivo. Los agentes de Clase I en general deprimen el automatismo.

Aparte de su capacidad de bloquear canales de sodio, se ha reportado también que la quinidina posee cierta acción anticolinérgica, aparte de ser también un bloqueante alfa adrenérgico, por lo que puede causar vasodilatación.

Farmacocinética: La quinidina tiene una disponibilidad oral rápida, pues se absorbe proporcionando picos entre 60 y 90 minutos tras la administración oral (más rápida para el gluconato que para el sulfato). Esta absorción, sin embargo, puede ser variable según el preparado utilizado. Tiene extenso metabolito hepático y solamente una quinta parte se excreta por orina. Se une altamente a proteínas plasmáticas (casi en un 90 %) y su volumen de distribución es igual a $2,7 \text{ ml Kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Aunque su biotransformación es importante ($t_{1/2} = 6 \text{ h}$), es capaz de producir un metabolito farmacológicamente activo, que es la 3 - hidroxiquinidina ($t_{1/2} = 12 \text{ h}$).

Reacciones Adversas: Los trastornos gastrointestinales son con mucho las más frecuentes manifestaciones de toxicidad de la quinidina, usualmente al inicio de la terapia. También se reportan reacciones de hipersensibilidad, que podría manifestarse como púrpura trombocitopénica alérgica.

El *cinconismo* constituye un síndrome propio de la quinidina y de otras drogas, que consiste en tinnitus, cefaleas, vértigo, problemas auditivos, visión borrosa, trastornos gastrointestinales y rubor.

Con respecto a ciertas dosis, la quinidina puede inducir enlentecimiento excesivo de la transmisión, que puede llevar a bloqueo, con la posibilidad de que ocurra taquicardia ventricular polimórfica e incluso muerte súbita; también puede causar disfunción sinusal importante. Desde el punto de vista vascular, puede producir hipotensión o favorecer la producción de embolismo arterial.

La acción anticolinérgica y antiadrenérgica de la quinidina puede aumentar la frecuencia cardíaca en algunos sujetos. En este sentido, puede haber una interacción sumativa con otros agentes dilatadores. La interacción más importante de la quinidina ocurre con los digitálicos, cuyos niveles se ven aumentados hasta dos veces (posible toxicidad digitálica).

Hasta un sexto de los pacientes tratados con amiodarona han de suspender tratamiento por la toxicidad presentada. Algunos estudios sugieren que la mortalidad podría ser mayor con el uso de la quinidina.

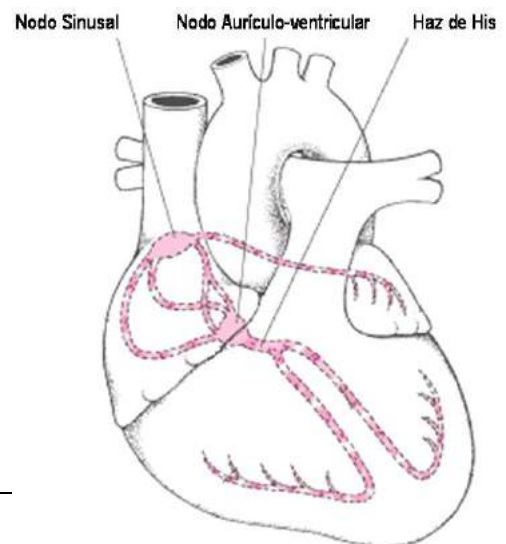
Usos: La quinidina es útil en el tratamiento de las arritmias ventriculares y supraventriculares, prefiriéndose en general su uso crónico. Aparte de sus usos como antiarrítmicos, la quinidina puede ser eficaz como antimalárico.

La farmacología de los digitálicos se estudia en el apartado de inotrópicos.

Dado que las arritmias cardíacas constituyen un desorden complejo y heterogéneo, se pone de manifiesto la necesidad urgente de nuevas medidas farmacológicas. Sin duda la siguiente década será rica en moléculas de posible utilidad o en nuevos usos de agentes ya conocidos, siendo la clase funcional III la más prometedora.

APÉNDICE 1: ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA

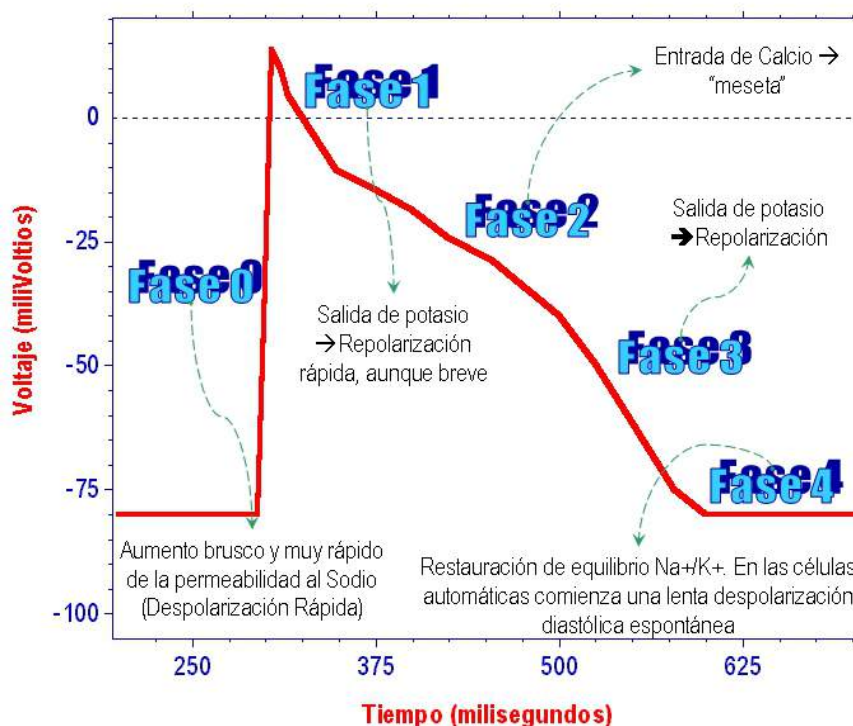
Todos los tejidos cardíacos tienen un mismo origen embrionario y por tanto puede suponerse que cualquier célula del corazón podría realizar las mismas funciones. En condiciones normales esto no ocurre, porque se da un alto grado de especialización, que implica la presencia de células destinadas básicamente a generar impulsos eléctricos, otras a conducirlos y otras a contraerse en respuesta a tales estímulos. El miocardio es el tejido encargado de la contracción, mientras que las células que forman parte de ciertas zonas especializadas se encargan de la función



eléctrica. Estas células se encuentran localizadas en el nodo sinusal, el nodo aurículo - ventricular, el haz de His con sus divisiones y la red de Purkinje. Este sistema tiene polaridad funcional, de manera que la excitación se produce en un sentido determinado (ver figura, en la cual las flechas indican el sentido de la transmisión eléctrica); de esta manera, la contracción también ocurre de manera coordinada (“acoplamiento electro - mecánico”).

Aparte de la capacidad de conducir un impulso eléctrico (conducción) o de responder al mismo (excitabilidad), las células del sistema eléctrico del corazón presentan una característica muy particular, que es la del automatismo, que puede definirse como la capacidad que tienen tales células de generar su propio impulso; en otras palabras, las células cardíacas pueden despolarizarse sin necesidad de un estímulo externo. Esta propiedad es máxima en las células sinusales y casi inexistente en las miocárdicas (excepto en condiciones patológicas). Normalmente, las células del nodo sinusal tienden a dispararse hasta 100 - 110 veces por minuto, aunque el control autonómico puede modificar esta cifra.

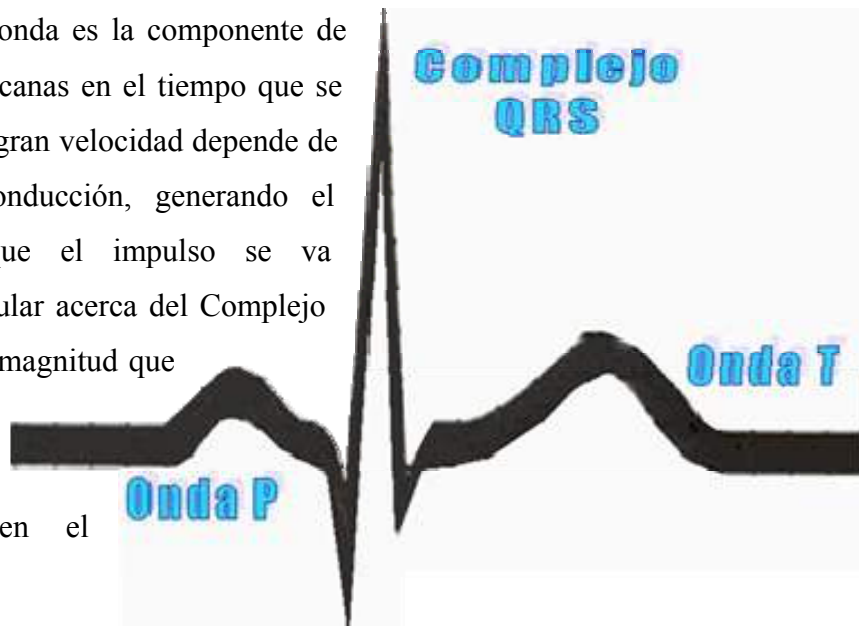
El potencial de reposo habitual de las células cardíacas oscila entre - 80 a - 90 mV, con características electronegativas intracelulares. En las células automáticas, el potencial de reposo puede ser más alto, lo que favorece su despolarización espontánea (de hecho, es discutible el afirmar que las células automáticas poseen un *verdadero* potencial de reposo). El siguiente esquema muestra de una manera muy simplificada cuáles son los cambios iónicos que llevan al ciclo despolarización - repolarización de las células cardíacas:



Solamente cuando la célula ha alcanzado el potencial de acción, es capaz de producir una descarga que pueda ser transmitida. Dada la direccionalidad establecida en el sistema eléctrico del corazón, las aurículas se estimulan en primera instancia, casi de manera simultánea; posteriormente, el sistema de conducción lleva hacia los ventrículos, de manera que los mismos se contraigan de abajo hacia arriba (hacia los grandes vasos). En el nodo aurículo - ventricular se produce un retraso de la conducción, que permite que la contracción auricular ocurra antes de que se estimulen los ventrículos. Naturalmente, es sumamente difícil la estimación de función eléctrica de las células cardíacas individuales y por ello se ha creado un método de medición paraclínico que es el electrocardiograma; sin entrar en detalles acerca de su funcionamiento, puede afirmarse que el resultado final no es más que un diagrama que registra la actividad *global* eléctrica del corazón; de esa manera, este diagrama guarda ciertas correlaciones con el procesos de despolarización - repolarización, tal y como sigue:

a) **Onda P:** Es la primera onda que aparece en el electrocardiograma y representa la estimulación eléctrica de las aurículas. La ausencia de onda P indica que el impulso no se está generando ni en el nodo sinusal, ni en su inmediata periferia.

b) **Complejo QRS:** Más que una onda es la componente de tres ondas distintas pero tan cercanas en el tiempo que se consideran siempre juntas. Esta gran velocidad depende de la rapidez del sistema de conducción, generando el complejo QRS a medida que el impulso se va transmitiendo. Un detalle particular acerca del Complejo QRS es que el mismo es de tal magnitud que se solapa sobre la repolarización auricular, que entonces no se muestra en el electrocardiograma normal.



c) **Onda T:** Es la onda que representa la repolarización ventricular.

El estudio del electrocardiograma permite conocer no solamente la frecuencia cardíaca, sino también el tiempo de conducción aurículo - ventricular (intervalo PR), el tiempo de conducción ventricular (complejo QRS) y el potencial de acción ventricular (Intervalo QT). Aparte de estas apreciaciones cuantitativas, las alteraciones cualitativas del electrocardiograma constituyen piezas muy importantes del diagnóstico paraclínico.

APÉNDICE 2: TIPOS DE ARRITMIA

Las arritmias pueden dividirse en tres categorías: Trastornos de la frecuencia, latidos ectópicos (“prematuros”) y trastornos de la conducción.

Trastornos de la Frecuencia

La frecuencia cardíaca normal se encuentra en un rango de 60 a 100 latidos por minuto considerándose respectivamente bradicardia o taquicardia si la misma se encuentra por debajo por encima de esos límites. En algunos atletas de alta competencia, pueden considerarse normales algunas frecuencias menores a 60 latidos por minuto. Tanto la taquicardia como la bradicardia pueden tener origen en el nodo sinusal, pero también pueden derivarse (sobre todo la taquicardia) de estímulos provenientes de focos anómalos. Normalmente, las taquicardias de origen supraventricular muestran mayor frecuencia. Cuando una taquicardia auricular alcanza frecuencias de 250 - 350 latidos por minuto, la misma se conoce como *flutter*; cuando se presenta fibrilación, auricular o ventricular, la frecuencia puede ser muy difícil de determinar por su magnitud e irregularidad.

Focos Ectópicos

En ciertas circunstancias, una célula ajena al nodo sinusal (“*foco ectópico*”) es capaz de dispararse espontáneamente antes de ser alcanzada por un nuevo impulso. Si el foco es de origen auricular puede producirse una conducción semejante a la habitual, aunque adelantada; sin embargo, cuando el foco es ventricular, el mismo, dependiendo de su localización, puede inducir una excitación en direcciones anómalas, que pueden conducir a contracciones ineficaces.

Trastornos de la Conducción

Los defectos de la conducción dependen del retraso en la transmisión del impulso y ocurren más frecuentemente a nivel aurículo - ventricular. Existen las siguientes posibilidades:

- a) Bloqueo de Primer Grado: La transmisión no se detiene, pero tarda más de lo normal.
- b) Bloqueo de Segundo Grado: El trastorno es suficiente como para *detener* algunos de los impulsos, impidiendo la correlación 1: 1 entre la función auricular y la ventricular.
- c) Bloqueo de Segundo Grado: Se trata de casos en los que el nodo aurículo - ventricular (y/o el haz de His) se bloquean por completo, por lo que se genera un nuevo marcapaso a nivel ventricular (aunque el auricular no se detenga). Este nuevo marcapaso generalmente es de menor frecuencia que el sinusal, a menos que coexistan fenómenos de reentrada, relacionados con vías de conducción anómalas, como ocurre en el Síndrome de Wolff - Parkinson - White.

De todos los posibles tipos de arritmia, existen algunos que aparecen en individuos relativamente sanos y que *generalmente*, pero no siempre, conllevan un buen pronóstico; estas arritmias son las siguientes:

- a) Fibrilación Auricular: Su frecuencia como patología “idiopática” varían entre 0,15 y 1 %, dependiendo del grupo poblacional y de la edad. Hay dos tipos electrocardiográficos básicos, que son la forma “establecida” y la forma paroxística, siendo esta última presentación la más común de las Fibrilaciones Auriculares Idiopáticas. En algunos pacientes, la fibrilación auricular muestra cierta relación con la enfermedad del nodo sinusal.
- b) Algunos tipos de arritmia supraventricular: Ocurren a cualquier edad, pero tienden a aparecer en la juventud. El ejemplo más claro es el del Síndrome de Wolff - Parkinson - White (frecuencia 1: 2.000), en el cual se demuestra una característica pre - excitación ventricular (intervalo PR corto); sin embargo, la mayor parte de los pacientes puede no presentar anomalías electrocardiográficas, aún a pesar de poseer posiblemente anomalías anatómicas bajo la forma de vías accesorias. Estos casos suelen responder bien a la terapia quirúrgica cuando la vía anómala es accesible. Aunque en algunos casos puede haber fibrilación auricular, la mayor parte de los sujetos asintomáticos con electrocardiograma que muestre el fenómeno de pre - excitación no requiere de medidas especiales.
- c) Latidos ventriculares prematuros: Son particularmente frecuentes, ya que se observan hasta en 1 % de los pacientes en los que se hace “toma casual” de electrocardiografía, pero de hasta 50 % cuando se trata de monitoreo de 24 horas. este tipo de arritmias aumenta con la edad, predomina en hombres y muestra una notable variación diurna. Los Latidos ventriculares prematuros (“*extrasístoles ventriculares*”) que pueden desaparecer con el ejercicio normalmente tienen buen pronóstico; de lo contrario, la evolución puede ser más grave, sobre todo si la frecuencia de extrasístoles es de más de 10 por hora. Aunque los latidos ventriculares prematuros pueden ser relativamente benignos, la taquicardia de origen ventricular casi siempre indica trastornos graves.
- d) Ciertas anormalidades de conducción aurículo - ventricular e intraventricular: El bloqueo de la rama derecha del haz de His es común entre los pacientes sin enfermedad cardíaca subyacente (0,3 %); aparentemente, su presencia tiene poco efecto en la mortalidad del individuo, aunque el mismo debe investigarse. El bloqueo de la rama izquierda del haz de His, por el contrario, se asocia más con patología cardíaca, pudiendo indicar enfermedad coronaria, miocardiopatía, u otras anomalías miocárdicas aún en ausencia de lesiones demostrables, el seguimiento debe ser frecuente).
- e) Bloqueo Aurículo - Ventricular: El bloqueo de primer grado es común en la población normal y puede reflejar un elevado tono vagal. La morbilidad y la mortalidad de las personas con este tipo de bloqueo parece no diferir de la presentada por individuos controles, siempre que no medien

complicaciones de otro origen. Cuando la severidad del bloqueo es tal que ya no se considera de primer grado, el pronóstico se complica, pues casi con certeza existe patología subyacente.

El siguiente esquema (Klabunde, 2006) muestra resume brevemente las características de las arritmias.

Tipo de Arritmia	Características
Bloqueo Aurículo - Ventricular	Bloqueo de conducción en el nodo Aurículo - Ventricular o en el haz de His (<i>ver anteriormente los grados de bloqueo</i>)
Bradicardia sinusal	Frecuencia sinusal < 60 latidos/min.
Fibrilación Auricular	Despolarizaciones auriculares no coordinadas
Fibrilación Ventricular	Despolarizaciones ventriculares no coordinadas
Flutter Auricular	Frecuencia sinusal de 250 - 350 latidos/minuto
Flutter Ventricular	Despolarizaciones ventriculares >200 latidos/min.
Latidos Ventriculares Prematuros	Generados por focos ectópicos
Nodo sinusal enfermo	Trastorno sinusal que resulta en ritmos muy variables (se alternan la bradicardia y la taquicardia).
Ritmo de escape	Supresión sinusal que puede inducir un ritmo aurículo - ventricular (40 - 60 latidos/min)
Taquicardia Auricular	≥ 3 latidos auriculares prematuros con una frecuencia >100/min; se incluye la taquicardia auricular paroxística
Taquicardia sinusal	Frecuencia sinusal de 100 - 180 latidos/min.
Taquicardia Supraventricular	Usualmente causada por corrientes de reentrada (Frecuencias de 140 - 250 latidos/min.)
Taquicardia Ventricular	Frecuencia ventricular causada por automatismo aberrante o reentrada intraventricular; es potencialmente letal y usualmente la frecuencia es de 100 - 200 latidos/min

BIBLIOGRAFÍA

- Finnis M. 1999. **Cardiovascular Pharmacology.** CVS Pharmacology [<http://www.health.adelaide.edu.au/icu/qeh/files/primary/pharmacology>]
- Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. 2001. **International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and Classification of Adenosine Receptors.** Pharmacol Rev; 53(4): 527 - 52.
- Gupta AK, Maheshwari A, Thakur RK, Lokhandwala YY. 2004. **Newer Antiarrhythmic Drugs.** Ann Pharmacother; 32: 5 - 59.
- Hancox JC, Patel KCR, Jones JV. 2000. **Antiarrhythmics from cell to clinic: past, present, and future.** Heart; 84: 14 - 24

-
- Klabunde RE. 2006. **The Pharmacologic Treatment of Cardiac Arrhythmias**. En: Cardiovascular Pharmacology Concepts; Klabunde RE (ed). [http://cvpharmacology.com/clinical_topics/arrhythmias.htm]
- Kodama I, Ogawa S, Inoue H, Kasanuki H, Kato T, Mitamura H, Hiraoka M, Sugimoto T. 1999. **Profiles of Aprindine, Cibenzoline, Pilsicainide and Pirmenol in the Framework of the Sicilian Gambit**. Jpn Circ; 63: 1 - 12.
- Members of the Sicilian Gambit. 1998. **The Search for Novel Antiarrhythmic Strategies**. Jpn Circ J; 62: 633 - 48.
- Members of the Sicilian Gambit. 2001. **New approaches to antiarrhythmic therapy: Emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias**. European Heart Journal; 22, 2148 - 63.
- Mori K, Hara Y, Saito T, Masuda Y, Nakaya H. 1995. Anticholinergic Effects of Class III Antiarrhythmic Drugs in Guinea Pig Atrial Cells. Different Molecular Mechanisms. Circulation; 91: 2834 - 43.
- Mori K, Hara Y, Saito T, Masuda Y, Nakaya H. 1995. **Anticholinergic Effects of Class III Antiarrhythmic Drugs in Guinea Pig Atrial Cells. Different Molecular Mechanisms**. Circulation; 91: 2834 - 43.
- Priori SG, Barhanin J, Hauer RNW, Haverkamp W, Jongsma HJ, Kleber AG, McKenna WJ, Roden DM, Rudy Y, Schwartz K, Schwartz PJ, Towbin JA, Wilde A. 1999. **Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias Impact on clinical management**. European Heart Journal (1999) 20, 174 - 95
- Roden DM. 1999. **An Overview of Contemporary Approaches to Antiarrhythmic Therapy**. Jpn Circ J; 63: 655 - 8
- Roden DM. 2000. **Antiarrhythmic drugs: from mechanisms to clinical practice**. Heart; 84: 339 - 46.
- Rowland E. 1994. **Arrhythmias**. J Roy Soc Med; 87 - 90
- Sanguinetti MC, Bennett PC. 2003. **Antiarrhythmic Drug Target Choices and Screening**. Circulation Research; 93: 491
- Torales PR. 1999. **Farmacología de las Arritmias Cardíacas - Agentes Antiarrítmicos**. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 27 - 32. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Zaugg M, Schaub MC, Pasch T, Spahn DR. 2002. **Modulation of β - adrenergic receptor subtype activities in perioperative medicine: mechanisms and sites of action**. British Journal of Anaesthesia; 9(1): 101 - 3.
- Zipes DP, Wellens HJJ. 2000. **What Have We Learned About Cardiac Arrhythmias?** Circulation; 102: IV - 52.

Y sin embargo, se mueve

Galileo Galilei

Bueno; yo no juego al ajedrez, pero según he oído decir, hay varias maneras de empezar una partida... el gambito, ¿no lo llaman así?

Agatha Christie (Los Cuatro Grandes)

Inotrópicos

Carmine Pascuzzo - Lima

Nicola Virgilio Segnini

Se define como Insuficiencia Cardíaca a aquel estado fisiopatológico en el que el corazón, por diferentes motivos, no es capaz de suministrar al resto del organismo la cantidad de sangre necesaria para su correcto funcionamiento local. Aunque la patología cardiovascular es la más común en la mayor parte del mundo, la insuficiencia cardíaca es la única enfermedad de este tipo cuya incidencia y prevalencia siguen *aumentando* en la actualidad.

Esta insuficiencia es *relativa*, pues puede darse tanto por déficit real de la función cardíaca del trabajo cardíaco y/o por aumento de las necesidades sistémicas (ambas posibilidades no son mutuamente excluyentes). Esta patología no solo afecta al corazón como tal, sino que también afecta a los órganos periféricos, pues se manifiesta una serie de mecanismos compensadores con la redistribución de la perfusión hacia los órganos más importantes, constricción vascular, disminución de la diuresis (retención de agua y sodio), aumento del líquido extracelular, y aumento del volumen plasmático. Este tipo de manifestaciones mantiene el Gasto Cardíaco al inicio de la insuficiencia, pero a expensas de cambios ventriculares que inducirán remodelación miocárdica, generalmente con la hipertrofia (aumento de la masa muscular) precediendo a la dilatación (pérdida de la masa muscular); ambos tipos de cambio pueden hacer que el inotropismo se haga cada vez más insuficiente para que el corazón pueda cumplir con sus funciones, en un círculo vicioso que tal vez la medicación pueda interrumpir o al menos minimizar.

Aproximadamente, un 2 % de la población general (y 10 % de los ancianos) sufre de insuficiencia cardíaca franca y sin tratar, tiene una tasa de mortalidad en 5 años de alrededor de 05%; debe destacarse que las causas son muy diferentes en distintas regiones del mundo (por ejemplo, en Venezuela, la miocardiopatía chagásica es común, pero la misma es rara fuera de latinoamérica). Normalmente, la insuficiencia cardíaca se presenta como secundaria a una o más de las siguientes condiciones: Hipertensión Arterial, Niveles altos de colesterol (sobre todo LDL), valvulopatías, diabetes, obesidad y edad avanzada; como se indicó antes, en Venezuela debe agregarse a la Enfermedad de Chagas como un causante importante, aunque no es el primero de todos.

Normalmente, una Insuficiencia cardíaca debe sospecharse en pacientes con manifestaciones como fatiga inexplicable de otro modo, limitación de las actividades cotidianas, congestión y disnea; este cuadro corresponde a lo conocido como *Insuficiencia Cardíaca Izquierda*, mientras que la ingurgitación yugular, la hepatomegalia, la ascitis y los edemas son más propios de la *Insuficiencia Cardíaca Derecha*. Esto no quiere decir que estas patologías se presenten aisladamente, pero con frecuencia hay predominio de un tipo particular de manifestaciones, sobre todo al inicio del cuadro.

TERAPIA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La terapia básicamente está orientada a los siguientes objetivos:

- Disminuir el trabajo cardíaco, a lo que va dirigido el reposo físico y psíquico, el control del peso corporal y la utilización de fármacos vasodilatadores. En este sentido, cabe destacar que muchos reportes indican que el uso precoz de IECAs puede ser beneficioso, mientras que los otros agentes vasodilatadores han mostrado efectos neutrales o incluso negativos.
- Mejorar la función del corazón como bomba, lo que se consigue con los glucósidos digitálicos y otros fármacos inotrópicos positivos.
- Reducir la retención de Na^+ y H_2O , gracias a una dieta hiposódica y al uso de diuréticos (en verdad, esto indirectamente reduce el Gasto Cardíaco y de hecho algunos autores inician que el comienzo con diuréticos es lo ideal).

Este tipo de metas logra reducir el estrés en la pared ventricular y naturalmente, lo ideal para lograr estos objetivos es la utilización de terapia no - farmacológica, como la rehabilitación por ejercicio, la dieta y la educación del paciente (incluyendo, si es necesario, la intervención psicológica); también pueden lograrse estos objetivos con el uso de diuréticos, inotrópicos, vasodiladores diversos, antagonistas neurohormonales y otros fármacos. Las medidas básicas pueden aprenderse de forma acrónima, que constituye el **A - B - C - D - E - F** de la terapia de la Insuficiencia Cardíaca:

- Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, Anticoagulantes, Amiodarona
- **B**eta - Bloqueantes
- Calciantagonistas, Revascularización Coronaria, Transplante Cardíaco, Cardiomioplastia, Cirugía de reducción Cardíaca
- **D**ieta, **D**iuréticos, **D**igitalicos, **D**obutamina
- **E**jercicio

-
- Inhibidores de la Fosfodiesterasa III, que impiden la degradación de AMPc a AMP (amrinona, enoximona, milrinona, vesnarinona), aumentan la contractilidad y el gasto cardíaco; disminuyen la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y las resistencias vasculares periféricas, bajando además los signos de hipoperfusión tisular (cambia la tolerancia al ejercicio).

Como puede verse, dada la inclusión de la dieta y el ejercicio entre estos factores, se hace obvio que las medidas no farmacológicas (“cambios de estilo de vida”) pueden ser muy importantes.

Los diuréticos, son los agentes más efectivos para remover la retención líquida y usualmente permiten un alivio de las manifestaciones bastante precoz, Este tipo de tratamiento reduciría la precarga cardíaca. Los vasodilatadores, especialmente los Inhibidores de la Enzima Concertadora de Angiotensina son capaces de dilatar el lecho vascular, favoreciendo el flujo sanguíneo y reduciendo la **post - carga** (algo parecido, pero no igual ocurriría con otros vasodilatadores, siempre que no sean casos de cardiopatías isquémica); el uso crónico de beta - bloqueantes mejora la estructura y función ventricular izquierda, con reducción del tamaño ventricular y aumento de la fracción de eyección, pero es contraproducente en el pacientes con insuficiencia cardíaca *aguda*; aunque cualquier agonista beta - adrenérgico podría utilizarse, en general se prefiere la dobutamina, gracias a su parcial selectividad como agonista β_1 (sobre todo si hay hipotensión concomitante). En general, las otras medidas posibles tienden a ser coadyuvantes (uso de anticoagulantes en pacientes con fibrilación auricular) y o a requerir instrumentaciones diversas (incluso hasta cirugía).

En los últimos años, se ha demostrado el efecto perjudicial de diversos fármacos, que antes se consideraban como coadyuvantes de la terapia. Aunque los tratamientos adecuados de enfermedades como hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y otras, contribuyen a prevenir la Insuficiencia Cardíaca, una vez instalada, el daño progresivo producido no se detiene, aunque puede retrasarse.

En este material se hará referencia principalmente a los digitálicos, pues los demás agentes se detallan en otros temas. Específicamente, se hará énfasis en aquellos agentes que se consideran como “verdaderos inotrópicos”, como los son los digitálicos.

FÁRMACOS INOTRÓPICOS

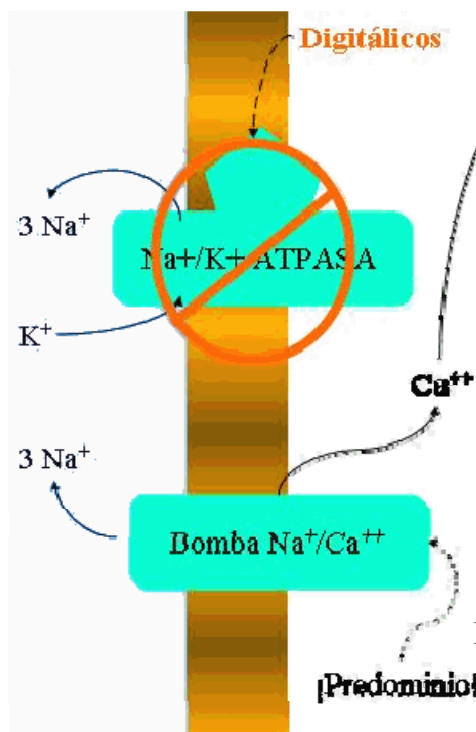
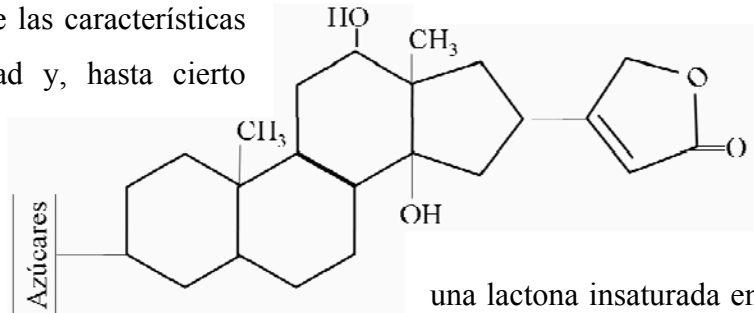
En general, hay pocos grupos de fármacos que pueden considerarse como inotrópicos propiamente dichos (esto es, que aumenten la contractilidad cardíaca de manera no - indirecta):

- Glucósidos Cardíacos (Digitálicos)
- Inhibidores de la Fosfodiesterasa (Amrinona)

- Simpaticomiméticos (no se usan para la terapia de la Insuficiencia Cardíaca, excepto en su forma más grave que es el *paro cardíaco*)
 - o Simpaticomiméticos (Catecolaminas)
 - o Agonistas Beta

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS

Los glucósidos son la combinación de una aglicona, o genina (fuente de la acción farmacológica), con 1 - 4 moléculas de carbohidratos (fuente de las características farmacocinéticas, incluyendo la solubilidad y, hasta cierto punto, de la potencia). Estas sustancias se relacionan con las hormonas esteroideas al contar también con el núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno, unido a el carbono 17. la potencia es mayor en los agentes con un grupo hidroxilo en C3, como ocurre en la digoxina y la digitoxina, que son de los más usados (en la figura se muestra la estructura de la digoxina).



Son agentes inotrópicos de moderada actividad, lo que compensan con una algo mayor selectividad cardiaca; estos agentes son derivados básicos de la planta o digital (*Digitalis purpurea*, *Digitalis lanata* y otras plantas del mismo género o géneros semejantes). Su estructura, como ya se indicó, incluye un núcleo esteroide con una lactona insaturada y uno o más residuos glicosídicos. Los digitálicos más usados son la digoxina y la digitoxina, que tienen propiedades farmacocinéticas diferentes.

Los compuestos de digital actúan por medio de la inhibición de la bomba sodio - potasio (para reponer el sodio perdido durante la despolarización), aunque el puede ser obtenido de una fuente que usualmente

es solo secundaria, que es la intercambiadora de Sodio por Calcio (usualmente es un intercambiador que solamente regula el intercambio de Calcio).

De esta manera, en la célula no hay otra alternativa que la de obtener sodio de esta manera, lo que hace que se vaya acumulando Calcio en el interior celular; este incremento intracelular de Calcio causa un círculo vicioso favorable al inducir más liberación desde el retículo sarcoplásmico, lo que lleva a mayores cantidades de Calcio disponibles para unirse a la troponina - C y finalmente, a un aumento de la contractilidad. Dado que la bomba sodio - potasio no es exclusiva del corazón, la misma puede inhibirse en otros sistemas y de allí las reacciones adversas adjudicables a estos agentes.

Es de tomar en cuenta que estos cambios iónicos no se dan de una manera uniforme ya que la célula no intercambia un número equivalentes de cargas eléctricas, se puede alterarse el potencial de membrana (“potencial electrogénico”).

En general, de manera directa o indirecta, el efecto inotrópico de los digitálicos causa aumento del gasto cardíaco, disminución del tamaño cardíaco, disminución de la presión venosa, disminución del volumen circulante y alguna diuresis (alivio de los edemas).

Según algunos autores, el efecto de los digitálicos es dosis - dependiente en el sentido de que es básicamente inotrópico a dosis altas y corrector de defectos neuro - hormonales a dosis más bajas. Adicionalmente y aunque el mecanismo es objeto aún de controversia, a los digitálicos se les ha adjudicado cierta acción, directa o no, sobre la actividad aferente parasimpática y de allí que pueda haber una reducción concomitante del cronotropismo, el automatismo sinusal y a conducción (por eso estos agentes pueden usarse en ciertos tipos de arritmias particulares).

Aunque hay ciertos estudios en los cuales el papel terapéutico de los digitálicos se ponen en duda, pero aún no son suficientemente fuertes como para que seas aceptados como referencia universal.

Hay diversos prototipos de glucósidos cardíacos, como la digoxina, la digitoxina y el cedilanid, pero el primero de estos se considera el representante prototipo.

Dado el mecanismo de acción de los digitálicos, también aumenta el aporte de sodio al túbulo distal renal, lo que causa cierta supresión de la secreción renal de renina.

Tomando en consideración todo lo anterior, los efectos electrocardiográficos del uso de los digitálicos son básicamente los siguientes:

- a. Onda T disminuida, isoelectrica o invertida en varias derivaciones
- b. Segmento S - T deprimido es ya manifestación de toxicidad importante
- c. Acortamiento del intervalo Q - T
- d. Aumento del intervalo P - R

La exageración de estas manifestaciones (especialmente la aparición de la “cubeta digitalica”) es una manifestación de *toxicidad importante*.

Farmacología general de la Digoxina

Farmacocinética

Tanto la digoxina como la digitoxina muestran una vida media muy larga (ver luego), que impide observar efectos terapéuticos rápidamente. Por ejemplo, la vida media de la digoxina es de hasta 40 horas, lo que indica que debe esperarse no menos de una semana antes de suponer que el paciente haya alcanzado el estado de equilibrio luego de comenzar a usarla o que pueda haber eliminado la mayor cantidad de la misma después de dejar de usarla. Por esa razón, no es nada infrecuente comenzar estos tratamientos con dosis “de carga”, es decir dosis que permitan lograr el equilibrio de concentración mucho más rápidamente; este proceso usualmente se conoce con el nombre de “digitalización”. El rango terapéutico alcanzado con digoxina alcanza usualmente entre 0,5 - 1,5 ng/ml.

El siguiente cuadro compara los aspectos farmacocinéticos de los tres fármacos mencionados:

Fármaco	Biodisponibilidad Oral	Vida media (horas)	UPP (%)	Eliminación
Digoxina	40 - 90 % (Variable)	40	25	Renal
Digitoxina	>90% (Variable)	160	95	Hepática *
Ouabaína	0%	20		Renal

**Uno de los subproductos es de hecho digoxina*

Los rangos de concentración de cada agente no deben ser excedidos, pues la relación riesgo - beneficios de los digitalicos es sumamente estrecha y es fácil caer en toxicidad que inclusive amenace la vida.

Para la digoxina, la absorción se retrasa en presencia de alimentos, algunos fármacos y si hay mala absorción. El pico de la concentración plasmática aparece en 2 - 3 h y el efecto máximo se logra en 4 - 6 h. La digitoxina tiene una biodisponibilidad mucho mayor, pero requiere demasiado tiempo para llegar al equilibrio. En el corazón se alcanzan hasta 15 - 30 veces las concentraciones que se miden en plasma.

La distribución tisular es amplia, pero muy lenta y los glucósidos tienen a fijarse en ciertos tejidos, especialmente el adiposo (alto volumen de distribución). Como ya se observó en el cuadro, la digoxina se elimina por riñón, mientras que la digitoxina presenta metabolismo hepático importante.

Dada la prolongada vida media de la digoxina, aún si se pretende su uso crónico, puede ser necesario comenzar con una dosis de carga, para lograr rápidamente el equilibrio, sin esperar una semana.

Usos terapéuticos

El uso terapéutico más evidente es en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, tanto crónica como descompensada o aguda. Especialmente en asociación con diuréticos y vasodilatadores, la digoxina mejora el gasto cardíaco y reduce la congestión pulmonar (“edema pulmonar”), todo esto con cambios mínimos o nulos en la tasa cardíaca, con cambios nulos o mínimos en la frecuencia cardíaca.

Aunque de manera directa, la digoxina tendería a aumentar la vasoconstricción, se ha observado, sin lugar a dudas, que en pacientes con Insuficiencia Cardíaca, los digitálicos también muestran un pequeño efecto directo. Si bien los digitálicos pueden afectar la función eléctrica cardíaca en dosis normales, usualmente las manifestaciones son menores o inexistentes.

La digoxina también puede usarse en el tratamiento paliativo de ciertas arritmias, como por ejemplo la fibrilación y el *flutter* auricular (disminuyen la tasa de respuesta ventricular).

Entre otros posibles usos, se encuentra la supresión neuroendocrina, sobre todo simpática, así como vasodilatación arterial, quizás de manera indirecta.

Reacciones Adversas

El efecto adverso más importante de los digitálicos es la arritmia, pues pueden aumentar el automatismo atrial, pudiendo generarse taquicardias supraventriculares; paradójicamente, por su efecto directo en el nodo sinusal, también podría haber bradicardia sinusal; además, los digitálicos pueden inducir retraso de la conducción aurículo - ventricular y hasta bloqueo (este bloqueo puede o no asociarse con tipos diversos de arritmias ventriculares); por las razones indicadas, los digitálicos se contraindican en caso de pacientes con hipocalcemia, bloqueo A - V o síndrome de Wolff - Parkinson - White. Naturalmente, debe ajustarse la dosis de estos agentes a la edad y a su función renal. Aparte de las cardiovasculares, la digoxina puede asociarse a las siguientes RAM:

- Gastrointestinal: Malestar, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea (más rara), etc.
- Neurológico: Cefaleas, mareos, dolor neurálgico, debilidad muscular y fatiga.

-
- Visual: Halos blancos, trastornos generales de la visión de colores, cromatopsia (visión como a través de un filtro amarillo), etc.
 - Endocrino: Se han reportado casos de ginecomastia (acción estrogénica).

Estas Reacciones adversas son más probables cuando las concentraciones plasmáticas de digoxina son mayores 2 ng/ml, cuando hay anomalías electrolíticas, hipotiroidismo, o uso concomitante de otras drogas como amiodarona, verapamil, espironolactona y quinidina (ver interacciones).

La acción de los digitálicos sobre células diferentes de las miocárdicas depende de la cantidad de bomba de Na^+ , la presencia o ausencia de intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, y el rol que cumplen los iones intracelulares.

En casos extraordinarios se ha reportado el “*delirio digitálico*” que incluye confusión, desorientación, afasia y, muy raramente, convulsiones.

Interacciones

Existen múltiples interacciones que pueden ocurrir en un paciente que está recibiendo digitálicos. Por ejemplo, los antiarrítmicos del grupo I, los Calcioantagonistas y los AINEs pueden desplazar a los digitálicos de su unión a proteínas plasmáticas, con el consiguiente riesgo de toxicidad (mayores concentraciones plasmáticas) y/o de fracaso terapéutico (eliminación más rápida de los digitálicos). También la amiodarona y los beta - bloqueantes tienen la capacidad de interactuar directamente con los digitálicos.

El efecto de los diuréticos es más complicado pues implica que la disminución de potasio por uso de diuréticos, podría eliminar la inhibición parcial que este ión produce sobre los efectos de los digitálicos (→ Aumento de los efectos terapéuticos y tóxicos). La hipercalcemia (y hasta cierto punto, la Hipomagnesemia) favorece los efectos de los digitálicos, incluyendo los negativos como las arritmias.

Intoxicación Digitálica

Los glucósidos digitálicos presentan un margen terapéutico muy estrecho, por lo que la intoxicación digitálica continua siendo relativamente frecuente. Los mismos factores mostrados en el apartado de la toxicidad aparecen aquí, con la diferencia de que son mucho más graves.

Puesto que lo más frecuente es que las manifestaciones sean relativamente modestas y/o inespecíficas, la exageración de las mismas conduce a la sospecha de una Intoxicación Digitálica, que generalmente puede ser comprobada electrocardiográficamente, como ya se indicó antes

OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Para terapia definitiva o coadyuvante, se utilizan muchos fármacos adicionales enfocadas a mejorar la función cardíaca, sobre todo tratando de reducir el trabajo cardíaco (vasodilatadores) y la retención de H₂O y Na⁺, como los diuréticos; lamentablemente, aún los estudios disponibles acerca del beneficio asociable a su uso son de relativamente corta duración. Los más usados son los de asa (sobre todo en emergencias), las tiazidas y los agentes ahorradores de potasio.

Los IECAs disminuyen las angiotensina II y aumentan las cininas, un mecanismo no muy fácil de relacionar de manera directa con beneficios en la insuficiencia cardíaca aparte del efecto vasodilatador (de hecho, se ha comprobado el aumento de la sobrevida). Otros posibles beneficios del uso de IECs provienen de la mejoría del balance salino, y de sus efectos beneficiosos sobre el remodelaje cardíaco. En los pacientes intolerantes a los IECAs se ha sugerido el uso de hidralazina. Dado el papel del Sistema renin Angiotensina, se considera que los antagonistas de los mineralocorticoides pueden tener efectos beneficiosos en pacientes con Insuficiencia Cardíaca.

Los fármacos de la enzima fosfodiesterasa III son capaces de evitar la degradación de AMPc a AMP, por lo que son capaces de aumentar la contractilidad y por consiguiente el gasto cardíaco; además, disminuyen la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y las resistencias vasculares periféricas, lo que disminuye los signos de hipoperfusión tisular, alterando mínimamente la presión arterial, la frecuencia cardíaca o las demandas miocárdicas de oxígeno. Como no se ha comprobado que estos agentes favorezcan la sobrevida (y de hecho hay algunas evidencias en contra), los mismos no son de primera elección frente a los digitálicos, combinados o no con diuréticos. La amrinona y la milrinona son fuertes inhibidores, mientras que la capacidad de inhibición de la fosfodiesterasa III de la enoximona y la vesnarinona es leve - moderada). La vesnarinona también podría actuar en canales de Na⁺ y K⁺ de la membrana sarcolémica activados por voltaje.

Los betabloqueantes habían sido clásicamente *contraindicados* en la Insuficiencia Cardíaca, ya que después de todo son Inotrópicos *negativos*. En la actualidad, sin embargo, se ha observado beneficio con el uso de los mismos probablemente al prevenir las acciones negativas que se derivarían de una actividad adrenérgica aumentada crónicamente. Adicionalmente, los betabloqueantes podrían disminuir el efecto proarrítmico de otros agentes como los inhibidores de la fosfodiesterasa III, que se atribuyen a elevados niveles de AMPc. En estos casos, aparentemente parecen ser de elección los agentes cardioselectivos, como el metoprolol y, sobre todo, el bisoprolol; también el carvedilol ha mostrado resultados promisorios. La mejoría en los síntomas y en la sobrevida se han apreciado mejor e pacientes que ya reciben IECAs.

Asimismo, se han estado probando alternativas radicalmente novedosas, como el uso de agentes teóricamente sensibilizadores al Calcio, el tratamiento inmunomodulador y la terapia de células madre.

Dado que las arritmias ventriculares son causa frecuente de muerte en pacientes con Insuficiencia cardíaca, se ha probado el uso crónico de agentes como la amiodarona, pero a pesar de que el control sintomático es adecuado, no parece haber un efecto importante en la sobrevida.

El Flosequinan (atenuación del inositol trifosfato) es un agente bastante nuevo que es capaz de causar dilatación arterial y venosa, por lo visto a través de la inhibición de la constricción al bloquear las vías de los segundos mensajeros en el músculo liso. Otros agentes que son sensibilizadores al calcio, como el levosimendan, podría ser también de utilidad.

TRATAMIENTO DE EMERGENCIA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Algunos casos agudos (“crisis”) de Insuficiencia Cardíaca llegan a ser tan graves que requieren de hospitalización (algunos lo consideran la clase IV, en una escala de I a IV; o estadio D, en una escala de A hasta D). Puesto que es relativamente raro que una Insuficiencia Cardíaca Aguda aparezca en un paciente aparentemente sano, a veces se le llama también Insuficiencia Cardíaca *descompensada*.

Estos pacientes requieren del más absoluto reposo, además de una importante restricción de sodio en la dieta. El tratamiento farmacológico obvio es con inotrópicos como la digoxina, pero como la misma tarda mucho en llegar al nivel equilibrio, usualmente se utilizan bolus para alcanzar más rápidamente dicho nivel.

Como hay retención hídrica importante, sobre todo a nivel pulmonar, es importante el uso de diuréticos, en este caso de los de asa, como la furosemida, que pueden o no asociarse a ahorradores de potasio como la espironolactona (aún si el paciente consume o había consumido crónicamente tiazidas). Otra medida que puede ser relevante es el uso de vasodilatadores, como los IECAs o los nitratos. En el caso de los nitromiméticos, la mejoría de la función endotelial podría contribuir a la mejoría del paciente, pues se ha comprobado que la misma está alterada.

En estos pacientes también pueden usarse opioides, no solo porque calman la ansiedad del paciente (y el trabajo cardíaco), sino porque los mismos disminuyen la sensación desagradable de la disnea.

APÉNDICE: CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DEL MÚSCULO CARDÍACO

Característica	Descripción
Apariencia	Bandas regulares por la presencia de miofibrillas (estructura sarcomérica).
Tamaño	Diámetro de 15 μm , longitud de 85 - 100 μm ; 1 - 2 núcleos centrales

COMPONENTES	
- Actina	Presente
- Miosina	Presente
- Actina: Miosina	2 - 3: 1
- Troponina	Presente
- Otros	Desmina, titina, miomesina, nebulina. Estructura sarcomérica menos marcada que en músculo esquelético
CONTRACCIÓN	
- Características	“Lineal”. Rápida y de fuerza variable, usualmente de menos de 1 s. De tipo todo - o - nada. La contracción generalmente es autoiniciada. Requerimiento de un potencial de acción.
- Incremento	Aumento de respuesta individual
- Control	Hay contracción espontánea, pero con regulación autonómica y endocrina
Relajación	Remoción activa de Ca ⁺⁺ por el RS (Calcio - ATPasa, regulada por su unión a fosfolamban)
Relación celular	Uniones estrechas
Retículo Sarcoplásmico	Muy desarrollado, con sistemas de túbulos T (transmisión del potencial de acción) y cisternas terminales (almacenamiento de Ca ⁺⁺)
Calcio	
- Origen	Endógeno (liberado del RS gracias a la acción de los receptores de rianodina) y exógeno (→ CICR).
- Papel	Favorece la contracción primariamente por unión a la troponina

BIBLIOGRAFÍA

- Ballesta JJ. 1997. **Fármacos Cardiotónicos**. UMH
- Blumenfeld JD, Laragh JH. 1994. **Congestive Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment**. Professional Communications, Inc.
- Cowie MR, Zaphiriou A. 2002. **Management of chronic heart failure**. BMJ; 325: 422 - 25
- Delgado Navas MG, Essenfeld de Sekler E. 2003. **Tratamiento inmunomodulador en pacientes con insuficiencia cardíaca**. Med Interna (Caracas): 19(1): 30 - 40.
- Duncker DJ, Verdouw PD: 2002. **Inotropic Therapy of Heart Failure**. Scand Cardiovasc J (36): 31 - 35.
- Finnis M. 1999. **Cardiovascular Pharmacology**. Ami Pro - PHAR_CVS.PDF
- Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. 2000. **ABC of heart failure: Management: Digoxin and other inotropes, β blockers, and antiarrhythmic and antithrombotic treatment**. BMJ; 320(19): 495 - 8.
- Klabunde RE. 2006. **The Pharmacologic Treatment of Cardiac Arrhythmias**. En: Cardiovascular Pharmacology Concepts; Klabunde RE (ed). [[http://cvpharmacology.com/clinical topics/arrhythmias.htm](http://cvpharmacology.com/clinical_topics/arrhythmias.htm)]
- Lonn E, McKelvie R. 2000. **Drug treatment in heart failure**. BMJ 2000; 320: 1188 - 1192 (29 April)
- López - Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp - Pedersen C. **Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β - adrenérgicos**. Rev Esp Cardiol 2005; 58: 65 - 90.

-
- Méndez Zambrano ME, García León RN, Alfonso Pérez C. 2005. **Insuficiencia cardíaca, manejo del calcio y estrategias farmacológicas.** Gac Méd Caracas; 113(2): 181 - 92.
- Moser M. 2000. **Beta - Blockers in the Management of Cardiovascular Disease.** CME. Clinical Update [<http://www.medscape.com/viewarticle/420880>]
- Packer M. 1992. **Treatment of chronic heart failure.** Lancet; 340 (8811): 92 - 6.
- Sánchez MA, Vallés Belsué F. 2001. **¿Quién debe tratar la insuficiencia cardíaca?** Rev Esp Cardiol; 54: 815 - 8.
- Sánchez - David C. 1999. **Insuficiencia Cardíaca.** Oficina de Recursos Educativos - FEPAFEM.
- Segovia J, Rivera LAP, Peraira R, Silva M. 2004. **Etiología y evaluación diagnóstica de la insuficiencia cardíaca.** Rev Esp Cardiol; 57(3): 250 - 7.
- Stevenson LW. 2003. **Clinical Use of Inotropic Therapy for Heart Failure: Looking Backward or Forward?** Part II: Chronic Inotropic Therapy. Circulation; 108: 492 - 9.
- Taylor AL: 2004. **Endothelial Dysfunction and Nitric Oxide Enhancing Therapy: A New Approach to the Treatment of Heart Failure.** CHF; 10(5): 237 - 42.

...la mayor parte de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca en clase funcional IV aceptarían un riesgo de muerte de hasta 50% con tal de mejorar su calidad de vida

Lynne Warner Stevenson

Jamás la violencia será una estrategia ni la mentira una táctica

Abdelsalam Yasin

Hablar contigo es el tipo de conversación equivalente a una experiencia extracorpórea

Calvin & Hobbes

Antianginosos: Nitratos y Nitritos

Carmine Pascuzzo - Lima

Nicola Virgilio Segnini

El dolor torácico es uno de los motivos más frecuentes de consulta (hasta un quinto de los pacientes que acuden a un servicio de emergencia), aunque en menos de la mitad de los pacientes con esa afección se comprobará un diagnóstico de *síndrome coronario agudo*; por otra parte, y lamentablemente, hasta una décima parte de los pacientes dados de alta luego de un episodio como el citado habrían presentado realmente un trastorno isquémico, por lo que el criterio clínico debe aguzarse particularmente en estos casos.

Son pues, estos casos “dudosos”, los que pueden ser más comprometedores, pues el éxito del tratamiento depende básicamente de la institución precoz del mismo; igualmente, la sobrevivencia del paciente está en juego cuando el diagnóstico preciso no llega a hacerse. Usualmente en estos casos, sobre todo si el electrocardiograma es normal o si no hay un diagnóstico claro de isquemia, puede haber un beneficio en el diagnóstico con pruebas complementarias. En el resto de los pacientes generalmente la patología es más clara.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD ISQUÉMICA

La isquemia en el músculo cardíaco es generada por un desequilibrio entre la demanda miocárdica de oxígeno y el suministro del mismo a través de las coronarias, con aumento de la primera y/o una disminución del segundo. Con mucho, la causa más importante de isquemia miocárdica es la obstrucción aterosclerótica de las arterias coronarias lo cual, aparte de reducir la luz vascular, puede inducir la formación de un trombo o generar vasospasmo.

En este caso, puede hablarse de “simple” angina, cuando el dolor proviene de la superación de la demanda de oxígeno por la oferta, sin que haya muerte aún de los tejidos implicados (puede ser clínicamente silente en algunos casos, sobre todo en los pacientes que son diabéticos); el infarto propiamente dicho implica que ya ha ocurrido la necrosis a nivel de al menos una zona del corazón debido al insuficiente riego y en esta zona terminará desarrollándose finalmente una cicatriz que será fibrosa, no funcional. La isquemia por aumento del trabajo cardíaco *per se* es muy rara, apareciendo en

casos específicos como por ejemplo enfermedades endocrinas (hipertiroidismo, feocromocitoma) o abuso de drogas (uso de cocaína, anfetaminas, etc.)

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ISQUÉMICA

Puesto que la enfermedad isquémica resulta de la pérdida del balance entre el aporte y la demanda de oxígeno por parte del músculo cardíaco, el tratamiento debe ir dirigido a restaurar tal balance, por reducción del consumo de oxígeno necesario y/o o por la generación de un mayor aporte (medidas que no son excluyentes).

En algunos casos el intento de generar vasodilatación directa de las arterias coronarias es ‘puede resultar ineficaz e incluso empeorar la situación al producir un fenómeno conocido como “robo coronario”, en el cual hay efectivamente dilatación coronaria, pero a expensas de las zonas no isquémicas. Aparte de las medidas no farmacológicas que deberían tomarse, se cuenta con al menos seis grupos diferentes de fármacos que pueden ser de utilidad directa, aunque el uso de los mismos depende de las condiciones del paciente y de la causa original de la isquemia:

Beta - Bloqueantes: Estos fármacos son capaces de disminuir tanto la función eléctrica como la función contráctil del corazón, por lo que el requerimiento de oxígeno de este órgano será menor. Aunque pueden usarse aguda o crónicamente, los agentes de elección y las vías de administración en cada caso no necesariamente serían los mismos.

Calcioantagonistas: Se podrían utilizar estos agentes gracias a la reducción del consumo miocárdico de oxígeno por reducción de la post - carga y disminución de la contractilidad y frecuencia cardíacas, lo cual se evidenciaría con los agentes no dihidropiridínicos (verapamil, diltiazem). Este tipo de fármacos podría ser particularmente útil en los casos de angina cuyo origen es la disfunción vascular, como la angina de Prinzmetal. A pesar de lo dicho, los ensayos realizados con amlodipina y nicardipina son muy promisorios.

Antiagregantes Plaquetarios: Una de las razones más frecuentes de enfermedad isquémica es la oclusión vascular coronaria, que se minimizaría en caso de que hubiese menos agregación plaquetaria y, por ende, menor probabilidad de formación de trombos. El más conocido y económico es la aspirina (usualmente a dosis a dosis muy bajas), pero existen otros como el clopidrogel o la ticlopidinas.

Agentes Fibrinolíticos: Se trata de fármacos capaces de afectar el trombo ya formado (o en proceso de formación). En estos casos, se está buscando la recanalización de arterias ocluidas. Obviamente, funciona solo poco tiempo después de que la obstrucción ha ocurrido. Pueden usarse factor activador del plasminógeno, estreptocinasa o urocinasa.

Hipolipemiantes: La hiperlipidemia es más común en obesos y por tanto el tratamiento de la misma sería de por sí de gran utilidad; sin embargo, el punto clave del posible efecto terapéutico de agentes hipolipemiantes es el de proporcionar menos elementos para la formación del trombo.

Nitromiméticos: Este tipo de agentes es capaz de causar vasodilatación, en muchos casos muy rápida e intensa, que dependiendo del agente utilizado podría permitir el paso de sangre a través de las arterias coronarias aún ante una oclusión más o menos importante (naturalmente, si la causa de la angina es una disfunción vascular, serían obviamente útiles). El resto de este material hará énfasis en estos agentes de los cuales los más importantes son los nitratos y nitritos.

NITROMIMÉTICOS

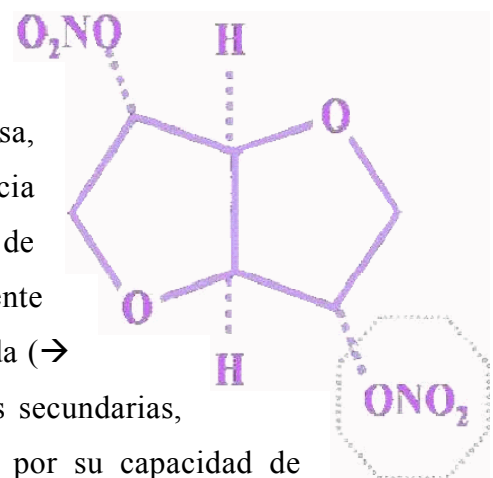
La farmacología básica para el tratamiento de la enfermedad isquémica se da por el uso de nitromiméticos, es decir de fármacos que de alguna manera puedan aumentar los niveles celulares de Óxido Nítrico, usualmente funcionando como donadores del mismo o de sus precursores. Dada la importancia que tiene el Óxido Nítrico (se presenta un breve resumen fisiológico acerca de este mediador como apéndice final).



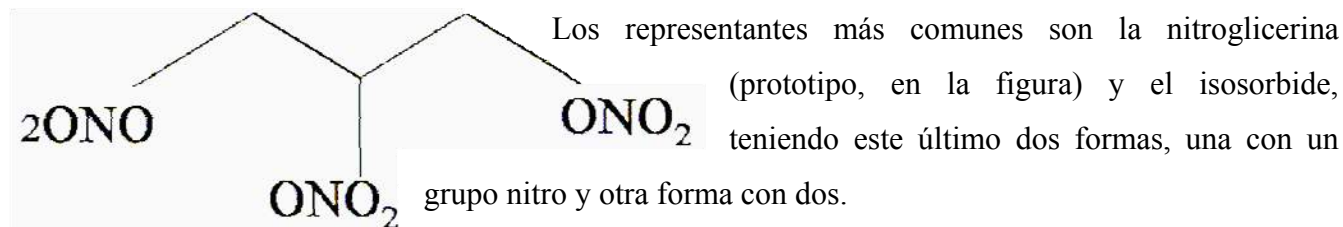
Aunque hay muchos tejidos que liberan cantidades sustanciales de Óxido Nítrico exógeno (nervios nitrérgicos perivasculares), y esta puede ser la razón (o al menos una de ellas) de que ciertos lechos vasculares específicos respondan de manera más notable.

Aunque existen otros fármacos nitromiméticos, los más conocidos son los nitratos y los nitritos, cuyo mecanismo de acción puede observarse en la figura superior y se explica a continuación.

Los nitratos y nitritos (isosorbide en la figura) son capaces de generar directamente Óxido Nítrico (generalmente en presencia de grupos tiol), el cual activa a la enzima guanilciclase, favoreciendo entonces el aumento del GMP cíclico; la presencia aumentada de este último mediador favorece la defosforilación de la cadena ligera de miosina, la cual no puede unirse eficientemente a la actina y por lo tanto la contracción vascular resulta inhibida (→ vasodilatación). Adicionalmente a esa acción, se postula otras secundarias, que estarías dadas por su interacción con la nitrocisteína y por su capacidad de reaccionar con canales de potasio (hiperpolarización → relajación).



Debe destacarse que el Óxido Nítrico puede desencadenar una respuesta de reproducción de sí mismo, así como también de de la producción de otros agentes de acción potencial como radicales libres.



Como no todos los nitromiméticos causan el mismo grado de dilatación vascular, el término de nitrodilatadores coronarios a veces se usa solamente para aquellos agentes que sí tienen dicha capacidad. Aparte de los agentes ya mencionados, existen también la nitroglicerina (ver figura) el nitrito de amilo, el nitroprusiato y el nicorandil. También se ha probado la hidralazina que aunque no pertenece a este grupo puede considerarse también como un fármaco donante de Óxido Nítrico.

El carácter autacoideo del Óxido Nítrico proviene del hecho de su brevísima vida media, que es de solamente unos 3 - 5 segundos; esto se debe a que el Óxido Nítrico es rápidamente inactivado por conversión a nitritos o nitratos. Aún en los ensayos en los que se administra este agente por vía inhalatoria, el problema descrito subsiste.

Aparte del efecto Coronario relativamente específico, los nitratos y nitritos también son capaces de causar dilatación importante en los lechos venosos. Este estasis venoso reduce la precarga y la vasodilatación arterial leve reduce la post - carga, por lo que estos agentes tienen un doble beneficio para el paciente con Insuficiencia Cardíaca.

Farmacocinética

AGENTE	BD (%)	T _½	Inicio de Acción	Pico de Acción	Duración
Nitroglicerina					
Intravenosa		2 - 3 min			
Sublingual	30 - 40		0,5 min	2 - 5 min	10 - 30 min
Oral	1 - 20		20 - 45 min	45 - 120 min	2 - 6 h
Transdérmica	75 - 90		15 - 60 min	60 - 180 min	→ 24 h
Dinitrato de Isosorbide					
Sublingual	30 - 60	30 - 50 min	3 - 20 min	15 - 60 min	45 - 120 min
Oral	20 - 25	→ 10 h	15 - 45 min	45 - 120 min	2 - 8 h
Mononitrato de Isosorbide					

Oral	90 - 100	4 - 5h	5 min	60 min	10 h
------	----------	--------	-------	--------	------

Como puede observarse, existen diversos agentes y preparados, cuya elección depende del estado clínico del paciente. La biodisponibilidad oral baja de algunos de los preparados listados depende de su extenso metabolismo hepático y por consiguiente estos agentes sufren el efecto de primera pasada por ese órgano; aunque también tiene metabolismo hepático, el mononitrato de isosorbide tiene una biodisponibilidad tan alta que permite su administración oral sin problemas. Ciertos metabolitos retienen algo de actividad farmacológica, pero suele ser menor que la de los compuestos originales.

Acciones Farmacológicas

Las acciones de los nitratos y nitritos son principalmente cardiovasculares. La más evidente es que causan vasodilatación, la cual es mucho más notable a nivel venoso que arterial; esto causa, claro está, un descenso notable de la presión venosa y quizás uno pequeño de la arterial. Los vasos coronarios propiamente dichos son particularmente sensibles a la acción de los nitritos y nitratos, que pueden prevenir y/o revertir el vasospasmo, además de causar dilatación propiamente dicha, sobre todo en los casos epicárdicos; naturalmente, esto aporta una mejor perfusión con mayor aporte de oxígeno al tejido cardíaco.

Desde el punto de vista cardíaco y vistas sus acciones vasculares, los nitritos y nitratos pueden ser capaces tanto de disminuir la precarga como la post - carga, llevando a una disminución neta del trabajo cardíaco.

Usos Clínicos

El único clínico básico de los nitritos y nitratos es en la Enfermedad Isquémica del Miocardio, tanto desde el punto de vista crónico como agudo. En algunos casos graves de crisis hipertensivas, agentes como la nitroglicerina pueden ser útiles, pero no son de elección.

Se han utilizado con cierto éxito en la terapia de la Insuficiencia Cardíaca, pero tal éxito depende mucho de la causa subyacente y del estado funcional. Desde el punto de vista cardíaco y vistas sus acciones vasculares, los nitritos y nitratos son capaces tanto de disminuir la precarga como la post - carga, llevando a una disminución neta del trabajo cardíaco.

Entre otros usos clínicos que se han ensayado se encuentran la hipertensión pulmonar, la hipertensión portal secundaria a la cirrosis, el espasmo esofágico y en diversos procedimientos quirúrgicos en los que se requiera de una hipotensión controlada.

Reacciones Adversas

Secundarias a la Acción Vasodilatadora

-
- Cefalea. Ya que la cefalea es de tipo vascular (“pseudomigrañosa”, pues dilata los vasos meníngeos), la misma desaparece ante el retiro del fármaco; desde el punto de vista industrial se ha observado la presencia de obreros en la industria de los explosivos que pueden presentar cefaleas que desaparecen los fines de semana. En algunos casos, obreros con angina o “dolor de pecho” llegaban a presentar alivio *durante el tiempo de trabajo*. Afortunadamente, se suele desarrollar tolerancia a este efecto.
 - Rubor, “calor facial”
 - Hipotensión. La más común es la de tipo ortostático, pero cabe destacar que aunque el efecto *arterial* (fuera de los vasos coronarios) de los nitratos y nitritos no es muy notable, puede ser fácilmente aumentado en presencia de otras sustancias. Un caso particular es el del sildenafil, agente utilizado para la impotencia masculina y por tanto de posible uso en el mismo grupo epidemiológico que podría utilizar nitratos y nitritos. El sildenafil bloquea la degradación del cGMP, llevando a que la relajación vascular inducida sea mayor y más duradera, lo que puede llevar a una caída potencialmente peligrosa del tono vascular coronario (→ posible angina/infarto).
 - Por mecanismos reflejos (a la dilatación):
 - o Taquicardia: Ocurre de manera refleja por medio de mecanismo vagales. La taquicardia podría empeorar un episodio anginoso
 - o Contractilidad Cardíaca
 - Tolerancia: cruzada, e independiente de la dosis. Generalmente ocurre a largo plazo, con prácticamente cualquier nitrato orgánico, lo que se observa es un pérdida progresiva de los efectos antiagregantes y hemodinámicos del agente en cuestión. A veces se conoce simplemente como “tolerancia a los nitratos” o “tolerancia a la nitroglicerina” (¡puede ocurrir con su administración IV!), pues fue este uno de los primeros fármacos con los que la misma se puso de manifiesto. Cuando ocurre por concurrencia de mecanismos opuestos al de los nitratos se denomina pseudotolerancia. La tolerancia verdadera puede ocurrir por problemas en la conversión de los nitratos (menor liberación de Óxido Nítrico) o por problemas en la eliminación del Óxido Nítrico por aumento de la generación del anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$). Otra hipótesis para la tolerancia consiste en los sitios de unión muscular a causa de la simple depleción de grupos sulfhidrilo en el tejido.

Mecanismos diferentes a la Acción Vasodilatadora

- Cutáneas: Erupciones o dermatitis exfoliativa
- Digestivas: Náuseas, vómitos

-
- Metahemoglobinemia: Rara, suele ocurrir solamente en casos de administraciones por períodos de tiempo muy prolongados.
 - Hipersensibilidad.

OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ISQUÉMICA

Aparte del tratamiento de cualquier patología subyacente, la mayor parte de los agentes destinados al tratamiento de la Enfermedad Isquémica se implican en el tratamiento de emergencia, como puede verse en la mayor parte de los fármacos no citados previamente:

- Oxígeno: Aumenta su saturación sanguínea, favoreciendo que un flujo sanguíneo insuficiente pueda suministre mayor cantidad (mayor saturación de la hemoglobina, efecto moderado)
- Morfina u otros opioides: Alivio del dolor agudo
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: Por sus efectos en la remodelación cardíaca, pueden retrasar la Insuficiencia Cardíaca. Aunque esto no ha sido comprobado de manera fehaciente, es de suponer que los antagonistas de los receptores de angiotensina bien pudieran tener efectos beneficiosos semejantes.
- Sedantes: Sobre todo benzodiazepinas. El uso de estos agentes reduce el estrés y por tanto la función cardíaca. El alprazolam es de los más usados, pero otros agentes sirven igualmente.
- Laxantes: El esfuerzo defecatorio aumenta el trabajo cardíaco, por lo que el uso de laxantes es conveniente en estos casos y, de hecho, junto con la administración de sedantes, muchas veces forma parte de lo que se conoce como “pautas de servicio”.
- Heparina: En cierta forma, cumpliría el mismo papel que cumplen los agentes fibrinolíticos, solo que de manera más profiláctica. Cuando termina la administración del trombolítico (o la angioplastia transluminal percutánea), se puede administrar heparina por vía IV en infusión continua, con el fin de mantener el tiempo de coagulación al doble de los valores normales.
- Antiarrítmicos: Que pueden ser lidocaína (extrasístoles ventriculares, taquicardia, etc.) o quinidina (si falla la lidocaína).
- Papaverina y ciclandelato; Agentes de estructura química similar, por lo que deberían tener un mecanismo de acción similar que, lamentablemente, es aún objeto de controversia.
- Dipiridamol: Es un agente que ya tiene cierto tiempo siendo usado y ha mostrado efectividad clínica notable y prolongada; la vasodilatación mediada por dipiridamol dependería de la inhibición de la recaptación de la Adenosina por parte de los eritrocitos y ciertas células vasculares.

-
- Trimetazidina: La acción antiisquémica de este fármaco se ha comprobado tanto en humano como en animales, no solo en tejido cardíaco, sino también en otros, como el hepático y el renal. Esta acción de la trimetazidina se atribuye a su potencial acción antioxidante, mismo que también ha sido comprobado en diversas circunstancias. Este agente también es capaz de inhibir la actividad de una de las enzimas (cetoacil - CoA tiolasa) de la vía de la β - oxidación en las mitocondrias del corazón, lo que conduce a un incremento indirecto de la oxidación de la glucosa (retraso de la necrosis).

Naturalmente, en los casos agudos puede requerirse de medidas no farmacológicas, como por ejemplo la angioplastia coronaria transluminal percutánea.

APÉNDICE: ÓXIDO NÍTRICO

El Óxido Nítrico es un gas con propiedades de radical libre, que actúa como una molécula mensajera de gran inestabilidad y vida media muy corta (5 - 10 segundos): Se acepta su representación por la fórmula NO, aunque la notación correcta sería •NO, en la que el punto denota el electrón desapareado. El papel biológico del NO es tan importante que fue nombrado molécula del año por la revista Science en 1992.

Biosíntesis del Óxido Nítrico

El NO es producido por la conversión del aminoácido L - arginina en L - citrulina; esta síntesis requiere de la presencia de calmodulina y diversos cofactores. La reacción se cataliza por la óxido nítrico sintetasa (NOS) y puede ser inhibida por derivados estructurales de la arginina, como la N - mono - metil - L - arginina (LNMA) y la N - nitro - L - arginina metiléster (LNAME). El NO, una vez formado, difunde a las células subyacentes, donde activa a la guanilciclase, provocando un aumento intracelular de GMPc, mediador de los efectos fisiológicos. Existen tres isoformas de NOS:

Formas constitutivas o calcio - dependientes (cNOS): La endotelial (eNOS) o tipo III y la neural (nNOS) o tipo I, presentes en diferentes tejidos (células endoteliales, neuronas, neuroglia y otros) que producen concentraciones fisiológicas de NO al actuar como señalizador molecular.

Una forma inducible, independiente de calcio (iNOS) o tipo II, presente en macrófagos, hepatocitos, neutrófilos, músculo liso, endotelio, etc. Se puede inducir por diferentes estímulos.

En realidad, esta división es algo artificial, ya que las isoformas eNOS y nNOS pueden ser inducidas en ciertas situaciones, mientras que la isoforma iNOS aparece constitutivamente en algunos tejidos.

Funciones Biológicas del NO

Se atribuyen múltiples funciones al NO, dentro de las cuales, la principal es la regulación de procesos fisiológicos y patológicos vasculares. Otras funciones incluyen participación en la actividad plaquetaria

y la hemostasia, en procesos inflamatorios, como modulador de la respuesta inmune, como neurotransmisor en procesos de aprendizaje y memoria, en la regulación del sueño, en procesos endocrinos (función reproductiva y pancreática), en fenómenos de neurotoxicidad, en la apoptosis y muchos otros. Adicionalmente, parece jugar un papel en diversos procesos patológicos, incluyendo infecciones, la ateromatosis, el asma, la diabetes insulino dependiente la enfermedad de Alzheimer, y el cáncer. Se debe destacar que pese a diferenciarse mucho del concepto clásico de neurotransmisor, el NO es ya reconocido como tal, habiéndose denominado como nitrérgicas a las vías que lo involucran y que antes se conocían como No - Adrenérgicas, No - Colinérgicas o NANC.

BIBLIOGRAFÍA

- Bayens JM. 2003. **Fármacos Antianginosos**. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 709 - 20.
- Braile MD, Godoy MC. 2005. **Stem Cell Therapy. A New Perspective for the Treatment of Ischemic Heart Failure**. Arquivos Brasileiros de Cardiología; 84 (5): 1 - 3
- Condado JA. 2004. **Dolor Precordial. Diagnóstico Diferencial y Pautas de Tratamiento**. Gac Méd Caracas; 112(3): 189 - 95.
- Dalla - Volta S, Maraglino G, Della - Valentina P, Viena P, Desideri A. 1990. **Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double - blind, crossover study**. Cardiovasc Drugs Ther; 14: 853 - 9.
- Guadalajara JF. 1997. **Infarto del Miocardio**. En: Guadalajara JF, ED: Programa de Actualización Continua para Cardiología. Pp: 49 - 55.
- Hagège AE, Vilquin JT, Bruneval P, Menasché P. **Regeneration of the Myocardium: A New Role in the Treatment of Ischemic Heart Disease?** Hypertension; 38: 1413.
- Ignarro LJ, Ross G, Tillisch K. 1991. **Pharmacology of Endothelium - derived Nitric Oxide and Nitrovasodilators**. West J Med; 154: 51 - 62.
- Ignarro LJ. 2002. **After 130 years, the molecular mechanism of action of nitroglycerin is revealed**. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 June 11; 99(12): 7816 - 7.
- Kerins DM, Robertson RM, Robertson D. 2001. **Drugs used for the treatment of myocardial ischemia**. En: Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic, 10th edition. McGraw - Hill. USA. pp: 843 - 70
- KimuraM, Higashi Y, Hara K, Noma K, Sasaki S, Nakagawa S, Goto C, Oshima T; Yoshizumi M, Chayama K. 2003. **PDE5 Inhibitor Sildenafil Citrate Augments Endothelium - Dependent Vasodilation in Smokers**. Hypertension; 41: 1106.)
- Klabunde RE. 2006. **Nitrodilators**. En: Cardiovascular Pharmacology Concepts; Klabunde RE (ed). [<http://cvpharmacology.com/Angina/antianginal.htm>]
- Levy JH. 2005. **Management of systemic and pulmonary hypertension**. Tex Heart Inst J; 32(4): 467 - 71.
- Lewandowski D. 2000. **Metabolic Mechanisms Associated With Antianginal Therapy**. Circulation Research; 86: 487.
- Lugo - Vallín NV, Maradei - Irastorza I, Ramírez - Sánchez MS, Sosa - Sequera MC, Montesinos CM, Pascuzzo - Lima C. 2005. **Efecto Dosis - Dependiente de la Trimetazidina en un Modelo Animal de Intoxicación por Paraquat**. Boletín Médico de Postgrado; 21 (aceptado).

-
- Luscher TF, Noll G. 1995. **The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator.** *Atherosclerosis* 118: s81 - s90.
- Moncada S, Higgs A, Furchgott R. 1998. **XIV International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research.** *Pharmacol Rev* 49 (2): 137 - 42.
- Murad F. 1999. **Cellular signaling with Nitric Oxide and cyclic GMP.** *Braz J Med Biol Res*; 32 (11): 1317 - 27.
- Pascuzzo - Lima C, Aguero Peña RE, Lugo de Vallín NV. **Óxido Nítrico y Dolor.** *Boletín Médico de Postgrado* 2006; 22 (1 - 2).
- Rosano GMC, Vitale C, Sposato B, Mercurio G, Fini M. 2003. **Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double - blind placebo - controlled study.** *Cardiovascular Diabetology*, 2: 16
- Sage PR, de la Lande IS, Stafford I, Bennett CL, Phillipov G, Stubberfield J, Horowitz JD. 2000. **Nitroglycerin Tolerance in Human Vessels. Evidence for Impaired Nitroglycerin Bioconversion.** *Circulation*; 102: 2810.
- Taylor AL. 2004. **Endothelial Dysfunction and Nitric Oxide Enhancing Therapy: A New Approach to the Treatment of Heart Failure.** *CHF*; 10(5): 237 - 42.
- Toda N, Okamura T. 2003. **The Pharmacology of Nitric Oxide in the Peripheral Nervous System of Blood Vessels.** *Pharmacol Rev*; 55(2): 271 - 324.
- Torales PR. 1999. **Drogas para el Tratamiento de la Angina de Pecho y la Cardiopatía Coronaria Aterosclerótica.** En: Malgor LA, Valsecia ME; *Farmacología Médica*, p. 27 - 32. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Vallance P, Collier J. 1994. **Fortnightly Review Biology and clinical relevance of nitric oxide.** *BMJ* 309: 453 - 7.
- Vanin AF. 1998. **Biological Role of Nitric Oxide: History, Modern State, and Perspectives for Research.** *Biochemistry* 63 (7): 817 - 966.
- Velasco JA, Llargués E, Fitó R, Salac J, del Río A, de los Arcos E, Llamas A. 2001. **Prevalencia de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico al alta hospitalaria en el paciente coronario. Resultados de un registro multicéntrico nacional.** *Rev Esp Cardiol*; 54: 159 - 68.

El poder de un héroe está en su corazón

Zeus (Hércules)

El corazón tiene sus razones, que la razón no conoce

Pascal

Antiagregantes

Carmine Pascuzzo - Lima

Nicola Virgilio Segnini

En el vaso sanguíneo existen dos tipos celulares principales, dados por las célula muscular lisa y el endotelio (aparte de su función “estructural”, las células endoteliales regulan finamente el tono vascular). El endotelio no es una simple pared pasiva, sino que también tiene funciones muy importantes, mismas que ven su contrapartida en ciertas células sanguíneas particulares: Las plaquetas.

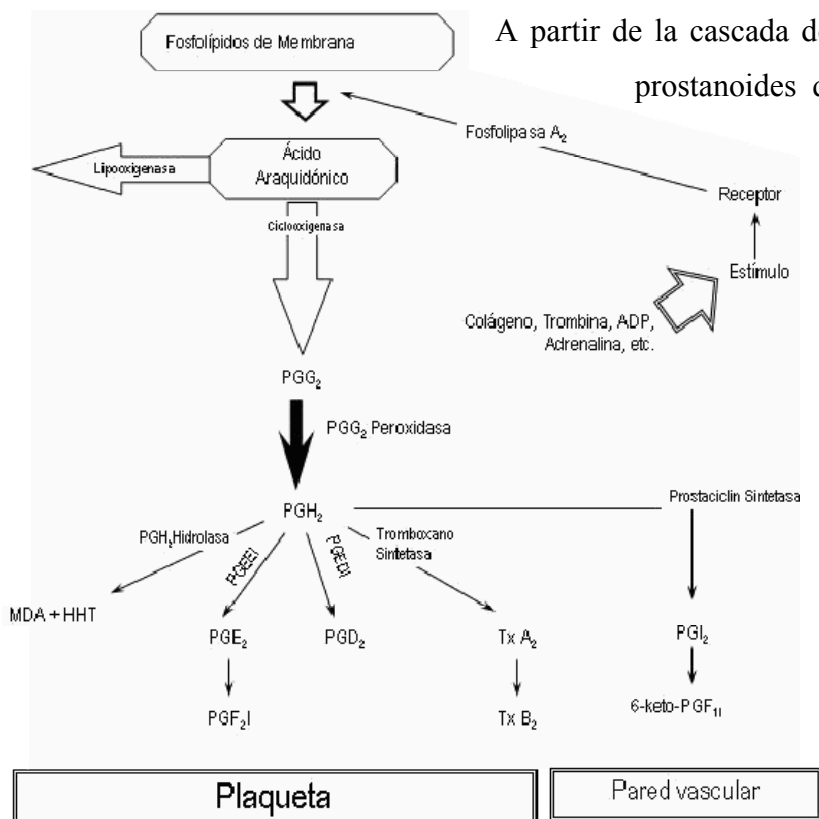
Estrictamente, las plaquetas no son células propiamente dichas, sino fragmentos enucleados de otras células mayores que son los megacariocitos. Las plaquetas son el componente celular más importante de la hemostasia, pues en su membrana poseen glicoproteínas integrales para los eventos iniciales de la adhesión y la agregación (estas glicoproteínas receptoras reaccionan a agentes agregantes como por ejemplo el colágeno). Lamentablemente, las plaquetas son también son cruciales en la génesis de los procesos trombóticos patológicos, en particular porque tienden a adherirse en aquellos sitios en los cuales el endotelio está dañado y/o se presenta turbulencia en el flujo sanguíneo. Esta respuesta es importante para la hemostasia porque evita parcial o totalmente la subsecuente pérdida de sangre hasta la completa reparación; sin embargo, si este proceso continua sin control puede llevar a ciclos auto - mantenidos de agregación que pueden conducir a la formación de trombos intraluminales que ocluirían la circulación, generando isquemia transitoria o incluso infarto del tejido involucrado. Obviamente, esto es más importante cuanto menos resistente sea el tejido a la isquemia, como lo es el caso del corazón, cuyas células no se regeneran. Es de destacar que en la mitad arterial del aparato circulatorio, el diámetro de los vasos va *disminuyendo* hasta llegar a los capilares, por lo que la ruptura de un trombo o de una placa de ateroma puede generar fragmentos (*embolia*) que ocluirían la circulación a un nivel más distal.

La aterotrombosis asocia una reacción trombótica como la citada con una lesión aterosclerótica, causando una reacción inflamatoria local (de hecho, entre las concepciones más modernas del proceso aterosclerótico se encuentra la de que en realidad se trata de una condición inflamatoria crónica). Este proceso seguirá con el reclutamiento de monocitos y linfocitos, con lo que aumentan los niveles locales

de citoquinas pro - inflamatorias, así como diversos procesos celulares anómalos, incluyendo el de la apoptosis de las células que conforman la placa y acumulación de lípidos (casi la mitad de la placa) que a su vez tendrán un efecto procoagulante. Dada la composición de las placas, las mismas son particularmente vulnerables a la ruptura, por lo que, aparte de la obstrucción propiamente dicha, el embolismo es una alta posibilidad. Haya casos en los que las placas pueden “curar” por cicatrización e incluso recanalizarse, pero los mismos no pueden predecirse. Dadas estas condiciones, la terapéutica de las enfermedades relacionadas debe ir orientada a disminuir los procesos celulares y humorales de la hemostasia; en otras palabras, debe combatirse la agregación plaquetaria y/o el proceso de la coagulación. En este capítulo se tratará acerca de los mecanismos farmacológicos disponibles para evitar la agregación plaquetaria, mientras que el siguiente se concentrará en los aspectos necesarios para alterar el proceso de la coagulación (pese a que ambos procesos ocurren simultáneamente *in vivo*, la farmacología es diferente).

Antes de entrar propiamente a la farmacología antiagregante, conviene recordar un poco acerca de la relación entre los eicosanoides, el endotelio y las plaquetas.

ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Y ALGUNOS DE SUS PRODUCTOS



A partir de la cascada del ácido araquidónico se sintetizan dos prostanoides que juegan un papel importante en la homeostasis vascular:

- 1) TXA₂, producido esencialmente por las plaquetas (que expresan sólo COX - 1, a menos que haya procesos activos de regeneración plaquetaria, en los que las nuevas plaquetas pueden presentar COX - 2). Entre los efectos que presentan los tromboxanos se encuentran el aumento de la agregación y liberación plaquetarias, la vasoconstricción y el aumento de la proliferación de músculo liso

de la pared vascular siendo por tanto, mediador de eventos vaso - oclusivos agudos tales como

accidentes cerebrovasculares trombóticos e infarto de miocardio y juega un rol en la aterogénesis; es así como el incremento de la producción de TXA₂ se reporta en pacientes con angina inestable durante los episodios de dolor y se ha asociado con alto riesgo de eventos cardiovasculares mayores en individuos con enfermedad arterial obstructiva periférica.

- 2) Prostaciclina (PGI₂) es el producto principal de las células endoteliales macrovasculares, es un vasodilatador potente, inhibe tanto la agregación plaquetaria como la proliferación de músculo liso, además modula el tono vascular, disminuye la presión arterial y preserva el flujo sanguíneo a órganos cuando el tono vascular está aumentado. La expresión de COX - 2 es inducida en condiciones de stress del flujo laminar, lo que sugiere que la deficiencia de PGI₂ derivada de COX - 2 pudiera predisponer a aterogénesis focal en sitios de bifurcación vascular in vivo; además la inhibición de PGI₂ no produce trombosis espontánea pero sí aumenta la respuesta al estímulo trombótico. Asimismo, la expresión de COX - 2 en tejidos vasculares pudiera ser activada por estímulos inflamatorios, en donde tanto la PGE₂ como la PGI₂ son mediadores proinflamatorios relacionados con la progresión de procesos inflamatorios crónicos, tales como la aterosclerosis.

FARMACOLOGÍA DE LOS AGENTES ANTIAGREGANTES

Lógicamente, las drogas antiagregantes (o “antiplaquetarias”) deben interferir con algunos de los siguientes procesos: Adhesión, liberación y/o agregación propiamente dicha. Aparte de aquellos fármacos que por sus propiedades pueden generar un estado de menor agregabilidad, básicamente se cuenta con cuatro grupos esenciales como antiagregantes: La aspirina, las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel), el dipiridamol y los antagonistas del receptor plaquetario IIb/3 (glicoproteína IIb/IIIa).

Aspirina

Los aspectos farmacológicos de la aspirina como analgésico, antipirético y antiinflamatorio ya han sido estudiados en otro apartado. El mismo mecanismo para esos efectos cuenta en este caso, pues la aspirina bloquea la vía de síntesis del tromboxano A₂ (ver figura en página anterior) de una manera covalente e irreversible, creando así un defecto para toda la vida funcional de las plaquetas, que es de unos diez días); aunque también bloquearía la síntesis de sustancias antioagregantes, las mismas se producen básicamente en el endotelio, que está formado por células nucleadas y que por tanto tienen la capacidad de producir nueva ciclooxigenasa. Las dosis utilizadas para lograr estos efectos son muy bajas (entre 75 y 100 mg diarios, generalmente). El efecto antiagregante de la aspirina puede ser comprobado clínicamente a través de la prolongación en el tiempo de sangría.

Una de las ventajas más importantes de este proceso es que si no hay adhesión/agregación plaquetaria tampoco habrá la liberación del contenido de los “gránulos densos” de estas células, muchos de los cuales que también tienen efecto proagregante (nucleótidos, calcio, serotonina, fibrinógeno, factor de von Willebrand, factor de crecimiento plaquetario, etc).

Se ha comprobado que la aspirina es altamente eficaz en la prevención secundaria de eventos isquémicos y hay fuerte evidencia de que también podría ser de utilidad en la prevención primaria. De hecho, puede considerarse que la aspirina es el tratamiento estándar para administrar a pacientes con angina inestable.

Las reacciones adversas más importantes son las que ocurren con relación a los trastornos de sangramiento gastrointestinal, pero dadas las dosis utilizadas, los mismos son muy infrecuentes.

Dipiridamol

Se trata de un agente capaz de inhibir la captación de adenosina en los eritrocitos y en las células del endotelio, lo que lleva a un aumento de esta molécula en el plasma. Al aumentar su concentración, la adenosina está más disponible para unirse a su receptor en la plaqueta, lo cual activa a la adenilciclasa, aumentando los niveles de AMPc intracelulares. Como mecanismo adicional, el dipiridamol también es capaz de causar cierta inhibición de la fosfodiesterasa de GMPc, por lo cual sus niveles también aumentan. En conjunto, el aumento de AMPc y GMPc muestran efectos antiagregantes.

Hasta ahora los ensayos de combinación de dipiridamol con aspirina no han sido muy prometedores desde el punto de vista de la enfermedad isquémica, pero sí de la enfermedad cerebro - vascular.

Tienopiridinas

Este grupo de fármacos estructuralmente relacionados incluye a la ticlopidina (hidrocloruro) y al clopidogrel (bisulfato), cuyo mecanismo de acción implica el bloqueo selectivo e irreversible de la unión de ADP a sus receptores en la superficie plaquetaria (receptor P2Y12). Ambos agentes se absorben bien por vía oral (hasta en 90 %), pero pueden considerarse como prodrogas, pues requieren del metabolismo hepático por el sistema enzimático del citocromo P₄₅₀ para mostrar su actividad.

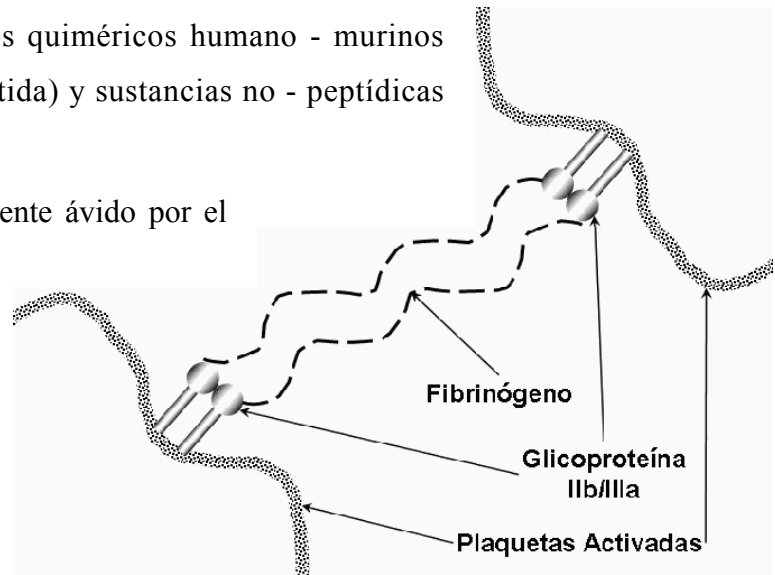
Aparentemente, la ticlopidina tiene una eficacia similar a la de la aspirina, mientras que la del clopidogrel podría ser algo mayor. La mayor limitación de la ticlopidina está dada por sus reacciones adversas, que incluyen púrpura trombocitopénica trombótica e incluso algunos casos de neutropenia severa y fatal; el clopidogrel sería algo más seguro, incluso tanto como la aspirina, además de que su acción es tan rápida, que puede ya ser notable en las primeras 24 horas de tratamiento.

Al igual que ocurre con el dipiridamol, los ensayos de combinación de estos agentes con aspirina no han resultado en mejores efectos en la sobrevida.

Antagonistas IIB β 3

La integrina IIB β 3 o glicoproteína IIB/IIIa es en realidad un receptor de superficie plaquetaria que reconoce una secuencia tripeptídica (arginina - glicina - aspartato) como señal proagregante. Esta secuencia está presente en moléculas como el fibrinógeno y el factor de von Willebrand y por tanto las mismas pueden “unir” plaquetas entre sí (ver figura). Hay tres formas básicas de antagonistas de este receptor: anticuerpos quiméricos humano - murinos (abciximab), péptidos sintéticos (eptifibatida) y sustancias no - peptídicas (tirofiban).

Naturalmente, el abciximab es particularmente ávido por el receptor por su carácter inmunológico, pero su efecto antitrombótico desaparece en un máximo de 24 horas después de que se ha finalizado con la infusión de este agente.



La eptifibatida es un heptapéptido cíclico con una conformación constreñida, modelada a partir de la barbourina, que es una pequeña proteína inhibidora de la integrina IIB β 3, con alta actividad competitiva dosis - dependiente y una vida media de hasta dos horas (excreción renal).

El tirofiban es un análogo de la tirosina con una muy alta capacidad antagonista contra el fibrinógeno en su unión a la integrina IIB β 3. Al igual que la eptifibatida, su vida media es de unos 90 a 120 minutos y se excreta por vía renal. Existen otros análogos semejantes, como el sibrafiban, el orbofiban y el xemilofiban.

Todos estos análogos tienen muy pobre biodisponibilidad oral, por lo que no son de gran utilidad para el tratamiento crónico, así que deberían reservarse para casos agudos de enfermedad isquémica, sobre todo si se tomarán medidas de revascularización. En todos los casos, los sangramientos sistémicos constituirían su principal reacción adversa.

Aunque estos agentes requieren aún de mucho desarrollo su uso, preferiblemente en combinación con agentes convencionales, parece ser de utilidad en el tratamiento de las manifestaciones agudas de la enfermedad isquémica.

BIBLIOGRAFÍA

- Arab G, Avilé J, Rivera M, Martínez J, Parte - Péré MA, Sánchez N, Contreras F, Collazo M. 2003. **Efectos Cardiovasculares de los Inhibidores de la COX - 2: ¿Un mito o una realidad?** AVFT; 22(1) [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642003000100006&lng=es&nrm=iso]
- Berliner JA, Nava M, Fogelman MA, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. 1995. **Atherosclerosis: Basic Mechanisms. Oxidation, Inflammation, and Genetics.** Circulation; 91: 2488 - 96
- Behan MWH, Storey RF. 2004. **Antiplatelet therapy in cardiovascular disease.** Postgraduate Medical Journal; 80: 155 - 64.
- Collet JP, Choussat E, Montalescot G. 2004. **L'agrégation plaquettaire et ses inhibiteurs dans les syndromes coronariens aigus.** Médecine sciences; 20(3) [<http://www.erudit.org/revue/ms/2004/v20/n3/007848ar.html>]
- Kerins DM, Robertson RM, Robertson D. 2001. **Drugs used for the treatment of myocardial ischemia.** En: Hardman JG, Limbird LE, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic, 10th edition. McGraw - Hill. USA. pp: 843 - 70
- Liesner RJ, Machin SJ. 1997. **ABC of clinical haematology: Platelet disorders.** BMJ; 314 [http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/extract/314/7083/809?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&searchid=1142638174942_16901&FIRSTINDEX=0&minscore=5000&journalcode=bmj].
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, García Rodríguez LA, Verheugt F, Vermylena J, Wallentin L. 2004. **Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios.** Rev Esp Cardiol; 57: 963 - 80.
- Puma JA, Sketch MH. 2000. **Thrombolytic, antithrombin, and antiplatelet treatment of acute coronary syndromes.** JAOA; 100(11): S8 - 12.
- Schafer AI. 1997. **Antiplatelet therapy with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and other novel agents.** Tex Heart Inst J; 24(2): 90 - 6.
- Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. 1998. **The Antiplatelet Effects of Ticlopidine and Clopidogrel.** Annals of Intern Medicine; 129(5): 394 - 405.

El cambio no es sólo parte esencial de la vida; es la vida

Alvin Toffler

Un científico tiene la libertad, y debe tomársela, de plantear cualquier cuestión, de dudar de cualquier afirmación, de buscar cualquier evidencia, de corregir errores

Robert Oppenheimer

Un médico puede medir la talla, la presión arterial, el volumen urinario y el gasto cardíaco, pero ¿cómo podría medir la cefalea, la angina de pecho, la disuria o la ansiedad?

Alvan Feinstein

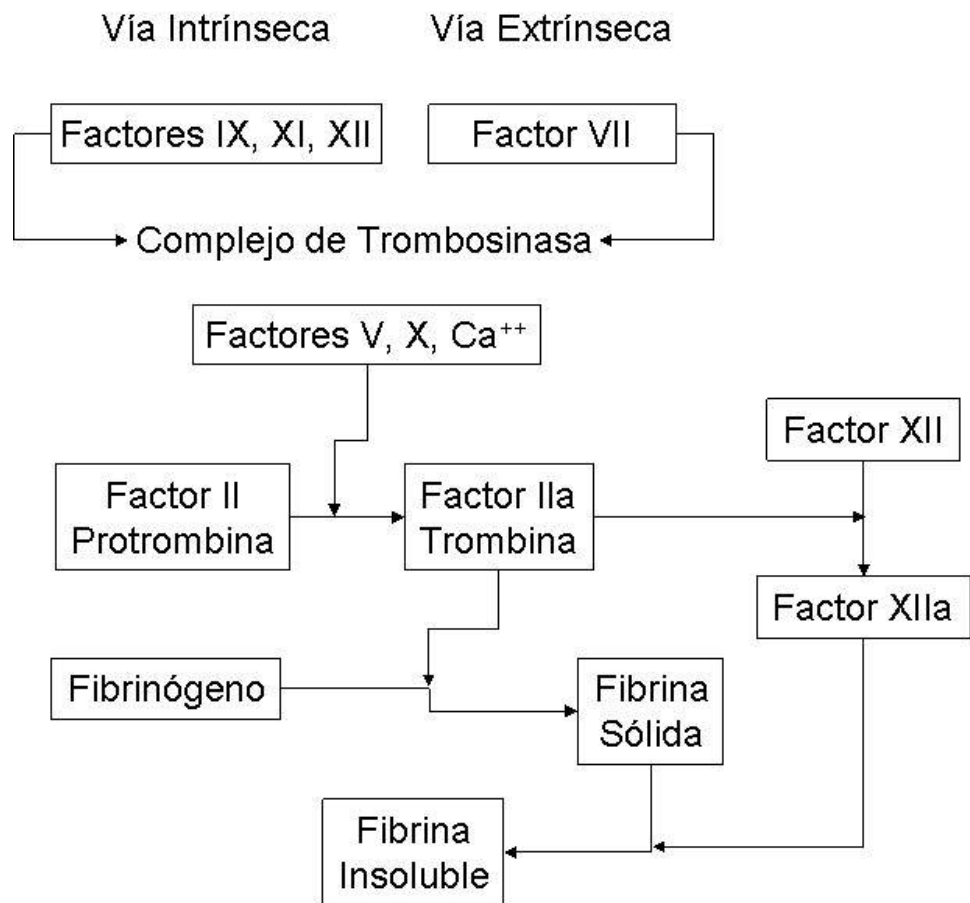
Anticoagulantes y Fibrinolíticos

Carmine Pascuzzo - Lima

Nicola Virgilio Segnini

ANTICOAGULANTES

Definida simplemente, puede decirse que la hemostasia no es más que el conjunto de procesos por el cual se evita o se corrige el sangramiento. En este sistema, como se vio en el capítulo anterior, participan distintos tipos de células, especialmente las plaquetas, pero también las endoteliales. Desde el punto de vista humoral, hay una serie de factores que contribuirán a la *coagulación* de la sangre, que no es más que el proceso de solidificación parcial de la misma con el fin de bloquear la ruptura generadora de la hemorragia. La formación de *coágulos* no es por supuesto, sino una medida



temporal, que sirve solo mientras el tejido es adecuadamente reparado, luego de lo cual dicho coágulo debe eliminarse, gracias al proceso de la *fibrinólisis* (restauración de la integridad vascular). Así pues, se cuenta con cuatro procesos involucrados en la hemostasia, que son el vasospasmo, la agregación plaquetaria, la coagulación (dependiente de factores solubles en el plasma) y la fibrinólisis. El adjunto

muestra un esquema simplificado de la cascada de la coagulación, mientras que el cuadro de la siguiente página muestra los componentes principales que se asumen como parte de dicha cascada.

Es de destacar que en la cascada de la coagulación puede intervenir dos vías diferentes; Una Intrínseca y una Extrínseca, en la vía intrínseca el, los factores IXa y VII en presencia de Calcio (factor V) son capaces de activar el factor X, formándose luego un complejo entre los factores Xa, V y los fosfolípidos, un complejo que recibe el nombre de protrombinasa (capaz de transformar la protrombina en trombina).

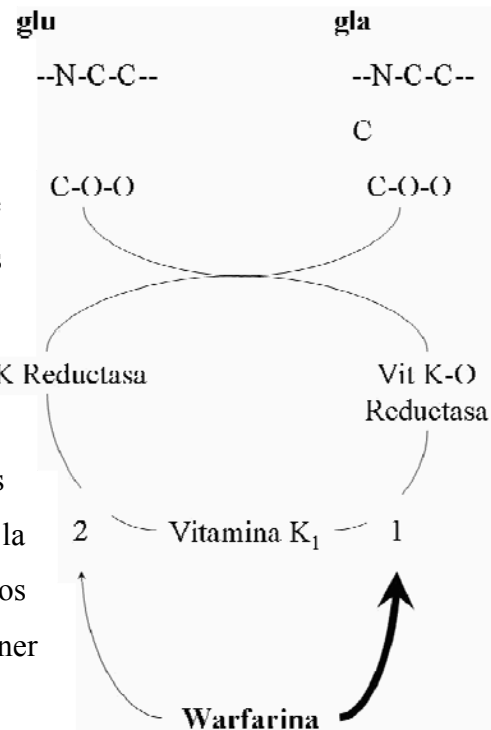
La vía extrínseca es más sencilla, pues la simple interacción del factor III (tromboplastina) con el VII en presencia de calcio origina un complejo que activa finalmente al factor X. Claramente, se formaría protrombinasa como camino final común (de hecho, a veces se habla de la existencia de una “vía común”).

Factor	Denominación	Nota
I	Fibrinógeno	Activo o inactivo
II	Protrombina	Activo o inactivo
III	Tromboplastina	
IV	Calcio	
V	Proacelerina	
VII	Proconvertina	
VIII	Factor antihemofílico A	
IX	Factor antihemofílico B	
X	Factor de Stuart Power	
XI	Antecedente tromboplastínico del plasma	
XII	Factor de Hageman o de contacto	
XIII	Factor estabilizador de la fibrina	

Las drogas que se dirigen a alterar la función del factor VIIa/tisular, inhiben el comienzo de la coagulación. Entre estos agentes se encuentran el tifacogin, el NAPc2 y el Factor VIIai; lamentablemente, ninguno de estos agentes ha llegado a ser comprobado más allá de la II o III fase del estudio de nuevos fármacos.

Warfarina

Se trata de un agente cumarínico y con ellos comparte muchas características, entre las cuales la más fundamental es que son “antagonistas de la vitamina K”, molécula con la cual interfieren con conversión cíclica de vitamina K en su forma de 2,3 epóxido. Ya que antagonizan los efectos del calcio, afectan principalmente a aquellos factores de la coagulación más dependientes de ese ión, como lo son los factores II, VII, IX y X. Igualmente, parece ser capaz de afectar anticoagulantes naturales endógenas, como las proteínas C y S. Al inhibir el ciclo de conversión de vitamina K, se altera la producción hepática de diversos mediadores proagregantes (ver figura). Es por esta razón que la vitamina K es el antídoto en los casos de intoxicación por estos agentes. Por su mecanismo de acción, la warfarina tiene a tener más efecto sobre la vía intrínseca de la coagulación.



La warfarina puede permanecer en el plasma hasta 10 horas con picos entre 8 y 10 horas, se une un 99 % a la albúmina. Sufre metabolismo hepático, con excreción renal de los sub - productos. Su vida media va desde 20 hasta 60 horas, por lo que su efecto dura algunos días y además tarda algunos días en aparecer (por eso, las dosis de carga pueden ser apropiadas). Las dosis crónicas siempre deben ser individualizadas y ajustadas según la respuesta clínica.

La forma correcta de medir el efecto de la warfarina es la utilización del “International Normalized Ratio” (INR, que es igual a la razón entre el TP del paciente y el promedio normal), aunque este cambio paraclínico no necesariamente se correlaciona directamente con cambios clínicos simultáneos (el INR se deriva al aumentar la razón de PT plasmas de pacientes y de controles y control hasta el poder de un Índice Internacional de Sensibilidad - ISI -). El tiempo de protrombina puede ser también una forma aceptable de monitoreo. Aparentemente, las formas genéricas de Warfarina son tan aceptables como los productos de marca registrada. Como la variabilidad de la warfarina es extrema

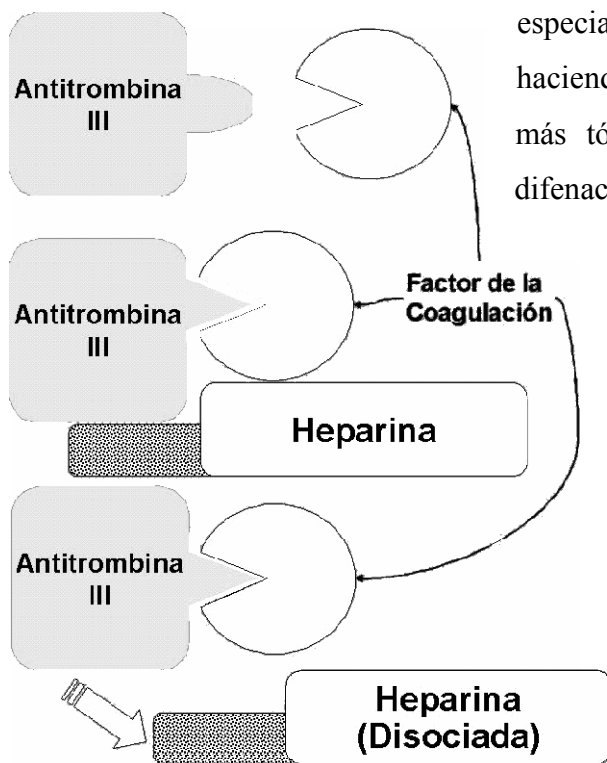
por múltiples factores (edad, sexo, dieta medicamentos, etc.), el monitoreo es no solo conveniente, sino esencial.

La complicación más común del uso de Warfarina es el sangramiento, que ocurre en 6 a 39 % de los pacientes cada año. Naturalmente, la intervención lógica para las manifestaciones de toxicidad de la Warfarina es el uso de la vitamina K, misma que puede administrarse por vía intravenosa, subcutánea u oral.

La resistencia a la Warfarina no es infrecuente y generalmente se relaciona con el consumo de dosis importantes de vitamina K. Además, debe destacarse su amplia capacidad de interacción farmacológica, que incluye, entre otros muchos, a la aspirina y a los AiNEs en general, así como las penicilinas (sobre todo a dosis altas), el moxalatam, y diversos anticonvulsivantes. Además puede haber interacción con el alcohol y el cigarrillo.

Es de destacar que la tanto la warfarina como otros agentes cumarínicos fueron desarrollados en principio como rodenticidas, por lo que pueden generarse intoxicaciones accidentales en el hogar,

especialmente por el hecho de que los roedores se han venido haciendo cada vez más resistentes, obligando al uso de agentes más tóxicos (“superwarfarinas”, como el brodifacum y el difenacum).



Heparina

La heparina constituye un grupo heterogéneo (peso molecular de 3.000 a 30.000 Dalton) de glicosaminoglicanos provenientes de las células cebadas y consisten en una estructura alternante de residuos de sacáridos, ácido urónico, glucosamina y las sustancias endógenas proagregantes: las proteínas C y

S. Es un anticoagulante parenteral cuyo efecto antitrombotico puede usarse en el tratamiento y

prevención de la enfermedad venosa tromboembólica.

La base de la eficacia de la heparina reside en la corta cadena polisacárida, la cual es capaz de interactuar con la antitrombina III, potenciando su efecto anticoagulante; por eso, el efecto biológico depende del número de polisacáridos en cada fragmento (señalados en oscuro en la figura).

Usualmente se administra intravenosamente, pero puede administrarse por vía subcutánea para tratamientos crónicos. Normalmente su efecto se monitorea por la prolongación del tiempo de Tromboplastina parcial (el monitoreo frecuente es importante, pues la heparina tiene un índice terapéutico muy estrecho y gran variabilidad individual).

Las limitaciones farmacocinéticas de la heparina parecen depender de factores como unión independiente de antitrombina a proteínas del plasma o liberadas por las plaquetas o el endotelio. Aunque la heparina normalmente no se absorbe desde el tracto gastrointestinal, hay ciertos derivados (N - acilados) que se han sintetizado y se están probando en la actualidad.

El complejo heparina - antitrombina inactiva diversos factores de la coagulación, incluyendo el IIa, el Xa, el IXa, el XIa, y el XIIa; sin embargo, la inactivación es preferencial por el factor Xa. Otros efectos de la heparina incluyen también cierta inhibición plaquetaria.

Heparinas de bajo peso molecular

En la actualidad se dispone de heparinas de bajo peso molecular (“fragmentos de heparina”; de 1.000 a 10.0000 Dalton, aunque es más común el rango de 1.000 a 10.0000 Da. Estas heparinas de bajo peso molecular podrían ser administradas por vía subcutánea para reemplazar a la heparina convencional. Hay cierta controversia acerca de la bioequivalencia de estos agentes, pues contienen cantidades diversas de carbohidratos. Entre estos agentes se encuentran la enoxaparina, la dalteparina, la tinzaparina la la ardeparina, la reviparina, la nadroparina, la certoparina y la tinzaparina (todos con farmacología semejante) y su mecanismo de acción anticoagulante principal es la de alterar la función de los factores Xa y IIa.

Aparentemente, el mecanismo anticoagulante es óptimo cuando los oligosacáridos de la heparina están entre 12 y 16, aunque se requiere de más para afectar al factor IIa. Si bien la inhibición de la acción trombínica implica la unión tanto a la heparina como a la enzima de la coagulación, pero esto no es necesario para el factor Xa; esto implica que las “heparinas de bajo peso molecular no son particularmente eficaces para inhibir a la trombina, aunque sí tienen conservado parte de su efecto anticoagulante. Como puede observarse, tanto la heparina como sus análogos son capaces de afectar en particular la vía *extrínseca* de la coagulación.

Reacciones Adversas

Aparte de las posibles manifestaciones de sangrado (que si son excesivas pueden revertirse con administración lenta de protamina), existen otras manifestaciones de posible toxicidad, por ejemplo, puede ocurrir osteoporosis y/o neutropenia ante el uso muy prolongado de heparina o de sus análogos.

También se ha reportado el síndrome HIT, que está mediado por anticuerpos y que afecta principalmente el número de plaquetas, aunque también puede haber trombosis y lesiones de piel en los sitios de inyección; este síndrome podría ser agravado por warfarina. Algunos pacientes resultan ser más resistentes a la heparina que otros, quizás por déficit de Antitrombina, aumento de la depuración hepática, aumento de la unión a proteínas, aumento del factor VIII, uso de aprotinina y uso de nitroglicerina, entre otros.

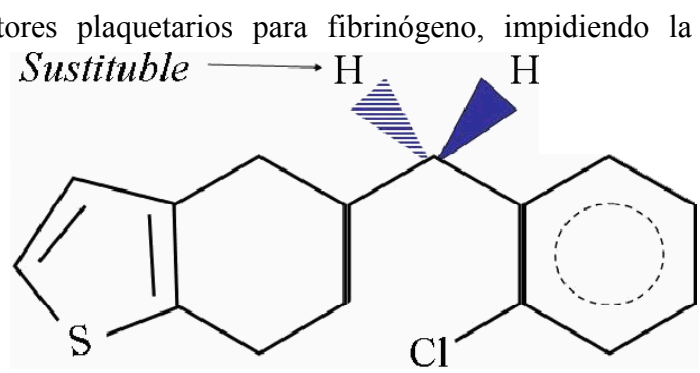
Dipiridamol

El dipiridamol inhibe la fosfodiesterasa que degrada al AMPc, por lo que el incremento de este mediador el incremento de AMPc, por lo que este mediador es ahora capaz de alcanzar concentraciones suficientes para ejercer un efecto antitrombótico. Como mecanismos secundarios, el dipiridamol también inhibe la captación de adenosina por la plaqueta (y ciertas células vasculares), por lo que la adenosina esta se acumula en la plaqueta, favoreciendo la síntesis de AMPc; además, también podría ser capaz de estimular la liberación de prostaciclina e inhibir la formación de tromboxan A₂. Su vida media es de unas diez horas.

Aunque su efecto anticoagulante es claro, el resto de los agentes no se combina bien con este fármaco, con excepción de la warfarina.

Ticlopidina/Clopidrogel

La ticlopidina (ver figura) bloquea los receptores plaquetarios para fibrinógeno, impidiendo la interacción del mismo con el factor de von Willebrand. Su efecto primario en la función plaquetaria es la de inhibir el ADP que produce agregación y además prevenir la expresión del receptor de fibrinógeno. La ticlopidina también modifica la respuesta de las plaquetas a otros



proagregantes (araquidonato, colágeno, adrenalina, etc.). Estos fármacos tienen bajo índice terapéutico estrecho y gran variabilidad individual). En este grupo hay múltiples agentes nuevos, que son el DX - 9065a, el 4 DPC 906, la proteína C activada o no y la trombomodulina soluble. Al igual que pasa con los agentes inhibidores de la iniciación e la coagulación, estos agentes se encuentran al comienzo de su estudio. El clopidrogel es muy semejante, con la diferencia de que el hidrógeno señalado en la figura está sustituido con el grupo CCO₂H₃.

Nuevos agentes anticoagulantes

Entre estos agentes se encuentran el fondaparinux, el idraparinux y el ximelagatran y todos han demostrado efectos beneficiosos para el paciente.

El ximelagatran es una sustancia peptídico (prodroga del melagatran) en particular, puede considerarse como el primer inhibidor oral de la trombina, además de interferir con la actividad de la vitamina K y con los factores que de ella dependan, reflejando quizás la reducción en los niveles de protrombina y factor X (para que esto ocurra, se requiere cerca de una semana de tratamiento). Ya que los efectos de la terapia son tardíos, conviene usualmente que la misma sea combinada con agentes más rápidos al menos los primeros días. El melagatran es un inhibidor estequiométrico y reversible de la trombina, pero su farmacocinética impide su uso como agente directo y por eso se desarrolló el ximelagatran, que es mucho más liposoluble y por eso. Se absorbe rápidamente en el intestino delgado, generando un pico a los 30 minutos de administración. El ximelagatran es rápidamente “eliminado”, para producir los metabolitos responsables de su efecto. La vida media del melagatran oscila entre 3 y 5 horas. Como la vida media es breve, debe administrarse dos veces al día. Alrededor del 80 % del melagatran puede ser hallado inalterado en la orina. Como todos los inhibidores directos de la trombina, la acción del ximelagatran prolonga el tiempo parcial de tromboplastina y quizás sea capaz de aumentar los niveles de óxido nítrico, que puede estar alterado en los pacientes con trastornos de la coagulación. La eficacia anticoagulante de todas estas moléculas puede ser monitorizada con el uso del INR.

El fondaparinux es un análogo sintético de una secuencia pentasacárida presente en las heparinas de bajo peso molecular, por lo que puede ocupar el receptor apropiado con gran afinidad. Esta unión genera cambios conformacionales que harán que la antitrombina aumente su reactividad por el factor Xa, lo cual se magnifica porque este agente al desplazarse de su sitio original de unión, puede unirse a otras moléculas de antitrombina. Este agente tiene buena biodisponibilidad subcutánea y una vida media plasmática de unas 17 horas; básicamente, se excreta sin cambios por la orina. El efecto del fondaparinux es más predecible, haciendo menos necesario el monitoreo. Se considera al idraparinux como de “segunda generación” y está cargado más negativamente que el fondaparinux. Esto causa que se una con más afinidad a la antitrombina, con una vida media de alrededor 80 a 130 horas, lo que permite administrarlo semanalmente (la vida media del fondaparinux es de unas 17 horas). Tampoco requiere de monitoreo estricto.

Tanto el fondaparinux, el idraparinux y el ximelagatran han sido comparados en ciertos ensayos clínicos y aunque las diferencias no han sido particularmente notables, parece ser que la farmacocinética del ximelagatran es más favorable.

Otros agentes nuevos, como el dazoxiben, ditazol, picotamida, el ridogrel (inhibidores de la tromboxano sintetasa) y el razaxaban aún no han sido estudiados de manera apropiada, por lo que difícil concluir acerca de ellos. El dermatán sulfato es capaz de inhibir la actividad de la trombina. Existen también muchos otros inhibidores de la trombina, tanto naturales como artificiales.

Aunque la hirudina es un polipéptido no relacionado con estos agentes, pero sí comparten su mecanismo de acción, se trata de él en esta sección. Este se deriva de la planta *Hirudo medicinales* y es capaz de inhibir irreversiblemente la trombina de dos maneras diferentes (unión en dos sitios). Su vida media es de una hora tras la administración intravenosa y de dos ante la administración intravenosa; se depura renalmente. La forma recombinante se conoce como lepirudina. Además, hay un análogo adicional, que es la bivalirudina. El mismo mecanismo se atribuye a otro agente, que es el argatroban.

Dado que se ha comprobado que la tasa de muerte por sangramiento mayor es alta entre pacientes con bajos niveles de proteína C, en la actualidad hay varios agentes en prueba para administrarla y/o activarla. Otros agentes incluyen la trombomodulina soluble y los inhibidores de la formación de fibrina.

La tridegina es un péptico derivado de *Haementeria ghilanti*, y es un inhibidor específico del factor XIIIa de la coagulación, es decir, que impide que un coágulo en formación se estabilice.

OTROS EFECTOS CLÍNICOS DE LOS ANTICOAGULANTES

Aparte del efecto antitrombótico (prevención del Tromboembolismo venoso, por ejemplo) que se busca con estos agentes, la anticoagulación puede ser de beneficio en las siguientes entidades:

- Fibrilación auricular no reumática
- Fibrilación auricular paroxística
- Fibrilación que requiera de cardioversión
- Síndromes coronaros inestables
- Profilaxis tras infarto de miocardio
- Insuficiencia Cardíaca
- Enfermedades valvulares

FIBRINOLÍTICOS

La fibrinólisis está destinada a la remoción de la fibrina intravascular, por lo que potencialmente recanalizaría un vaso obstruido. Este proceso comienza con la conversión de plasminógeno a plasmita, que es degradada entonces para formar productos solubles de fibrina. Endógenamente, se sabe que

existen al menos dos moléculas que cumplen este papel, que son el Activador Tisular del Plasminógeno y el Activador de Plasminógeno tipo Urocinasa. Este proceso está estrechamente vinculado con el de la coagulación, en un balance que si se rompe puede dar lugar a la enfermedad atero - trombótica. Normalmente, el proceso fibrinolítico está determinado por la interacción entre el t - PA, (pro,otor de fibrinólisis) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI - 1).

En la actualidad se dispone de tipos de agentes con capacidad fibrinolítica:

- a) Trombolíticos inespecíficos
 - a. Estreptokinasa
 - b. Urokinasa
- b) Trombolíticos tromboespecíficos
 - a. Activador tisular de plasminógeno recombinante o alteplasa (rtPA)
 - b. Anistreplasa (APSAC) complejo acilado estreptokinasa - plasminógeno.
 - c. Prourokinasa o UK de cadena única (ProUK o scuUK)

Factor Activador del plasminógeno (alteplasa)

Se trata de una sustancia creada por bioingeniería como análogo del activador de plasminógeno tisular); tienen características antagonistas y por lo tanto es un agente trombolítico, que afecta al trombo ya formado y busca aumentar la permeabilidad vascular). Aunque es muy parecida químicamente al producto humano, este agente digiere en secuencias diversas de carbohidratos, aunque no de aminoácidos; de hecho, en ausencia de trombos prácticamente no tiene efectos pues su “sitio” de unión solo se forma en presencia de fibrina (lo cual es una de sus mejores características: Se activa “cuando se requiere”). Esta molécula guarda cierta identidad estructural con otras proteínas, como la fibrinonectina y el plasminógeno. Por su carácter peptídico, solamente puede ser administrado por vía parenteral, con una vida media que no pasa de unos diez minutos aunque todavía pueden detectarse niveles 30 o 40 minutos después de la administración (pero la duración del efecto es mucho mayor). Este fármaco y otros semejantes tienen acción óptima cuando el trombo está recién formado. Su eliminación es hepática con excreción renal de los metabolitos, pero también puede biotransformarse en el endotelio. En general, disminuye el fibrinógeno, el plasminógeno, y la antiplasmina. Existen otros agentes similares, como lo son la reteplasa, la tenecteplasa y la lanoplasa.

Naturalmente, la reacción adversa más frecuente está dada por los trastornos hemorrágicos. No se considera que su efecto alérgico sea importante. Puede haber arritmias ventriculares asociadas a la

posible repercusión originada. También puede causar trastornos menores como náuseas, vómitos, hipotensión y fiebre.

Estreptocinasa (SK)

Se trata de una proteína de origen bacterial, específicamente del estreptococo beta - hemolítico; tiene un peso molecular cercano a los 50.000 daltons. Como no posee actividad enzimática intrínseca, el mecanismo es diferente del de la alteplasa ya que une por ley de acción de masas (1: 1) al plasminógeno, estimulando su conversión en plasmina. Es uno de los agentes más económicos y eficaces.

Lamentablemente, su biodisponibilidad oral es muy pobre, por lo que debe ser administrado por vía parenteral (intravenosa), preferiblemente luego de una dosis de carga.

Las reacciones adversas en principio son semejantes a las de la alteplasa, es decir, trastornos hemorrágicos. También se han reportado reacciones alérgicas, hipotensión y arritmias.

Urocinasa (UK)

Es una molécula de peso molecular de alrededor de 50 Daltons, que se aisló inicialmente de la orina humana y de allí su nombre. Tiene actividad enzimática intrínseca, incluyendo capacidad proteolítica; traduciéndose, pues, en una activadora directa del plasminógeno, que se convierte en plasmita (aún en ausencia de fibrina). Hasta ahora, no ha habido casos de hipersensibilidad. Debe administrarse parenteralmente y su vida media es breve, de alrededor de 15 minutos y se elimina hepáticamente. Puesto que reúne ciertas desventajas de los dos antes ya citados, se está usando cada vez menos:

En la actualidad, se trabaja con una quimera compuesta de alteplasa y urocinasa, que supuestamente debería ser mejor que la simple suma de cada agente.

Anistreplasa

Es un complejo equimolecular formado por lisil - plasminógeno y estreptoquinasa; este último fármaco está protegido por grupos de tipo p - anisoil (debe desacilarse antes de actuar).

Hirudina recombinante (CPG39 393)

Relacionada con la hirudina ya citada, es una sustancia que se obtiene de la saliva de la sanguijuela (⊗). Es un anticoagulante irreversible, con gran especificidad y potencia, su vida media es de 2 a 3 horas y este agente puede ser particularmente útil en pacientes con angina inestable. El monitoreo del

tratamiento debe realizarse con el tiempo de tromboplastina parcial activada. Hasta la fecha, no habido reportes de toxicidad importante.

Usos generales

- Trombosis de arterias coronarias, con o sin Infarto Franco
- Prevención de la reoclusión después del, tratamiento trombolítico.
- Tromboembolismo pulmonar
- Trombos intracoronarios suboclusivos en pacientes con angina inestable
- Intraocularmente, para lograr la disolución de fibrina después de cirugía ocular.

A pesar de que es preferible tomar otras medidas si es posible, este tipo de terapia se ha utilizado en la edad pediátrica para el tratamiento de trombosis de la vena cava, aorta o arterias periféricas sin complicaciones, además del tromboembolismo pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

- Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM and the Warfarin Reversal Consensus Group. 2004. **Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis.** MJA; 181 (9): 492 - 7.
- Bates SM, Weitz JI. 2003. **Emerging Anticoagulant Drugs.** Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology; 23: 1491 - 9.
- Blann AD, Landray MJ, Lip GYH. 2002. **ABC of antithrombotic therapy: An overview of antithrombotic therapy.** BMJ; 325: 762 - 5.
- Cammarata E, Hernández R, Armas MJ, Sosa - Canache B, Pacheco B, Armas MC, Guerrero J. 2004. **Sistema Fibrinolítico En Sujetos Normotensos E Hipertensos.** Bol Méd Postgrado; 20(4): 233 - 6.
- Ginsberg JA, Crowther MA, White RH, Ortel TL. 2001. **Anticoagulation Therapy.** Hematology Am Soc Hematol Educ Program; 339 - 57.
- Hardman SMC, Cowie MR. 1999. **Fortnightly review: Anticoagulation in heart disease.** BMJ; 318(7178): 238 - 444.
- Heitzer T, Ollmann I, Köke K, Meinertz T, Munzel T, 2003. **MD Platelet Glycoprotein IIb/IIIa 2003. Receptor Blockade Improves Vascular Nitric Oxide Bioavailability in Patients With Coronary Artery Disease.** Circulation; 108: 536.
- Hirsh J, Dalen JE, Master DR, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. 2001. **Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range.** Chest; 119: 8S - 21S.
- Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. 2005. **New Anticoagulants.** Blood; 105(2): 453 - 63.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. 2001. **Heparin and Low - Molecular - Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety.** Chest; 119: 64 - 94.
- Horton J, Bushwick BM. 1999. **Warfarin Therapy: Evolving Strategies in Anticoagulation.** Am Fam Physician; 59(3): 635 - 46.

-
- Majerus PJ, Tollefsen M. 2007. **Coagulación Sanguínea y Anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios.** En: Brunton LL; Lazo JS, Parker KL, ed. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ma Edición. McGraw - Hill. México. pp: 1467 - 88.
- Reigart JR, Roberts JR. 1999. **Manejo de los Envenenamientos por Pesticidas.** Quinta Edición. Universidad Médica de Carolina del Sur.
- Schafer AI. 1997. **Antiplatelet therapy with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and other novel agents.** Tex Heart Inst J; 24(2): 90 - 6.
- Sedano MC, Flórez J. 2003. **Farmacología de la Hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis.** En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A; Farmacología Humana, p. 809 - 34. 4^{ta} edición. Masson. España.
- Sharif PJ, Cannon CP, Loscalzo J. 1998. **The Antiplatelet Effects of Ticlopidine and Clopidogrel.** Annals of Internal Medicine; 129(5): 394 - 405.
- Valsecia ME. 1999. **Farmacología de la Coagulación Sanguínea. Anticoagulantes, Antitrombóticos y Agentes Trombolíticos.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 124 - 46. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Walker CPR, Royston D. 2002. **Thrombin generation and its inhibition: a review of the scientific basis and mechanism of action of anticoagulant therapies.** British Journal of Anaesthesia; 88(6): 848 - 63.
- Weitz JI, Hirsh J. 2001. **New Anticoagulant Drugs.** Chest; 119: 95S - 107S
- Weitz JI. 2004. **New Anticoagulants for Treatment of Venous Thromboembolism.** Circulation; 110: I - 19 - 26.
- Wilson SE, Watson HG, Crowther MA. 2004. **Low - dose oral vitamin K therapy for the management of asymptomatic patients with elevated international normalized ratios: A brief review.** CMAJ 2004; 170(5): 821 - 4.

Burton trató de recordar el proceso de coagulación de la sangre. Recordaba que actuaba como una especie de cascada: Se desprendía y activaba una enzima, la cual actuaba sobre otra enzima, la cual actuaba sobre una tercera; y la tercera sobre una cuarta; y así sucesivamente, descendiendo doce o trece peldaños hasta que, por fin, la sangre se coagulaba. Y se acordó vagamente del resto de los detalles: Todos los pasos intermedios, las enzimas necesarias, los iones metálicos y factores locales. Eran de una complejidad horrible.

Michael Crichton (La Amenaza de Andrómeda)

**Volumen 8. Farmacología de Órganos y Sistemas: Farmacología
Endocrina y Metabólica**

Hipolipemiantes

Carmine Pascuzzo - Lima

Nicola Virgilio Segnini

Las dislipidemias son trastornos del metabolismo de las lipoproteínas, con aumento o disminución de la concentración de las mismas. Básicamente, estos trastornos implican la elevación del colesterol sérico total, así como del LDL - colesterol; igualmente, pueden cursar con aumento de las concentraciones de triglicéridos y disminución de los niveles de HDL - colesterol. Aunque no siempre, usualmente hay un predominio de algún tipo de trastorno, así que los pacientes suelen ser básicamente hipercolesterolémicos (aumento del colesterol total con aumento predominante del LDL - colesterol) o hipertrigliceridémicos.

Aunque el manejo no farmacológico en ambos casos es prácticamente el mismo, la terapia farmacológica no lo es. El punto más importante que lleva al tratamiento farmacológico de la dislipidemia, sobre todo de la hipercolesterolemia, es la evidencia, epidemiológica, angiográfica y post - mortem que documentan la asociación de este tipo de entidad con la genesis de la enfermedad coronaria.

Para comenzar el tratamiento del tema, conviene una breve introducción al metabolismo habitual de los lípidos.

METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Los lípidos son básicamente insolubles en el medio acuoso que es el plasma, por lo que deben ser transportados de una manera especial. Esta manera particular de transporte se logra gracias a la conformación de complejos de lípidos con ciertas sustancias, que como los fosfolípidos y las proteínas, pueden conferirles cierta “hidrosolubilidad”. E general, estos agregados cuentan con un centro hidrofóbico con ésteres de colesterol y triglicéridos, mientras que el colesterol libre, los fosfolípidos y las lipoproteínas rodean el centro. Los principales complejos conformados de esta manera son los siguientes:

Lipoproteínas	Densidad	Colesterol	Triglicéridos	Proteína	Lipoproteína básica
Quilomicrones	0,94	5 %	85 - 90 %	1 - 2 %	B - 48, E.C - II
VLDL	0,94 - 1,006	20 %	60 - 70 %	5 - 10 %	B - 48, E.C - II
Remanentes de quilomicrones	1,006 - 1,019	30 %	30 %	15 - 20 %	B - 48, E
Remanentes de LDL	1,019 - 1,063	30 %	30 %	15 - 20 %	B - 100, E
LDL	1,019 - 1,063	50 - 60 %	4 - 8 %	20 %	B - 100
HDL	1,063 - 1,21	15 - 20 %	2 - 7 %	45 - 55 %	A - 1, A - II

Desde el punto de vista de la obtención exógena de lípidos (“vías exógena”), el proceso da inicio con la absorción intestinal tanto de colesterol como de ácidos grasos libres en el intestino, los cuales para poder ser transportados a través de la sangre deben llegar a formar parte de los *quilomicrones*. Los ácidos grasos de los quilomicrones no son fácilmente capturados por las células, por lo que deben ser degradados por medio de la acción de las enzimas lipoprotein lipasas que pueden generar mono y diglicéridos que entran a la célula. Esto va a generar restos de quilomicrones cuyo contenido puede permanecer como tale (“remanentes de quilomicrones”) o también pasar a formar parte de las llamadas lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los quilomicrones son fácilmente captados por el tejido hepático.

Aparte de la consecución exógena de lípidos, también se cuenta con vías endógenas de síntesis, aparte de transporte de colesterol y triglicéridos a los tejidos, un hecho que debería ocurrir solamente en estado de ayuno. Usualmente comienza la síntesis/secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que son ricas en triglicéridos y luego son afectadas por la lipoprotein lipasa en el tejido adiposo y muscular, el remanente es transferido a fracciones de HDL.

Los restos de las lipoproteínas de muy baja densidad (lipoproteínas densidad intermedia o IDL), tienen importante potencial aterogénico alrededor de la mitad de las mismas se capta por el hígado a través de receptores LDL (que también es altamente aterogénico, por su contenido de colesterol y su capacidad de transportarlo a los tejidos)

CLASIFICACIÓN DE LAS DISLIPIDEMIAS

Las dislipidemias han sido clasificadas de diversas maneras, incluyendo las relacionadas con su origen (primarias y secundarias, por ejemplo), pero el National Cholesterol Education Program (NCEP) ha preferido basarse en puntos de corte que se relacionen con el riesgo coronario, haciéndolas más estrictas, si cabe, como puede observarse en las siguientes categorías de riesgo según niveles de LDL:

Categoría de Riesgo	Adult Treatment Panel II (ATP II)	Adult Treatment Panel II (ATP II)*
Bajo (deseable/óptimo)	< 130 (mg/dl)	< 100 (mg/dl)
Cerca del óptimo	-	100 - 129 (mg/dl)
Limítrofe ("borderline")	130 - 159 (mg/dl)	130 - 159 (mg/dl)
Alto	160 - 189 (mg/dl)	160 - 189 (mg/dl)
Muy Alto	≥ 190 (mg/dl)	≥ 190 (mg/dl)

* Estas son las más actuales

Aunque habitualmente, todos estos valores están incluidos en cualquier reporte común de Laboratorio, el nivel de LDL - colesterol puede aproximarse por medio de la fórmula de Friedwald:

Nivel de LDL - Colesterol = Total Colesterol - HD - Colesterol - (nivel de triglicéridos/5) (en mg/dl)

Aunque hay clasificaciones para optimizar los niveles de HDL - Colesterol, las decisiones para tratar las dislipidemias se basan más fundamentalmente en los valores de LDL - Colesterol, así como en otros factores de riesgo para enfermedad coronaria.

TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

Así como ocurre para otras enfermedades, como la Hipertensión Arterial; la terapia de las Dislipidemias puede incluir cambios en el estilo de vida, así como el uso de drogas. Normalmente, si los niveles de LDL - Colesterol no exceden de 100 mg/dl, conviene comenzar solamente con medidas no farmacológicas, agregándolas solamente si la respuesta terapéutica no es satisfactoria.

Puesto que aumenta el riesgo de ateromatosis (ver figura), el tratamiento de las dislipidemias *per se* no busca sino reducir la ulterior morbi - mortalidad que a ellas se asocia, en cierto modo el mismo fin de la terapia de la hipertensión.



Normalmente, se busca que los niveles de lípidos a obtener con un tratamiento exitoso sean los siguientes:

- Colesterol Total < 4 mmol/l
- LDL colesterol < 2,5 mmol/l
- HDL colesterol >1,0 mmol/l, y
- Triglicéridos <2.0 mmol/l

MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA

Al igual que ocurre para las terapias no farmacológicas de ciertas entidades relacionadas con la dislipidemias como la obesidad y la hipertensión, las medidas no farmacológicas propias de tratamiento de las dislipidemias no son otras que el control del sobrepeso por modificaciones en la dieta, ejercicio regular y otras modificaciones considerables como saludables en general para el individuo (dejar de fumar o reducir el consumo del alcohol, por ejemplo).

El sobrepeso y la obesidad en particular están estrechamente relacionados con cambios negativos en todos los parámetros lipídicos, con aumento del colesterol en sus fracciones VLDL Y LDL (así como descenso de la fracción HDL); adicionalmente, estos pacientes tienen a mostrar aumento de los niveles de triglicéridos y una importante resistencia a la insulina. Dependiendo del grado de sobrepeso/obesidad del paciente se considera en uso de dos tipos de dieta, usualmente e manera secuencial para reducir paulatinamente el consumo de grasas saturadas, colesterol y el contenido calórico total, usando alto contenido de fibra y de carbohidratos complejos en lugar de azúcares simples. En algunos casos, se considera la inclusión de aceites de pescado y de suplementos de lípidos omega - 3.

Aunque podrían considerarse como parte del tratamiento farmacológico, también se ha propulsado el uso de agentes, buscando evitar la oxidación y glicosilación del LDL - colesterol; esto, en teoría podría lograrse con el uso de diversas vitaminas, incluyendo las C y E, así como diversos carotenos. Desde el punto de vista de la dieta, las frutas “verde oscuro” y “amarillo fuerte” son ricas fuentes de antioxidantes.

Con un cumplimiento perfecto, las medidas no farmacológicas pueden llegar a generar mejorías notables en la mayoría de las personas con dislipidemias (reducciones de hasta 20 - 30 % de los niveles de HDL Colesterol), pero muy raras veces las mismas resultan suficientes para puede alcanzar la meta terapéutica.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Cuando las medidas no farmacológicas son insuficientes para lograr una reducción de los niveles de LDL colesterol en al menos 10 - 20 %, el NCEP recomienda el comienzo del tratamiento farmacológico con agentes que disminuyan los niveles de colesterol; sin embargo, puede haber también trastornos aislados del metabolismo de los triglicéridos.

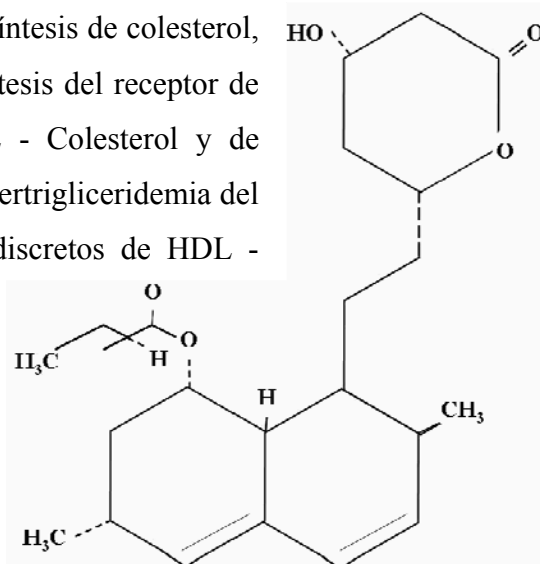
A continuación, se exponen los grupos farmacológicos más importantes para el tratamiento de los trastornos del metabolismo del colesterol y los triglicéridos. Muchas veces, si el éxito terapéutico no es completo o si la dislipidemia es compleja, pueden usarse dos o más agentes combinados.

INHIBIDORES DE LA HMG - COA REDUCTASA

En un paciente con niveles importantes LDL colesterol, la terapia farmacológica debe ser precoz, porque es improbable que responda solo a medidas no farmacológicas, aunque las mismas no deben ser descartadas. El tratamiento farmacológico de elección de la hipercolesterolemia es el uso de inhibidores de la HMG - CoA reductasa, que es una enzima clave en el metabolismo del colesterol y, en segunda instancia, las resinas; otras drogas, como el gemfibrozilo o el ácido nicotínico pueden ser elegidos en pacientes con hipertrigliceridemia.

Los inhibidores de la Reductasa de 3 - Hidroxi - 3 - metil - glutaril - coenzima A (HMG - CoA) o “estatinas” son las drogas de elección para el tratamiento de pacientes con niveles no óptimos de LDL - Colesterol. Esto se debe a que interfieren con el paso limitante de la síntesis, gracias a su acción competitiva reversible con el mevalonato, que es el precursor no solo del colesterol, sino de otras sustancias de importancia biológica y de allí que se las estatinas tengan efectos peliotrópicos. Aunque en grados diferentes, todas las estatinas limitan la tasa de síntesis de colesterol, disminuyen su concentración intracelular, aumentan la síntesis del receptor de superficie de LDL y aumentan la eliminación de LDL - Colesterol y de lipoproteínas ricas en triglicérido (esto puede reducir la hipertrigliceridemia del paciente hasta en 22 - 45 %); además, hay aumentos discretos de HDL - Colesterol (5 - 10 %).

Entre los representantes más importantes de las estatinas se encuentran la lovastatina (ver figura), la pravastatina, la simvastatina, la fluvastatina, la atorvastatina, la rosuvastatina y la cerivastatina; aparentemente, la atorvastatina es la más potente de todas, pero se pueden lograr efectos comparables con dosis mayores



de casi cualquier agente (hasta 40 % de reducción en los niveles de LDL - Colesterol). En general, los niveles de LDL - Colesterol pueden reducirse cerca de un 7% adicional al duplicar la dosis de la estatina original, por lo que estos agentes usualmente requieren de titulación.

Los estudios hasta ahora han llevado a que el uso de agentes reduce la morbi - mortalidad cardiovascular en una notable proporción, además de los gastos económicos asociados. En general, las estatinas pueden usarse solo una vez al día y tienen efecto dosis dependiente. Las estatinas pueden combinarse con otros agentes modificadores del perfil lipídico, como las resinas, la niacina y los fibratos.

Farmacocinética: Estos agentes se absorben bien por vía oral y usualmente se toman antes de acostarse. Puesto que todas las estatinas tienen al hígado como blanco, no sorprende que su eliminación sea dada básicamente por metabolismo por ese órgano, normalmente gracias a la vía del citocromo P₄₅₀ (esto implica una notable eliminación presistémica). Dado su afinidad variable pero alta por el tejido hepático, suele haber solo un modesto porcentaje circulante de estatinas, lo que lleva a moderados - altos volúmenes de distribución.

Reacciones Adversas: Una de las razones por las cuales las estatinas son de amplia elección es su excelente perfil de toxicidad. Un muy pequeño porcentaje de los pacientes puede llegar a elevar las transaminasas hepáticas al punto que deba discontinuarse la droga. Entre otros posibles efectos se encuentran los trastornos gastrointestinales y la miopatía, caracterizada básicamente por debilidad muscular con elevados niveles de creatinín - cinasa (aunque la frecuencia es < 1: 1000, a veces se presenta como Enfermedad de Steinert). La cerivastatina ha sido retirada del mercado por casos de rabdomiólisis. En teoría al menos, el uso concomitante de ciertas drogas como los fibratos, la eritromicina, el itraconazol, y la ciclosporina podrían aumentar los niveles plasmáticos de las estatinas y de ese manera aumentar también el riesgo de miopatía.

Se cree que la miopatía ocurre por la depleción del colesterol muscular.

Efectos Pleiotrópicos: hay considerable controversia en relación con los posibles efectos “colesterol - independientes o “pleiotrópicos” de las estatinas. Como ya se indicó, las estatinas inhiben la formación de otras sustancias de importancia biológica, incluyendo la de isoprenoides. Estos derivados pueden participar en la modificación post - translacional de muchas proteínas, incluyendo las heterotriméricas de tipo G y otras ligadoras de GTP como las proteínas Ras y Rho. Estos efectos pleiotrópicos no son necesariamente deseables y entre ellos se han reportado los siguientes (muchas veces interrelacionados):

- Mejoramiento de la función endotelial

-
- Aumento de la disponibilidad de óxido nítrico
 - Inhibición de respuestas inflamatorias
 - Estabilización de las placas de ateroma
 - Efectos antioxidantes diversos
 - Reducción de las moléculas de adhesión
 - Inmunomodulación
 - Acción antiplaquetaria y antitrombótica
 - Inhibición de la miocardiopatía hipertrófica

Una prueba indirecta de que estos efectos pleiotrópicos dependen del metabolismo intermediario del mevalonato es que cuando esta sustancia se administra exógenamente la mayor parte estas acciones se revierten o disminuyen. Estos efectos, en especial aquellos que afectan el estrés oxidativo, pueden ser parte del efecto beneficioso que tienen las estatinas sobre la morbi - mortalidad cardiovascular general y específica.

RESINAS FIJADORAS DE ÁCIDOS BILIARES

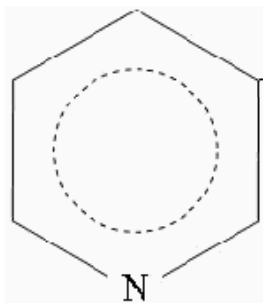
La colestiramina, el colestipol y el colesevelam son resinas de intercambio aniónico capaces de unirse a ácidos biliares derivados de colesterol en el intestino, generando de esta manera un complejo que no puede ser reabsorbido (no pueden ser reutilizados). Esto hace que aumente la oxidación del colesterol en el hígado hacia ácidos biliares, aumentando la excreción fecal del mismo y aumentando la actividad del receptor de LDL. Pueden reducir los niveles de LDL colesterol hasta en 15 - 25% y aumentar la de la HDL colesterol, pero sus efectos adversos “antisociales” previenen el uso de altas dosis. Como su efecto depende de su no - absorción, son de elección en pacientes con trastornos hepáticos, en pacientes jóvenes y en embarazadas.

Las reacciones adversas gastrointestinales pueden ser marcadas, incluyen constipación, malestar abdominal, distensión, flatulencia, náuseas y ardor epigástrico; además, las formulaciones no son particularmente atractivas para el paciente.

Las resinas pueden aumentar los niveles de triglicéridos plasmáticos y pueden alterar la absorción de diversos agentes, como la warfarina, los digitálicos, la tiroxina, las tiazidas, la furosemida, la tetraciclina, la penicilina G, el fenobarbital, el hierro, el propranolol, suplementos de fosfato, hidrocortisona y diversos AiNEs; la administración de estos agentes debe realizarse preferiblemente no antes de 4 - 6 horas después de la administración de la resina.

ÁCIDO NICOTÍNICO

El ácido nicotínico (“niacina”) inhibe la lipólisis del tejido adiposo aumentando la actividad lipasa. Esto causa una reducción de la síntesis de LDL colesterol al reducir la síntesis de VLDL colesterol,



COOH aumentando además la síntesis de HDL colesterol. El ácido nicotínico es capaz de aumentar los niveles de HDL Colesterol en 15 - 35 %, reducir los de LDL colesterol en 10 - 25 % y adicionalmente disminuye los niveles de triglicéridos en 20 - 50 %. Parte de los efectos terapéuticos beneficiosos del ácido nicotínico se atribuyen a que puede reducir notablemente los niveles de Lipoproteína a, que estaría particularmente

involucrada en el inicio temprano de la enfermedad coronaria en hombres. Tanto el ácido nicotínico como los fibratos serían capaces de cambiar la distribución de partículas de LDL Colesterol a un fenotipo menos aterogénico.

Las reacciones adversas del ácido nicotínico incluyen rubor y prurito (suelen desaparecer o disminuir con el uso continuo), trastornos gastrointestinales (menores si se consume con las comidas), trastornos hiperuricémicos incluyendo gota franca, intolerancia a la glucosa (contraindicación en diabéticos) y cambios en los niveles de enzimas hepáticas (más comunes con formulaciones de liberación prolongada, puede producirse un síndrome parecido a la hepatitis). Mucho más raramente, pueden ocurrir arritmias, hipotensión y empeoramiento de las úlceras gástricas.

INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL (EZETIMIB)

El ezetimib es la droga básica de este grupo, aunque hay varios agentes actualmente más en desarrollo. El ezetimib interfiere con la absorción del colesterol a partir del intestino delgado y además es capaz de reducir la reabsorción del que ha sido secretado como parte de la secreción biliar. Aunque no se ha dilucidado del todo su mecanismo, lo cierto es que no parece afectar la absorción de otras sustancias lipídicas, como por ejemplo las vitaminas liposolubles, triglicéridos o ácidos biliares.

La mayor parte del ezetimib que se administra permanece en el intestino tras su glucuronidación hepática y se absorbe muy pobremente; tiene poco efecto en la farmacocinética de las estatinas.

Usando este agente por sí solo, se han logrado reducciones de la fracción LDL del colesterol de aproximadamente 15 - 20%. Produce muy pocos efectos en los niveles de triglicéridos y HDL Colesterol. En general, debe considerársele aún como un agente adyuvante en los casos en los que la meta terapéutica no ha sido alcanzada aún (su uso conjunto con estatinas produce reducciones de LDL colesterol superiores a la simple adición de la producida por cada tipo de agente).

El ezetimib es eliminado fundamentalmente a través glucuronidación y no por el citocromo P₄₅₀, lo que reduce el tipo de interacciones que es propia de las estatinas.

FIBRATOS

Los fibratos son agentes particularmente efectivos en reducir los niveles de triglicéridos, logrando además aumentar los de HDL colesterol. Esto lo logran gracias a que aumentan la depuración de VLDL colesterol (aumento de la lipólisis) y reducen la síntesis hepática de colesterol. Los fibratos pueden disminuir los niveles de triglicéridos 20 - 50 %, reducir los de HDL Colesterol hasta en 20 % y disminuir los de LDL Colesterol en 5 - 15 % (aunque algunos pacientes presentan un pequeño aumento). Las reacciones adversas más relevantes incluyen náusea, distensión, flatulencia, malestar abdominal y trastornos hepáticos menores; también se han reportado miositis y litiasis vesicular. El gemfibrozil es el agente de elección y el clofibrato solo suele ser usado en casos muy seleccionados El fenofibrato y el bezafibrato son menos utilizados que el clofibrato. Normalmente, la combinación de fibratos y estatinas debe evitarse por el riesgo aditivo de trastornos musculares.

ACEITE DE PESCADO

Los aceites de pescado son ricos en ácido grasos omega - 3 poli - insaturados, por lo que su uso puede ser un agregado importante a la terapia con estatinas. Aún si el consumo es importante, los suplementos, generalmente en forma de cápsulas blandas, pueden ser indicados.

TERAPIA ESTROGÉNICA DE REEMPLAZO

Aunque no está indicado su uso propiamente dicho en casos de dislipidemias, las pautas NCEP recomiendan considerar esta posibilidad en mujeres post - menopáusicas, pues puede lograrse la disminución de hasta 15 % del LDL - colesterol y un aumento de hasta 22 % del HDL colesterol. Esta medida es controversial, porque algunos estudios señalan que la morbi - mortalidad por otras causas se pudiera afectar, pero drogas de efectos más selectivos como el Raloxifeno, podrían ser de utilidad.

OTRAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS

Aunque deberían ser implicadas en las “terapias no farmacológicas”, conviene mencionar los distintos tipos de cirugía de reducción de grasa corporal que existen hoy en día, lamentablemente muchas veces sin el cuidado necesario; también pueden realizarse otras intervenciones, como el bypass ileal y el cortocircuito porto - cava. También es posible realizar plasmaféresis en casos de hipercolesterolemia muy severa, pudiendo realizarse con albúmina libre de sal, una acción que reduciría el riesgo agudo de

pancreatitis), en pacientes con casos de hipercolesterolemia familiar refractaria, u sistema específico de absorción de LDL - colesterol puede ser usado crónicamente. Dentro de considerable tiempo, y solo en casos muy seleccionados, la terapia génica puede ser de gran utilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed SM, Clasen ME, Donnelly JF. 1998. **Management of Dyslipidemia in Adults.** American Family Physician; 57(9) [<http://www.aafp.org/afp/980501ap/index.html>].
- Alcocer L. 2004. **¿Estatinas para todos? Nuevas evidencias sobre la seguridad y eficacia de los inhibidores de la Hmg Co - A Reductasa. (Estatinas).** RFM; 27(2): 94 - 6.
- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JA, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. 1995. **Atherosclerosis: Basic Mechanisms. Oxidation, Inflammation, and Genetics.** Circulation; 91: 2488 - 96.
- Biggerstaff KD, Wooten JS. 2004. **Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids.** Adv Physiol Educ; 28: 105 - 6.
- Brewer H. 2002. **Rising to the Challenge of the New NCEP ATP III Guidelines: Exceeding Current Therapeutic Limitations.** AM J Manag Care; 8(2): S23 - 28.
- Chapman J, Caslake M, Packard C, McTaggart F. 2003. **New Dimension of Statin Action on ApoB Atherogenicity.** Clin Cardiol; 26(Suppl. I): I7 - I10.
- Davignon J. 2004. **Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins.** Circulation; 109: III39 - 43.
- Gotto Am. 2003. **Treating Hypercholesterolemia: Looking Forward.** Clin Cardiol; 26(Suppl. I): I21 - I28.
- Grundy SM, Cleeman JI; Bairey CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ. 2004. **Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines.** Circulation; 110: 227 - 39.
- Ito MK. 2002. **Niacin - Based Therapy for Dyslipidemia: Past Evidence and Future Advances.** Am J Manag Care 2002; 8(2): S315 - 22
- Jones PH. 2003. **Comparing HMG - CoA Reductase Inhibitors.** Clin Cardiol; 26(Suppl. I): I15 - I20.
- Kreisberg RA, Oberman A. 2003. **Medical Management of Hyperlipidemia/Dyslipidemia.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 88(6): 2445 - 61.
- LaRosa J. 2003. **Understanding Risk in Hypercholesterolemia.** Clin Cardiol; 26(Suppl. I): I3 - I6.
- Libby P, Aikawa M. 2003. **Effects of Statins in Reducing Thrombotic Risk and Modulating Plaque Vulnerability.** Clin Cardiol; 26 (Suppl. I): I11 - I14.
- Macín SM. 1999. **Drogas utilizadas en el Tratamiento de las Dislipoproteinemias.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 96 - 106. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- National Institutes of Health. 2002. **Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** NIH Publication No. 02 - 5215
- Pascual G. 2000. **Psicoestimulantes y Alucinógenos.** Departamento de Ciencias Fisiológicas [<http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c60.htm>]
- Pujol X, Vilamú M, Ezquerra MT, Rosanas DT. 2003. **Enfermedad de Steinert y Estatinas.** Atención Primaria; 31 (5): 397 - 8.
- Sauve AA. 2008. **NAD⁺ and Vitamin B3: From Metabolism to Therapies.** JPET 324: 883 - 93.

-
- Sánchez Y. 2000. **Hipolipemiantes. Fármacos dislipidemias.** Departamento de Ciencias Fisiológicas [http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c51.htm]
- Stancu C, Sima A. 2001. **Statins: mechanism of action and effects.** J.Cell.Mol.Med; 5(4): 378 - 87
- Stein E. 2002. **An Investigative Look: Selective Cholesterol Absorption Inhibitors - Embarking on a New Standard of Care.** Am J Manag Care 2002; 8(2): S36 - 9
- Stocks N, Allan J, Mansfield PR. 2005. **Management of hyperlipidaemia.** Australian Family Physician Vol. 34, No. 6, June 2005
- Vaughan CJ, Gotto AM. 2004. **Update on Statins: 2003.** Circulation; 110: 886 - 92.
- Velázquez AM, Marín M, Marín E. 2003. **Ateroesclerosis y Estrés Oxidativo.** Medicina Interna (Caracas); 19 (1): 3 - 26.

Es un milagro que a pesar de la sorprendente complejidad del mundo podemos descubrir en sus fenómenos determinada regularidad

Erwin Rudolf Josef Alexander Schrödinger'

Nadie ama a su país porque este sea grande, sino porque es suyo

Séneca

Tratamiento Farmacológico de la Obesidad

Carmine Pascuzzo - Lima

La obesidad es una condición asociada con la acumulación excesiva de grasa corporal como resultado de un desbalance crónico de energía, en el cual la obtención de la misma excede al gasto. Es un trastorno muy frecuente, al punto que se calcula que entre 250 y 300 millones de personas son obesas en la actualidad. Aunque las cardiopatías, las dislipidemias y la diabetes no dependen estrictamente de la obesidad en el paciente, sí que están asociadas con la suficiente frecuencia como para que haya diversos aspectos comunes de conducta terapéutica.

El manejo de la obesidad es, y debe ser siempre, multidisciplinario, pero a la vez debe ser individualizado para cada paciente; en general, las estrategias básicas, que pueden usarse en combinación, son la dieta, el ejercicio y la terapia conductual: se trata de manipular el equilibrio energético en un intento de conseguir un balance calórico negativo que conduzca a la reducción del exceso de grasa corporal. En muchos casos, sin embargo, se requiere de recursos terapéuticos adicionales, como la farmacoterapia y/o las técnicas quirúrgicas.

Desde el punto de vista farmacológico, pocas son las alternativas disponibles, pudiendo clasificarse a las mismas en grupos según su efecto sobre los depósitos lipídicos del organismo:

- Inhibidores de la deposición de grasas, de los cuales existen tres tipos: Las drogas anorexígenas, los inhibidores de la absorción de alimentos (gracias a su acción central) y los inhibidores de la síntesis de grasas. En este sentido, ciertos fármacos hipolipemiantes que reducen la absorción de lípidos han sido utilizados con algún éxito.
- Estimuladores de la utilización de grasas, también llamados drogas termogénicas o lipolíticas.

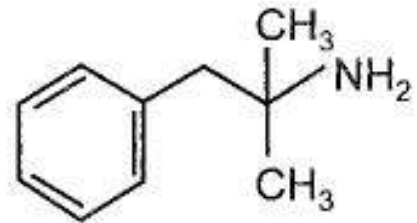
Toda vez que se asocia a una pérdida de peso de 5 a 10 % (< 5 Kg), la farmacoterapia contra la obesidad es usualmente útil como adjunto en caso de pacientes que no lo logran alcanzar suficiente pérdida de peso por medio de las modificaciones conductuales y de estilo de vida. La farmacoterapia debe prescribirse desde el inicio del tratamiento en pacientes con Índice de Masa Corporal $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ o en aquellos con Índice de Masa Corporal $\geq 27 \text{ Kg/m}^2$ que posean otros factores de riesgo.

A continuación se describen características particulares de agentes y/o grupos seleccionados.

AGENTES ADRENÉRGICOS

Los efectos simpaticomiméticos sobre todo a nivel central son los responsables del efecto anorexígeno de este grupo de fármacos, pero también hasta cierto punto, por el efecto termogénico asociado a la estimulación simpática. En este sentido, se utilizó inicialmente a la anfetamina y sus derivados, que debieron ser retirados por su alta capacidad adictiva.

Una droga con un mejor perfil de seguridad es la fentermina, agente capaz de aumentar la liberación de noradrenalina, lo que conlleva a un aumento de la disponibilidad en el hipotálamo y causa supresión del apetito. La fentermina está aprobada para el uso por 12 a 16 semanas en un período de 12 meses y es generalmente bien tolerada por el paciente, aunque se han reportado casos de agitación e insomnio. El dietilpropion es una amina similar a la fentermina.



Otro agente que muestra cierto efecto anorexígeno es el bupropion, un antidepresivo que aumenta la actividad noradrenérgica y bloquea débilmente la captación de dopamina. No obstante, este fármaco se utiliza más habitualmente para tratar la depresión y la adicción al tabaco. Entre las reacciones adversas reportadas se encuentran la xerostomía y el insomnio.

La activación específica de la vía dopaminérgica hipotalámica inhibe el apetito gracias a la interacción con receptores D₂. En este sentido, cabe señalar que la bromocriptina es un agonista dopaminérgico D₂, que además modula el tono serotoninérgico. Aparte de su efecto anorexígeno, tiene la capacidad adicional de inhibir la lipogénesis.

AGENTES SEROTONINÉRGICOS

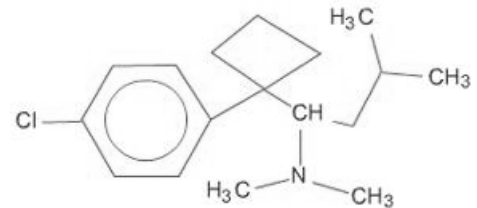
La activación de la transmisión serotoninérgica inhibe la ingesta alimentaria, sobre todo con respecto a carbohidratos y grasas; de esta manera, los fármacos que mimifiquen la acción serotoninérgica se caracterizan por su acción anorexígena. Entre estos agentes se tiene la dexfenfluramina, que es capaz de estimular la liberación e inhibir la recaptación de serotonina en la sinapsis, con un posible efecto agonista sobre el receptor serotoninérgico, todo lo cual le daba una eficacia clínica más que aceptable; no obstante, fue retirado en 1997 tras observarse casos de valvulopatías, especialmente mitral y aórtica y de hipertensión pulmonar tras administración de la combinación dexfenfluramina - fentermina.

Un fármaco más aceptado en la actualidad es la fluoxetina, que es un inhibidor de la recaptación de serotonina que interacciona débilmente con el receptor serotoninérgico y que fue diseñado originalmente como antidepresivo. La dosis suele ser de unos 60 mg diarios y su eficacia se evidencia

en unos 4 - 5 meses. Las reacciones adversas no son muy frecuentes e incluyen ansiedad, nerviosismo, insomnio, astenia, temblor, diarrea y mareo. La sertralina es un agente con características farmacológicas muy similares a las de la fluoxetina.

SIBUTRAMINA

La sibutramina es un fármaco particular, pues es capaz de mimificar tanto la transmisión adrenérgica como la serotoninérgica, ya que inhibe la recaptación de noradrenalina, serotonina y hasta cierto punto, de dopamina, lo que lleva a reducir la ingesta de alimentos y a la producción de cierto efecto termogénico (posiblemente secundario al estímulo del tejido adiposo pardo). Generalmente el uso de 10 a 20 mg diarios de esta droga lleva a una mayor pérdida de peso (dosis - dependiente) que el uso único de dieta, asociándose también a cambios favorables del perfil lipídico.



Las reacciones adversas son raras con sibutramina, cabiendo destacar solamente la posibilidad de causar xerostomía, aunque también se ha asociado a cefaleas, insomnio, palpitaciones, irritabilidad y estreñimiento. Los fármacos con capacidad inductora enzimática pueden acelerar el metabolismo de la sibutramina. La sibutramina tiene metabolitos activos de vida media bastante prolongada (más de doce horas).

No debe indicarse si existe enfermedad mental, hipertensión arterial no controlada o arritmias, arteriopatía obstructiva severa, cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, hepatopatía o nefropatía. Su asociación con ciertos psicotrópicos puede llevar a una potenciación excesiva del tono serotoninérgico y/o adrenérgico.

Se considera que la sibutramina no solo es adecuada para el tratamiento de la obesidad propiamente dicha, sino también para mantener el peso en el paciente mediante tratamiento crónico.

TOPIRAMATO

Es un fármaco antiepiléptico (para pacientes con crisis refractarias), que tiene efectos positivos sobre el peso del paciente, tanto por aumento del gasto de la energía como por reducción del consumo. El mecanismo más probable es el de la supresión del apetito por bloqueo de receptores kaínicos de Glutamato; no obstante, tiene otras acciones, como el antagonismo de los canales de Sodio ligados a voltaje y el favorecimiento de la transmisión GABAérgica. Se han utilizado dosis diarias de 64 hasta 384 mg.

Entre las reacciones adversas atribuibles a este fármaco, se encuentran la parestesia y trastornos del gusto.

ZONISAMIDA

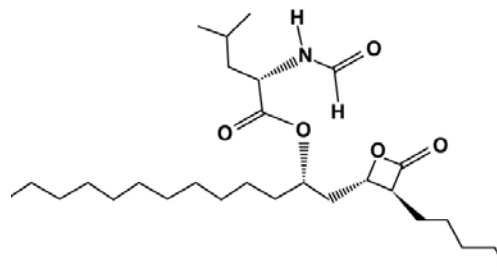
Es un antiepiléptico usado para el tratamiento de crisis parciales. Su mecanismo de acción no está bien determinado, pero podría tratarse del bloqueo de canales de sodio y/o calcio. Su efecto como promotor de la pérdida de peso se derivó del hecho de que una de las reacciones adversas del uso de este agente en la epilepsia era la disminución del apetito. En su uso como fármaco contra la obesidad, la reacción adversa más notable es la fatiga.

METFORMINA

La metformina es un hipoglicemiante oral del grupo de las biguanidas, para el cual se ha demostrado la capacidad de reducir el apetito y, por ende, de disminuir el peso corporal; posiblemente, también tenga cierta actividad inhibitoria de la lipogénesis. Se ha comprobado que la metformina induce una pérdida de peso en el sujeto con diabetes tipo 2 y en mujeres obesas no diabéticas con síndrome de ovarios poliquísticos, evidenciándose además en estas últimas pacientes la disminución de los niveles séricos de insulina y leptina. La metformina podría ser una alternativa en pacientes pediátricos con obesidad asociada a resistencia a la insulina.

ORLISTAT

El orlistat es un derivado hidrogenado de la lipstatina (tetrahidrolipstatina) producido por el *Streptococcus toxytricini*, con capacidad de inhibir las lipasas gástricas y pancreáticas, lo que lleva a la disminución de la absorción de lípidos de la dieta, ya que los triglicéridos dietarios no pueden ser transformados en ácidos grasos libres y moléculas de glicerol. Dado que su absorción es insignificante, no tiene acción contra las lipasas sistémicas. La reducción de la absorción grasa es dosis - dependiente, siendo máxima (alrededor de 30 %) a una dosis aproximada de 120 mg tres veces al día. Dado su mecanismo de acción, el orlistat se asocia también a modificaciones favorables del perfil lipídico.



Las reacciones adversas más importantes son los trastornos gastrointestinales, toda vez que al no absorberse, los lípidos favorecen el manchado oleoso, la distensión abdominal, la flatulencia, la diarrea, el dolor tipo cólico, etc. Estas reacciones suelen decrecer después de las primeras doce semanas de tratamiento.

El orlistat es el único fármaco con aprobación de la FDA para su uso en adolescentes obesos, aunque a veces se usa también la acarbosa en combinación con el mismo fin (ver capítulo de Hipoglicemiantes Orales).

LEPTINA

La Leptina, una citokina de 67 aminoácidos presente en los mamíferos y derivada de los adipocitos, juega, a través de la unión al receptor OB - 3, un rol importante en las medidas adaptativas relacionadas con las variaciones de disponibilidad de energía, regulando el almacenaje de tal energía como triglicéridos en el tejido adiposo cuando los niveles de energía son altos; por otra parte, se asocia con el uso de estos depósitos en períodos de privación nutricional.

Lamentablemente, la vida media de la leptina es muy corta, por lo que prueban derivados, especialmente las inmunofusinas (proteínas de fusión inmunoglobulínicas). Adicionalmente a este problema, está el hecho de que la leptina debe ser inyectada tres veces al día durante varios meses, lo que la hace poco atractiva para el paciente.

OLESTRA

Se trata de un sustituto de la grasa en uso desde 1996. Está constituido por una mezcla de hexa, hepta y octaésteres, que al no ser digeribles ni absorbibles no aportan calorías al paciente. El uso de este sustituto puede llevar a reducciones ponderales superiores a 5 kg en 3 meses.

AGONISTAS BETA₃ ADRENÉRGICOS

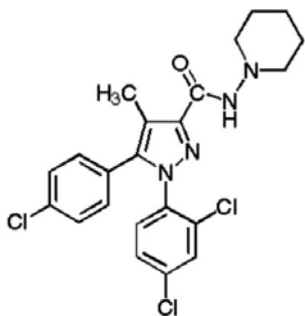
Los receptores Beta₃ se encuentran en los adipocitos, en los cuales median principalmente las funciones de regulación de la lipólisis, termogénesis y también de motilidad del tracto gastrointestinal. El efecto termogénico de los agonistas de este receptor depende del aumento de la transcripción de RNAm de las proteínas desacopladoras de la membrana mitocondrial (UCP), que son las responsables del transporte de protones a través de la membrana mitocondrial interna *sin que ocurra una síntesis concomitante de ATP*. La expresión de UCPs se encuentra regulada por receptores Beta₃ en tejido adiposo pardo, músculo y tejido adiposo blanco (aunque en este último la expresión de receptores Beta₃ es escasa en humanos).

Entre los agonistas investigados, se encuentran los compuestos BRL 26830 A, BRL 35135, Ro 16 - 8714, Ro 40 - 2148, CL 316243, ZD 7114, obtenidos por ensayos con receptores de roedores y los agentes “de segunda generación”, como el L - 755507 y el L - 771047, derivados de estudios con receptores humanos clonados. Las reacciones adversas más frecuentes encontradas con estos fármacos dependen sobre todo de su acción en otros receptores adrenérgicos, incluyendo la taquicardia y el temblor, aunque este suele ir desapareciendo con el progreso del tratamiento.

Lamentablemente, los ensayos que se han venido realizando en las dos últimas décadas han llevado a resultados poco promisorios con estos agentes para el tratamiento de la obesidad, aunque han mostrado cierta capacidad de mejorar el control de la glicemia en diabéticos.

RIMONABANT

Se trata de un inhibidor selectivo de los receptores cannabinoides de tipo 1, mismos que regularían el metabolismo lipídico y glucídico en el tejido adiposo, así como la regulación del apetito, el balance de energía y la dependencia a la nicotina. El rimonabant ya ha alcanzado los ensayos de fase tres y los resultados hasta el momento son muy prometedores, con más de 60 % de los pacientes mostrando pérdidas de peso que oscilan entre 5 y 10 %, siendo la dosis usual de 20 mg al día. Las reacciones adversas de este fármaco generalmente son dosis - dependientes e incluyen trastornos gastrointestinales, náuseas, mareo e infecciones del tracto respiratorio superior.



BIBLIOGRAFÍA

- Alemzadeh R, Langley G, Upchurch L, Smith P, Slonim AE. 1998. **Beneficial effect of diazoxide in obese hyperinsulinemic adults.** *J Clin Endocrinol Metab*; 83(6): 1911 - 5.
- Amsterdam EA. 2005. **Rimonabant: Unique and Promising.** *Prev Cardiol*; 8(3): 140.
- Astrup A, Toubro S. 2004. **Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity.** *Obes Res*; 12 Suppl: 167S - 73S.
- Bays HE. 2004. **Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets.** *Obes Res*; 12(8): 1197 - 211.
- Carrasco Naranjo F. 2004. **Obesidad: Aspectos Clínicos y terapéuticos.** Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile [www.med.uchile.cl/apuntes/archivos/2004/medicina/apunte_obesidad03.pdf]
- Connolly J, Verni C, Trilling J, Kelso E, Shiesha S. 1998. **Selections from current literature: pharmacological treatment of obesity.** *Fam Pract*; 15(1): 88 - 93
- Freemark M. 2007. **Pharmacotherapy of childhood obesity: an evidence - based, conceptual approach.** *Diabetes Care*; 30(2): 395 - 402
- Fujioka K. 2002. **Management of obesity as a chronic disease: nonpharmacologic, pharmacologic, and surgical options.** *Obes Res*; 10 Suppl 2: 116S - 123S.
- Gadde KM, Allison DB. 2006. **Cannabinoid - 1 Receptor Antagonist, Rimonabant, for Management of Obesity and Related Risks.** *Circulation*; 114; 974 - 84
- González A. 2002. **Uso de Metformina en Obesidad.** En: Velásquez O, Lara A, Tapia R, ed. *Metformina y Síndrome Metabólico.* Secretaría de Salud ISSA. pp: 33 - 6.
- Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. 2002. **Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials.** *Int J Obes Relat Metab Disord*; 26(2): 262 - 73.
- Klein S. 2004. **Long - term pharmacotherapy for obesity.** *Obes Res*; 12 Suppl: 163S - 6S.
- Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttrop M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. 2005. **Meta - analysis: pharmacologic treatment of obesity.** *Ann Intern Med*; 142(7): 532 - 46.
- Lipworth BJ. 1996. **Clinical pharmacology of β_3 - adrenoceptors.** *Br J Clin Pharmacol*; 42: 291 - 300.
- Liu YL, Heal DJ, Stock MJ. 2002. **Mechanism of the thermogenic effect of Metabolite 2 (BTS 54 505), a major pharmacologically active metabolite of the novel anti - obesity drug, sibutramine.** *Int J Obes Relat Metab Disord*; 26(9): 1245 - 53.

-
- Lo KM, Zhang J, Sun Y, Morelli B, Lan Y, Lauder S, Brunkhorst B, Webster G, Hallakou - Bozec S, Doaré L, Gillies SD. 2005. **Engineering a pharmacologically superior form of leptin for the treatment of obesity.** Protein Eng Des; 18(1): 1 - 10.
- National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. 1998. **Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report.**
- Rodríguez JE, Slawson dC, 2007. **Metformin Therapy and Diabetes Prevention in Adolescents Who Are Obese.** Am Fam Physician; 76(9): 1357 - 8.
- Romero - Veccione E. 1994. **Tratamiento Farmacológico de la Obesidad. Consideraciones sobre los Obesos Hipertensos.** Arch Venez Farmacol Ter; 13(2): 87 - 91.
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. 2007. **Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: Updated meta - analysis.** BMJ; 335; 1194 - 1199.
- Salvador J, Silva C, Santos E. 2002. **Tratamiento farmacológico de la obesidad.** An Sist Sanit Navar; 25 Suppl 1: 143 - 61.
- Shekelle PG, Morton SC, Maglione MA, Suttrop M, Tu W, Li Z, Maggard M, Mojica WA, Shugarman L, Solomon V, Jungvig L, Newberry SJ, Mead D, Rhodes S. 2004. **Pharmacological and Surgical Treatment of Obesity. Evidence Report/Technology Assessment N° 103.** AHRQ Publication No. 04 - E028 - 2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
- Spilva A, Muktans Y. **Guía Spilva de las Especialidades Farmacéuticas.** Global Ediciones, Caracas. 2005/2006.
- Wasan KM, Looije NA. 2005. **Emerging pharmacological approaches to the treatment of obesity.** J Pharm Pharm Sci; 8(2): 259 - 71
- Weyer C, Gautier JF, Danforth Jr. E. 1999. **Development of Beta₃ - Adrenoceptor Agonists for the Treatment of Obesity and Diabetes - An Update.** Diabetes Metab; 25(1): 11 - 21.

La mayoría de los obesos no continuará el tratamiento para su condición. De aquellos que sigan el tratamiento, la mayoría no perderá peso, y de aquellos que sí pierdan peso, la mayoría lo volverá a ganar.

Albert Stunkard

Quizás la obesidad es una forma de depresión, en la cual la comida es el antidepresivo

Kishor M. Wasan, Norbert A. Looije

Los hombres grandes y gordos pueden ser alegres, pero, en general, suelen fallecer más pronto.

Isaac Asimov (Nueva Guía de la Ciencia, 1985)

Así como el árbol se fertiliza con sus hojas secas que caen y crece por sus propios medios, el hombre se engrandece con todas sus esperanzas destruidas y con todos sus cariños deshechos.

F. William Robertson

Uno está enamorado cuando se da cuenta de que otra persona es única.

Jorge Luis Borges

¿Qué por qué hago esto? Porque no hay nadie más que lo haga. Por eso.

Bruce Willis (Hard to die 4.0)

Farmacología Tiroidea

Las enfermedades tiroideas son notablemente comunes, sobre todo en el sexo femenino y los trastornos como el hipotiroidismo pueden alcanzar fácilmente frecuencias de 1 a 3 por mil en esa población, con prevalencias bastante menores en el sexo masculino.

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo implica cualquier estado de deficiencia de la acción de las hormonas tiroideas, sea por déficit en su síntesis/liberación o por resistencia a las mismas.

Aunque hay trastornos *primarios* de resistencia (en la década anterior parece haber habido solamente un par de docenas de casos, generalmente con algún tipo de agregación familiar asociada) y trastornos secundarios de secreción (enfermedades hipofisiarias, generalmente), el hipotiroidismo primario es, con mucho, el más común (> 95 %). Cuando se presenta el déficit tiroideo de manera congénita, se habla de *cretinismo*.

Las manifestaciones de hipotiroidismo son muy variadas, lo que no es de sorprender, considerando el espectro de actividades que presentan las hormonas tiroideas (*ver apéndice*); adicionalmente, debe destacarse que en cuanto respecta al hipotiroidismo, las formas subclínicas son bastante frecuentes, incluyendo entidades tales como la tiroiditis de Hashimoto (el hipertiroidismo subclínico es mucho menos frecuente). Esto se debe básicamente a que el hipotiroidismo suele aparecer muchas veces insidiosamente, con ciertos trastornos más o menos inespecíficos, como depresión mental, ganancia de peso, intolerancia al frío, constipación, sensaciones vagas de dolor, ronquera, sequedad de la piel y fragilidad del cabello; cuando la enfermedad sigue progresando, aparecerán las manifestaciones más clásicas de mixedema, con facies abotagada, edema periorbital, bradicardia sinusal, disminución de la temperatura corporal y trastornos de los reflejos (ampliación de la fase de relajación). En el niño, la manifestación más evidente del hipotiroidismo puede ser el retardo del crecimiento.

La prueba de laboratorio más sensible para determinar el hipotiroidismo es el aumento de la concentración sérica de tirotrópina, que incluso puede preceder a los cambios en niveles de hormonas séricas tiroideas por meses o incluso años.

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO

El tratamiento de esta enfermedad suele ser para toda la vida, exceptuando casos extremadamente raros en los que el hipotiroidismo resulta autolimitado. De esta manera, puede considerarse que el tratamiento farmacológico básico debe ser con el uso de fármacos *agonistas*, como se muestra:

Hormona (<i>agonista</i>)	Actividad Relativa	Dosis diaria habitual*
L - T4	1	1,6 µg/Kg (~112 µg)
L - T3	3 - 4	25 - 50 µg/Kg
L - T3: L - T4	-	-
Tiroides desecado	-	60 - 90 mg

** Las dosis pediátricas generalmente deben ser proporcionalmente mayores, mientras que las dosis en pacientes ancianos usualmente deben ser menores.*

Los extractos tiroideos, independientemente de su pureza y origen, se asocian a una variación de niveles de hormona tiroidea que, sin ser excesivos, no son terapéuticamente recomendables, por lo que su uso actual es sumamente raro. Existe un análogo de la T3 en el cual el átomo de yodo falta en el anillo interno y no en el externo; este análogo, conocido como T3 reversa (rT3) se usa para detectar hipotiroidismo fetal desde la semana quince de gestación.

La levotiroxina es la droga de elección para el tratamiento del hipotiroidismo, toda vez que su conversión a la L - tri - iodotironina sería regulada por los tejidos; a continuación, se hace un recuento somero de la farmacología de la levotiroxina.

Levotiroxina

Mecanismo de acción: Se describe en el apéndice. Dado que se tarda al menos cuatro semanas para lograr la estabilización de tirotrópina en respuesta a la levotiroxina, el monitoreo antes de ese tiempo no debe realizarse. No obstante lo anterior, el seguimiento debe hacerse con frecuencia, que puede ser mensual al inicio, con ajuste de la dosis hasta que el paciente sea eutiroideo desde el punto de vista clínico y de laboratorio, esto último por determinación de la normalidad de la tirotrópina sérica, momento para el cual ya puede seguirsele semestral o anualmente (hay controversia en cuanto a si la reducción excesiva de la TSH puede llevar a osteoporosis). Se ha probado la administración de levotiroxina conjuntamente con T3 y con yodo.

Farmacocinética: Aunque su absorción es muy variable por esa vía (50 - 80%), la levotiroxina se administra por vía oral, si bien existen presentaciones para administración intravenosa, que suelen usarse generalmente solo en casos de coma mixedematoso. La levotiroxina debe administrarse *por lo menos* media hora antes de una comida, porque la fibra puede dificultar su absorción. No siempre los preparados disponibles son bioequivalentes (sobre todo los preparados genéricos), por lo cual si se decide realizar el cambio de algunos de ellos, debe realizarse con precaución, repitiendo si es posible, el tipo de seguimiento propio del inicio del tratamiento convencional.

Usos Clínicos: Es la elección natural para la terapia sustitutiva del hipotiroidismo y ciertas enfermedades relacionadas, como por ejemplo el panhipopituitarismo, el hipotiroidismo subclínico (caracterizado por concentraciones séricas bajas o indetectables de tirotrópina, con niveles normales de T3 y T4) y distintos tipos de bocio, con objeto de reducir el tamaño de la glándula (la eficacia en esta indicación es limitada y hay riesgo de osteoporosis o fibrilación auricular); también puede utilizarse de una manera correcta tras la resección del carcinoma tiroideo TSH dependiente, a fin de suprimir la secreción de tirotrófina. La terapia de sustitución es el único uso correcto de la hormona tiroidea (o agonistas semejantes), aunque ha sido considerada para usos diferentes, como por ejemplo el síndrome de fatiga crónica, la obesidad, la hipercolesterolemia, la alopecia, el síndrome premenstrual, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, pacientes que pasarán por bypass cardiopulmonar y en casos de trasplante de corazón.

Reacciones Adversas Medicamentosas: En general, resultan de sus acciones farmacológicas exageradas, lo que implica que la mayoría de ellas es dosis - dependiente. Así, entre otros, pueden citarse los siguientes: Palpitaciones, taquicardia, angina de pecho, diarrea, vómitos, temblor, insomnio, excitabilidad, cefalea, fiebre, pérdida de peso e impotencia *muscular*. Aparte de la ya citada con respecto a la fibra, hay otras posibles interacciones que pueden alterar la absorción de la levotiroxina, como por ejemplo, el uso de otros fármacos, como hierro, antiácidos, sucralfato y colestiramina. Las drogas que inducen el metabolismo hepático por oxidasas de función mixta (por ejemplo, fenobarbital o rifampicina). La levotiroxina puede aumentar el catabolismo de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K.

Contraindicaciones: Dado que las hormonas tiroideas son esenciales para el organismo, no puede haber ninguna contraindicación que pueda considerarse como *absoluta* para su utilización.

No obstante, la levotiroxina debe ser administrada con mucha precaución en ciertas poblaciones especiales, como la de los enfermos con cardiopatía y los ancianos.

Liotironina (T3)

En muchos aspectos, la farmacología de la T3 es idéntica a la de la T4, teniendo como diferencia principal su reducida vida media. Hay preparados orales e intravenosos de T3, siendo estos últimos los de elección en casos de coma mixedematoso.

Inhibidores Aniónicos

Como el perclorato de potasio, que tal y como se menciona luego, es fármaco capaz de lograr el bloqueo del transporte de yoduro. El tiocianato tiene este mismo efecto, pero la efectividad clínica de cualquiera de estos preparados orales es muy difícil de predecir.

Yoduros

Hasta cierto punto, los yoduros pueden considerarse como parte de los Inhibidores Aniónicos, ya que se trata de aniones que inhiben la función tiroidea en uno o dos días (lo mismo pasa con la administración de yodo como tal, pues se convierte a yoduro en el organismo); sin embargo, el mecanismo es diferente, ya que lo que se cree que ocurre es que a las concentraciones administradas, inhiben la función de la síntesis de la liberación hormonal, impidiendo la peroxidación necesaria (“*retroalimentación negativa*”). Como se indica luego, el exceso de yodo puede llevar a en algunos pacientes a la Enfermedad de Jod - Basedow.

HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo se presenta con una clínica muy variada, que depende de muy diversos factores, incluyendo la edad del paciente. Usualmente la clínica se relaciona con al acción catabólica que muestran las hormonas tiroideas, con un aumento de la actividad enzimática general y del catabolismo, además de un incremento muy notable a la sensibilidad de los tejidos respectivos ante las catecolaminas.

Debe diferenciarse, sobre todo desde el punto de vista de la causalidad, entre los términos hipertiroidismo y tirotoxicosis, pues el primero estrictamente se refiere a la hiperfunción de la glándula, mientras que el segundo implica cualquier estado en el que hay un exceso de hormonas tiroideas, incluyendo aquellos en los cuales tal estado proviene de cualquier exceso de hormonas tiroideas incluso si el mismo es derivado de su administración exógena o de tiroiditis.

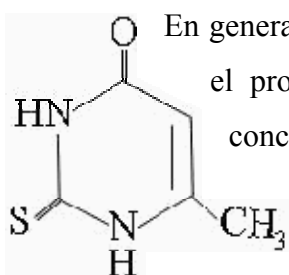
TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO

El tratamiento del hipertiroidismo es dependiente de la causa del hipertiroidismo, de la edad y del estado anatómico de la glándula tiroidea, aunque puede no ser clínicamente evidente en pacientes jóvenes. Las manifestaciones más evidentes podrían ser anorexia, fibrilación auricular, o incluso insuficiencia cardíaca congestiva. En pacientes jóvenes además, la causa más común de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, mientras que en pacientes ancianos el bocio tóxico nodular es mucho más frecuente. La enfermedad de Graves es causada por la estimulación de la glándula tiroidea por anticuerpos que se unen a los receptores TSH, mimificando su acción.

Normalmente, la detección segura del hipertiroidismo se hace por medición de tirotropina sérica, ya que un valor normal prácticamente excluye el hipertiroidismo.

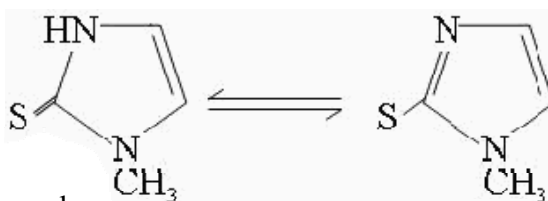
De manera general, el tratamiento del hipertiroidismo puede ser farmacológico (paliativo o no) o quirúrgico.

Drogas Antitiroideas

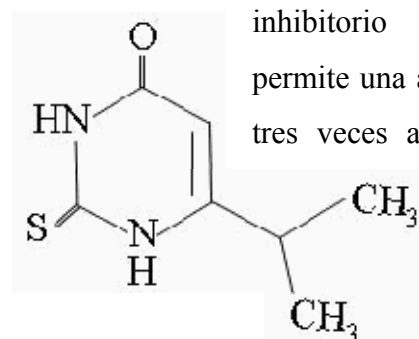


En general, las drogas antitiroideas inhiben la síntesis de hormonas tiroideas. El metimazol, el propiltiouracilo y el metiltiouracilo (figura a la izquierda) son tioamidas que se concentran en el tejido tiroideo, impidiendo la biosíntesis de hormona, inhibiendo a la peroxidasa tiroidea (el carbimazol es una prodroga que virtualmente se convierte en su totalidad metimazol in vivo). En dosis altas, el propiltiouracilo también inhibe la conversión periférica de tiroxina a tri - iodotironina.

El metimazol (figura a la derecha) usualmente se prefiere al propiltiouracilo (figura inferior), por su efecto inhibitorio más prolongado, que



permite una administración diaria (en lugar de



tres veces al día); cualquiera de ambos debe ajustarse hasta lograr el estado eutiroideo en el paciente. El tratamiento suele monitorizarse midiendo F4, más que tirotropina.

La remisión con tratamientos de 1 - 2 años puede ser de hasta 70 % y se ha recomendado que en estos largos tratamientos se use levotiroxina conjuntamente, supuestamente para evitar el efecto inmunosupresivo que tendrían los antitiroideos. Todos estos fármacos se administran por vía oral, con muy amplia distribución. Aunque su administración inhibe la organificación del yodo en uno o dos días, el efecto total puede observarse en semanas.

Efectos Adversos: Son raros (<1%), incluyendo agranulocitosis (menos común con metimazol), trastornos hepáticos, síndrome lupus - similar y prurito.

Este tipo de droga no es conveniente en el bocio tóxico nodular, ya que el hipertiroidismo no remite. Normalmente, si llegan a aparecer signos evidentes de agranulocitosis o si llega a ocurrir una recaída tras el tratamiento adecuado con fármacos antitiroideos, debe considerarse el uso de yodo radioactivo o cirugía.

Beta Bloqueantes

Los beta - bloqueantes se usan básicamente para evitar o reducir las manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad, pues las mismas pueden ser muy molestas (ansiedad, palpitaciones) y, en algunos casos, mortales.

Es bastante usual su uso mientras se estabiliza un paciente tratado con antitiroideos y también su uso peri - quirúrgico; también pueden utilizarse como tratamiento único en algunos casos de tiroiditis, porque esta enfermedad es autolimitada.

Yodo Radioactivo

La terapia con yodo radioactivo (^{131}I) es de primera elección solo en casos seleccionados. Por ejemplo, es el tratamiento más común para el hipertiroidismo recidivante en la enfermedad de Graves. Aunque se considera una terapia segura, se contraindica durante el embarazo o la lactancia, tampoco conviene el embarazo en los seis meses posteriores a la terapia. También es de elección para la enfermedad tirocardíaca severa, para pacientes con bocio tóxico uni o multinodular, y con pacientes con reacciones muy severas a los antitiroideos. Usualmente la dosis de ^{131}I para tratar la enfermedad es de 185 a 555 MBq (5 - 15 mCi), dependiendo de la gravedad del paciente, pero pueden requerirse dosis mayores para lograr un estado eutiroideo. El uso primario de manera conjunta o secuencial con antitiroideos es aún controversial. La tasa de respuesta es alta (hasta 80%), pero como el tratamiento es largo, el uso de conjunto de beta - bloqueantes e incluso de alfa - bloqueantes puede ser recomendable. El hipotiroidismo permanente es la complicación más importante del yodo radioactivo, aunque la prevalencia es muy baja con dosis usuales y de solo 2 - 3 % con dosis mayores. Usualmente suele presentarse hipotiroidismo, pero solo de manera transitoria (alrededor de unos seis meses). Cuando es permanente, requiere tratamiento con levotiroxina. Este isótopo del yodo NO es el usado como medio de contraste y, naturalmente, no en las mismas concentraciones.

Aunque no hay evidencias en contra, el uso de yodo radioactivo en niños no se considera conveniente.

Cirugía

La cirugía puede estar indicada en casos especiales y generalmente se trata de cirugía sub - total (son ablación completa de la glándula). Muy rara vez se recurre a la cirugía total.

Circunstancias especiales

Embarazo: En estos casos debe usarse las mínimas dosis de antitiroideos que mantengan el eutiroidismo, para tratar de evitar la pérdida fetal. Suele preferirse el propiltiouracilo, ya que supuestamente pasaría menos la barrera transplacentaria; además, puede continuarse durante la lactancia, pues pasa muy poco a la leche (el metimazol pasa con cierta facilidad).

Oftalmopatía: La oftalmopatía clínicamente aparente se denota en la mitad de los pacientes con enfermedad de Graves y su curso es independiente del hipertiroidismo como tal. En estos casos, la terapia con yodo radioactivo debe evitarse, porque puede empeorar el cuadro. La oftalmopatía puede requerir del uso de cirugía o de glucocorticoides.

Enfermedad de Jod - Basedow: El exceso de yodo puede llevar a hipertiroidismo en pacientes con bocio, generalmente por uso de un agente de contraste o fármacos como la amiodarona. El tratamiento incluye el uso de perclorato de potasio, que bloquea el transporte de yoduro, conjuntamente con un antitiroideo.

DISFUNCIONES TIROIDEAS MÍNIMAS

Estas disfunciones son usualmente más de laboratorio, aunque parece haber ciertas manifestaciones clínicas que indican que el tratamiento podría ser apropiado, aunque el consenso en este sentido está lejos de ser universal.

APÉNDICE: HORMONAS TIROIDEAS

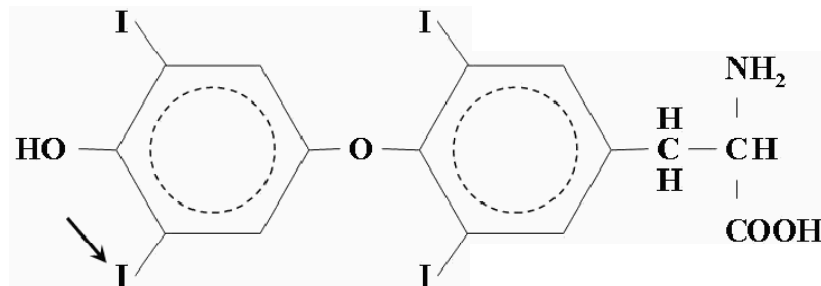
La glándula tiroides se encuentra en la región cervical y produce dos tipos de hormonas en dos tipos celulares distintos: Las hormonas tiroideas (producidas por las células foliculares tiroideas) y la calcitonina (producidas por las células parafoliculares o células C). Las células foliculares son las más comunes y forman los *foliculos tiroideos*, que son estructuras esferoidales cuya función es la de almacenar y regular la liberación de hormonas tiroideas.

Las hormonas tiroideas juegan un papel fundamental en el desarrollo y el metabolismo, al punto que las mismas son requeridas para la función normal de prácticamente todos los tejidos y por eso los

trastornos relacionados con las mismas (hipertiroidismo e hipotiroidismo), que son relativamente frecuentes, conllevan una serie de manifestaciones clínicas bastante extensa.

Puede hablarse de la existencia de un eje hipotálamo/hipofisiario/tiroideo, que regula de manera muy precisa la función tiroidea. En primera instancia se tiene a la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), que es un tripéptido (PiroGlu - His - Pro) sintetizado en el núcleo del hipotálamo, siendo llevada a la hipófisis anterior gracias a los plexos capilares; ya en la hipófisis, la TRH se une a sus propios receptores especializados (con siete regiones transmembrana y acoplados a proteína G), situados en una población celular especial que produce la Hormona Estimulante Tiroidea (TSH). La TSH es una glicoproteína de unos 28 - kDa, que está compuesta por varias subunidades. La TSH se une a sus receptores (¡que también están acoplados a proteína G!), llevando a un aumento intracelular de AMPc, que a su vez lleva a la activación de una cascada de vías que son mediadas por protein - cinasa A.

El efecto final de todo este proceso es por supuesto la liberación de hormonas tiroideas (Dos tipos: T3 y



T4) desde las células apropiadas, siendo, conjuntamente con la TRH, regulada negativamente en su liberación por la presencia de tales hormonas tiroideas.

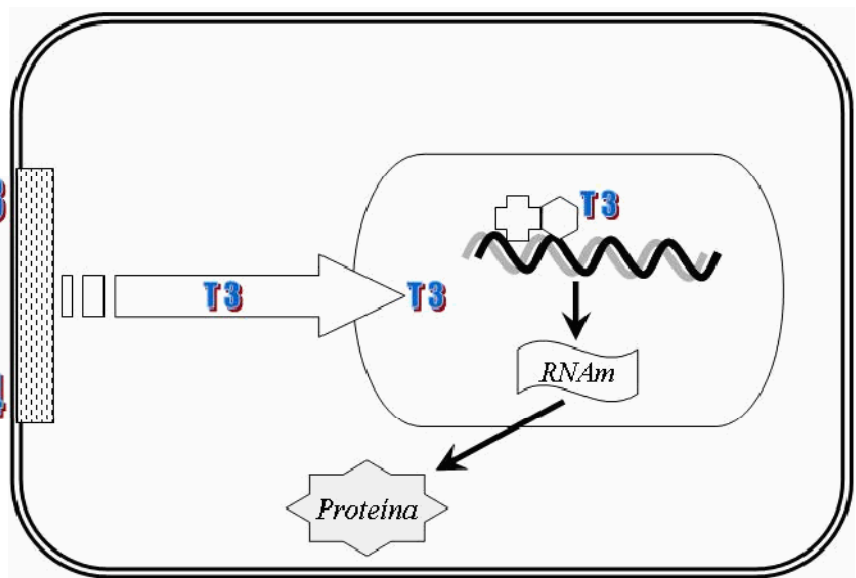
En el gráfico se muestra la tiroxina o T4; la diferencia de esta hormona con la más potente molécula tri - yodo - tironina o T3 reside en el átomo de yodo que se señala con la flecha, que se encuentra presente solamente en la hormona T4. Es de destacar que los isómeros funcionales de estas drogas son los levorrotatorios, por tanto, la T4 funcional es la *levotiroxina*. La mayor vía de producción de T3 ocurre por medio de la 5' - desiodación del anillo externo de la hormona T4 gracias a las deiodinasas (esto representa la mayor parte de la T3 circulante).

Para la síntesis de hormonas tiroideas, el yoduro se concentra activamente en la glándula tiroides, siendo entonces oxidado por la peroxidasa tiroidea, que usa H₂O₂ como cofactor; de esta manera, se incorpora a residuos específicos de tirosina en la tiroglobulina, que es una proteína de 660 - kDa que es captada por endocitosis desde la parte apical de la célula folicular y representa el coloide tiroideo. La tiroglobulina internalizada se incorpora en fagolisosomas y sufre digestión proteolítica para liberar residuos mono - iodados y di - iodados, que se acoplan enzimáticamente para formar T4 y T3, y luego se liberan a la circulación a través de la zona celular basal, normalmente con un predominio 40 - 45: 1 de T4 sobre T3 (90 vs. 2 nM).

Los receptores tiroideos presentan dos isoformas fundamentales con notable homología, y parecen estar bastante conservados en distintas especies. La expresión de estos receptores, cuya presencia y/o proporción varía de acuerdo al tejido, podría depender de la función hipofisiaria.

Toda vez que tanto la T4 y T3 son insolubles en agua, por lo que para circular en el plasma deben estar unidas a proteínas plasmáticas, las cuales además protegen a estas hormonas del metabolismo y la excreción, pues la vida media de la tiroxina (T4) unida a proteínas es de 6 a 7 días (la de la T3 es de 1,3 días). Aunque la albúmina tiene cierta capacidad de unir tiroxina, la proteína ligadora de tiroxina (TBG, *Thyroxin - binding globulin* con un peso molecular de alrededor de 63,000 Da). En el plasma, la TBG lleva el 65 % de la T4 y el 70% de la T3.

Para que las hormonas tiroideas pasen al interior de sus células blanco, ocurre un proceso mediado por un transportador (ver figura), que posee dos sitios de unión estereoespecífica para T3 y T4, que aunque tienen baja capacidad, muestran una muy alta afinidad. La captación de T3 y T4 por estos sitios de alta afinidad es dependiente de energía



y temperatura y, con mucha frecuencia en distintos tipos celulares, depende también de Na^+ .

De una manera muy similar a la de los esteroides, luego de entrar a la célula las hormonas tiroideas

AGGTCA XXXXX AGGTCA

TGACCT XXXXX AGGTCA

ACTGGA TGACCT

5' → 3'

deben unirse a receptores nucleares, favoreciendo la acción de los *elementos de respuesta a la hormona tiroidea*, lo que genera regulación, positiva o negativa según el caso, de la actividad de los genes blanco y, por ende, de las proteínas relacionadas.

Las regiones a las que se unen las hormonas tiroideas (*los elementos de respuesta*) siguen la secuencia hexanucleotídica AGGTCA, que pueden organizarse en tres orientaciones diferentes: Repetición directa, en forma de palíndromo con espaciamiento y en forma de palíndromo sin espaciamiento (ver figura).

Efectos de las Hormonas Tiroideas

La función tiroidea se manifiesta en múltiples órganos y sistemas, como se lista a continuación:

- Tejido óseo y muscular: Regulación del crecimiento y desarrollo óseo y muscular normales, incluyendo la determinación del cierre epifisiario.
- Cardiovasculares: Disminución de la resistencia vascular periférica, aumento del volumen sanguíneo, efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos, con aumento del gasto cardíaco. También producen modificaciones en el modelado cardíaco.
- Tejido Adiposo: Desarrollo y función de tejido adiposo blanco y pardo. La enzima T3, en general, puede regular la relación lipólisis/lipogénesis. En este sentido, puede considerarse que las hormonas tiroideas tienen un efecto *calorigénico*.
- Tejido Hepático: Los efectos son múltiples en este órgano, incluyendo la estimulación de enzimas que regulan tanto la lipólisis como la lipogénesis, así como los procesos oxidativos en general.
- Hipófisis: Las hormonas tiroideas regulan la síntesis y secreción de varias hormonas hipofisarias. Entre las hormonas reguladas se encuentra lógicamente la tirotropina, además de moléculas como la subunidad glicoproteica hormonal (común a la TSH, la hormona luteinizante, la hormona estimulante folicular y hormona corionogonadotrópica).
- Tejido Cerebral: Influye en el desarrollo cerebral, sobre todo en los períodos intrauterino y neonatal.

Enfermedades Sistémicas que pueden afectar la función tiroidea

El siguiente es un listado no exhaustivo de condiciones que pueden afectar secundariamente a la función tiroidea:

- Infecciones
- Enfermedad tiroidea autoinmune asociada a otras enfermedades del mismo tipo
 - o Enfermedad tiroidea autoinmune asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, LES, ESP
 - o Enfermedad tiroidea autoinmune asociada a enfermedad celíaca
 - o Enfermedad tiroidea autoinmune asociada a enfermedad autoinmune múltiple y vitíligo
 - o Enfermedad tiroidea autoinmune asociada a gastritis autoinmune

-
- Enfermedad tiroidea autoinmune y cáncer tiroideo asociado a crioglo - bulinemia mixta por virus de la hepatitis C
 - Enfermedad tiroidea autoinmune asociada a linfomas
 - Enfermedades infiltrativas de la tiroides Sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, ESP, condrocalcinosis.
 - Enfermedad tiroidea asociada a desórdenes diversos Arteritis temporal, arteritis de Takayasu, fibromialgia, colangitis esclerosante primaria.

Como puede observarse, muchos trastornos tiroideos resultan de procesos autoinmunes que pueden causar sobreproducción de hormonas tiroideas (tirotoxicosis) o destrucción glandular y disminución de la producción hormonal (hipotiroidismo).

BIBLIOGRAFÍA

- Andrade VA, Gross JL, Maia AL. 2004. **Iodo Radioactivo no Manejo do Hipertireoidismo da Doença de Graves.** Arq Bras Endocrinol Metab; 48(1): 159 - 65
- Barra GB, Velasco LFR, Pessanha RP, Campos AM; Moura FN, Dias SMG, Polikarpov I, Ribeiro RCJ, Simeoni LA, Neves FAR. 2004. **Mecanismo molecular da ação do hormônio tireoideano.** Arq Bras Endocrinol Metab; 48(1): 25 - 39.
- Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. 2005. **Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options.** Eur J Endocrinol; 152(1): 1 - 9
- Boelaert K, Franklyn JA. **Thyroid hormone in health and disease.** J Endocrinol; 187: 1 - 15.
- De Felice M; Di Lauro R. 2004. **Thyroid Development and Its Disorders: Genetics and Molecular Mechanisms.** Endocrine Reviews; 25 (5): 722 - 46.
- Farwell AP, Braverman LE. 2001. **Thyroid and antithyroid drugs.** En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, editors. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw - Hill.p. 1563 - 79.
- Gomberg - Maitland M, Frishman WH. 1998. **Thyroid Hormone and Cardiovascular Disease.** Am Heart J; 135(2): 187 - 96.
- Hennemann G, Docter R, Friesema ECH, de Jong M, Krenning EP; Visser TJ. 2001. **Plasma Membrane Transport of Thyroid Hormones and Its Role in Thyroid Hormone Metabolism and Bioavailability.** Endocrine Reviews; 22 (4): 451 - 76.
- Lazar MA. 1993. **Thyroid Hormone Receptors: Multiple Forms, Multiple Possibilities.** Endocrine Reviews; 14(2): 184 - 93
- Marsiglia I. 2005. **Enfermedad tiroidea asociada a otras enfermedades sistémicas.** Gac Méd Caracas; 113(4): 453 - 465.
- Messer WS. 2000. **Thyroid Hormones.** University of Toledo. [<http://www.neurosci.pharm.utoledo.edu/MBC3320/acetylcholine.htm>]
- Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. 1993. **The Syndromes of Resistance to Thyroid Hormone.** Endocrine Reviews; 14(3): 348 - 99.
- Reid JR, Wheeler SF.2005. **Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment.** Am Fam Physician; 72: 623 - 30.
-

Romaldini JH, Sgarbi JA, Farah CS. 2004. **Disfunções Mínimas da Tiróide: Hipotiroidismo Subclínico e Hipertiroidismo Subclínico.** Arq Bras Endocrinol Metab; 48(1): 147 - 58.

Roti E, Minellit R, Gardini E, Braverman LE. 1993. **The Use and Misuse of Thyroid Hormone.** Endocrine Reviews; 14(4): 401 - 23.

Topliss DJ, Eastman CJ, 2004. **5: Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism.** MJA 2004; 180 (4): 186 - 193

Topliss DJ, Eastman CJ. 2004. **5: Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism.** MJA; 180 (4): 186 - 93.

Vanderpump MPJ, Ahlquist JAO, Franklyn JA, Clayton RN. 1996. **Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism.** BMJ; 313: 539 - 44.

Woeber KA. 2000. **Update on the Management of Hyperthyroidism and Hypothyroidism.** Arch Fam Med; 9: 743 - 7.

Yen PM. 2001. **Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action.** Physiol Rev; 81(3): 1097 - 142.

- Esperen un momento ¿Por qué ninguno de ustedes mencionó todo esto antes?
- Supusimos que usted lo sabría, dijo Harry
- ¿Qué yo sabía algo acerca de seres de cinco dimensiones que no se pueden matar?

Michael Crichton (Esfera).

Siembra los buenos hábitos, los malos crecen solos.

Fonseca.

Las crisis obligan a los Presidentes a ser más líderes que nunca, y eso a la gente le gusta

Jeff Rovin ("Broken Arrow")

Farmacoterapia de la Diabetes I: Insulina y sus Análogos

La diabetes mellitus es un síndrome metabólico caracterizado por aumento de la glicemia por encima de los niveles normales, lo que induce daño en diversos órganos como ojos, riñón, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Esta enfermedad afecta a unos 150 - 200 millones de personas en todo el mundo y se cree que no se ha diagnosticado aún por lo menos una tercera parte de los diabéticos realmente existentes. En Venezuela su frecuencia se ha reportado en un rango que oscila aproximadamente entre 2 y 7 % de la población (habría entre quinientos mil y un millón de diabéticos en el país). Se ha calculado que del 5 al 14 % de los gastos de Salud de un país determinado pueden relacionarse, directa o indirectamente, con esta enfermedad (cien mil millones de dólares al año *solamente* en Estados Unidos).

Existen dos tipos *fundamentales* de diabetes, en una clasificación que guarda una gran correlación con la terapia de la misma:

- a) Diabetes Tipo I: Es la menos frecuente (aproximadamente uno de cada diez casos) y refleja una pérdida de la capacidad de secreción de insulina.
- b) Diabetes Tipo II: En estos casos subsiste en el paciente la capacidad de producir insulina, pero la magnitud de la producción o la capacidad de secreción de la misma puede estar alterada; igualmente, puede haber trastornos de la sensibilidad de los tejidos a esta hormona.

Existen tipos especiales de diabetes, que aparecen en ciertas circunstancias específicas; la forma más importante en este contexto es la diabetes gestacional. Se ha reportado que la diabetes mellitus, así como otras patologías como la obesidad, pueden ser el resultado de un “condicionamiento metabólico”, que ocurriría por estímulos en momentos críticos del desarrollo y que podría seguir aún en ausencia de tales estímulos.

En este contexto, es importante señalar el reconocimiento como entidad del *Síndrome Metabólico* por parte de algunos autores, que presenta muchos puntos en contacto con la diabetes mellitus, sobre todo desde el punto de vista de su manejo farmacológico y no farmacológico.

En los apéndices se aportan descripciones breves acerca de las condiciones citadas.

FARMACOLOGÍA DE LA DIABETES

Independientemente de su clasificación, es claro que en la diabetes se encuentran dos fenómenos diferentes pero estrechamente relacionados, dados por los defectos en la secreción de insulina y/o por los defectos en la acción periférica de la misma.

Conviene destacar en este sentido el concepto de “*Resistencia a la Insulina*”, que podría definirse como la situación en la que los niveles normales o aún altos de insulina producen una respuesta biológica mucho menor que la que se hubiera esperado. En los individuos con resistencia a la insulina es muy frecuente que se produzca hiperinsulinemia de manera compensadora, en un intento postrero del organismo para mantener niveles normales de glucosa. La insulina también suele producirse cuando comienza a declinar la función de las células beta del páncreas a causa de entidades diferentes de la diabetes. Naturalmente, la terapia farmacológica de la diabetes también depende de estos aspectos, por lo que puede determinarse la existencia de dos formas fundamentales de acción:

- a) Aumentar la cantidad de insulina disponible, administrándola o aumentando su secreción.
- b) Modificar la vía de señalización de la insulina.

Independientemente del tipo de diabetes que tenga el paciente, hay una considerable pérdida de la eficacia de la farmacoterapia si la misma no se acompaña de cambios importantes en el estilo de vida (pérdida de peso, ejercicio; sin embargo, estos cambios rara vez proporcionan algún control en más del 10 % de los sujetos) y es por eso que se han diseñado múltiples programas regionales para la disminución de la obesidad y manejo precoz de la diabetes.

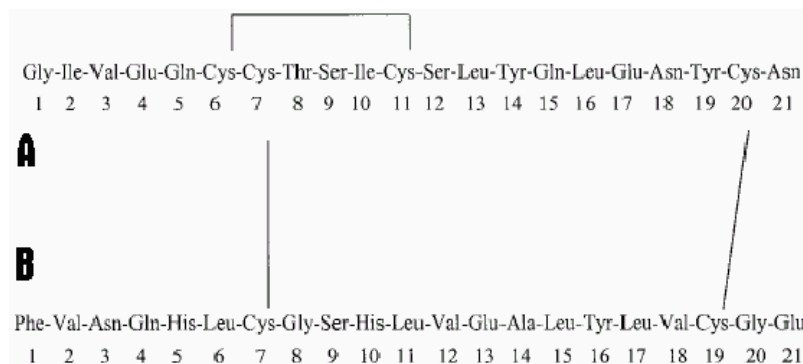
Los fármacos que aumentan la secreción endógena de insulina o aumentan la sensibilidad tisular a la misma se conocen genéricamente como *Hipoglicemiantes Orales* y serán tratados aparte; además, existe también la posibilidad de *impedir* o *retrasar* farmacológicamente la aparición de la diabetes en individuos de alto riesgo. A continuación se describen los detalles básicos de la farmacología de la Insulina y sus análogos.

INSULINAS

La insulina es una hormona peptídica secretada por las células beta en los islotes de Langerhans y se encuentra formada por dos cadenas peptídicas (A y B), unidas por dos puentes disulfuro (hay un puente disulfuro interno adicional en la cadena A); en la molécula original hay un puente peptídico entre ambas, que es el péptido C (se ha reportado que este péptido podría tener una función biológica de tipo hormonal).

Su función básica es la de mantener los niveles séricos de glucosa, gracias a la captación de la misma, la regulación del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y proteico, e inducción de cambios tróficos.

Hay evidencias de que la insulina participa también en otros procesos, como por ejemplo la fibrinólisis, la trombosis, el tono vascular, la apoptosis y la regulación del proceso de la inflamación (esto último le



da un vínculo más con la obesidad, que para muchos consideran como un tipo especial de daño inflamatorio sistémico, aunque de bajo grado).

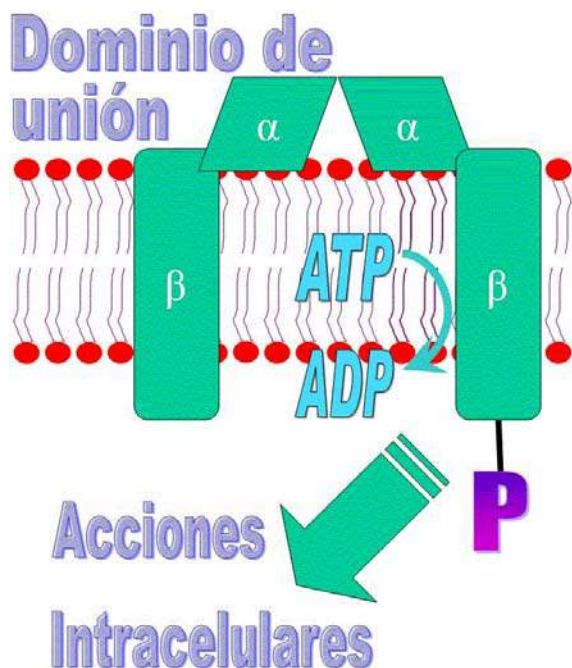
La acción de la insulina está mediada por unión a sus propios

receptores, que consisten básicamente en heterotetrámeros glucoproteínicos con cuatro subunidades (2 α , 2 β); la unión al receptor genera un cambio conformacional que permite al ATP interactuar con residuos de tirosina específicos, activando así a la tirosina cinasa. Hay *al menos* cuatro proteínas sustrato (“Sustratos que responden a insulina”, IRS por sus siglas en inglés).

Las acciones pleiotrópicas de la insulina en el metabolismo son dependientes del inicio de una serie ordenada de fosforilaciones reversibles de tirosina, no solo en el receptor de insulina como tal, sino también de ciertas proteínas que son sus sustratos intracelulares. Para que el receptor de insulina se active completamente se requiere que no menos de tres residuos de tirosina funcionalmente cercanos resulten fosforilados en el dominio receptor - cinasa; sin esto, la actividad del receptor es casi nula.

Los blancos post - receptor (proteínas sustrato de la insulina, IRS, por sus siglas en inglés) resultan también fosforilados en múltiples sitios que median asociaciones proteína - proteína muy específicas y activan varias proteínas de señalización. Todos estos cambios llevan a la alteración de la glucosa celular, el metabolismo lipídico e incluso de la expresión genética.

Normalmente, la insulina circula en plasma unida a beta - globulinas y aunque su vida media aparente es solo de unos 10 minutos, sus efectos son más duraderos, ya que se fija a sus receptores específicos



en las células efectoras. En la mayoría de los tejidos, principalmente hígado y riñón, hay capacidad de metabolizar la insulina. De un 20% al 50% de la insulina es metabolizada en el hígado en el primer pasaje. La enzima metabolizadora es la glutatión - insulina - transhidrogenasa que inactiva la insulina por reducción de los puentes de disulfuro y separación de las dos cadenas polipeptídicas; luego de esto, las cadenas resultantes pasan al metabolismo habitual de las proteínas.

Preparados de Insulina

- Insulina Zinc - cristalina: También llamada “regular” o de uso habitual; su acción es bastante rápida (reducción casi inmediata de la glicemia) y es la única que se utiliza por vía intravenosa, pues el preparado prácticamente contiene solo cristales puros de insulina, que son muy solubles en agua destilada para obtener la solución requerida. También puede administrarse por vía subcutánea. Su duración de acción es de unas 6 horas.
- Insulina Zinc - protamina: No es más que el resultado de la adición de una sustancia de baja solubilidad (protamina) a la insulina cristalina, consiguiéndose una precipitación a pH tisular, lo que conlleva una absorción relativamente lenta. Sus efectos metabólicos se observan claramente a las 6 horas de su administración y puede durar hasta 36 h.
- Insulina isofánica o NPH (*Neutral protamine Hagedorn*): Es también una insulina zinc - protamina modificada, que contiene menos protamina que la anterior y por ello su acción es algo menos duradera (18 - 24 h).
- Insulinas lentas: Se trata de suspensiones de insulina - Zinc, en la que se cambia el medio en el que se diluyen (acetato en lugar de fosfato). Esto genera en los tejidos cristales más grandes de insulina, que deben disolverse en un proceso bastante lento *antes* de ser absorbidos. Según el tamaño de los cristales, se pueden obtener la “insulina semilenta” (cristales de 2 micras de diámetro) o la “insulina ultralenta” (cristales de 10 - 40 micras de diámetro); si se mezclan en proporción 30: 70, se obtiene la “insulina lenta”.

Siempre que presenten alguna secreción endógena residual de insulina, los pacientes suelen responder bien a la administración diaria de dos dosis de Insulina NPH y de Insulina regular: La primera proveería de un efecto rápido, mientras que la segunda haría que el efecto fuera duradero. Dada la diferencia de farmacocinética de los distintos preparados de insulina y tratando de mimificar la liberación normal de esta hormona, usualmente se suelen combinar preparados de acción rápida - corta con preparados de acción lenta - prolongada. Un ejemplo de la manera de suministrar el requerimiento diario total de insulina puede ser el siguiente:

-
- Administrar 2/3 de la dosis total en la mañana, unos 30 - 40 minutos antes del desayuno (de esta dosis: 2/3 NPH + 1/3 cristalina)
 - Administrar el resto de la dosis diaria total (1/3 de la dosis) en la tarde, 30 - 40 minutos antes de la cena (NPH y cristalina a partes iguales)

Administración Subcutánea de Insulina

La insulina solo puede administrarse parenteralmente, pues se degrada en el aparato digestivo. La insulina Zinc - cristalina es la única que se administra intravenosamente. Los preparados insulínicos de acción intermedia o prolongada que en realidad no son soluciones sino suspensiones, únicamente pueden administrarse por vía subcutánea. Este tipo de administración es susceptible a muy diversos, factores, algunos de los cuales se citan a continuación:

- Sitio de inyección (absorción más rápida en el abdomen).
- Profundidad de la inyección (si se llega al tejido muscular, se absorbe más rápido, especialmente si el mismo ha estado siendo recientemente a ejercicio).
- Concentración de Insulina (se absorbe una fracción *mayor* de dosis altas que de dosis bajas; además, las dosis altas favorecen un efecto más largo).
- Aunque la NPH no parece alterar la absorción de insulina, las mezclas con soluciones lentas o ultralentas puede disminuir la actividad de la insulina regular.
- Aplicación o masaje local (aumentan la absorción).

Dispensadores de Insulina

Aunque la administración ambulatoria por vía subcutánea y la administración hospitalaria por vía intravenosa son con mucho las más comunes, existen múltiples formas alternativas de administrarlas, como se muestra en el siguiente listado no exhaustivo:

- Inyectadoras con estabilizadores guía
- “Lápices” de insulina, que permiten portar la insulina de manera discreta. El dispensador tiene forma de bolígrafo, en el cual la “punta” es la aguja a utilizar.
- Sistemas de inhalación de insulinas, que son usualmente menos eficaces que otros sistemas más “convencionales” para el tratamiento crónico, pero que potencialmente pueden reemplazar las administraciones puntuales de insulina de corta duración.
- Inyecciones por presión de aire

-
- Equipos de infusión subcutánea, que permite la infusión gracias a un catéter implantado (se disminuye el número de punciones). Aunque los dispositivos para administración continua de insulina son costosos, los pacientes con Diabetes Tipo I se beneficiarían especialmente con ellos.
 - Bombas de insulina, que conectadas al tejido subcutáneo generan pequeños pulsos de insulina en el día; estas bombas también pueden usarse para administración de un bolo pre - pandrial de insulina.
 - Otros
 - o Bombas de infusión no conectadas por aguja sino literalmente colocadas bajo la piel abdominal. La bomba debe rellenarse cada 2 ó 3 meses.
 - o Parches de Insulina colocados en la piel, proveyendo pequeños aunque ligeramente erráticos niveles de insulina durante todo el día. Quizás la iontoforesis podría optimizar su uso.
 - o Tabletas de insulina: No es probable que estén disponibles en poco tiempo, ya que es difícil evitar la degradación de la insulina por los procesos digestivos.
 - o Soluciones de insulina en forma de spray, para que se absorba a través de las mucosas lingual, faringo - laríngea y del interior de las mejillas. Hay un tipo especial de administración por spray nasal, que hasta cierto punto comparte los defectos de la administración por inhalación
 - o Páncreas artificial: Un dispensador instalado quirúrgicamente, que imita la acción del páncreas al medir la glicemia y librar las cantidades apropiadas de insulina.

Reacciones Adversas de la Insulina

Aunque el uso de insulinas animales favorecía la aparición de reacciones de hipersensibilidad, las mismas son muy raras hoy en día con el uso de insulina humana. De esta manera, la reacción adversa más importante de la insulina en cualquiera de sus preparados es la hipoglicemia, y de hecho se cree que en promedio los pacientes con diabetes tipo I, tratados primariamente con insulina, presentan *cuando menos* uno o dos episodios de hipoglicemia leve *cada semana*, con una frecuencia anual de episodios graves que puede ser de alrededor de 0,19 - 1,7 episodios por paciente por año.

La hipoglicemia puede ser tratada con la administración oral de carbohidratos o parenteral de soluciones glucosadas. La hipoglicemia es más probable con las insulinas de acción rápida y pueden ser seguidas por una *hiperglicemia de rebote*. Debe tomarse en consideración que las manifestaciones de hipoglicemia dependen mucho de cada individuo, especialmente de la edad del mismo.

La hiperglicemia de rebote, conocida también como *efecto Somogyi*, no debe ser confundida con el “fenómeno del amanecer”, que es una hiperglicemia que ocurre por control farmacológico insuficiente:

La primera se resuelve *disminuyendo* la dosis de insulina, mientras que la segunda implica la necesidad de *aumentar* la dosis de la misma.

ANÁLOGOS DE LAS INSULINAS

La administración de insulina humana en cualquiera de sus preparados no mimifica realmente el efecto de la insulina endógena en individuos sanos, además de su farmacocinética, parecida a la de los fármacos convencionales, hace que se produzca un pico de insulina en unas 3 - 4 horas después de la inyección subcutánea, favoreciendo la hipoglicemia.

Hasta hace relativamente poco, los únicos cambios importantes en los preparados de insulina se relacionaban básicamente con su pureza y con la característica del agente retardante añadido; en la actualidad, esta situación ha cambiado, toda vez que las nuevas técnicas de genética molecular han permitido cambiar la estructura nativa de la insulina, obteniendo análogos de las mismas que tienen nuevas y deseables propiedades. Pueden, entonces, definirse los análogos de la insulina como moléculas obtenidas por modificación de la molécula humana, lo cual resulta en cambios físico - químicos, biológicos y farmacodinámicos. Estos análogos son básicamente de dos tipos: De acción corta y de acción prolongada.

Análogos rápidos (de acción corta)

Estas insulinas presentan un perfil con un inicio de acción bastante rápido (10 - 15 min), con un pico que se presenta en 1 - 2 h; la duración de su acción oscila entre 3 y 5 h. La principal ventaja es que se pueden administrar justo antes de la ingesta y permiten flexibilizar los horarios, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Al igual que sucede para los preparados de insulinas nativas, los análogos de acción corta usualmente se combinan con agentes de acción más larga para evitar hiperglicemias antes de la siguiente comida.

- Insulina Lispro: Es el primero de los análogos rápidos, generado por la reversión de las posiciones naturales de la prolina B - 28 y la lisina B - 29, un cambio que parece no ser reconocido por el sistema inmune. Sin afectar la capacidad de actuar en el receptor de insulina, este cambio desfavorece la auto - asociación de las moléculas que suele ocurrir con la insulina regular. La insulina Lispro muestra una absorción significativamente más rápida, mayores niveles séricos pico y una menor duración de acción que la insulina regular. El comienzo de la acción es en unos 15 minutos, con pico a los 60 minutos u desaparición del efecto en 2 - 4 h después de la administración subcutánea. En comparación con las mezclas de insulina humana, la insulina

Lispro mejora el control glicérico post - prandial, causa menos hipoglicemia nocturna y es más conveniente para administrar cerca de las comidas.

- Insulina Aspart: Se obtiene al cambiar el residuo B28 de prolina por ácido aspártico, lo que lleva a una menor tendencia a la auto - asociación de la molécula de insulina. Aparentemente, esta insulina es equivalente a la humana tanto en su interacción con el receptor IGF - I, como en sus efectos metabólicos tras administración intravenosa; también parece ser igualmente segura, así que su principal ventaja sería la de su rápida absorción tras administración subcutánea (mejor control de la glicemia post - prandial), si bien su duración de acción puede ser bastante menor que la de la insulina humana. Se reporta reducción de 50 % de los casos de hipoglicemia con este análogo.

Análogos “lentos” (acción prolongada)

- Insulina Glargina: Es un derivado de acción larga que, como otros, ha sido creada por tecnología de ADN recombinante, para cambiar el punto isoeléctrico de la molécula. Esto causa una precipitación en el sitio de administración, por lo que ocurre una absorción sumamente muy lenta, que permite un perfil de concentraciones plasmáticas bajas que no muestra un pico discernible (se desfavorece la hipoglicemia). De esta manera, el comienzo de acción de este preparado es relativamente lento (1 - 2 h), pero la duración de tal acción puede ser hasta de 24 h. Dado su alto costo, su indicación más lógica es en aquellos pacientes que presenten episodios frecuentes de hipoglicemia y/o que presenten factores de riesgo importantes para ello. Este análogo es el resultado de la elongación de la cadena de insulina con dos residuos adicionales de glicina, así como del reemplazo de la asparragina A21 con glicina.
- Insulinas Aciladas: Para prolongar la acción de la insulina se puede acoplar la misma a residuos no esterificados de ácidos grasos, que tienden a unirse a la albúmina (generalmente, la acilación se produce en la posición B - 29). Tomando en cuenta que la albúmina presente en el tejido subcutáneo desaparece muy lentamente del mismo, la insulina unida a la misma también habrá de pasar muy lentamente al plasma. análogos como estos generalmente desaparecen del sitio de administración subcutánea alrededor de un 40 % más lentamente que la insulina NPH. Dado que la unión de la insulina no ocurre en los dominios habituales que ligan a otras drogas, este tipo de preparados no debería presentar interacciones por desplazamiento. Dadas las características citadas, las insulinas aciladas deberían tener una acción notablemente más duradera que la de otros compuestos. La Insulina Detemir es una insulina Acilada.

Reacciones Adversas de los análogos de la Insulina

La principal es también la hipoglicemia, aunque se supone que el riesgo de la misma debe ser menor con el uso de estos agentes.

USO CLÍNICO DE LA INSULINA Y SUS ANÁLOGOS

El uso clínico más evidente es en la diabetes de Tipo I, y en algunos casos puede administrarse conjuntamente con un hipoglicemiante oral como la metformina (sobre todo en pacientes obesos). Aunque el tratamiento inicial debe ser con hipoglicemiantes orales, en la diabetes de tipo II puede usarse insulina, generalmente en combinación con los agentes citados. En la actualidad de cree que gran parte de los pacientes con diabetes de tipo II terminará requiriendo de suministro de insulina, aún si ha respondido bien a los hipoglicemiantes orales.

Al ocurrir complicaciones agudas graves de la diabetes (coma cetoacidótico o hiperosmolar osmótico), las mismas deben tratarse con insulina y la hidratación adecuada, independientemente del tipo de diabetes del paciente.

PERFIL TEMPORAL DE LA ACCIÓN DE LA INSULINA Y SUS ANÁLOGOS

El siguiente cuadro resume los tipos de insulina y el perfil temporal de su acción:

Tipo	Inicio	Pico	Duración
Acción Inmediata			
Insulina lispro (<i>análogo</i>)	5 - 15 min	0,5 - 1,5 h	2 - 5 h
Insulina aspart (<i>análogo</i>)	15 min	1 - 3 h	3 - 5 h
Acción Rápida			
Regular (<i>Humulin R</i>)	30 - 60 min	2 - 4 h	8 - 12 h
Insulina - zinc	60 - 90 min	5 - 10 h	12 - 16 h
Acción Intermedia			
Insulina Isofánica NPH (<i>neutral protamine Hagedorn</i>) (<i>Humulin N</i>)	60 - 150 min	4 - 12 h	24 h
Lenta (<i>Humulin L</i>)	60 - 150 min	7 - 15 h	24 h
Acción prolongada			
Ultralenta (<i>Humulin L</i>)	240 - 480 min	10 - 30 h	20 - 36 h
Lantus (<i>análogo</i>)	60 min	5	≥ 24 h

La diabetes mellitus puede definirse como una alteración metabólica que se caracteriza por hiperglicemia crónica junto con alteraciones del metabolismo hidrocarbonato, proteico y lipídico; se implican alteraciones en la secreción de insulina y/o en la sensibilidad a la acción de la misma.

Clasificación

La clasificación de la American Diabetes Association reconoce cuatro tipos clínicos de diabetes, que son los siguientes:

- Tipo I, determinada por la pérdida de células beta y el consiguiente déficit de insulina. Este tipo de diabetes se presenta frecuentemente de manera aguda, con niveles considerables de glicemia. Este tipo de diabetes puede considerarse como subdividido en dos subtipos básicos, el subtipo A o autoinmune y el B o idiopático, siendo este último la forma más común de diabetes tipo 1 (90 % del total, aproximadamente). El paciente con Diabetes Tipo I suele presentar la clínica clásica generada por la insulinopenia y la hiperglicemia: Poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y tendencia a la cetosis si no se instaura tratamiento con insulina exógena.
- Tipo II, que es el más común (hasta 90 % de todos los casos de diabetes) y resulta de un *progresivo* defecto secretor de insulina enmarcado en un cuadro de resistencia a la misma. Este tipo de diabetes es insidioso y puede descubrirse con frecuencia solo por el desarrollo de las complicaciones, a menos que un individuo se controle médicamente con la frecuencia adecuada. Aunque se les de el mismo diagnóstico, los pacientes con diabetes tipo II pueden ser muy diferentes entre si, tal y como puede ocurrir con el síndrome metabólico (apéndice III). El predominio del defecto de secreción o de sensibilidad a insulina no cambian el diagnóstico, pero tiene implicaciones terapéuticas notables.
- Diabetes Gestacional, se trata de una alteración del metabolismo que se asocia particularmente al embarazo y se describe someramente en el apéndice II
- Otros Tipos, como por ejemplo los derivados de defectos genéticos de la función de las células beta o de la acción de la insulina, los causados por trastornos que alteren la función pancreática como la fibrosis quística, y ciertos casos más raros que son inducidos por sustancias químicas diversas (corticoides, Beta - Bloqueantes, tiazidas, etc.). Uno de los defectos genéticos posibles es el que se conoce como diabetes tipo MODY (**M**aturity **O**nset **D**iabetes of the **Y**oung), una enfermedad monogénica con herencia autosómica dominante.

Las anomalías de la tolerancia a la glucosa oral que no llegan a los criterios para las categorías mencionadas, suelen ser conocidas como “pre - diabetes” (posible parte de la Historia Natural de la

diabetes), una “entidad” que puede ser mucho más frecuente de lo que se cree, puesto que en sus etapas incipientes resulta prácticamente asintomática. Los estudios realizados hasta la fecha buscando la prevención de la diabetes no han sido concluyentes, pero sugieren que dicha prevención es más factible en casos de defectos primarios de la sensibilidad a insulina antes que a los de secreción de la misma. Ningún tratamiento hasta ahora ha logrado la verdadera preservación de las células beta del páncreas.

Diagnóstico

Los criterios básicos del diagnóstico de la diabetes son los siguientes:

- Manifestaciones clínicas de la enfermedad (poliuria, polidipsia, pérdida inexplicable de peso) con toma causal de glucosa plasmática de al menos 200 mg/dl (11,1 mmol/l), o
- Niveles plasmáticos de glucosa de al menos 126 mg/dl (7 mmol/l) luego de un ayuno de al menos ocho horas, o
- Niveles plasmáticos de glucosa que alcancen al menos los 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante una prueba de tolerancia (consumo previo de 75 gramos de glucosa, seguido de determinaciones plasmáticas secuenciales de la misma).

Estos criterios, que son más estrictos que los anteriormente considerados, han llevado a un “aumento” de la frecuencia poblacional de diabetes.

Complicaciones

Entre las condiciones (“complicaciones”) cuyo riesgo es aumentado por la diabetes se encuentran las cardiopatías (hipertensión, insuficiencia cardíaca, etc.), las dislipidemias, las nefropatías, la retinopatía y la neuropatía autonómica (principal causa de úlceras y hasta de amputación).

En general, estas complicaciones dependen de la glicación de diversas moléculas de las paredes celulares; estos productos forman enlaces cruzados con el colágeno, aumentan do la rigidez vascular.

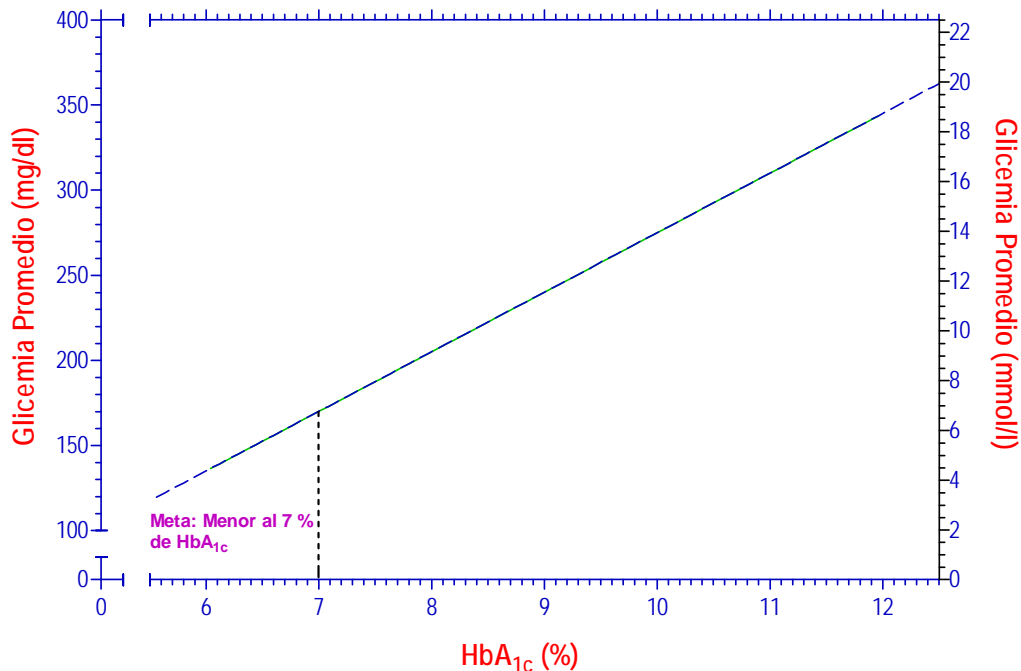
Control

Dado que la diabetes evoluciona aún si se administra la farmacoterapia adecuada, los pacientes con esta enfermedad deben ser monitorizados con frecuencia y muchas veces pueden requerir de cambio de tratamiento o del uso de combinaciones.

La mejor manera de comprobar el control de la glicemia es el de la determinación, al menos dos veces al año, de la hemoglobina glicosilada, que comprende una serie de componentes hemoglobínicos estables que son derivados de manera no - enzimática cuando la hemoglobina interactúa con altas

concentraciones de glucosa. En personas no diabéticas o en pacientes diabéticos *muy bien* controlados, los niveles de hemoglobina glicosilada siempre deben ser menores de 7 %.

A la hemoglobina glicosilada también se hace referencia como glucohemoglobina, HbA1 o HbA1c. Dada la vida media de los glóbulos rojos (alrededor de 120 días), la cuantificación de la hemoglobina glicosilada puede dar una idea bastante aproximada de cómo ha sido el control de la glicemia en un paciente en los últimos dos a cuatro meses; esta aproximación se ejemplifica en la siguiente figura, que correlaciona los niveles de HbA_{1c} con las concentraciones *medias* que ha de haber mantenido el paciente en los últimos meses:



También dentro del control de la diabetes han de tomarse en cuenta dos fenómenos que se presentan de una manera similar, pero cuyas causas son prácticamente opuestas. El fenómeno del amanecer implica la tendencia habitual de la glicemia a aumentar en las primeras horas de la mañana, antes del desayuno, misma que se exagera en pacientes con diabetes tipo I y algunos con diabetes tipo II. La glicemia se eleva por mayor producción hepática de glucosa, que puede ser secundario a la liberación nocturna de hormona de crecimiento. En algunos pacientes con diabetes tipo I, la hipoglucemia nocturna puede conducir a un notable aumento de la glicemia en ayunas con elevación plasmática de cuerpos cetónicos, todo por hiperglicemia de rebote ante una hipoglucemia nocturna: es este el fenómeno de Somogyi. Así, aunque ambos fenómenos implican hipoglucemia matutina, el de Somogyi implica control insuficiente de la enfermedad, mientras que el del amanecer implica control excesivo. Se diferencian con tomas nocturnas de glicemia.

APÉNDICE II: DIABETES GESTACIONAL

Por diabetes gestacional (DG) se entiende toda alteración del metabolismo hidrocarbonado que se diagnostica *por vez primera* en el embarazo. En realidad, puede considerarse que el embarazo es un estado fisiológico de insulino - resistencia, ya que se presenta en más del 90 % de las embarazadas; debe hacerse constar, sin embargo, que no es lo común que esta alteración metabólica desencadene una franca diabetes.

Los criterios para el diagnóstico de diabetes gestacional han variado a lo largo de los últimos años y aún hoy hay diversas recomendaciones, por lo que el término de diabetes mellitus gestacional es más operacional que una condición fisiopatológica *per se*. En muchos casos, la homeostasis de la glucosa es normal en la primera mitad del embarazo, apareciendo los trastornos solo en la segunda mitad, de manera secundaria a una deficiencia relativa de insulina.

Las medidas no - farmacológicas son las ideales para el control de este estado, pero puede hacerse inevitable la farmacoterapia con insulina. Existe aún mucha controversia acerca del uso o no de hipoglicemiantes orales durante el embarazo.

Después del parto, las tendencias hiperglicémicas ocurridas durante el embarazo tienden a remitir en la mayoría de las púerperas, pero las mismas presentan un riesgo aumentado de desarrollar diabetes tipo 2 ulteriormente.

APÉNDICE III: SÍNDROME METABÓLICO

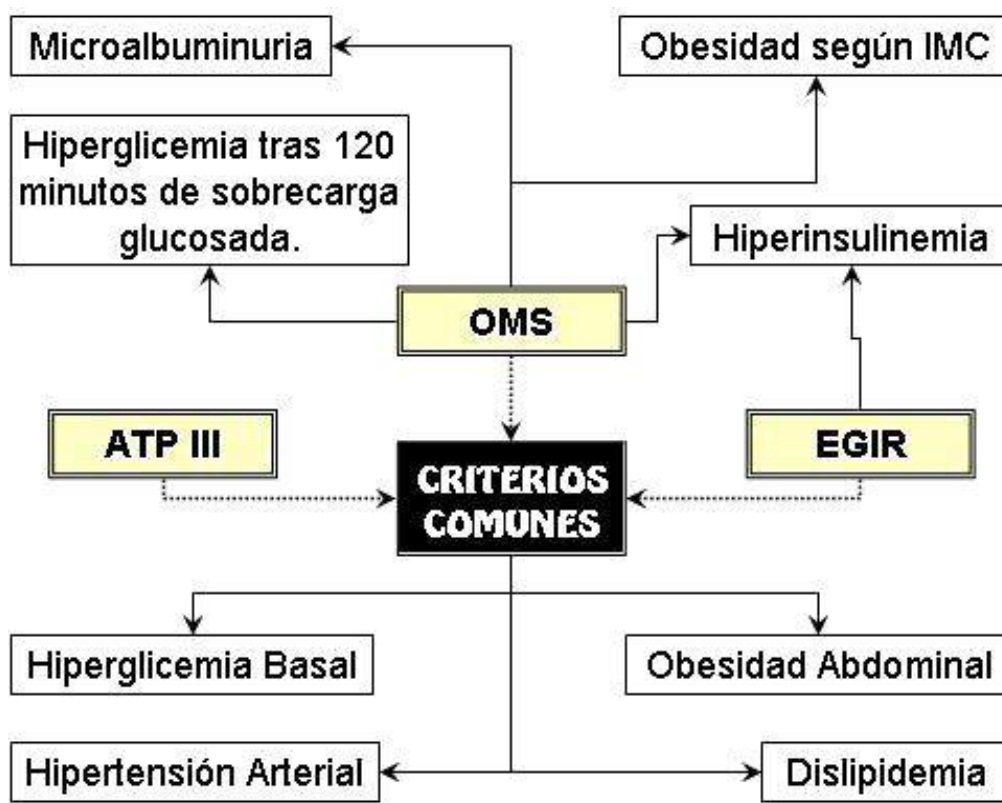
El Síndrome Metabólico es causado por una combinación de factores hereditarios y del medio ambiente y a pesar de que su patogénesis no ha sido dilucidada, se propone que la insulino - resistencia y la hiperinsulinemia presentan asociación con la presencia y evolución de patologías como la diabetes tipo 2, la hipertensión, la hiperlipidemia y la aterosclerosis, entre otros.

Esta asociación ha sido reportada ya en numerosas ocasiones y de allí la importancia que se le ha dado últimamente a su diagnóstico. Aunque se sigue considerando a la resistencia a la insulina como el factor más importante en el Síndrome Metabólico, otros factores se han involucrado más recientemente, como por ejemplo la obesidad.

La frecuencia del Síndrome Metabólico puede ser de 20 a 30 %, lo cual se cumple para casi todas las poblaciones consideradas, incluyendo la venezolana. El diagnóstico de Síndrome Metabólico depende de los parámetros diagnósticos que sean considerados, que en general incluyen al menos tres de los siguientes:

1. Obesidad abdominal (> 102 cm en los hombres y > 88 cm en las mujeres)
2. Hipertensión arterial (> 130/85 mm Hg)
3. Triglicéridos elevados (> 150 mg/dL)
4. HDL - colesterol bajo (< 40 mg/dL en los hombres y < 50 mg/dL en las mujeres)
5. Hiperglicemia en ayunas (> 110 mg/dL).

Estos criterios se corresponden con los parámetros que han sido indicados por el National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (ATP - III), pero otras instituciones, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) establecen sus propios perfiles diagnósticos de Síndrome Metabólico, en los cuales existen ciertas diferencias con el del ATP III, como se observa en el siguiente esquema simplificado:



En general, el grado de resistencia a la insulina (HOMA, *Homeostasis Model Assessment*) se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{HOMA - IR} = \frac{\text{Glicemia (mmol/l)} \times \text{Insulina (UI/ml)}}{22,5}$$

El valor obtenido para personas normales debe ser menor a la unidad.

Como puede observarse, el Síndrome Metabólico es una entidad diagnósticamente imprecisa y hasta podría definirse simplemente como la agrupación de ciertos factores de riesgo cardiovascular, con la resistencia a la insulina como sustrato patológico básico.

Aunque se ha recomendado la administración de fármacos como la metformina (hipoglicemiante oral) a pacientes con Síndrome Metabólico, no hay aún evidencias inequívocas de que este tratamiento pueda generar beneficios verdaderamente significativos.

BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. 2006. **Standards of Medical Care in Diabetes - 2006**. Diabetes Care 29: S4 - 42.
- Avilán Rovira JM. 2004. **Epidemiología de la Diabetes en Venezuela**. Gac Méd Caracas; 112(3): 232 - 3.
- Bate KL, Jerums G. 2003. **3: Preventing complications of diabetes**. MJA; 179 (9): 498 - 503.
- Bethel MA, Feinglos MN. 2005. **Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes**. J Am Borad Fam Pract; 18: 199 - 204.
- Black C, Cummins E, Royle P, Philip S, Waugh N. 2007. **The clinical effectiveness and cost - effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: a systematic review and economic evaluation**. Health Technology Assessment; 11(33): 1 - 126.
- Bloomgarden ZT. 2004. **Diabetes Complications**. Diabetes Care; 27: 1506 - 14.
- Campos G, Ryder E, Diez - Ewald M, Rivero F, Fernández V, Raleigh X, Arocha - Piñango CL y el Grupo para el estudio del Fibrinógeno como Factor de Riesgo Coronario en Venezuela (FRICVE). 2003. **Prevalencia de obesidad e hiperinsulinemia en una población aparentemente sana de Maracaibo, Venezuela y su relación con las concentraciones de lípidos y lipoproteínas del suero**. Invest Clin. 2003; 44(1): 5 - 19.
- Chacín Álvarez L. 2000. **Diabetes Mellitus 2.001**. En: Chacín Álvarez LF, ed. Diabetes 2001. Rigographic. Carcas, Venezuela. pp: 135 - 70.
- Chiasson JL, Rabasa - Lhoret R. 2004. **Prevention of Type 2 Diabetes. Insulin Resistance and Beta - Cell Function**. Diabetes; 53: S34 - 8.
- Conget I. 2002. **Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus**. Rev Esp Cardiol; 55: 528 - 38.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. 2005. **Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation**. Circulation; 111: 1448 - 54.
- Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. 2004. **Type 1 diabetes: recent developments**. BMJ; 328: 750 - 4.
- Goldstein BJ. 2002. **Protein - Tyrosine Phosphatases: Emerging Targets for Therapeutic Intervention in Type 2 Diabetes and Related States of Insulin Resistance**. J Clin Endocrinol Metabol; ; 87(6): 2474 - 80.
- Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn. 2004. **Clinical Management of Metabolic Syndrome: Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management**. Arterioscler Thromb Vasc. Biol; 24; 19 - 24

-
- Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. 2001. **Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: A randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal - bolus therapy.** Diabetes Care; 24: 296 - 301.
- Hirsch IB. 1999. **Type 1 Diabetes Mellitus and the Use of Flexible Insulin Regimens.** Am Fam Physician 1999; 60: 2343 - 56.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. 2005. **The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal.** Diabetes Care; 28: 2289 - 04.
- Laube BL. 2001. **Treating Diabetes With Aerosolized Insulin.** Chest; 120: 99S - 106S.
- León I. 2004. **Guías para el diagnóstico y tratamiento el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 (DM2): Nuevos criterios.** Salus; 8(1): 3 - 5.
- López Mora JA, Camejo Marín M. 2001. **Hipertensión Arterial Crónica y Embarazo.** en: Zigelboim I, Guariglia D, ed. Clínica Obstétrica 2 Edición, p. 669 - 78. DISINLIMED, Caracas.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Farmacología de la Diabetes.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 174 - 91. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Marliss EB, Gougeon R. 2002. **Diabetes Mellitus, Lipidus Et... Proteinus!** Diabetes Care 25: 1474 - 6.
- McGuire DK, Wyne KL. 2007. **Combating childhood type 2 diabetes mellitus: it will take a village.** Diabetes Vasc Dis Res; 4: 283 - 4.
- National Institutes of Health. 2006. **Alternative Devices for Taking Insulin.** NIH Publication N° 06 - 4643.
- Peiró Vallejo C, Sánchez Ferrer CF. 2004. **Evolución histórica del tratamiento de la Diabetes Mellitus.** AFT; 2(3): 207 - 14.
- Peterson K, Silverstein J, Kaufman F, Warren - Boulton E. 2007. **Management of Type 2 Diabetes in Youth: An Update.** Am Fam Physician; 76: 658 - 64, 665 - 6.
- Pickup J, Keen H. 2002. **Continuous Subcutaneous Insulin Infusion at 25 Years. Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes.** Diabetes Care; 25: 593 - 8.
- Pi - Sunyer, FX. 2002. **Type 2 Diabetes Outcomes.** Obesity Research 10: 22S - 6S.
- Roura Olmeda P, Mata Cases M, Cano Pérez JF. 2005. **Nuevas perspectivas en el tratamiento de la diabetes mellitus.** Aten Primaria; 35: 229 - 32.
- Ryder E. 2003. **Programación Metabólica.** Invest Clin; 44(1): 1 - 4 -
- Ryder E. 2005. **Una Epidemia Global: El Síndrome Metabólico.** An Venez Nutr; 18(1): 105 - 9.
- Schooff M, Ehlers K. 2005. **Short - Acting Insulin Analogues vs. Human Insulin for Diabetes.** Am Fam Phys; 72 (5) [<http://www.aafp.org/afp/20050901/contents.html>]
- Sheehan MT. 2003. **Current Therapeutic Options in Type 2 Diabetes Mellitus: A Practical Approach.** Clin Med Res; 1(3): 189 - 200.
- Vajo Z, Duckworth WC. 2000. **Genetically Engineered Insulin Analogs: Diabetes in the New Millenium.** Pharm Rev, 52(1): 1 - 10.
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, TB Harris. 2001. **Low - Grade Systemic Inflammation in Overweight Children.** Pediatrics; 107(1): 13 - 8.
- Wagner JA. 2002. **Early Clinical Development of Pharmaceuticals for Type 2 Diabetes Mellitus: From Preclinical Models to Human Investigation.** J Clin Endocrinol Metabol; 87(12): 5362 - 6.
- Wilcox G. 2005. **Insulin and Insulin Resistance.** Clin Biochem Rev; 26: 19 - 39.
-

Zammit NN, Frier BM. 2005. **Hypoglycemia in Type 2 Diabetes: Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities.** Diabetes Care; 28: 2948 - 61.

La diabetes es una afección en la que la carne y los miembros se deshacen en la orina. Los pacientes orinan con inusitada frecuencia y el flujo es incesante, como al abrirse los acueductos. Su vida es corta, desagradable y dolorosa, la sed es insaciable aunque se beba demasiado y desproporcionada en relación con la cantidad de orina... Los pacientes sienten náuseas, fatiga y sed quemante, y al cabo de un tiempo expiran...

Areteo

Farmacoterapia de la Diabetes II: Hipoglicemiantes Orales

Aunque muchos terminan acostumbrándose al mismo, el tratamiento parenteral con insulina no es nunca agradable para los pacientes y de esta manera no solo se cuenta con agentes orales para el tratamiento de la diabetes, sino que también hay muchas otras alternativas que están en estudio hoy en día (incluso en fase III). Ello no obstante, para efectos prácticos en la actualidad se dispone de 5 grupos básicos de fármacos orales que podrían considerarse como representantes de tres diferentes mecanismos de acción:

- Secretagogos
- Insulino - sensibilizadores
- Inhibidores de la Alfa - Glucosidasa

SECRETAGOGOS

Aunque hasta hace relativamente poco tiempo, este grupo de fármacos incluía solamente a las sulfonilureas, hoy en día se cuenta con otros agentes como son las metiglinidas. En general, estos fármacos solo serán de utilidad en los pacientes que mantengan cierto grado de producción endógena de insulina, cuya secreción estimulan.

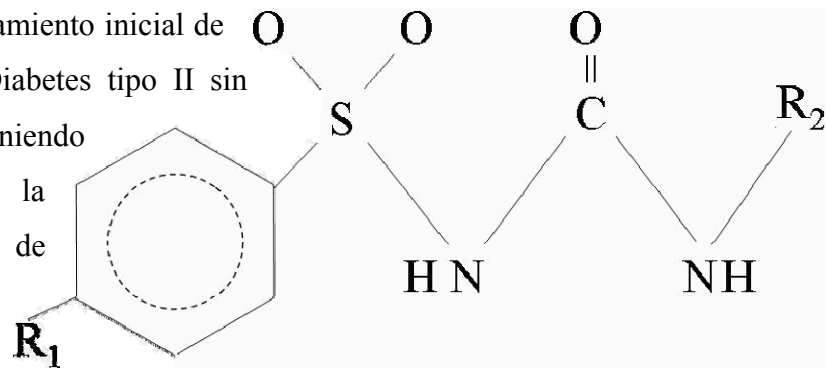
Dada tal estimulación de la liberación de insulina, la reacción adversa más frecuente de los secretagogos en general es la hipoglicemia, de la que debe advertirse al paciente y sobre la cual debe dársele información.

Sulfonilureas

En general, estas drogas actúan gracias a su interacción con una proteína reguladora específica de la célula beta pancreática, que suele ser conocida con el nombre de receptor SU (por SulfonilUreas); esto genera el cierre de canales de potasio dependientes de ATP, llevando a la despolarización de la membrana, la entrada de calcio por canales voltaje - dependientes y, finalmente, a la secreción de insulina.

Estos agentes poseen aspectos estructurales comunes (como se puede ver en la figura) y entre ellos están los siguientes: clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida y tolazamida, considerados usualmente como de primera generación, mientras que los de segunda generación serían la glibenclamida (frecuentemente considerada como “patrón”), la gliclazida, la glimepirida, la glipentida, la glipizida y la gliquidona. Los agentes de segunda generación tienen potencia similar (dosis habituales semejantes) y todos pueden reducir los niveles de HbA_{1c} entre 1,5 y 2 puntos (ver *Elección de Hipoglucemiantes Orales*). En los últimos años, se ha estado dejando de lado el uso de agentes de primera generación.

Se consideran de elección para el tratamiento inicial de monoterapia de los pacientes con Diabetes tipo II sin sobrepeso o en aquellos que teniendo sobrepeso sean intolerantes a la metformina. Existen preparados de liberación prolongada. Estos agentes y sus metabolitos son excretados en



grado variable por el riñón por lo que hay que tener cautela al usarlos en pacientes con insuficiencia renal.

Como ya se ha indicado para los secretagogos en general, la hipoglicemia es la reacción adversa más importante, que parece ser más frecuente con el uso de gliburida (se une al receptor SU de manera más prolongada). Puede presentarse ganancia de peso, que también es más común con la gliburida, posiblemente en relación con su capacidad de generar hipoglicemia.

Aunque los datos disponibles parecen demostrar lo contrario, en la actualidad se debate sobre la posibilidad de que las sulfonilureas puedan aumentar el riesgo de enfermedad miocárdica y de pérdida de células beta.

Metiglinidas

Los secretagogos de acción rápida o glinidas, la repaglinida y la nateglinida no tienen relación química con las sulfonilureas y, de hecho, tampoco guardan mucha relación entre sí. Su principal diferencia (y ventaja) con respecto a las sulfonilureas es su rapidez de acción (que permite su consumo concomitante con las comidas y no horas antes), así como la duración de la misma (usualmente no más allá de 6 horas). La nateglinida es algo menos eficaz que la repaglinida, la cual tienen un efecto clínico comparable con el de las sulfonilureas.

Las glinidas parecen asociarse a un riesgo ligeramente menor de hipoglicemia que las sulfonilureas, y a un mejor control de la hiperglicemia posprandial y del aumento de peso. El gemfibrozil aumenta la vida media de la repaglinida.

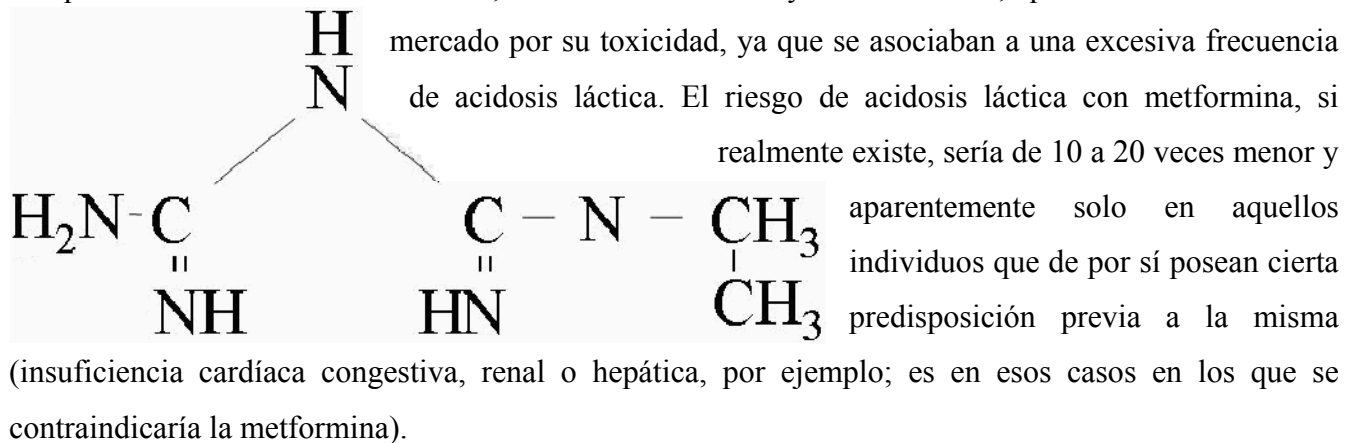
INSULINO - SENSIBILIZADORES

El uso de este tipo de fármaco se basa en la premisa de que el paciente mantiene aún una producción basal de insulina, que puede estar reducida y/o ante cuya acción los tejidos pueden presentar resistencia. De esta manera, los insulino - sensibilizadores favorecerían la acción de la *insulina endógena* y por ello no suelen asociarse a hipoglicemia.

Los grupos principales de insulino - sensibilizadores son las biguanidas y las tiazolidinedonas. Algunos prefieren considerarlos como *euglicemiantes* antes que como hipoglicemiantes propiamente dichos.

Biguanidas

En realidad, la única biguanida utilizada en la actualidad como hipoglicemiante es la metformina, aunque existen o han existido otras, como la buformina y la fenformina, que se han retirado del



Aparte de estos detalles, puede considerarse a la metformina como el tratamiento de elección inicial para la mayoría de los pacientes con Diabetes mellitus tipo II, sobre todo si existe obesidad concomitante. Su principal mecanismo de acción parece ser la disminución de la neoglucogénesis hepática y, de manera periférica, el aumento de la captación muscular de glucosa (quizás parte de estos efectos se relacionen con su acción sobre la AMPK, “*adenosine monophosphate - activated protein kinase*”).

A diferencia de las sulfonilureas, no se asocia a aumento de peso y de hecho se ha llegado a asociar con ligeras pérdidas del mismo, así como a ciertas modificaciones favorables del perfil lipídico, lo que

puede conducir a una reducción de los eventos cardiovasculares. La eficacia de la metformina parece ser similar a la de las sulfonilureas, con una disminución de la HbA1c ubicada entre entre 1,5 y 2 puntos.

La principal reacción adversa de la metformina es la intolerancia gastrointestinal (náuseas, dolor abdominal, diarrea), que puede presentarse hasta en un tercio de los pacientes de manera dosis - dependiente. Este problema se minimiza titulando con lentitud la dosis administrada al paciente o con el uso de presentaciones de liberación prolongada; en algunos pacientes estas manifestaciones suelen mejorar mucho tras unos meses de tratamiento.

Tiazolidinedionas (Glitazonas)

Aunque la troglitazona se retiró del mercado debido a su toxicidad hepática, hay otros compuestos de este grupo, que son la rosiglitazona y la pioglitazona (son menos tóxicos, pero aún así, deben estar contraindicados en los pacientes que presenten hepatopatías). Estos agentes se unen a los receptores nucleares de activación de proliferación peroxisomal gamma (PPAR - γ), afectando la regulación genética en sus células blanco, dentro de las cuales parecen estar particularmente involucrados los adipocitos, reduciendo los ácidos grasos libres hasta en un 40 %, lo que lleva a una mucho menor resistencia a la insulina y a una mejor acción de la misma sobre el tejido muscular. Esta reducción de ácidos grasos libres también contribuye a la mejoría de las células beta pancreáticas cuya función puede aumentar hasta en 60 %.

Un efecto adicional de importancia es el de que se ha observado un aumento del HDL - colesterol en pacientes diabéticos que consumen tiazolidinedionas. Además, hay sospechas fundamentadas de que el uso de agonistas PPAR - γ podría incrementar el riesgo de cáncer de colon.

La eficacia de las tiazolidinedionas es comparable a la de las sulfonilureas y a la de la metformina, quizás ligeramente menor que la de las mismas, por lo que son poco prescritas.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas

La acarbosa y el miglitol son los agentes disponibles en este grupo y ambos son capaces de reducir significativamente los niveles de glucosa post - prandial gracias a que son capaces de inhibir la unión de los oligosacáridos a la enzima alfa - glucosidasa intestinal, la cual se encuentra en el borde en cepillo del intestino delgado. Esta inhibición lleva a que los oligosacáridos no sean degradados a monosacáridos, impidiendo así su absorción. Básicamente disminuyen la glicemia posprandial, sin producir aumento de peso ni hipoglicemia, en otras palabras, su efecto se relaciona más directamente

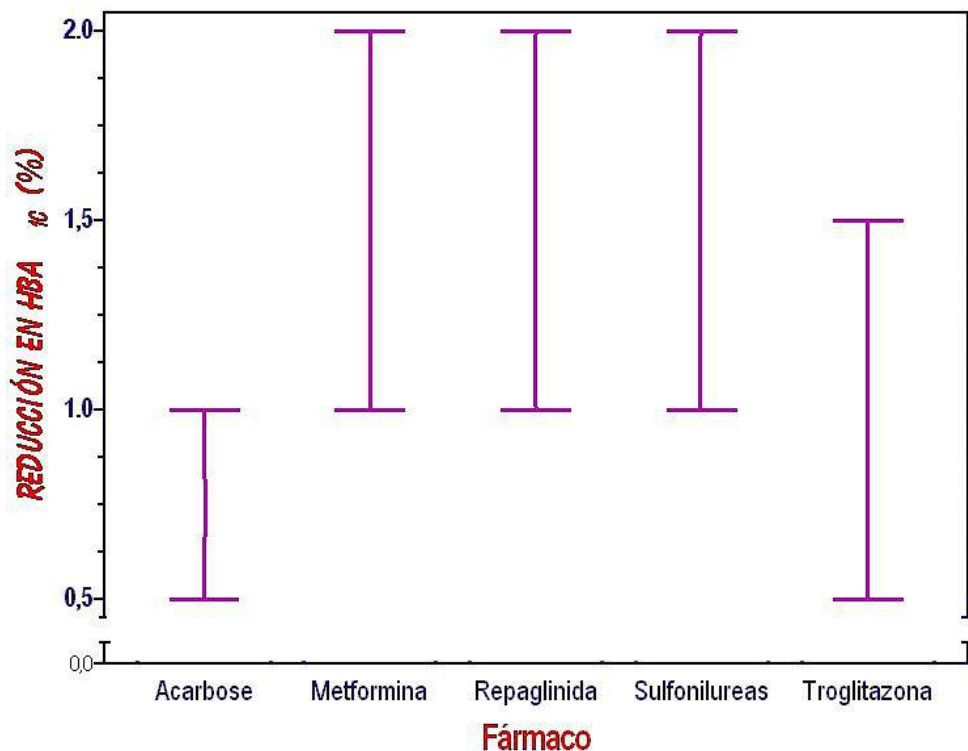
con la glucosa *exógena*, con muy poca alteración teórica de las fuentes *endógenas* como lo son la neoglucogénesis y la glucogenolisis. Aunque no se conoce del todo el mecanismo, la acarbosa aparentemente puede reducir el riesgo cardiovascular del paciente.

Son menos eficaces que otros agentes orales (reducen la HbA_{1c} en 0,5 - 1 puntos), por lo que suelen usarse más como parte de combinaciones de fármacos o cuando otros hipoglicemiantes orales de mayor eficacia estén contraindicados. La acarbosa también ha sido aprobada para el tratamiento de la *prediabetes*.

Las reacciones adversas no son graves, pero sí muy molestas para el paciente, ya que el efecto osmótico en la luz intestinal de los carbohidratos no absorbidos generan flatulencia, dolor abdominal y diarrea, a los que también contribuye el metabolismo bacteriano. Al igual que ocurre con la metformina, las manifestaciones gastrointestinales de los pacientes mejoran mucho tras algún tiempo de tratamiento.

ELECCIÓN DE HIPOGLICEMIANTES ORALES

Aunque puede haber importantes variaciones individuales, en el siguiente gráfico se muestra la eficacia media de los hipoglicemiantes orales, sobre la base de su capacidad de reducir los niveles de HbA_{1c} (los extremos de las rectas mostradas representan los valores mínimo y máximo de reducción de HbA_{1c} con cada fármaco):



Como puede observarse, la acción clínica de los fármacos mostrados se solapa ampliamente, por lo que no puede elegirse entre ellos solo por su efecto. Una excepción es la acarbosa, que como puede observarse, tiene una eficacia bastante menor, por lo que es más conveniente su uso como parte de combinaciones.

Idealmente, debería tratarse a un paciente con Diabetes Tipo II con una terapia que incluya a la metformina o quizás otro fármaco sensibilizador, como las tiazolidinedionas; sin embargo, el costo de estas últimas hace que la alternativa más común para el inicio del tratamiento sea el uso de sulfonilureas.

Aunque las combinaciones y/o los aumentos de dosificación pueden ser necesarios e incluso esenciales, los médicos son renuentes a su utilización, en lo que se ha dado en llamar “inercia clínica”, que estaría condicionada multifactorialmente, incluyendo causas como las actitudes y creencias del médico, los sistemas de cuidado de salud, las preferencias del paciente y los tratamientos disponibles, entre otros.

COMBINACIONES DE HIPOGLICEMIANTES ORALES

Si se ha indicado a un paciente al fármaco adecuado a las dosis adecuadas y aún persiste un control glicémico deficiente, puede considerarse añadir un segundo hipoglicemiante con diferente mecanismo de acción, buscando sinergismo entre los mismos. La asociación más común, eficaz y barata es la de metformina y una sulfonilurea y aunque la lógica indicaría un beneficio semejante de la combinación de metformina con una tiazolidinedionas, no se dispone de estudios a largo plazo que lo demuestren.

La combinación de tres hipoglicemiantes orales es realmente excepcional y se prefiere en todo caso combinar un hipoglicemiante como la metformina con insulina, preferiblemente algún tipo que sea de acción intermedia, como la NPH, generalmente en dosis nocturnas. Si esta pauta no funciona, se debe pasar a la de dosis múltiples, manteniendo la metformina todo el tiempo que se pueda.

En algunos reportes se ha recomendado usar la combinación de metformina y una sulfonilurea como tratamiento primario.

USO CLÍNICO DE LOS HIPOGLICEMIANTES ORALES

El principal uso clínico de los hipoglicemiantes orales es simplemente el tratamiento de la diabetes de Tipo II, bien sea que se usen como monoterapia o en combinación (con otro hipoglicemiante oral o con insulina). También se ha propugnado su uso en casos de “pre - diabetes” (anormalidad patente de la tolerancia a la glucosa oral), con el objetivo de *prevenir* o al menos *retrasar* la aparición de diabetes franca en estos pacientes; de hecho ciertas investigaciones avalan esta hipótesis. También se ha llegado

a recomendar la utilización de hipoglicemiantes orales (específicamente de metformina) en pacientes que presentan Síndrome Metabólico, pero sobre este particular aún existe mucha controversia.

Si el paciente no hace cambios de estilo de vida, es muy probable que no se logre el efecto deseado al utilizar los hipoglicemiantes orales (o de la insulina).

POSIBLES HIPOGLICEMIANTES EN ESTUDIO

Dado que la insulina, a pesar de ser el tratamiento teóricamente óptimo, tiene una administración molesta para el paciente, es obvio que debe preferirse el uso de hipoglicemiantes orales por el máximo tiempo posible. Sin embargo, aunque retrasan la progresión de la diabetes tipo II, los hipoglicemiantes orales no la detienen, por lo que es claro que se requiere de nuevos agentes.

A continuación se describen brevemente algunas de posibilidades que se investigan para obtener nuevos tratamientos para la diabetes.

Agonistas de la Amilina

La amilina es una hormona peptídica que muestra co - secreción con la insulina desde el páncreas y por ello la misma es también deficitaria en los diabéticos; entre sus acciones están la inhibición de la secreción de glucagon, el retraso del vaciamiento gástrico y la generación de la sensación de saciedad.

La amilina propiamente dicha tiende a formar agregados amiloides que podrían aumentar el daño a las células beta - pancreáticas, por lo que no tendría gran utilidad farmacológica. Sin embargo, se han realizado pruebas con análogos más estables, como la pramlintida, cuyo perfil farmacocinético y farmacodinámico es muy similar al del péptido nativo.

Aunque parece bastante improbable que su uso como monoterapia llegue a ser importante, su papel como coadyuvante de la terapia de la diabetes pudiera llegar a ser de considerable relevancia en los pacientes resistentes. Recientemente, se comenzaron ensayos clínicos de fase III para este fármaco.

Fármacos que actúan en las Tirosina - Fosfatasas

Toda vez que la transducción de la señal de la insulina está mediada por la acción enzimática de tipo tirosina - cinasa, la alteración de dicha acción sería potencialmente útil en los pacientes con diabetes. En este sentido, las estrategias en investigación que parecen ser más viables hasta la fecha son las que se mencionan a continuación:

- Inhibición directa de las fosfatasas con la utilización de análogos resistentes a la lisis (por ejemplo, fármacos derivados de sulfotirosilo o de fosfonometilo)

-
- Reducción de los niveles intracelulares de fosfatasa por utilización de oligonucleótidos ADN antisentido.

Terapia basada en Incretinas

Las incretinas son sustancias de carácter hormonal, que incluyen tanto al péptido similar al glucagon (GLP - 1) como al péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Estos agentes potencian la secreción de insulina dependiente de glucosa y se ha comprobado este efecto en seres humanos, aunque aún no se ha logrado la obtención de una molécula que sea lo suficientemente estable para su uso, pues tanto el GLP - 1 como el GIP son rápidamente degradados por la enzima dipeptidilpeptidasa IV.

Naturalmente, aquellos fármacos (sitagliptina, vildagliptina) que puedan generar la inhibición, competitiva o no, de esta enzima degradatoria podrían ser también de utilidad, ya que su uso permitiría el aumento de la acción de las incretinas *endógenas*. Adicionalmente, se cuenta con fármacos que mimifican al GLP - 1 (exenatida y liraglutida).

Fármacos Inhibidores de los Factores de Crecimiento Pro - Ateroscleróticos

Aunque no se han realizado todavía verdaderos ensayos clínicos en humanos, parece ser que ciertas moléculas, como el imatinib y el sunitinib (“inhibidores” de la tirocín - cinasa), son capaces de retardar al menos algunos elementos clave de la diabetes (como la nefropatía), por lo que podrían estar disponibles en unos pocos años para su inclusión en el tratamiento de la diabetes mellitus (ver grupo anterior).

Fármacos que Inhiben la Síntesis Hepática de Glucosa

Toda vez que gran parte de la hiperglicemia post - prandial en los pacientes con diabetes tipo II depende de una mayor producción hepática de glucosa, la inhibición de dicha producción bien podría generar efectos beneficiosos sobre la glicemia.

Entre los mecanismos que se estudian para inhibir la síntesis hepática de glucosa se encuentran el antagonismo de los receptores de glucagón (lo cual inhibiría la neoglucogénesis y la glucogenólisis), así como también la inhibición de la glucógeno fosforilasa hepática (enzima involucrada en la regulación de la vía glucogenolítica).

Fármacos que Inhiben la Secreción de Insulina

Parece paradójico que en los pacientes diabéticos se pueda tomar seriamente en consideración la administración de un fármaco que pueda inhibir la secreción de insulina, bien sea de manera directa

(diazóxido) o indirecta (octreótido); sin embargo, la base sobre la cual se sustenta su uso tiene cierta lógica, pues lo que se busca es dejar a las células beta pancreáticas “en reposo funcional por cierto tiempo” (generalmente tres meses) para que las mismas tengan la oportunidad de recuperarse.

Aunque este enfoque no es aceptado universalmente, vale la pena tomarlo en consideración. De hecho, se ha comprobado que tras este “reposo” de las células beta, la producción de insulina de las mismas puede llegar a ser mayor que la que se hubiera demostrado antes del comienzo del tratamiento.

Orlistat

Aunque no es un hipoglicemiante oral propiamente dicho, el orlistat es un inhibidor de las lipasas pancreáticas, por lo que inhibe la absorción de ácidos grasos libres de la dieta. De esta manera, el paciente puede perder peso y al reducir su contenido de grasa corporal, también disminuiría la resistencia a la insulina.

Fármacos “Herbales”

Aunque no se han realizado verdaderos ensayos clínicos controlados, diversos preparados herbales parecen ser prometedores para la obtención de diversos compuestos que pudieran ser de utilidad para la terapéutica de la diabetes mellitus. Entre estos preparados se encuentran los de *Momordica charantia*, *Trigonella foenum graecum*, *Gymnema silvestre*, *Allium cepa*, *Allium sativum* y *Pterocarpus marsupium*, entre otras.

Fármacos no Hipoglicemiantes de utilidad en el tratamiento del Paciente Diabético

La gran investigación en angiogénesis ha llevado a la prueba inequívoca de la participación del Factor Humano de Crecimiento Endotelial, ligando que aparte de su acción mitogénica y angiogénica, también induce aumento de la permeabilidad. Todos estos aspectos contribuyen a la retinopatía del diabético, por lo que el uso de agentes inhibidores del Factor Humano de Crecimiento Endotelial pueden evitar o retrasar el daño ocular.

Entre las drogas más relevantes de las que se dispone hoy en día en este grupo, se encuentran el pegaptanib sódico y el ranibizumab.

Es de destacar también que, aunque la evidencia clínica no es del todo irrefutable, se puede recomendar la administración de diversos tipos de complementos vitamínicos (vitaminas A, E, C, por ejemplo) que serían útiles para prevenir el estrés oxidativo que es muy frecuente en los pacientes con diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFÍA

- Cheng, AYY, Fantus G. 2005. **Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus.** CMAJ; 172 (2): 213 - 26
- Dey L, Attele AS, Yuan CS. 2002. **Alternative Therapies for Type 2 Diabetes.** Altern Med Rev; 7(1): 45 - 58.
- Goldstein BJ. 2002. **Protein - Tyrosine Phosphatases: Emerging Targets for Therapeutic Intervention in Type 2 Diabetes and Related States of Insulin Resistance.** J Clin Endocrinol Metab; 87(6): 2474 - 80.
- Hägerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, Welsh N. 2006. **Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta - cell NF - kappaB activation and anti - apoptotic preconditioning.** FASEB J.; 21(2): 618 - 28.
- Hanefeld F. **Cardiovascular benefits and safety profile of acarbose therapy in prediabetes and established type 2 diabetes.** Cardiovascular Diabetology; 6: 20.
- Hermann LS, Scherstén B, Melander A. 1994. **Antihyperglycaemic Efficacy, Response Prediction and Dos - Response Relations of Treatment with Metformin and Sulphonylurea, Alone and in Primary Combination.** Diabetic Medicine; 11: 953 - 60.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. 2005. **The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal.** Diabetes Care; 28: 2289 - 04.
- Lalau JD, Race JM. 2000. **Lactic Acidosis in Metformin Therapy: Searching for a link in reports of "metformin - associated lactic acidosis".** Diab Obes Metabol; 2: 1 - 7.
- Lassila M, Allen TJ, Cao Z, Thallas V, Jandeleit - Dahm KA, Candido R, Cooper ME. 2004. **Imatinib attenuates diabetes - associated atherosclerosis.** Arterioscler Thromb Vasc Biol; 24(5): 935 - 42.
- Lassila M, Jandeleit - Dahm K, Seah KK, Smith CM, Calkin AC, Allen TJ, Cooper ME. 2004. **Imatinib attenuates diabetic nephropathy in apolipoprotein E - knockout mice.** J Am Soc Nephrol; 16(2): 363 - 73.
- León I. 2004. **Guías para el diagnóstico y tratamiento el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 (DM2): Nuevos criterios.** Salus; 8(1): 3 - 5.
- Luna B, Feinglos MN. 2001. **Oral Agents in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus.** Am Fam Physician; 63: 1747 - 56,1759 - 80.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Farmacología de la Diabetes.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 174 - 91. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- McGill JB. 2009. **Impact of incretin therapy on islet dysfunction: an underlying defect in the pathophysiology of type 2 diabetes.** Postgrad Med; 121 (1): 46 - 58.
- Migoya EM, Stevens CH, Bergman AJ, Luo WL, Lassetter KC, Dilzer SC, Davies MJ, Wagner JA, Herman GA. 2009. **Effect of moderate hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin.** Can J Clin Pharmacol; 16(1): e165 - 70.
- Nagpal M, Nagpal K, Nagpal PN. 2007. **A comparative debate on the various anti - vascular endothelial growth factor drugs: Pegaptanib sodium (Macugen), ranibizumab (Lucentis) and bevacizumab (Avastin).** Indian J Ophthalmol; 55: 437 - 9
- Nicolucci A, Rossi MC. 2008. **Incretin - based therapies: A new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes.** Acta Biomed; 79(3): 184 - 91.
- O'Moore - Sullivan TM, Prins JB. 2002. **Thiazolidinediones and type 2 diabetes: new drugs for an old disease.** MJA; 176 (8): 381 - 6.

-
- Peiró Vallejo C, Sánchez Ferrer CF. 2004. **Evolución histórica del tratamiento de la Diabetes Mellitus.** AFT; 2(3): 207 - 214.
- Roura Olmeda P, Mata Cases M, Cano Pérez JF. 2005. **Nuevas perspectivas en el tratamiento de la diabetes mellitus.** Aten Primaria; 35: 229 - 32.
- Schmitz O, Brock B, Rungby J. 2004. **Amylin Agonists: A Novel Approach in the Treatment of Diabetes.** Diabetes 53: S233 - 8
- Sheehan MT. 2003. **Current Therapeutic Options in Type 2 Diabetes Mellitus: A Practical Approach.** Clin Med Res; 1(3): 189 - 200.
- Thompson EA. 2007. **PPAR γ Physiology and Pathology in Gastrointestinal Epithelial Cells.** Mol. Cells; 24(2): 167 - 76.
- Thorens B. 2003. **Incrétines, sécrétion d'insuline et diabète.** M/Sn; 19: 860 - 3.
- Wagner JA. 2002. **Early Clinical Development of Pharmaceuticals for Type 2 Diabetes Mellitus: From Preclinical Models to Human Investigation.** J Clin Endocrinol Metabol; 87(12): 5362 - 6.

“Mellitus” se deriva de una palabra griega que significa “miel”, y se refiere al hecho de que, en los estadios avanzados de ciertos casos de la enfermedad, la orina tiene un sabor dulce (Esto puede haber sido determinado directamente por algún médico heroico, pero la primera indicación de ello fue más bien indirecta. La orina de los diabéticos tendía a atraer a las moscas).

Isaac Asimov (Nueva Guía de la Ciencia, 1985)

A la idiosincrásica clorpropamida le ha llegado la hora de ser puesta a descansar.

G. Williams

El hecho de que sea irreplicable es lo que hace tan dulce la vida.

Emily Dickinson

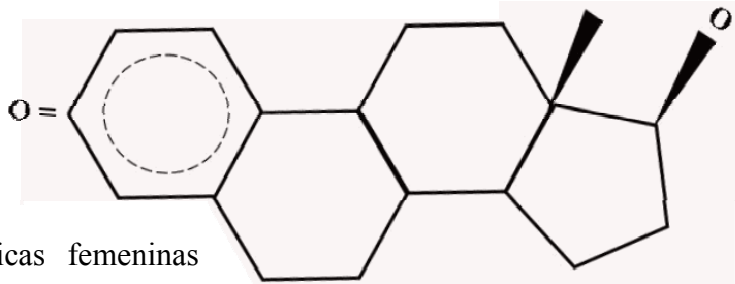
...fui joven y pensé que era vulgar y que mi vulgaridad no gustaba a nadie. Y supe que era inteligente y no pude entender por qué tampoco gustaba a nadie mi inteligencia. Consideraba injusto que se me despreciara por mi mala cualidad y no se me estimara por mi cualidad buena... resolví no tratar a otros como la gente me trataba a mí...

Isaac Asimov (Némesis)

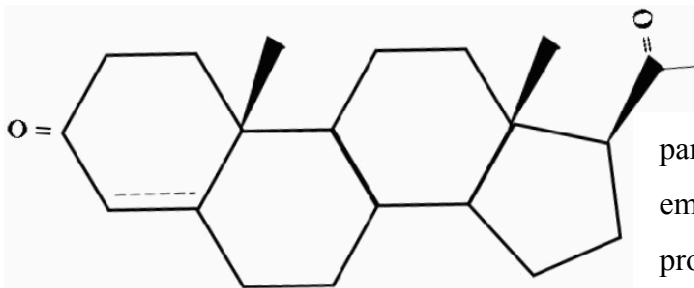
Estrógenos. Progestágenos. Anticonceptivos Orales

Al igual que ocurre con los andrógenos, los glucocorticoides y los mineralocorticoides, las hormonas propias de la regulación de la función reproductiva no son más que esteroides derivados del colesterol, por lo que la estructura de esos tipos hormonales es muy semejante, como se observa en las figuras.

Los estrógenos, por un lado, básicamente estimulan el estró en los mamíferos, teniendo como blanco tanto el folículo ovárico como la manifestación y mantenimiento general de las características femeninas



secundarias. Aunque la secreción estrogénica es sobre todo ovárica, en los primeros meses del embarazo hay una liberación importante a partir del cuerpo lúteo (remanente de la ruptura del folículo ovárico después de que se libere el óvulo) y en los siguientes meses, a partir de la placenta. El β - Estradiol es uno de los representantes prototípicos de los estrógenos, más potente respectivamente que

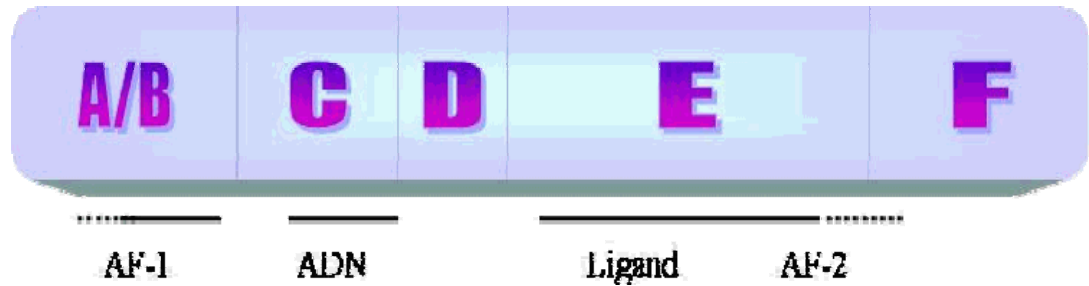


la estrona y el estriol.

Los progestágenos son esteroides muy particulares que promueven y mantienen el embarazo, evitando ulteriores ovulaciones. La progesterona el agente básico de este tipo, si bien su vida media es muy corta (5 minutos). De manera inicial, la progesterona es generada a partir del cuerpo lúteo. En los casos en los que ocurre el embarazo, el cuerpo lúteo mantiene la producción de progestágenos durante el primer trimestre, hasta que la placenta toma esa función. Puesto que la función normal de la progesterona es el embarazo, la misma solo alcanza niveles importantes durante el mismo o en el momento del ciclo menstrual en el que el embarazo es factible.

En ambos sexos, la hormona liberadora de gonadotrofinas (GRH) genera la liberación de hormona luteinizante, que a su vez favorece la síntesis de andrógenos; los estrógenos se derivan sobre todo de la testosterona y en parte de la androstenediona. La progesterona se deriva de la pregnenolona.

Los receptores ER α y ER β son parte de la superfamilia de receptores nucleares esteroide/tiroideos, que comparten una arquitectura común dada por una zona variable amino - terminal (A/B), una zona C con un dedo de zinc para unir ADN, una zona C (“de unión”) y una zona D/E/F para la unión de



ligandos. Como en cualquier caso de unión a esteroides, la unión del ligando desencadena cambios conformacionales en el receptor, modificando la tasa de cambio de transcripción de genes regulados por estrógenos. Estos eventos incluyen la dimerización del receptor, la interacción del receptor con el ADN, el reclutamiento e interacción con coactivadores y/o factores de transcripción, con la formación de un complejo de preiniciación.

ESTRÓGENOS

En el caso de los estrógenos, hay tres moléculas básicas, que son el 17 - β - estradiol, la estrona y el estriol, cada uno con potencias relativas diferentes (1, 0,33 y 0,02, respectivamente). Básicamente, los estrógenos estimulan el estro en las mujeres, teniendo como blanco el folículo ovárico; naturalmente, también son responsables de las características femeninas secundarias (☺). Aunque se secretan sobre todo desde el ovario, una fuente importante de estas hormonas durante el embarazo es el cuerpo lúteo, al menos durante los primeros meses de gestación (posteriormente, provienen de la placenta).

Debido a las funciones habituales de los estrógenos, la terapia con estos agentes o sus derivados se orienta básicamente al mantenimiento de la integridad sexual femenina (terapia de reemplazo de casos de hipogonadismo primario o secundario), el tratamiento de los trastornos menstruales, los trastornos relacionados con la menopausia y, sobre todo, a la anticoncepción. También se ha asociado el uso de estrógenos con el tratamiento del acné y el hirsutismo, así como con la supresión de la lactancia cuando esta sea necesaria. Además, hay pruebas de que los estrógenos pueden tener una acción protectora vascular directa.

Aparte de ciertas neoplasias femeninas, en los hombres, los estrógenos pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer de próstata inoperable, ya que el mecanismo de desarrollo de esta neoplasia parece incluir señalización estrogénica.

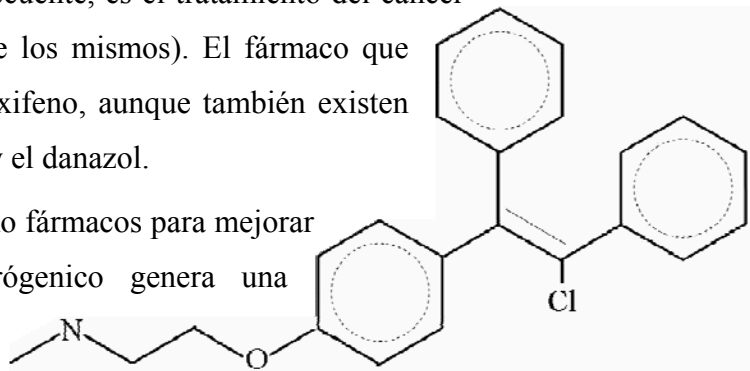
Las reacciones adversas de los estrógenos incluyen náuseas, vómitos, anorexia y diarrea; se han reportado casos leves de sangramiento (incluyendo pseudo - menstruación) y de hipersensibilidad mamaria. Dado el reciente descubrimiento del Receptor ERβ podría permitir el hallazgo de moduladores tejido - específicos que permitirían los efectos beneficiosos de los agonistas estrogénicos evitando los efectos indeseables. El uso de estrógenos puede aumentar los casos de fenómenos tromboembólicos y tener efectos adversos sobre el metabolismo hidrosalino (efecto mineralocorticoide). Algunas neoplasias se desarrollan mejor en presencia de estrógenos.

Entre otros efectos más raros que se han asociado a los estrógenos se encuentran la artritis reumatoidea, la artrosis, la espondilitis anquilosante, el Lupus eritematoso diseminado, la otosclerosis, el melanoma maligno, la porfiria y el asma bronquial

Antagonistas de los Estrógenos

El uso más importante, aunque no el más recuente, es el tratamiento del cáncer de mama dependiente de estrógenos ($\frac{2}{3}$ de los mismos). El fármaco que más se utiliza con este objetivo es el tamoxifeno, aunque también existen otros agentes, como el citrato de clomifeno y el danazol.

Un uso más frecuente que el anterior es como fármacos para mejorar la fertilidad, pues su antagonismo estrógeno genera una retroalimentación negativa hacia la pituitaria anterior, que comienza a producir



la liberación de cantidades sustancialmente mayores de gonadotropina luteinizante (LH) y foliculo estimulante (FSH); el problema principal de estos agentes es que la “hiperfertilidad” puede permitir la liberación de más de un óvulo, por lo que los embarazos múltiples exceden en mucho la frecuencia habitual (incluso hasta más del 10 % de los casos). En la figura se observa el clomifeno, que difiere con el tamoxifeno en la presencia de un sustituyente etilo en lugar del átomo de cloruro (obsérvese la carencia de estructura esferoideal como tal). El clomifeno se excreta principalmente de forma intestinal, habiéndose perdido ya la mitad de la dosis cinco días después de la administración oral, aunque algunas trazas pueden detectarse hasta seis semanas después.

Paradójicamente, un antagonista de los estrógenos puede ser de utilidad en el tratamiento del cáncer de próstata inoperable, ya que el mismo bloquea los receptores de manera muy potente, haciendo que el desarrollo de mecanismos de retroalimentación sea menos importante. Dentro de los fármacos

“antagonistas” de los estrógenos también se encuentran los inhibidores de su síntesis, que en general son inhibidores de la aromatasas (aminoglutetimida) y se usan sobre todo en terapia antineoplásica.

Otra forma de inhibir la síntesis de estrógenos es el uso de análogos de los factores de liberación de gonadotropinas como el buserelín, nafarelín, y el histrelín, que causan su efecto por retroalimentación negativa.

PROGESTÁGENOS

La progesterona es la hormona femenina que se produce en el ovario en la segunda mitad del ciclo sexual, generándose en el cuerpo lúteo después de la ovulación, también se puede sintetizar en la corteza suprarrenal y, en los hombres, a nivel testicular. Toda esta síntesis depende básicamente de la LH.

En el caso de la ovulación, se produce una fase lútea que dura de 10 a 12 días solamente si no hay fecundación, por lo que la síntesis de progesterona cesaría por retroalimentación negativa en los factores liberación hipotalámicos.

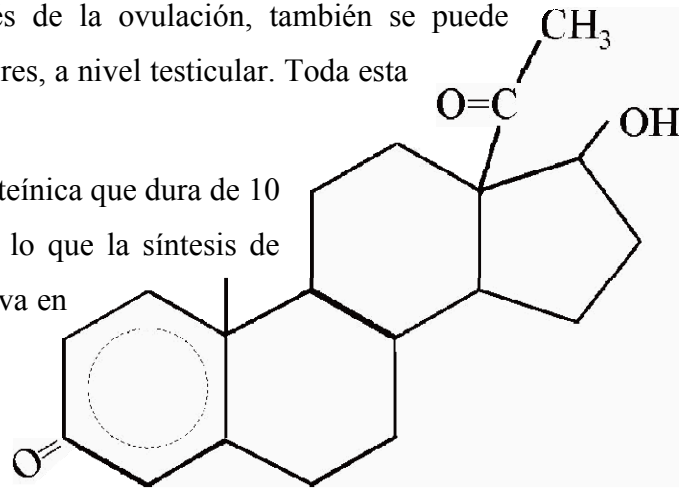
Tanto la progesterona como los agentes que poseen también sus cualidades farmacológicas

se conocen genéricamente como *progestágenos* y en general se derivan del pregnano (progesterona, hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, algesterona, gestonorona, etisterona, clormadinona) o del androstano (noretisterona, noretinodrel, etinilodiol, norgestrel, levonorgestrel, etilestrenol).

Los nuevos agentes se conocen como de tercera generación e incluyen el desogestrel, el gestodene y el norgestimate, que tienen gran poder anovulatorio, con menor poder antiestrogénico y androgénico; además causan pocos cambios en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

Aunque hay variaciones entre agentes individuales, los progestágenos se absorben fácilmente por vía oral y también por vía parenteral. La progesterona suele sufrir un gran efecto de primera pasada por el hígado, pero otros derivados pregnánicos tienen mejor biodisponibilidad. Los derivados hepáticos se excretan básicamente por vía renal. La progesterona tiene una alta unión a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Aparte de sus efectos anticonceptivos propiamente dichos, los progestágenos pueden ser útiles en casos de dismenorrea, hemorragia uterina, endometriosis, carcinoma de endometrio, amenaza de aborto o aborto habitual y en la supresión de la lactancia (en este último caso, solo si se combinan con estrógenos).



Antagonistas de los Progestágenos

El derivado básico es la mifepristona (RU486), que se usa sobre todo para la inducción del aborto terapéutico (recuérdese que la progesterona es *esencial* para el mantenimiento del embarazo). Naturalmente, en los países en los que el aborto es libremente permitido la mifepristona se usa para abortos no terapéuticos. La mifepristona tiene una estructura similar a la de la progesterona, con modificaciones que evitan que activen al receptor correspondiente.

ANTICONCEPTIVOS ORALES

En general, los Anticonceptivos Orales (“píldoras anticonceptivas”) son una combinación variable de un progestágeno y una sustancia estrogénica. En los países industrializados, al menos del 10 al 20 % de las mujeres en edad fértil utilizan algún Anticonceptivo Oral, generalmente por períodos muy extendidos de tiempo, ya que, en general, son muy seguras. Además, estos preparados son muy efectivos al punto que se ha comprobado que consumidos con la regularidad debida permiten causar un solo embarazo entre 1.000 mujeres que lo consumen (las tasas más altas, incluyendo algunas de hasta 50 por mil generalmente suceden por consumo inadecuado de las píldoras)

La primera de las formulaciones orales contenía grandes dosis de noretinodrel (progestágeno) y mestranol (estrógeno), sin embargo ha sido ampliamente reemplazada en los últimos años. Desde ese tiempo, se han ido disminuyendo las dosis de progestágenos como el levonorgestrel en los preparados, prácticamente pasando a la cuarta parte de las dosis originales.

Las primeras preparaciones eran monofásicas, pues cada tableta contenía una mezcla fija de estrógenos y progestágenos, pero en la actualidad existen preparados multifásicos (bifásicos o trifásicos) para reducir la dosis total de progestágenos.

Hoy en día, el estrógeno más utilizado es el etinil estradiol, mientras que el progestágeno más usado es la noretindrona.

Los progestágenos de tercera generación (desogestrel, gestodene, norgestimate) que fueron introducidos recientemente para reducir los efectos androgénicos y metabólicos de anteriores agentes. En general, la toxicidad de estos agentes es menor que la de sus congéneres más antiguos.

También existen Anticonceptivos Orales que contienen solo progestágenos, sin contenido alguno de estrógenos; estos preparados son usualmente conocidos como “mini - píldoras” y suelen contener noretindrona y norgestrel; usualmente se recomiendan en las mujeres que están lactando o que tienen algún tipo de contraindicación a los estrógenos.

Aunque ya tiene algunos años, existe una preparación que resulta bastante cómoda, pues consiste en el implante de pequeñas cápsulas de levonorgestrel en el tejido subcutáneo (Norplant), aunque hoy en día existen otras alternativas, como el etonogestrel y el nomegestrol,

La “anticoncepción de emergencia” no es más que la que pretende evitar la concepción después de un coito no protegido (incluyendo casos de violación). En estos casos, en las primeras 72 horas después de la relación sexual deben utilizarse píldoras que combinen norgestrel o levonorgestrel o etinil - estradiol. La eficacia no es más que de un 75 %, mucho menos que el uso profiláctico habitual (cerca del 99 % si se usan adecuadamente); por esta razón es conveniente que las chicas reciban la información necesaria acerca de la anticoncepción tan pronto alcancen la pubertad o estén cerca de hacerlo. Aparte de la protección del embarazo no deseado, las adolescentes pueden recibir ventajas adicionales como la de menstruaciones más regulares y menos dolorosas, además de cierta prevención del acné y el hirsutismo. De cualquier manera, los métodos de barrera, como los condones, son de mucha importancia, porque no debe evitarse solo el embarazo, sino también las enfermedades de transmisión sexual.

Recientemente, se están probando con cierto éxito métodos inmunológicos como Anticonceptivos Orales, con el fin de que los espermatozoides sean destruidos gracias a las inmunoglobulinas antes de que lleguen lo suficientemente cerca del óvulo como para que ocurra la fecundación.

Reacciones Adversas de los Anticonceptivos Orales

Ha habido una considerable controversia acerca de los posibles efectos adversos que pueda tener el uso de Anticonceptivos Orales, ya que después de todo, se usan en mujeres básicamente sanas. Los efectos indeseables principales son del tipo cardiovascular, sobre todo la hipertensión, que es más grave en las fumadoras. Aunque bajo y relacionado con la edad aumentada, también se reporta riesgo aumentado de otros eventos, como enfermedad isquémica, accidentes cerebro - vasculares y tromboembolismo venoso (en este último caso, es conveniente usar Anticonceptivos Orales que solo contengan progestágenos). Aparentemente, estos riesgos no están relacionados con el hecho de que los progestágenos utilizados sean de tercera generación o no.

Debe destacarse que todos estos riesgos son bastante bajos; por ejemplo, el riesgo de manifestaciones de isquemia cardíaca es de menos de 1 en cada 100.000 mujeres.

Entre las causas reales o percibidas para la discontinuación de los Anticonceptivos Orales, se encuentran la las náuseas, la cefalea, la sensibilidad mamaria, los cambios de humor, el acné, el hirsutismo y la ganancia de peso. Las primeras manifestaciones mencionadas están mediadas por los

estrógenos, mientras que aparentemente las alteraciones de la piel y las faneras están dadas por efectos androgénicos.

Típicamente, la fertilidad tiende a recuperarse por completo luego de unos meses del cese de la terapia y normalmente no se requiere de la terapia farmacológica para lograr un nuevo embarazo.

Interacciones

Hay muchas interacciones de los Anticonceptivos Orales con múltiples agentes; entre estos agentes se encuentran la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital, la primidona, la etosuximida y la troglitazona. Supuestamente, algunos antimicrobianos (ampicilina, amoxicilina, metronidazol, tetraciclinas) también podrían mostrar interacción, aunque solo se ha demostrado fehacientemente con respecto a la rifampicina (disminuye los niveles de estrógenos y progestágenos).

Naturalmente, cualquier alteración que modifique la posibilidad de absorción de estos agentes (como la diarrea) hace que su efectividad se vea comprometida, por lo que es conveniente el uso de otras medidas anticonceptivas mientras dure el proceso.

Otros efectos beneficiosos del uso de Anticonceptivos Orales

Aunque no están del todo comprobados, el uso de Anticonceptivos Orales puede conllevar beneficios adicionales más allá de la sola prevención de la concepción. Por ejemplo, hay evidencia convincente de que los Anticonceptivos Orales protegen contra el cáncer ovárico y endometrial, ciertas enfermedades mamarias, enfermedad pélvica inflamatoria e incluso contra la anemia por deficiencia de hierro.

Otros beneficios menos seguros son los derivados de sus efectos en la densidad ósea mineral, la enfermedad fibroide uterina, el síndrome de choque tóxico y el cáncer colorectal, así como la enfermedad quística ovárica y hasta la artritis reumatoidea.

Entre otros blancos, más o menos exitosos, de la terapia con Anticonceptivos Orales se encuentran el sangramiento anómalo, el acné, la dismenorrea, el hirsutismo, y la endometriosis. En la actualidad, hay ciertas campañas publicitarias orientadas hacia la “belleza” generada por medio del uso de algunos agentes particulares, y aunque tal uso podría tener en verdad cierta base mecanicística, el mismo aún no están bien apoyado por estudios serios.

De hecho, debe mencionarse el hecho de que el uso de Anticonceptivos Orales se ha asociado a diversas reacciones adversas, como por ejemplo la duplicación de la frecuencia de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, tromboembolismo venoso y cáncer mamario. No obstante, el riesgo, de ser cierto, sería relativamente bajo y de que estos hallazgos son aún controversiales.

Exceptuando su uso como terapia de reemplazo en mujeres en las que se ha practicado resección ovárica, existe controversia acerca de que si se podría aportar un suplemento de estos agentes a mujeres peri - menopáusicas, puesto que se ha observado en algunas investigaciones que las pacientes tendrían mayores riesgo en patologías como el del cáncer de mama y la enfermedad coronaria, no obstante, se han observado beneficios desde el punto de vista de una menor incidencia de carcinoma colo - rectal y de trastornos óseos, que fue de hecho la principal razón de comenzar tales estudios.

BIBLIOGRAFÍA

- Barbieri RL. 1999. **An Overview**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 84 (6): 2933 - 53.
- Cerel - Suhl SL, Yeager BF. **Update on Oral Contraceptive Pills**. 1999. Am Fam Physician; 60(7): 2073 - 84.
- Clarke R, Leonessa F, Welch JN, Skaar TC. 2001. **Cellular and Molecular Pharmacology of Antiestrogen Action and Resistance**. Phatmacol Rev; 53(1): 25 - 72.
- Dayal M, Barnhart KT. 2001. **Noncontraceptive Benefits and Therapeutic Uses of the Oral Contraceptive Pill**. Seminars in Reproductive Medicine: 19 (4): 295 - 303
- DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. 2003. **Pathological and molecular aspects of prostate cancer**. Lancet; 361: 955 - 64.
- Dickey RP, Holtkamp DE. 1996. **Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate**. Human Reproduction; 2(6): 483 - 506.
- Essenfeld de Sekler E. 2005. **¿Es aterogénica la terapia hormonal posmenopáusica?** Med Interna; 21(2): 77 - 90.
- Fraser IS, Kovacs GT. 2003. **The efficacy of non - contraceptive uses for hormonal contraceptives**. MJA; 178 (12): 621 - 3
- French RS, Procter T, Cowan FM, Hughes D, Mansour DJA, Robinson A, Morris S. 2000. **Implantable contraceptives (subdermal implants and hormonally impregnated intrauterine systems) versus other forms of reversible contraceptives: two systematic reviews to assess relative effectiveness, acceptability, tolerability and cost - effectiveness**. Health Technology Assessment; 4(7) [<http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon407.pdf>]
- Herndon EJ, Zieman. 2004. **New Contraceptive Options**. Am Fam Physician; 69: 853 - 60.
- Leonhardt SA, Edwards DP. 2002. **Mechanism of Action of Progesterone Antagonists**. Experimental Biology and Medicine; 227: 969 - 80.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Farmacología de las Hormonas Sexuales Femeninas. Estrógenos. Antiestrógenos. Progesterona. Progestágenos. Antiprogestágenos. Anticonceptivos Hormonales**. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 192 - 210. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Meirik O, Fraser IS, d'Arcangues. 2005. **Implantable contraceptives for women**. Human Reproduction Update; 9(1): 49 - 59.
- Messer JS. 2000. **Estrogens and progestins**. University of Toledo. [<http://www.neurosci.pharm.utoledo.edu/MBC3320/estrogens.htm>]

-
- Molina Vílchez R. 2002. **Terapia de reemplazo hormonal para las posmenopáusicas después del ensayo WHI.** Rev Obstet Ginecol Venez; 62(4): 229 - 33.
- Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, Enmark E, Pettersson K, Warner M, Gustafsson JA. 2001. **Mechanisms of Estrogen Action.** Physiol Rev; 81(4): 1535 - 65.
- Ohmichi M, Tasaka K, Kurachi H, Murata Y. 2005. **Molecular Mechanisms of Selective Estrogen Receptor Modulator in Target Tissues.** Endocrine Journal; 52: 161 - 7.
- Pymar HC, Creinin MD. 2001. **The Risks of Oral Contraceptive Pills.** Seminars in Reproductive Medicine; 19(4): 305 - 12.
- Realini JP, Encarnacion CE, Chintapalli KN, Rees CR. 1997. **Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: A Case - Control Study Designed to Minimize Detection Bias.** J Am Board Fam Pract 10(5): 315 - 21.
- Steiner MS. 2003. **High - grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer risk reduction.** World J Urol; 15 - 20.
- Velásquez N, Fernández - Michelena M. 2004. **Efectos poco publicados de los estrógenos. Revisión.** Rev Obstet Ginecol Venez; 64 (3): 139 - 53.
- Vílchez RM. 2002. **Terapia de reemplazo hormonal para las posmenopáusicas después del ensayo WHI.** Rev Obstet Ginecol Venez; 62(4): 229 - 33.
- Lü NQ, Wang YF, Huang YF, Wang XH. 1999. **At the crossroad of conception and infection: initiatives for immunoglobulin - based contraceptive R & D.** Asian J Androl; 1: 87 - 93
- Wise PM, Dubal DB, Wilson ME, Rau SW, Böttner M. 2001. **Minireview: Neuroprotective Effects of Estrogen - New Insights into Mechanisms of Action.** Endocrinology; 42(3): 969 - 73.

La rosa siempre ha sido el símbolo más importante de la sexualidad femenina... los cinco pétalos representan las cinco estaciones de la vida - nacimiento, menstruación, maternidad, menopausia y muerte.

Sir Leigh Teabing (Desde "El código Da Vinci", de Dan Brown)

Eliminar las actividades que dan pocos resultados puede resultar difícil desde un punto de vista emocional, pero para hacerlo basta que lo quieras

Ernie Zelinski ("El Éxito de los Perezosos")

Glucocorticoides

Los procesos inflamatorios son cruciales en muchas enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio, como el asma, la enfermedad obstructiva crónica, la fibrosis quística y diversos tipos de enfermedades intersticiales. Aunque en todas estas enfermedades ocurren manifestaciones particulares, en todas ellas hay participación de múltiples células inflamatorias, de cuya acción dependen las alteraciones patológicas. Los glucocorticoides son los anti - inflamatorios más eficaces de los que se dispone en día por lo que su uso en entidades clínicas resulta frecuentemente. Además, como se indica posteriormente, estas drogas también tienen otras aplicaciones.

ORIGEN ENDÓGENO DE LOS GLUCOCORTICOIDES

La corteza suprarrenal es el sitio anatómico en el que los glucocorticoides son sintetizados y liberados, mientras que las catecolaminas son liberadas de la porción medular de las glándulas suprarrenales. Normalmente, no existen reservas de hormonas preformadas, por lo que los procesos de síntesis son permanentes, con establecimiento del ritmo de la intensidad de la secreción.

A partir de la molécula de colesterol, la corteza es capaz de sintetizar esteroides con diferentes números de átomos de carbono, generando tres tipos básicos:

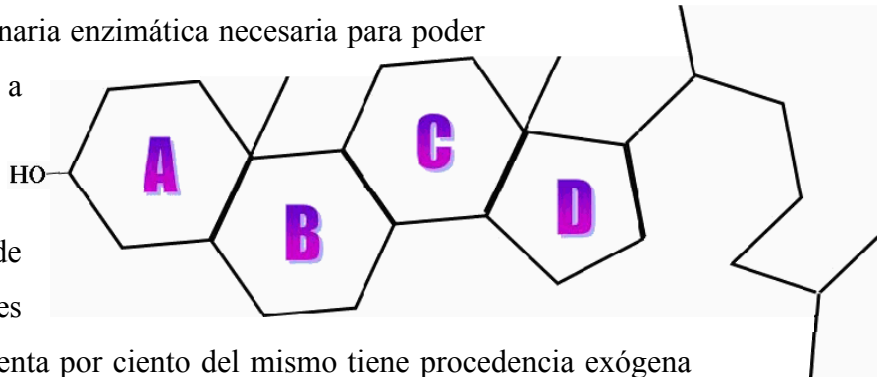
- 1) Corticoides de 21 átomos de carbono: Son las hormonas más importantes y las responsables de las funciones endocrinas de la corteza suprarrenal. Son los glucocorticoides, que tienen acción básica sobre el metabolismo hidrocarbonado y proteínico (principalmente la cortisona y la hidrocortisona), y los mineralocorticoides, que afectan el equilibrio hidroelectrolítico (de los cuales la aldosterona es el prototipo). Como se ha indicado antes, los glucocorticoides tienen también acciones relacionadas con la función inflamatoria y con la función inmune, que es la principal razón por la cual tienen un amplio uso farmacológico.
- 2) Corticoides de 19 átomos de carbono: Se trata de los andrógenos y los estrocorticoides (“sexoestereoides”) principalmente la dihidroepiandrosterona, de débil acción androgénica. Posiblemente también se segreguen pequeñas cantidades de testosterona y estradiol pero en proporción muy escasa.

Así pues, existen tres tipos de hormonas esteroideas; Los esteroides sexuales, los mineralcorticoides y los glucocorticoides, que a veces se conocen solo como corticoesteroides o simplemente corticoides.

Sin duda los esteroides de 21 átomos de carbono son los más importantes: el cortisol de acción predominante en el metabolismo hidrocarbonado, proteico y lipídico, y gran actividad antiinflamatoria; y la aldosterona cuya influencia se manifiesta en el metabolismo hidroelectrolítico.

El colesterol (ver figura) es el precursor obligado en la síntesis de los corticosteroides. Aunque la corteza suprarrenal tiene la maquinaria enzimática necesaria para poder

realizar la síntesis del colesterol a partir de compuestos endógenos comunes como lo es el acetato, lo cierto es que la producción de colesterol en el organismo es



mínima: mayor alrededor de un ochenta por ciento del mismo tiene procedencia exógena

(diaterias). Pese a la existencia de los glucocorticoides endógenos, la mayor parte de los agentes que se usan desde el punto de vista terapéutico son derivados de síntesis.

En el resto de este material se enfatiza en la función y usos de los glucocorticoides; la farmacología de los mineralocorticoides y de los esteroides sexuales se estudia de manera separada.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Se considera que la mayoría (si no la totalidad) de las funciones celulares de los glucocorticoides son mediadas gracias al receptor glucocorticoide, que es una proteína de 777 aminoácidos (esta forma se denomina GR α , aunque existe una secundaria formada solamente por 742 residuos aminoácidos, denominada GR β), miembro de una super - familia de receptores nucleares (a la que también pertenecen los receptores mineralocorticoide, tiroideo, de las hormonas sexuales del ácido teinoico y de la vitamina D). Este receptor tiene una estructura modular que incluye un dominio de activación funcional, un dominio de unión al ADN y un dominio de unión al ligando -

En ausencia de ligando, el receptor se mantiene usualmente en el citoplasma como un complejo multi - proteínico inactivo, sobre todo gracias a la unión de la inmunofilina p59, la fosfoproteína p23 y dos subunidades de proteína de choque térmico de 90 kDa (“heat shock protein”, hsp90), que son las responsables de enmascarar la señal de localización nuclear, necesaria para la subsecuente migración al núcleo. Sin embargo, cuando ocurre la unión del ligando, se manifiesta un cambio conformacional que permite la disociación del complejo multi - proteínico, con translocación nuclear del receptor

glucocorticoide (en forma dimérica), gracias a la presencia de la localización por parte del dominio de reconocimiento de ADN de una secuencia precisa (“elementos de respuesta a los glucocorticoides”).

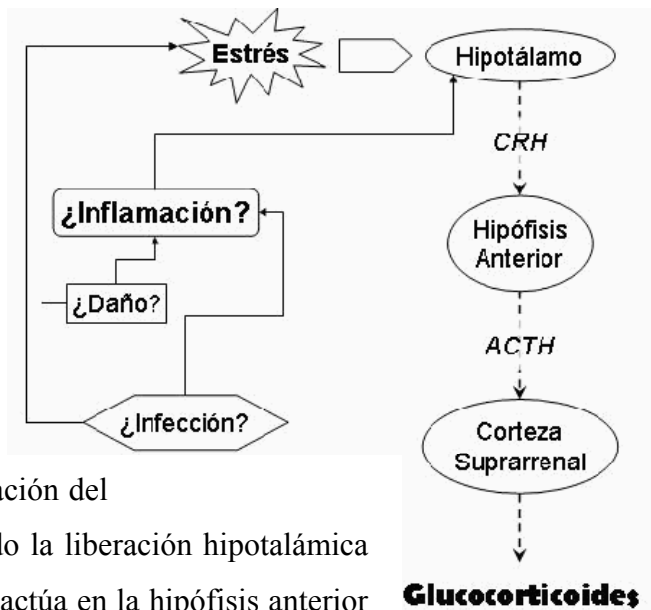
La unión de este complejo lleva a la inhibición de la transcripción de genes diversos, que codifican usualmente para proteínas pro - inflamatorias. Entre esas proteínas se encuentran numerosas citocinas, el factor de necrosis tumoral α , el factor estimulante de las colonias de granulocitos, ciertas quimiocinas, la proteína inflamatoria macrofágica 1α , factores quimiotácticos, moléculas de adhesión y enzimas que regulan la secreción de mediadores (sintetasa de óxido nítrico, ciclo - oxigenasa 2, fosfolipasa A2). Se cree que hay entre 10 y 100 genes directamente o indirectamente regulados por glucocorticoides

Desde el punto de vista endógeno, los daños

tisulares (dolor, inflamación, etc.) llevan a la activación del

eje hipotálamo - hipofisiario - adrenal, favoreciendo la liberación hipotalámica del factor liberador de corticotropina, que a su vez actúa en la hipófisis anterior

induciendo la síntesis y liberación de la hormona adrenocorticotrópica, que activa entonces a la corteza suprarrenal.



ACCIONES DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Las enfermedades tienen a la inflamación como proceso primario, como por ejemplo el asma o la artritis reumatoidea se caracterizan por la expresión de moléculas descritas en el apartado anterior. Al final, se produce un caos de células inflamatorias, vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo, pérdida de proteínas sanguíneas y edema, mientras que en algunas dolencias como el asma, puede darse comienzo a un proceso de remodelación en el músculo liso.

Sin embargo, todos estos posibles trastornos pueden ser regulados por tratamiento con corticoides, bien sea a través de mecanismos directos o no.

Los mecanismos básicos por los cuales los glucocorticoides reducen la broncoreactividad en el asma (y algunas manifestaciones inflamatorias de otras enfermedades) aún no han sido aclarados en su totalidad, pero se incluyen como posibles los siguientes:

- Inhibición de la síntesis de mediadores: Disminuyen la producción de citoquinas, interleucina 2 (IL - 2), prostaglandinas y el factor de inhibición de la migración de leucocitos (MIF).

-
- Modulación de la producción de eicosanoides. Supresión de la producción y liberación de araquidonato reduciendo así la producción de prostaglandinas y leucotrienos, como los LTC₄ y D₄, que son potentes broncoconstrictores.
 - Reducción del influjo celular: Inhibición de la proliferación tanto de macrófagos como de linfocitos, al igual que la de las células presentadoras de antígenos.
 - Estabilización de las membranas celulares.
 - Incremento de la acción de agonistas adrenérgicos en los receptores β_2 del músculo liso bronquial: sea por modificaciones de los receptores o modulando las reacciones moleculares producidas entre la estimulación del receptor y la contracción muscular.
 - Inducción de la apoptosis de eosinófilos y de otros granucitos.

Estas acciones conllevan los siguientes efectos farmacológicos en la vía aérea:

- Permeabilidad vascular reducida.
- Protección del epitelio.
- Reactividad de la vía aérea reducida.
- Reducción de la secreción de moco.
- Reducción del número de leucocitos y de la proteína básica mayor.
- Reducción del número de mastocitos.
- Restauración de respuestas β adrenérgicas.

Todas estas acciones implican que los glucocorticoides en realidad no producen relajación del músculo liso de las vías respiratorias de una manera directa, sino que disminuyen la reactividad bronquial, incrementan el calibre de las vías aéreas y disminuyen la frecuencia de las exacerbaciones asmáticas cuando se administran durante algún tiempo.

Las acciones anti - inflamatorias de los glucocorticoides también se dan gracias a la regulación hacia arriba de proteínas anti - inflamatorias, como la lipocortina 1, el inhibidor sérico de la leucoproteasa, la interleucina 10 y el antagonista de la interleucina 1.

Aparte de los efectos anti - inflamatorios e inmunes de los glucocorticoides, estos agentes son capaces de generar numerosos efectos metabólicos como aumento de la glicemia, estimulación de la gluconeogénesis hepática y la movilización de aminoácidos y ácidos grasos.

Además de las funciones citadas, los glucocorticoides parecen regular la función adrenérgica, gracias a la acción de la corticosterona, que aumentaría la función dopaminérgica - 1, además de modificar el tono dopaminérgico alterando la actividad tirosina - hidroxilasa; además, se ha comprobado *in vitro* e *in vivo* que los glucocorticoides aumentan la expresión de los adrenoreceptores β .

FARMACOCINÉTICA DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Absorción: Este parámetro farmacocinético varía de acuerdo con la vía de administración que sea seleccionada. Existen tres vías fundamentales para la administración de glucocorticoides para el tratamiento del asma: intravenosa, oral e inhalatoria. En la primera vía, por supuesto no se puede hablar de absorción ya que la droga se administra directamente al torrente sanguíneo; la vía oral permite una absorción en grados que son útiles desde el punto de vista clínico, a pesar de la variabilidad, que para unos agentes oscila entre el 45 al 80% mientras que para otros presenta un rango desde el 75 a más del 90%. Cuando se usa la vía inhalatoria, la absorción de estos agentes es mínima, sin embargo la concentración obtenida en la vía aérea es habitualmente superior a la lograda con la administración oral o intravenosa, lo que permite mejores efectos terapéuticos.

Distribución: Tras la absorción, más del 90 % la dosis administrada de estos agentes se une de manera reversible a proteínas plasmáticas, pues no son hidrosolubles. Dos proteínas plasmáticas explican la capacidad de unión a esteroides: Primero, la globulina fijadora de corticosteroide (CBG, también llamada transcortina) y, segundo, la albúmina. La CBG es una alfa - globulina secretada por el hígado, que también transporta a los esteroides endógenos, teniendo una afinidad muy alta por los mismos, pero su capacidad total de unión es baja; por otra parte, la albúmina posee baja afinidad pero mayor capacidad de unión. A concentraciones normales o bajas de esteroides, la mayor parte está unida a proteína. A cifras más altas, se excede la capacidad de unión a proteína y una fracción mucho mayor del esteroide existe en estado libre. Debe recordarse que únicamente la fracción del corticosteroide no unida es capaz de penetrar en las células blanco para mediar sus efectos farmacológicos.

Metabolismo y excreción: El metabolismo de los glucocorticoides comprende una serie de adiciones secuenciales de átomos de oxígeno o hidrógeno, seguidas por conjugación para formar derivados hidrosolubles fácilmente excretables. Estas reacciones enzimáticas tienen lugar sobre todo en el hígado y, en menor proporción, en los riñones. Los ésteres y glucurónidos sulfatos resultantes forman derivados hidrosolubles, representando las formas predominantes que son excretadas en la orina. El tracto gastrointestinal no es un contribuyente significativo en el metabolismo de los glucocorticoides.

REACCIONES ADVERSAS

El uso terapéutico de glucocorticoides origina dos clases de efectos tóxicos: los que sobrevienen por supresión del tratamiento y los que aparecen por uso continuo de dosis suprafisiológicas.

La complicación más grave del cese brusco de glucocorticoides, luego de su uso prolongado es la insuficiencia suprarrenal aguda, por supresión del eje hipotalámico - hipofisario - suprarrenal. Por otra parte, existen diversas complicaciones diferentes que pueden sobrevenir ante un tratamiento prolongado con dosis suprafisiológicas de estos agentes, como lo son las alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos, la hipertensión arterial, la hiperglicemia, el incremento de la sensibilidad a infecciones, la osteoporosis, la miopatía, las cataratas, diversas alteraciones conductuales, la interrupción del crecimiento en niños y adolescentes y el hábito característico originado por dosis excesivas que incluye la redistribución de la grasa corporal (*ver luego*), estrías, equimosis, acné e hirsutismo.

Estos efectos tienen una mayor probabilidad de producirse cuando se administran los glucocorticoides por vía oral o parenteral que cuando son administrados por vía inhalatoria. La introducción de formas liposolubles de estos agentes hace posible la llegada del fármaco a las vías respiratorias minimizando la posibilidad de presentación de efectos adversos sistémicos.

Los efectos colaterales locales debidos al tratamiento esteroide tópico comprenden tos, candidiasis oral y ronquera o disfonía. La supresión del eje suprarrenal no se observa de manera uniforme en adultos hasta que se emplea una dosis de mantenimiento elevada. Se han comunicado pocos casos de cataratas subcapsulares posteriores y los indicadores más sutiles como los efectos sobre el crecimiento o la osteoporosis requieren estudios a largo plazo, ya que se han observado efectos pequeños pero importantes, incluso con dosis de 500 ug/día sobre la resorción ósea.

Con respecto al uso general de esteroides por vía oral pareciera haber un riesgo dosis - dependiente de daño gástrico, incluyendo úlceras pépticas, aunque en algunos estudios no ha habido diferencia con el placebo; en todo caso, el riesgo, si existe, parece no ser muy alto. Sobre todo en asociación con la acción de la insulina, puede llevar a un importante incremento de los depósitos de grasa intraabdominal por un incremento de la concentración de glucocorticoides, aún si este incremento ocurre a predominio local (omental).

USOS CLÍNICOS

Desde el punto de vista terapéutico, los glucocorticoides son los agentes con mayor capacidad al suprimir muchas manifestaciones de inflamación, independientemente de que el estímulo causal sea

mecánico, químico, inmunológico o infeccioso (de hecho, pueden usarse en algunos casos de choque séptico) y, naturalmente, la mayor parte de sus usos clínicos tienen relación con este aspecto.

El aldosteronismo y la insuficiencia adrenocortical, primaria o no, son trastornos relativamente raros, que pueden ser tratados con glucocorticoides.

Aunque todavía no se acepta de manera universal, moléculas relacionadas estructuralmente con los glucocorticoides, a través del receptor de tipo II, podrían servir como coadyuvantes en el tratamiento psicofarmacológico, especialmente desde el punto de vista del tratamiento antidepresivo.

Otros usos, más comunes, se mencionan al describir algunos de los representantes

REPRESENTANTES:

Aparte de los representantes naturales que pueden usarse desde el punto de vista farmacológico, los otros agentes disponibles presentan una relación estructural estrecha con los mismos, aunque con cambios que tienden a optimizar la potencia anti - inflamatoria en vez de las metabólicas, minimizando las reacciones adversas.

El cortisol actúa sobre todo en el hígado, con el músculo y el cerebro como blancos secundarios. El estimula la síntesis *de novo* de glucosa, a partir de la neoglucogénesis y de la glucogenólisis. También estimula la lisis de los triglicéridos a ácidos grasos libres y gliceroles, pero suprime el sistema inmune.

Básicamente los glucocorticoides pueden clasificarse según su duración de acción:

- Acción Corta: Como el Acetato de cortisona o la hidrocortisona.
- Acción Intermedia: Como la prednisona, la prednisolona, la triamsinolona y la metilprednisolona.
- Acción Larga: Como la Dexametasona y la betametasona.

Algunos agentes, como la budesonida, el dipropionato de beclometasona, el acetato de triamcinolona, el propionato de fluticasona, la flunisolida, o el furoato de mometasona son ampliamente usados para tratar enfermedades inflamatorias de las vías aéreas como el asma o la rinitis; de hecho, muchos autores los consideran como los más efectivos agentes para el tratamiento farmacológico del asma (podrían incluso favorecer el efecto de los agonistas beta₂). A continuación, se ofrecen algunos aspectos de agentes seleccionados:

Dexametasona:

Se usa para el Edema cerebral (asociado a enfermedades parasitarias, neoplasias y neurocirugía), como antiemético en quimioterapia, meningitis bacteriana en niños mayores de 6 semanas (reduce las

secuelas neurológicas), maduración pulmonar del feto en mujeres con riesgo de parto prematuro (embarazos de 24 a 34 semanas con inminencia de parto prematuro), prueba de diagnóstico del síndrome de Cushing; puede usarse para inyección local en lesiones cutáneas, articulares y de partes blandas. Administración: Inyección intraarticular, intralesional o en tejidos blandos. Administrada por vía oral el pico plasmático se obtiene en 1 a 2 horas, mientras que las sales de fosfato tienen comienzo de acción rápido por vía parenteral, la sal de acetato es de absorción lenta y se usa por vía intramuscular o para infiltración local.

Metilprednisolona

Es uno de los agentes esteroideos más utilizados para el tratamiento parenteral en altas dosis (“pulsos” de corticoides), naturalmente en el caso de enfermedades graves que puedan amenazar la vida del paciente o la función de un órgano importante; por ejemplo: traumatismo de la médula espinal, esclerosis múltiple, neuritis óptica, rechazo de trasplantes, nefritis o cerebritis lúpica, glomerulonefritis rápidamente progresiva, vasculitis severas, etc.

Prednisolona

Es un metabolito de la prednisona y sus usos son parecidos a los de la metilprednisolona.

Triamcinolona

En su forma acetónido de triamcinolona (Asmacort) tiene una vida media de eliminación de 300 minutos, una vida media biológica de hasta 36 h, su actividad farmacológica es fundamentalmente glucocorticoide.

Beclometasona

Disponible como dipropionato en inhalador de dosis medida.

Budesonida:

Posee la proporción más favorable de actividad tópica/sistémica de los glucocorticoides. Disponible en inhalador de dosis medida (250 ug/bocanada).

Fluticasona

En su forma de propionato, es un glucocorticoide local potente con poca biodisponibilidad sistémica, lo que la haría particularmente eficaz en el asma.

Flunisolida

Su acción es más prolongada que la de la beclometasona, pero la absorción sistémica es mayor.

RESISTENCIA A LOS GLUCOCORTICOIDES

La respuesta fisiológica a los glucocorticoides varía entre las especies, los individuos, los tejidos, las células e incluso durante el ciclo celular, pero además hay diversas condiciones que pueden llevar a resistencia (aunque también a hipersensibilidad) con respecto a los mismos, por lo que, aunque estos agentes son muy eficaces en el asma y otras condiciones inflamatorias, un pequeño número de pacientes no responde bien a los mismos, aunque aún no se sabe con certeza qué causas pueden motivar esta resistencia.

La base molecular de esta resistencia parece ser muy variable y no se comprende completamente. En algunos casos se ha comprobado una base genética, con afectación de la afinidad del receptor o una menor expresión del mismo, y en otros casos se ha determinado que un tratamiento demasiado prolongado con los mismos parece ser el inductor de este estado.

BIBLIOGRAFÍA

- Allary J, Anane D. 2005. Glucocorticoids and sepsis. *Minerva Anestesiol*; 71: 759 - 68.
- Cosío BG, Torrego A, Adcock IM. 2005. **Molecular Mechanisms of Glucocorticoids**. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 34 - 41.
- Czyrak A, Maekowiak M, Chocyk A, Fija K, Wędzony K. 2003. **Role of glucocorticoids in the regulation of dopaminergic neurotransmission**. *Pol J Pharmacol*; 55: 667 - 74.
- Dallman MF, la Fleur SE, Pecoraro NE, Gomez F, Houshyar H, Akana SF. 2004. **Minireview: Glucocorticoids - Food Intake, Abdominal Obesity, and Wealthy Nations in 2004**. *Endocrinology*; 145(6): 2633 - 8.
- Dluhy RG, Lifton RP. 1999. **Glucocorticoid - Remediable Aldosteronism**. *J Clin Endocrinol Metabol*; 84(12): 4341 - 4.
- García Rodríguez LA, Sonia Hernández - Díaz s: 2001. **The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti - inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents**. *Arthritis Res*; 3(2): 98 - 101.
- Hirst SJ, Lee TH. 1998. **Airway Smooth Muscle as a Target of Glucocorticoid Action in the Treatment of Asthma**. *Am J Respir Crit Care Med*; 158(5): S201 - 6.
- Malgor LA, Valsecia ME. 2003. **Farmacología de los Glucocorticoides Suprarrenales**. En: Malgor LA, Valsecia ME; *Farmacología Médica*, p. 147 - 63 - 8. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- McQuade R, Young AHY, 2000. **Future therapeutic targets in mood disorders: The glucocorticoid receptor**. *B J Psych*; 177: 390 - 5.
- Messer JS. 2000. **Glucocorticoids**. University of Toledo. [<http://www.neurosci.pharm.utoledo.edu/MBC3320/glucocorticoids.htm#glucocorticoids>]

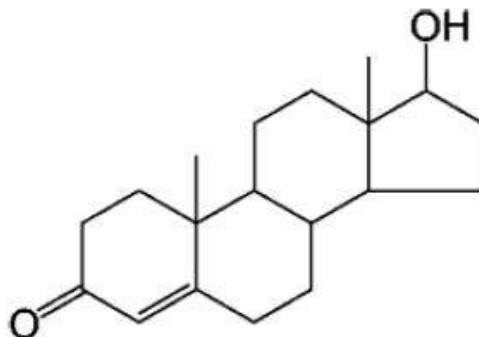
-
- Newton R. 2000. **Molecular mechanisms of glucocorticoid action: What is important?** Thorax; 55: 603 - 13
- Schimer BP, Parker KL. 2001. **Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones.** En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, editors. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw - Hill.p. 1668 - 73.
- Schmitz T, Goffinet F, Jarreau PH, Moriette G, Cabrol D. 2000. **Répétition des cures de corticoïdes pour maturation pulmonaire foetale: données scientifiques cliniques et expérimentales.** J gyn obst boil rep; 29: 458 - 68.
- Taylor DR, Hancox RJ. 2000. **Interactions between corticosteroids and agonists.** Thorax; 55: 595 - 602.
- Yudt M, Cidlowski JA. 2002. **The Glucocorticoid Receptor: Coding a Diversity of Proteins and Responses through a Single Gene.** Mol Endocrinol; 16 (8): 1719 - 26.

...experimentó la sensación que todo científico reconoce: El interminable chasquido de las piezas inesperadas que encajan en su sitio, las irritantes anomalías que dejan de ser anómalas... Era la sensación de La Verdad

Isaac Asimov (Los Propios Dioses)

Andrógenos. Anabolizantes

Los andrógenos, como los glucocorticoides y los mineralocorticoides son hormonas esteroideas derivados del colesterol, por lo que su básica estructura es muy parecida. El andrógeno por excelencia es la testosterona (y su metabolito, 5 α - Dihidrotestosterona), que se observa en la figura; el ligando endógeno dehidroepiandrosterona también tiene una débil acción agonista, que parece relacionada con la función cognitiva. En el sexo masculino, una pequeña fracción de la testosterona (0,2 %) sufre la acción de una aromatasas y se convierte en estrógeno. Los efectos fisiológicos más evidentes de los andrógenos incluyen naturalmente el desarrollo (y mantenimiento) de los caracteres secundarios masculinos (cambios en la pilosidad y en la libido, agresividad, etc.) y el favorecimiento de la espermatogénesis. Entre los efectos anabolizantes se encuentra el incremento de la masa muscular con aumento de la síntesis proteica; adicionalmente, la testosterona puede inhibir el catabolismo proteico inducido por cortisol.



EL RECEPTOR ANDROGÉNICO

El receptor androgénico es un miembro de la superfamilia de los receptores esteroideos y nucleares, que comprende en los vertebrados cinco variedades: Receptores a estrógenos, a progestágenos, a andrógenos, a glucocorticoides y a mineralocorticoides. El receptor androgénico es una proteína soluble que funciona como un factor transcripcional intracelular; los andrógenos inician cambios en este receptor que promueven su interacción con el ADN.

El receptor androgénico se expresa básicamente en ciertos tejidos, como la próstata, las glándulas suprarrenales, el músculo esquelético, el hígado y el Sistema Nervioso Central. Este receptor es el responsable de la diferenciación sexual intrauterina, de los cambios puberales masculinos y del mantenimiento de ciertas características en los adultos (mantenimiento de libido, espermatogénesis, masa y fuerza muscular, densidad mineral ósea y eritropoiesis). Las acciones en los tejidos

reproductivos se consideran como acciones androgénicas propiamente dichas, mientras que las demás se consideran como efectos anabolizantes (retención nitrogenada en músculos y huesos).

FARMACOLOGÍA DE LA TESTOSTERONA Y SUS ANÁLOGOS

El uso básico correcto de la testosterona y de sus análogos es en la terapia de reemplazo en determinadas circunstancias en los que los niveles de la misma son anormalmente bajos, como ocurre en ciertos casos de hipogonadismo, incluyendo el retraso puberal masculino; también puede ser parte, junto con los estrógenos necesarios, del reemplazo hormonal en casos de remoción ovárica. Algunos tumores femeninos dependientes de estrógenos responden bien a la testosterona. Aunque son usos menos frecuentes, ciertos análogos pueden usarse en pacientes debilitados por causas diversas (por ejemplo, largas estadias en cama), para reducir en lo posible la pérdida de masa muscular. Puede usarse la testosterona para el tratamiento de la osteoporosis femenina, pero se prefieren los bifosfonatos (análogos de la pirofosfatasa, como el Alendronato, el Ibandronato, el Risedronato, y el Ácido Zoledrónico).

Aunque es frecuente (especialmente en atletas de alto desempeño), no es correcto el uso de testosterona o sus análogos por sus efectos anabolizantes en personas sanas. Es importante destacar que tales efectos anabolizantes *magnifican* el efecto del ejercicio, pero sin el mismo, el aumento de la masa muscular no resulta significativo; usualmente, también se requiere de un aumento del consumo proteico para que se observe un efecto anabolizante franco.

Se han estado realizando ensayos diversos para el logro de la contracepción masculina con combinaciones de andrógenos y progestágenos.

Preparados Disponibles

Existen diversos preparados de testosterona propiamente dicha, en forma de ésteres como el propionato, el undecanoato, el cipionato, el enantato, el decaonato o el buciclato; pero además existen numerosos análogos en los cuales el cambio estructural, sobre todo en la posición 17 α , ha conllevado cambios en la actividad, en la farmacocinética o en ambos. Entre estos últimos agentes, se encuentran la 17 α - Metiltestosterona, la oximesterona, la metandrostenolona y la fluoximesterona, que tienen una mayor biodisponibilidad oral que los preparados de testosterona y, en general, una mayor vida media (aún así, la hepatotoxicidad causada por estos agentes en tratamientos crónicos hace que se prefieran aún los preparados de testosterona).

Para que la testosterona alcance su efecto androgénico, debe ser transformada intracelularmente en dihidrotestosterona, por acción de una enzima 5 - α - reductasa.

Entre estos derivados, es de mencionar el danazol, que muestra una débil acción androgénica sin aparente acción estrogénica. Normalmente se utiliza para el tratamiento de ciertos casos de endometriosis, enfermedad quística mamaria y angioedema hereditario. A diferencia del danazol, la fluoximesterona es altamente androgénica (más que la testosterona) y se usa para la terapia de reemplazo hormonal masculina y algunos tipos de cáncer mamario.

La nandrolona es un derivado que está indicado básicamente para el tratamiento de cáncer mamario metastático y para la anemia de la insuficiencia renal (aumenta la producción de eritropoyetina), pero este fármaco, así como ciertas drogas semejantes (oxandrolona, oximetolona, estanozolol), se encuentra entre las drogas de las que más se abusa para lograr efectos anabolizantes en deportistas; de hecho, son estas drogas a las que se hace referencia con el término “esteroides anabólicos”, pues sus efectos anabolizantes superan a los androgénicos.

Con relación a la testosterona, se cuenta con varios preparados disponibles, incluyendo formas inyectables intramusculares, parches transdérmicos, presentaciones orales (undecanoato de testosterona) e implantes de pellets subdérmicos.

Farmacocinética

Por su carácter lipídico, estos fármacos atraviesan con mucha facilidad las membranas celulares, para unirse a receptores intracelulares específicos. El complejo formado está activado, por lo que se produce su traslocación al núcleo de la célula blanco y se une al sitio aceptor del ADN, aumentando la actividad de ARN polimerasa y la formación de ARN mensajeros, lo cual finalmente llevará a la síntesis de proteínas determinadas. Dado que el recambio proteico es relativamente lento, la acción de los esteroides administrados potencialmente puede durar mucho tiempo después de que el mismo ha desaparecido de la circulación.

Dado su alto metabolismo hepático, la testosterona es prácticamente inútil para la administración oral y, aunque se han usado formas alternativas como por ejemplo los parches y la vía subcutánea, en realidad se prefiere el uso de sus ésteres, como el propionato, por vía intramuscular. La metiltestosterona, la fluoximesterona y los derivados nandrolónicos (oximetolona, metenolona, estanozolol) pueden administrarse por vía oral y aunque su vida media es mayor que la de la testosterona, por esta vía su acción resulta relativamente corta.

Por su carácter lipídico, la testosterona no puede movilizarse libremente en el plasma, por lo que prácticamente toda debe estar unida a proteínas. En este caso se trata de una proteína especial, que es la *Androgen Binding Protein* (ABP), que además sirve para fijarla al testículo cuando llega allí. Una fracción relevante de la testosterona puede unirse a la albúmina. Así pues, la Unión a Proteínas Plasmáticas de la testosterona y sus análogos es *muy* alta, generalmente dejando una fracción libre de alrededor de un 2 %.

La eliminación básica de la testosterona es por biotransformación, bien sea hepática o por los tejidos en los que actúa; la eliminación de los metabolitos es casi totalmente renal.

Usos clínicos

Aparte de los usos en la población femenina (ver luego), el uso clínico más importante de los andrógenos propiamente dichos es el de la terapia de reemplazo hormonal, particularmente en pacientes de cierta edad, considerados en “andropausia”; la prevalencia de deficiencia androgénica es de alrededor de 1/200 en adultos, incluyendo no solo a los hombres de edad avanzada, sino a aquellos que tienen diagnósticos de enfermedades específicas, como el Síndrome de Klinefelter, la criptorquidia, la orquitis, etc. Los andrógenos también son razonablemente utilizados en el hipogonadismo masculino, caracterizado por disminución de libido, disfunción eréctil, fatiga, pérdida de energía, debilidad muscular e incluso trastornos de la memoria (esta es una clínica sumamente parecida a la de la “deficiencia androgénica”). Generalmente, las entidades citadas son irreversibles, por lo que el tratamiento crónico (incluso de por vida) suele ser necesario. Debe tomarse en consideración que la disminución de libido no es sinónima con disfunción eréctil, por lo que la terapia de ambas manifestaciones es diferente.

Reacciones Adversas de la Testosterona y sus Análogos

Un aspecto importante de la farmacología de los análogos de la testosterona es que no es fácil separar sus efectos androgénicos de sus efectos anabolizantes y por eso su uso incorrecto en deportistas del sexo femenino lleva con frecuencia a casos de virilización de variada gravedad, incluyendo manifestaciones que pueden no ser reversibles como la alopecia o el hirsutismo, el aumento del tamaño del clítoris y el cambio de voz. Otros cambios incluyen la disminución del tamaño mamario, la atrofia de la mucosa vaginal, diversos trastornos menstruales, alteración de la libido, agresividad (especialmente con dosis altas) y mayor apetito. En los hombres, los equivalentes a estos cambios también pueden ocurrir, pero además el uso excesivo puede llevar a atrofia testicular, azoospermia y

hasta ginecomastia por inhibición del eje hipotálamo - hipofisario. En ambos sexos se ha notado tendencia al acné.

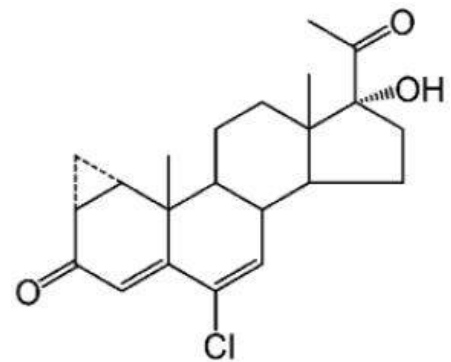
Los esteroides anabólicos, especialmente si se usan en altas dosis y/o por mucho tiempo, pueden llegar a causar toxicidad hepática importante (incluso cáncer); además, pueden agravar la cardiopatía pre - existente en un paciente, pues tienden a disminuir los niveles de HDL - Colesterol y a aumentar la presión arterial; además, se ha sugerido la posible participación como inductores o coadyuvantes de la aparición de tumores prostáticos. Dada su analogía estructural con los mineralocorticoides, los andrógenos pueden causar retención hidrosalina.

El uso de estas sustancias en pacientes muy jóvenes puede llevar a un cierre epifisario prematuro.

ANTIANDRÓGENOS

Teóricamente, puede haber dos tipos diferentes de inhibidores de la función de la testosterona: Aquellos agentes que impidan su biotransformación intracelular y aquellos que presenten antagonismo a nivel de receptor. En general, los tratamientos antiandrogénicos se utilizan para el tratamiento de la patología prostática (incluyendo la hiperplasia benigna y el cáncer), la virilización femenina y la contracepción masculina. Aunque no son muy populares a ese respecto entre la población masculina, se han usado también contra el acné. Naturalmente, la reacción adversa más importante de estos agentes en general es la pérdida o disminución de la actividad sexual.

La ciproterona (figura) es un antagonista competitivo de la dihidrotestosterona por la fijación al receptor citosólico, mientras que la flutamida, pese a no ser un esteroide como tal, asume una conformación tridimensional que le permite unirse al receptor, bloqueándolo. Otro antiandrógeno semejante es la oxendolona.



La finasterida es un compuesto azasteroidal que inhibe competitiva y específicamente a la 5 - α reductasa, que es la enzima que convierte a la testosterona en 5 - α - dihidrotestosterona, que es un muy potente andrógeno.

USOS DE ANDRÓGENOS EN PACIENTES FEMENINOS

Existe una entidad basada en la deficiencia de andrógenos en mujeres, que se conoce como “*Síndrome Femenino de Deficiencia Androgénica*”; este síndrome está caracterizado por una disminución de la percepción de bienestar (incluso disforia), fatiga persistente e inexplicada y cambios en la función sexual (disminución de libido, menor receptividad sexual y menor placer). Dado que los síntomas no

son específicos, el diagnóstico debe realizarse solamente en mujeres normales desde el punto de vista estrogénico (bien sea de manera natural o farmacológica). La presencia de disminución del deseo sexual por sí misma no es suficiente para la prescripción de andrógenos en la población femenina.

Es notable que los niveles de andrógenos muchas veces llegan a ser supra - fisiológicos con la administración farmacológica, independientemente de que esta sea oral, por implantación de pellets o por medio del uso de parches. Una forma de terapia hormonal en estos casos puede ser el uso de dehidroepiandrosterona, que es el precursor vital de la síntesis de esteroides sexuales.

Hay algunos casos en los que la prescripción de andrógenos de algún tipo se da por otras razones, como por ejemplo, el uso tópico para el tratamiento de la celulitis.

Entre las reacciones adversas de este tipo de tratamiento en mujeres, predominan los efectos en piel y faneras, como por ejemplo el incremento de la secreción sebácea, prurito, alopecia, hirsutismo, erupciones acneiformes, etc.; también se pueden producir otras alteraciones, como por ejemplo, cambios en la voz (voz más grave) y múltiples lesiones mamarias benignas.

LIGANDOS ANDROGÉNICOS NO ESTEROIDEOS

La aplicación clínica de los agentes androgénicos (o antiandrogénicos) se ha visto limitada por su pobre biodisponibilidad oral, por lo que se han creado agentes carentes de estructura esferoidal, que por lo tanto no son sustratos para la aromatasa o la 5α - reductasa.

Drogas Androgénicas no esterooidales

Básicamente se cuenta con dos grupos: los derivados quinolónicos y los moduladores androgénicos.

Estos últimos, en particular, parecen ser de mucha importancia, pues se trata de agentes con acción antagonista o agonista débil en la próstata, pero con acción agonista en la glándula pituitaria y el músculo, con la primera acción reduciendo el potencial de cáncer prostático y con la segunda posiblemente asociada al tratamiento de condiciones de pérdida del tejido muscular. Estos agentes tienen relativamente alta biodisponibilidad oral y baja capacidad de causar hepatotoxicidad.

Drogas Antiandrogénicas no esterooidales

Existen diversos grupos químicos, incluyendo los derivados de la toluidida, los derivados de aril - propionamida, los derivados de la hidantoína, los derivados de la Ftalimida y los derivados quinolónicos. Entre los agentes más importantes de este grupo se encuentran la bicalutamida, la flutamida y la nilutamida.

Existen moduladores androgénicos que pueden considerarse como antiandrogénicos. Tanto para los moduladores pro - androgénicos como para los antiandrogénicos, es factible suponer que sean más seguros para su uso en mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

- Arlt W. 2006. **Androgen therapy in women.** Eur J Endocrinol; 154(1): 1 - 11.
- Bhasin S. 2005. **Female androgen deficiency síndrome - an unproven hypothesis.** J Clin Endocrinol Metab; 90(8): 4970 - 2.
- Chen J, Kim J, Dalton JT. 2005. **Discovery and therapeutic promise of selective androgen receptor modulators.** Mol Interv; 5(3): 173 - 88.
- Gao W, Bohl CE, Dalton JT. 2005. **Chemistry and structural biology of androgen receptor.** Chem Rev; 105(9): 3352 - 70.
- Gao W, Dalton JT. 2007. **Expanding the therapeutic use of androgens via selective androgen receptor modulators (SARMs).** Drug Discov Today; 12(5 - 6): 241 - 8.
- Gao W, Kim J, Dalton JT. 2006. **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nonsteroidal androgen receptor ligands.** Pharm Res; 23(8): 1641 - 58.
- Handelsman DJ, Zajac JD. 2004. **11: Androgen deficiency and replacement therapy in men.** Med J Aust; 180(10): 529 - 35.
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Hormonas Sexuales Masculinas.** En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Meriggiola MC, Farley TMM, Mbitzvo MT. 2003. **A Review of Androgen - Progestin Regimens for Male Contraception.** Journal of Andrology; 24(4): 466 - 83
- Messer WS. 2000. **Androgens.** University of Toledo. [<http://www.neurosci.pharm.utoledo.edu/MBC3320/androgens.htm>]
- Owens G, Jackson R, Lewiecki EM. 2007. **An Integrated Approach: Bisphosphonate Management for the Treatment of Osteoporosis.** Am J Manag Care; 13: S290 - S308
- Tan RS, Pu SJ. 2001. **The andropause and memory loss: Is there a link between androgen decline and dementia in the aging male?** Asian J Androl; 3(3): 169 - 74.
- Wollina U, Pabst F, Schönlebe J, Abdel - Naser MB, Konrad H, Gruner M, Haroske G, Klemm E, Schreiber G. 2007. **Side - effects of topical androgenic and anabolic substances and steroids. A short review.** Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat; 16(3): 117 - 22.

Algunos padres piensan que son las armas de juguete las que hacen que los chicos sean propensos a la guerra. Sin embargo, désele a un chico un pato de goma y el lo tomará por el cuello como si fuese una pistola y gritará “¡Bang!”

George F. Will

Las cosas que el ser humano no quiere o no aprecia, como las zarzas y las espinas, podrían ser necesarias para el equilibrio ecológico

Isaac Asimov (Fundación y Tierra)

Disfunción Eréctil

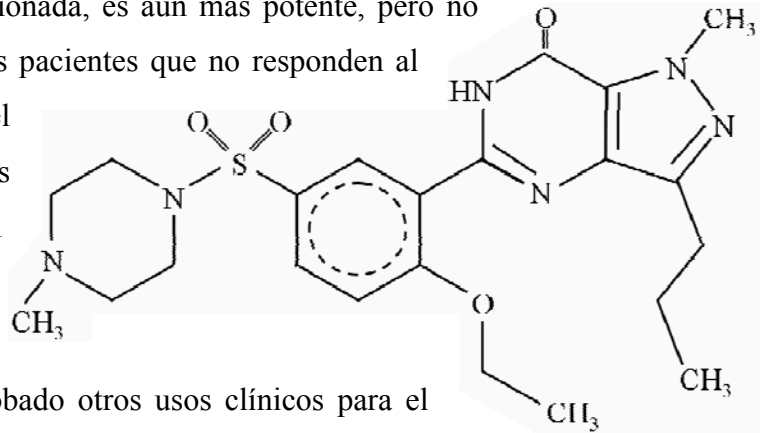
La Disfunción Eréctil es la incapacidad para iniciar/mantener una erección suficientemente rígida para una función sexual satisfactoria y es un proceso multifactorial que requiere una aproximación igualmente multidisciplinaria para su evaluación y tratamiento, incluyendo la psicoterapia si es necesaria (en el apéndice se resumen las causas más relevantes). Este trastorno bien podría afectar a alrededor de la mitad de los hombres entre 40 y 70 años, incluyendo hasta un 10 % que sería incapaz de alcanzar en absoluto la erección. Entre otras, enfermedades como la Hipertensión, la Diabetes, los problemas pulmonares, los problemas de circulación, ciertos hábitos (alcohólico, tabáquico) y algunos fármacos pueden asociarse a Disfunción Eréctil. En el apéndice, se señalan los tipos principales de disfunción eréctil.

El tratamiento de la disfunción eréctil puede ser farmacológico y/o quirúrgico. Aunque desde hace tiempo se dispone de ciertos fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, lo cierto es que los mismos eran rechazados no solo desde el punto de vista social, sino desde el punto de vista de su administración, ya que en general, estos fármacos más antiguos se presentaban como preparados para aplicación intrauretral o inyección intracavernosa; además, contaban también con reacciones adversas que muchas veces eran poco aceptables (priapismo, erección dolorosa, fibrosis peneana, sensación “quemante” durante la administración, hipotensión). Entre esos fármacos se cuentan el alprostadil (Prostaglandina E₁) y la yohimbina (facilita la excitación por su efecto central α_2 y bloquea la influencia periférica adrenérgica); igualmente, se ha probado el uso de drogas como la papaverina (inhibidor inespecífico de la fosfodiesterasa), la fentolamina (alfa - bloqueante) o la apomorfina sublingual, así como de distintas formas de prótesis.

La relativamente reciente introducción de un agente oral verdaderamente eficaz como lo es el sildenafil puede calificarse sin exageración como una revolución en el tratamiento de la disfunción eréctil, pues es eficaz aún si la etiología del trastorno sea orgánica, psicológica o mixta y por tanto se considera de primera elección. A continuación se resumen sus aspectos farmacológicos más importantes.

Mecanismo de Acción del Sildenafil

Se trata de un inhibidor, muy potente y selectivo, de la fosfodiesterasa 5, una enzima que cataliza la conversión hidrolítica del GMP cíclico, que un segundo mensajero implicado en la vía de señalización de del músculo liso cavernoso; de esta manera, se genera un aumento de la concentración intracelular de GMP cíclico, que permite que la relajación del tono vascular (y por tanto el llenado de sangre de los sinusoides) sea mayor y pueda mantenerse por más tiempo. Otras moléculas, como la cafeína, son capaces también de inhibir las fosfodiesterasas, pero carecen de la selectividad del sildenafil (ver figura). La fosfodiesterasa 5 tiene una afinidad 1000 veces mayor por el sildenafil que por su sustrato natural y el vardenafil, una molécula relacionada, es aún más potente, pero no necesariamente más eficaz (aunque algunos pacientes que no responden al sildenafil sí lo hacen al vardenafil o el tadalafil). En general, alrededor de dos tercios de la población con disfunción eréctil responden bien al sildenafil o fármacos relacionados.



Aparte de la disfunción eréctil, se han probado otros usos clínicos para el sildenafil y sus análogos, como por ejemplo en casos de hipertensión pulmonar.

Farmacocinética del Sildenafil

El sildenafil tiene una absorción oral modesta, que no llega a ser del 50 % y que puede ser interferida por alimentos grasos (efecto óptimo con el estómago vacío) y el metabolismo de primer paso hepático; su concentración pico se alcanza entre 30 y 120 minutos, lo que implica que debe ser consumido alrededor de una hora antes del acto sexual previsto; sin embargo, el inicio del efecto puede observarse tan tempranamente como 11 minutos tras su ingesta, con una media de alrededor de media hora. El sildenafil sufre extenso metabolismo y tiene una vida media entre 3 y 5 horas, pero el efecto podría no estar del todo correlacionado con las concentraciones plasmáticas, ya que el sildenafil se une fuertemente a la fosfodiesterasa. Los metabolitos se excretan por heces y orina, en una relación aproximada de 6: 1.

Otras moléculas actualmente disponibles en el mercado, como el vardenafil y el tadalafil tienen un perfil farmacocinético ligeramente superior, sobre todo el tadalafil (vida media de 17,5 horas), que provee mayor oportunidad para la actividad sexual espontánea hasta 36 horas después de su ingesta, quizás al costo de un ligeramente aumentado riesgo de reacciones adversas.

Reacciones Adversas del Sildenafil

Se acepta que las reacciones adversas de este fármaco dependen tanto de sus acciones directas en la fosfodiesterasa 5, como de su efecto en otras fosfodiesterasas (¡hay 11 familias!), aún si este es bajo.

Aunque se han descrito muertes relacionadas con este fármaco, las mismas en general se han reportado en pacientes en los que el mismo podía considerarse contraindicado, como por ejemplo en pacientes con cardiopatía isquémica que usaban concomitantemente algún tipo de nitrato (contraindicación absoluta). Los nitratos como el pentaeritritol y el isosorbide, incrementan los niveles de GMP cíclico, por lo que son sinérgicos con el sildenafil, reduciendo la presión arterial de forma muy importante y prolongada. Aunque los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 no aumentan la concentración del óxido nítrico propiamente dicha, sí potencian su acción, pues este mediador es el que activa la guanililciclasa que genera el GMP cíclico.

En pacientes sin contraindicaciones, los efectos adversos más comunes son cefalea, rubor, dispepsia, congestión nasal, hipotensión ligera y trastornos relativamente menores de la visión (estos últimos quizás causados por efectos en la fosfodiesterasa 6, que el tadalafil parece no poseer). La incidencia de acontecimientos adversos cardiovasculares serios (angina de pecho, enfermedad coronaria) parece ser menor en los pacientes que reciben sildenafil, aunque no hay datos incontrovertibles hasta el momento.

Por sus efectos conocidos sobre la vía del óxido nítrico/GMPc, sildenafil está contraindicado en pacientes que utilizan cualquier forma de nitratos o donadores de óxido nítrico ya que potencia sus efectos hipotensores. Tampoco

OTROS AGENTES

Diversos estudios han demostrado que el uso de agonistas dopaminérgicos D₂, como piribedil, lisuride, y quinolorane, pueden ser útiles para el tratamiento de la disfunción eréctil; sin embargo, la farmacocinética de estos compuestos no es particularmente apropiada. Otros agentes más conocidos, como la apomorfina, el alprostadil (generalmente por medio de mini - supositorios) y el doxasosín pueden presentar sinergismo con el sildenafil, en caso de que la monoterapia con este último falle.

Desde el punto de vista adrenérgico, se cuenta desde hace mucho tiempo, con la yohimbina (bloqueante α_2) y más recientemente, con la timoxamina (moxixilite) aunque, aparentemente, los derivados nitrosilados de estas drogas serían más útiles.

En caso de que otras terapias fracasen, puede recurrirse al “*trimix*”, que no es más que la inyección intracavernosa de papaverina, fentolamina y alprostadil.

Otros agentes, relacionados con la vía masculina de la oxitocina, podrían ser eficaces para el tratamiento de la disfunción eréctil. Igualmente, puede ser importante determinar si la disfunción eréctil es derivada de alguna forma de hipogonadismo, en cuyo caso, los andrógenos pueden ser de utilidad.

Cuando la disfunción eréctil no es al menos parcialmente corregida desde el punto de vista farmacológico, se debe pensar en la posibilidad de usar psicoterapia (poco útil) o prótesis peneanas, que lamentablemente se coasocian con cierta frecuencia, como infección, erosión, fallos mecánicos, mal funcionamiento de la prótesis, etc.

APÉNDICE. TIPOS DE DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Tipo de Disfunción eréctil	Enfermedades	Fisiopatología
Psicológica	Depresión, ansiedad, estrés, problemas de pareja	Pérdida de libido, inhibición o afectación de la liberación de óxido nítrico
Neurológica	Infarto cerebral, Tumor cerebral, Enfermedad de Alzheimer, Lesión o enfermedad medular, Cirugía pelviana radical, Neuropatía diabética, Traumatismo pelviano	Fallo para iniciar el impulso o interrupción de la transmisión nerviosa
Hormonal	Hipogonadismo, Hiperprolactinemia	Pérdida de libido e inadecuada liberación de óxido nítrico
Vasculogénica (arterial, cavernosa)	Aterosclerosis, Hipertensión, Trauma perineal o peneano, Enfermedad de La Peyronie	Flujo arterial insuficiente, lesión del mecanismo, córporo - veno - oclusivo
Medicamentosa	Antihipertensivos, Antidepresivos, Neurolépticos, Antiandrógenos	Supresión Central, pérdida de libido
Tóxicos	Alcoholismo, Tabaquismo	Neuropatía, hipogonadismo, Insuficiencia vascular
Edad y enfermedades sistémicas	Edad, Diabetes mellitas, Insuficiencia renal crónica, Enfermedad Coronaria	Generalmente multifactorial, por disfunción neurológica y vascular

En general la distribución eréctil de origen orgánico es de aparición gradual, con erecciones extra-coitales pobres, mientras que lo contrario es cierto para las causas psicógenas.

BIBLIOGRAFÍA

- Andersson KE, Hedlund P. 2002. **New directions for erectile dysfunction therapies.** Int J Impot Res; 14 Suppl 1: S82 - 92.
- Corbin JD, Sharron H. Francis SH. 2003. **Molecular Biology and Pharmacology of PDE - 5 - Inhibitor Therapy for Erectile Dysfunction.** Journal of Andrology; 24(90060) [http://www.andrologyjournal.org/cgi/content/full/24/6_suppl/S38].
- Fine SE. 2004. **Erectile dysfunction and comorbid diseases, androgen deficiency, and diminished libido in men.** J Am Osteopath Assoc; 104(1 Suppl 1): S9 - 15.
- Hellstrom WJG. 2003. **Sildenafil Usage in the Presence of Nitrates.** Medscape Urology. [<http://www.medscape.com/viewarticle/461608>]
- Hurtado F, Escrivá P, Catalán A, Mir J. 2002. **Vademécum sexual: Fármacos y disfunción sexual.** C Med Psicossom; 62/63: 51 - 82.
- Jain S, Terry TR. 2006. **Penile prosthetic surgery and its role in the treatment of end - stage erectile dysfunction - an update.** Ann R Coll Surg Engl; 88(4): 343 - 8.
- Maggi M, Filippi S, Ledda F, Magini A, Forti G. 2000. **Erectile dysfunction: from biochemical pharmacology to advances in medical therapy.** European Journal of Endocrinology; 143: 143 - 54
- McMahon CN, Smith CJ, Shabsigh R. 2006. **Treating erectile dysfunction when PDE5 inhibitors fail.** BMJ; 332(7541): 589 - 92.
- Monsalve LE, Morales PE. 2003. **Disfunción Eréctil: Revisión de la Literatura.** RFM; 26(1): 22 - 7
- National Institutes of Health Consensus Conference. 1993. **Impotence. NIH consensus development panel on impotence.** J Am Med Assoc; 270: 83 - 90.
- Owens G, Jackson R, Lewiecki EM. 2007. **An Integrated Approach: Bisphosphonate Management for the Treatment of Osteoporosis.** Am J Manag Care; 13: S290 - S308
- Rodríguez Vela L, Gonzalvo Ibarra A, Pascual Regueiro D, Rioja Sanz LA. 2002. **Disfunción Eréctil.** Actas Urol Esp; 26(9): 667 - 90.
- Salonia A, Rigatti P, Montorsi F. 2003. **Sildenafil in Erectile Dysfunction: A Critical Review.** Curr Med Res Opin; 19(4): 241 - 62.
- Sussman DO. 2004. **Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors.** JAOA; 104(3): 11 - 5.
- Toda N, Okamura T. 2003. **The Pharmacology of Nitric Oxide in the Peripheral Nervous System of Blood Vessels.** Pharmacol Rev; 55(2): 271 - 324.

Históricamente, el acto sexual es el proceso por medio del cual hombres y mujeres experimentaban la existencia de Dios

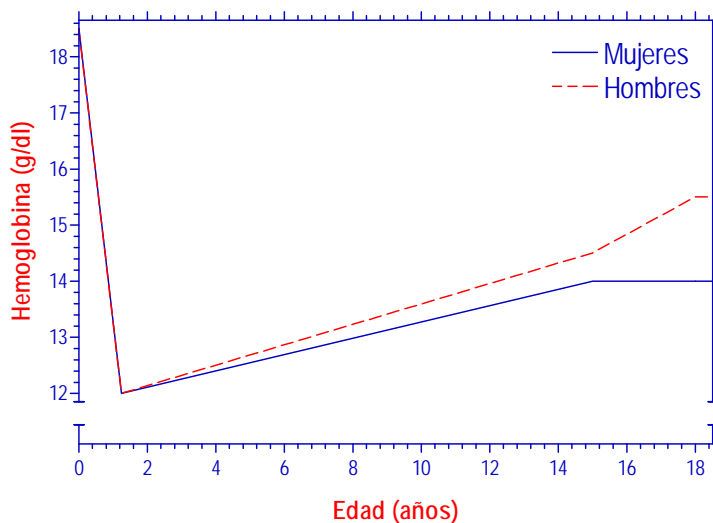
Dan Brown (The Da Vinci Code)

Una vez que comprenda que lo que importa es el trabajo, no la retribución, incluso tal vez descubra que es un hombre feliz

Frank G. Slaughter (La Espada y el Bisturí)

Antianémicos

La anemia es un síndrome común, caracterizado por la disminución en las cifras de hemoglobina sanguínea o de los eritrocitos por debajo de los niveles considerados normales a determinada edad y sexo, como puede verse en la figura adjunta (los valores “normales” pueden ser diferentes también con respecto a la altura sobre el nivel del mar). Así como sucede con los valores hematimétricos normales, la frecuencia de las anemias suele ser variable con respecto a la edad (mayor en los extremos de la



vida) y al sexo (mayor en el sexo femenino); además, la frecuencia de la anemia es mayor en las mujeres embarazadas que en aquellas que no lo están. También la etiología suele variar con respecto a la edad y al sexo.

Con excepción de los casos de sangramiento agudo, la clínica es muy semejante en todas las anemias, aunque puede ser casi inexistente en los cuadros

leves. Entre otras manifestaciones de la anemia, se encuentran: La palidez, la anorexia, el decaimiento y la astenia; en los niños, puede presentarse bajo la forma de un retraso del desarrollo en los tipos crónicos de anemia.

CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS

La anemia puede clasificarse sobre la base de diferentes criterios:

- Según la velocidad de instalación del cuadro: Crónica (sobre todo las carenciales) o Aguda (generalmente por sangramiento o hemólisis). Generalmente la morbilidad es mucho mayor por las anemias de tipo crónico, pero la mortalidad como causa primaria en estos casos suele ser baja, gracias al desarrollo de *tolerancia a la anemia*.

-
- Según la respuesta reticulocitaria: El número de reticulocitos refleja la capacidad de la médula ósea de responder ante la causa de la anemia; de esta manera, puede haber anemias *regenerativas*, en las que la respuesta reticulocitaria es elevada, como en las anemias hemolíticas; y *arregenerativas*, con respuesta reticulocitaria muy baja (aparte de las secundarias enfermedades sistémicas como la insuficiencia renal, este tipo de anemia ocurre por alteración de la hemoglobina, la eritropoyesis y/o el estímulo eritropoyético).
 - Según la causa: Las causas de la anemia son múltiples y no necesariamente excluyentes. Las más importantes son las siguientes:
 - o Genéticas, como las hemoglobinopatías y las talasemias.
 - o Nutricionales, como la carencia de hierro, ácido fólico o vitamina B₁₂.
 - o Hemorrágicas
 - o Immunológicas
 - o Farmacológicas
 - o Neoplásicas
 - o Infecciosas
 - o Relacionadas con enfermedades crónicas
 - Según la morfología de los eritrocitos: Para la realización de esta clasificación, el fundamento está en los *Índices Eritrocitarios* (ver anexo), que son el volumen corpuscular medio, la hemoglobina corpuscular media y la concentración de hemoglobina corpuscular media. Con respecto al volumen corpuscular medio, puede haber menores o mayores al tamaño normal, lo que constituiría, respectivamente, anemias microcíticas o macrocíticas, considerándose como normocítica toda anemia en la que el tamaño resulta normal. Con respecto a la concentración de hemoglobina corpuscular media, la misma puede estar reducida (eritrocitos “pálidos”; anemia hipocrómica) o no (anemia normocrómica). Con la combinación de estos índices, pueden existir teóricamente seis tipos diferentes de anemia, pero en realidad se presentan básicamente tres variedades: Microcítica hipocrómica; macrocítica normocrómica, y normocítica normocrómica. Esta es una de las clasificaciones más importantes, porque se relaciona muy estrechamente con el diagnóstico, como se muestra a continuación:
 - o Anemia microcítica hipocrómica: Las más frecuentes son las dependientes de deficiencia de hierro; también pueden ocurrir por trastornos genéticos y por infecciones crónicas.
-

-
- Anemia macrocítica normocrómica: En la que se encuentra la anemia megaloblástica, que puede darse secundariamente al déficit de ácido fólico o vitamina B₁₂. Si el déficit ocurre por defectos en la secreción del factor intrínseco por la mucosa gástrica (esencial para la absorción de vitamina B₁₂), se habla de *anemia perniciosa* (usualmente por atrofia de la mucosa gástrica).
 - Anemia normocítica normocrómica: La causa más frecuente es la hemorragia aguda, pero también los trastornos que cursan con hemólisis pueden ser los causantes (hemoglobinopatías, esferocitosis, deficiencia de Glucosa - 6 - fosfato deshidrogenasa, etc). En esta categoría también podrían incluirse la anemia del embarazo (que ocurre por expansión del volumen plasmático) y los trastornos relacionados con la producción de eritropoyetina (hormona renal que regula la formación de glóbulos rojos).

Como puede observarse por esta última clasificación, las anemias suelen implicar algún tipo de déficit, que debe ser corregido específicamente, por ejemplo con administración de hierro, ácido fólico y/o vitamina B₁₂. Puede considerarse también que es este el caso de la hemorragia, en la que debe ser restituido el déficit de sangre, usualmente con sangre completa o concentrados globulares (en un concentrado globular, se ha reducido la fracción sanguínea líquida, pudiendo concentrarse células específicas, como por ejemplo las plaquetas).

HIERRO

El hierro participa en diversos procesos metabólicos, por lo que un adulto normal suele mantener un total de 3 - 5 gramos del mismo, de los cuales unas dos terceras partes están en la hemoglobina. Para mantener estos depósitos, el hombre normal requiere absorber alrededor de un miligramo de hierro cada día, mientras que en la mujer no embarazada el requerimiento es sustancialmente superior, pues requiere de dos a tres miligramos diarios, debido a su menor ingesta y a las pérdidas menstruales. En ausencia de trastornos de la absorción enteral, una dieta balanceada debería proveer de manera suficiente las necesidades basales de hierro en condiciones fisiológicas, con la posible excepción de las mujeres embarazadas, en las cuales cierta deficiencia puede ocurrir, ya que pese al aumento compensatorio de la absorción de hierro en esta condición, su biodisponibilidad dietaria máxima suele ser de 4 mg.

La anemia por falta de hierro es la más común en el mundo y prácticamente siempre tiene un origen nutricional, estando frecuentemente asociada a malas condiciones socioeconómicas (por esta razón, el déficit de hierro frecuentemente puede coexistir con el de ácido fólico); también puede ocurrir *luego* de una hemorragia aguda o a consecuencia de *pérdidas ocultas de sangre*.

Al mismo tiempo que se adecua la dieta de un paciente con anemia ferropénica, debe corregirse el déficit ya existente, para lo cual se pueden utilizar diversas sales de hierro, que pueden ser ferrosas o férricas, aunque las primeras son de elección por ser las de mejor absorción (el hierro en sus formas férrica y ferrosa tienen vías distintas de entrada celular). La cantidad total a administrar de una preparación determinada depende de su contenido de *hierro elemental* y no de su masa absoluta; así, se tienen los siguientes preparados y sus contenidos relativos de hierro:

Preparado	Hierro Elemental (%)
Fumarato Ferroso	32,5
Gluconato Ferroso	~12
Succinato Ferroso	35
Sulfato Ferroso	20
Sulfato Ferroso Anhidro	32,5

Para el tratamiento de las anemias ferropénicas, la dosis total diaria de hierro elemental debe ser de alrededor de 200 miligramos (en los niños, debe ser de 3 - 6 mg/kg/d, divididos en tres dosis). Así, por ejemplo, debería administrarse cerca de un gramo de sulfato ferroso al día (lo más frecuente es la administración de 325 mg tres veces al día de tal preparado). Existen preparados parenterales de hierro (*ver luego*), pero deben reservarse para casos específicos.

Como ya se indicó, la absorción oral de hierro es mayor en su forma ferrosa, que puede ser estabilizada por sustancias ácidas como el ácido ascórbico. La absorción de hierro disminuye con el uso conjunto de tetraciclinas y de antiácidos. Aunque para disminuir las reacciones adversas puede ser conveniente la administración conjunta con alimentos, lo cierto es que los mismos (sobre todo los lácteos) pueden reducir la biodisponibilidad hasta en más del 50 %. Lo más conveniente es que el preparado de hierro se disuelva rápidamente en el estómago, para entonces absorberse en el duodeno y la región proximal del yeyuno; una vez captado, es transportado a través de las células mucosas, desde las cuales es llevado por la transferrina hasta las células en desarrollo de la médula ósea.

Los depósitos de hierro incluyen los asociados a ferritina y a hemosiderina. La eliminación de hierro es muy lenta y se realiza 2/3 por heces y 1/3 por orina y sudor; adicionalmente, puede considerarse una forma especial de “eliminación”, que ocurre en el embarazo por el paso del hierro al feto y los tejidos placentarios.

La indicación natural de preparados de hierro es la anemia ferropénica y los usos profilácticos generalmente suelen ser incorrectos, con pocas excepciones, como es en el caso de mujeres con metrorragias habituales, pacientes con síndrome de malabsorción y en niños de bajo peso al nacer y/o prematuros. Aunque su uso es controversial si la dieta es adecuada, es común que se administren suplementos de hierro durante el embarazo.

Cuando se usa el hierro para tratar la anemia ferropénica, puede observarse una respuesta celular muy temprana (sobre todo reticulocitaria), pero el tratamiento usualmente debe continuarse por al menos 3 meses, para restituir los depósitos medulares (lo adecuado de esta reposición se mide mejor por la normalización de los niveles séricos de ferritina que por los del hematócrito).

La mayor parte de las reacciones adversas de los preparados orales de hierro son de tipo gastrointestinal: náuseas, constipación, irritación gástrica, etc. Aunque estos efectos no son muy importantes, la clínica de la anemia es con frecuencia poco notable, por lo que el incumplimiento del paciente es frecuente. Se contraindica el uso de estos preparados en enfermedades del tracto digestivo como úlcera péptica, carcinoma de estómago y colitis ulcerosa.

Si un paciente no responde a la terapia con preparados orales de hierro o no tolera su administración, puede considerarse el uso de formas parenterales, que pueden ser intravenosas o intramusculares, aunque en estas últimas la absorción es menos predecible. La forma parenteral del hierro se presenta como un complejo con dextrán.

Las reacciones adversas más comunes con hierro dextrán incluyen: Cefalea, disnea, rubor, náuseas y vómitos, fiebre, convulsiones, urticaria, anafilaxia y dolor toraco - abdominal. Para la prevención de posibles casos de anafilaxia, puede utilizarse una pequeña dosis de prueba (0,5 ml) en el paciente y si la misma es bien tolerada, puede entonces administrarse la dosis total, hasta un máximo de 100 mg por día (50 mg/minuto). La administración intramuscular puede utilizarse por alrededor de tres semanas, pero es muy dolorosa y deja manchas en la piel.

La administración de dosis excesivas de hierro puede llevar a intoxicación por el mismo, que puede manifestarse por trastornos que van desde manifestaciones gastrointestinales colapso vascular progresivo, dependiendo de la dosis. Esta intoxicación es usualmente accidental y ocurre sobre todo en

los niños. En general, el manejo de esta intoxicación depende de medidas de soporte al paciente, aunque se dispone de un antídoto específico que es la deferoxamina, que es un agente quelante *específico* para el hierro en su forma férrica, lo que permite que el mismo pueda excretarse con mayor facilidad por vía renal.

VITAMINA B₁₂

Normalmente, los depósitos de vitamina B₁₂ en el organismo son suficientes para varios años, por lo que su deficiencia es habitualmente secundaria a un muy prolongado trastorno en su absorción, en relación con trastornos gastrointestinales como la anemia perniciosa o la enfermedad de Crohn. El tipo de anemia que se genera se caracteriza por un aumento del tamaño eritrocitario, por lo que también se le conoce como *anemia megaloblástica*.

El tratamiento inicial de elección es parenteral, con inyecciones subcutáneas o intramusculares profundas de cianocobalamina. Pueden utilizarse inyecciones diarias de 1 mg por cinco días, seguidas de inyecciones semanales por cuatro semanas, aunque puede requerirse el tratamiento hasta por seis meses en el caso de que haya manifestación es neurológicas.

La cianocobalamina normalmente es bien tolerada y los efectos adversos más habituales suelen diarrea, urticaria, rash, dolor en el sitio de la inyección, hipocalemia y anafilaxia.

Se dispone de presentaciones orales e intranasales de cianocobalamina, que aunque son de biodisponibilidad extremadamente baja, son utilizables para la terapia de mantenimiento, que puede ser de por vida en algunos tipos de pacientes como por ejemplo en aquellos que hayan sido sometidos a gastrectomía.

FOLATOS

Los folatos son cofactores esenciales de la síntesis de timidilato y, al igual que los déficits de vitamina B₁₂, su deficiencia se caracteriza por *anemia megaloblástica*. Esta alteración es particularmente probable en pacientes con problemas nutricionales (sobre todo ante el bajo consumo de vegetales) y/o uso de anti - folatos (metotrexato, trimetoprim, etc.). En ausencia de trastornos de absorción, la terapia de sustitución oral con 1 mg diario de ácido fólico debe ser suficiente para restaurar los depósitos del organismo en tres semanas.

El ácido fólico se absorbe proximalmente en el intestino delgado y es rápidamente distribuido en todos los tejidos corporales. Es metabolizado en el hígado, para generar 5 - metil - tetrahidrofolato y se elimina en un 30% por vía renal.

El ácido fólico también es usado como suplemento en el embarazo y su uso es imperativo en pacientes que hayan tenido previamente hijos con trastornos neurales. Hay ciertos datos que apuntan a la posibilidad de que la suplementación con ácido fólico sea de utilidad para reducir el riesgo de enfermedad aterosclerótica.

ANEXO: ÍNDICES ERITROCITARIOS

Las tres medidas cardinales que pueden obtenerse de un examen hematológico (“hematología”) son la concentración de hemoglobina, el hematócrito, y el recuento eritrocitario; estos tres parámetros se usan para la para derivar aritméticamente estos índices:

- Volumen Corpuscular Medio (VCM): Volumen *promedio* de los eritrocitos tomados de una muestra de sangre periférica. Su valor normal es de 84 a 96 *fentolitros*. Según este índice, los glóbulos rojos pueden ser, en orden creciente de volumen, microcíticos, normocíticos o macrocíticos.

$$\text{Fórmula: VCM (en fl)} = (\text{hematócrito} \times 10) \div (\text{recuento eritrocitario [millones}/\mu\text{L]})$$

- Hemoglobina Corpuscular Media (HCM): Es la masa *promedio* de hemoglobina *en cada eritrocito*; su valor normal es de 26 a 36 *picogramos*. Dado que para cada condición dada, la cantidad de hemoglobina de un eritrocito depende de su tamaño, índice agrega poco al del VCM, pero es importante para el cálculo de la Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media, que es más importante.

$$\text{Fórmula: HCM (en pg)} = (\text{hemoglobina [en g/dl]} \times 10) \div (\text{recuento eritrocitario [millones}/\mu\text{L]})$$

- Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM): Concentración *promedio* de hemoglobina en cada eritrocito. Sus valores normales están entre 32 y 36 g/dl (32 - 36 %). Según el valor (bajo, normal o alto) de este índice, los eritrocitos se clasifican en hipocrómicos, normocrómicos, e hiperocrómicos.

$$\text{Fórmula 1: CHCM (en g/dl)} = \text{hemoglobina [en g/dl]} \times 100 \div \text{hematócrito}$$

$$\text{Fórmula 2: CHCM (en g/dl)} = \text{HCM} \times 100 \div \text{VCM}$$

BIBLIOGRAFÍA

- Barrett JFR, Whittaker PG, Williams JG, Lind T. 1994. **Absorption of non - haem iron from food during normal pregnancy.** BMJ; 309: 79 - 82.
- Brill JR, Baumgardner DJ. 2000. **Normocytic Anemia.** Am Fam Physician; 62: 2255 - 63, 2264.

-
- Conrad ME. 2005. **Anemia**. In: Pérez JA, Talavera F, Guthrie TH, McKenna R, Besa EC, Eds. Hematology. e - Medicine [<http://www.emedicine.com/MED/topic132.htm>].
- Conrad ME. 2005. **Pernicious Anemia**. In: Aboulaflia D, Talavera F, Guthrie TH, McKenna R, Besa EC, Eds. Hematology. e - Medicine [<http://www.emedicine.com/MED/topic1799.htm>].
- Frewin R, Henson A, Provan D. 1997. **ABC of Clinical haematology: Iron deficiency anaemia**. BMJ; 314: 360 - 9.
- Little DR. 1995. **Ambulatory Management of Common Forms of Anemia**. Am Fam Physician; 59(6) [<http://www.aafp.org/afp/990315ap/contents.html>].
- Malgor LA, Valsecia ME. 1999. **Farmacología de las Anemias Carenciales**. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 26 - 46. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.
- Newland AC, Evans TJGR. 1997. **ABC of clinical haematology: Haematological disorders at the extremes of life**. BMJ; 314: 1262 - 72.
- Prieto RL. 1999. **Anemias en Pediatría**. OMS - PAC Series P - 1. Programa de Actualización Continua para Médicos Generales.

Recuerda: Nunca dejes que te vean sangrar

Q ("007: The world is not enough")

Los elementos más estables, Clarice, aparecen en el centro de la tabla periódica, más o menos entre el Hierro y la Plata. Entre el Hierro y la Plata. Creo que esto te cuadra a la perfección

Thomas Harris ("Hannibal")

¿Quién hubiera creído que el viejo tenía tanta sangre dentro de él?

Lady Macbeth (William Shakespeare; "Hamlet")

Principios Básicos de Fluidoterapia

La fluidoterapia es la parte de la terapéutica que tiene por objeto mantener el equilibrio interno o restaurarlo mediante la administración de líquidos y o de diversos componentes electrolíticos, bien sea por vía oral o parenteral. El balance hídrico habitualmente se considera en términos del balance externo de agua y electrólitos entre el organismo y el entorno, por lo que conviene repasar los aspectos básicos del equilibrio normal de los mismos.

FISIOLOGÍA DEL AGUA Y LOS ELECTRÓLITOS

El volumen total del agua del cuerpo en el hombre es de alrededor de un 60% del peso corporal, aunque puede presentar variaciones fisiológicas muy amplias. Puede considerarse que este volumen incluye dos grandes compartimentos, el extracelular y el celular (*intracelular*), además de uno mucho más pequeño llamado transcelular, constituido por los líquidos del árbol traqueobronquial, del conducto gastrointestinal, del sistema excretor de riñones y glándulas, el líquido cefaloraquídeo y el humor acuoso ocular.

El compartimiento extracelular se subdivide en plasma y líquido intersticial y su relación aproximada de volumen es de 1: 3.

Entre las variaciones fisiológicas más importantes a considerar están las siguientes:

- Edad: en general, mientras menor es la edad, mayor es la proporción de agua total en el organismo, especialmente en el recién nacido, en el cual el agua constituye 70 - 80% del peso corporal.
- Sexo: por las diferencias en la composición corporal desde el punto de vista del tejido adiposo, el porcentaje de agua respecto al peso suele ser algo menor en el sexo femenino.
- Constitución: por la misma razón expresada para el sexo, el porcentaje de agua respecto al peso suele ser menor cuanto mayor es el peso corporal (mayor cantidad de tejido adiposo). En el obeso, la proporción es de alrededor de un 50%, mientras que en el delgado puede alcanzar el 70%.

La siguiente tabla muestra la distribución del agua en el organismo:

Compartimiento	Fracción del Agua Corporal Total	Fracción del Peso Corporal
Agua intracelular (AIC)	55,0 %	33,0 %
Agua extracelular (AEC)	45,0 %	27,0 %
- <i>Volumen del plasma (VP)</i>	07,5 %	4,5 %
- <i>Líquido intersticial</i>	27,5 %	16,5 %
- <i>Agua de los huesos (inaccesible)</i>	07,5 %	04,5 %
- <i>Agua transcelular</i>	02,5 %	1,5 %
Agua corporal total (ACT)	100,0 %	60,0 %

La tabla anterior muestra la distribución del agua en el adulto, la cual, como ya se explicó, difiere de la del niño. En el recién nacido, el organismo contiene de un 70 a un 80% de agua (75% en promedio), correspondiendo un 37 - 43 % (40% en promedio) a la extracelular y 33 - 37 % (35% en promedio) a la intracelular.

Durante los primeros días de la vida, se produce una rápida pérdida de agua (de alrededor de un 7% del peso en niños nacidos a término y de un 5% en prematuros); esta pérdida continúa de forma gradual hasta alcanzar proporciones semejantes a las del adulto entre los nueve y los doce meses de edad.

Composición de los líquidos corporales

La composición de los dos compartimentos mayores es bastante diferente. La composición media del plasma es:

CATIONES (mEq/l)			ANIONES (mEq/l)		
Sodio	140	(135 - 145)	Cloruro	102	(98 - 106)
Potasio	4	(3,5 - 5,0)	Bicarbonato	24	(22 - 26)
Calcio	5	(4,5 - 5,3) *	Fosfato y sulfato	3,5	(2 - 5)
Magnesio	1,5	(1,0 - 2,0)	Aniones orgánicos	4,5	(3 - 6)
			Proteínas	18	(15 - 20)

* La concentración de Calcio se suele reportar en mg/dl, siendo de alrededor de 10 (9 - 11)

Para muchos fines el plasma y el líquido intersticial pueden considerarse en conjunto como líquido extracelular y la concentración de electrolitos en el plasma puede usarse para todo el compartimento. El sodio es el principal catión extracelular, siendo responsable normalmente de un 90% de la osmolaridad del plasma, en su mayoría conjugado con iones cloruro.

La composición del líquido celular se muestra en la siguiente tabla:

CATIONES (mEq/l)			ANIONES (mEq/l)		
Sodio	10	(9 - 11)	Bicarbonato	10	(9 - 11)
Potasio	150	(145 -155)	Fosfato y sulfato	150	(145 -155)
Magnesio	40	(38 - 42)	Proteínas	40	(38 - 42)
			Cloruro	10	(9 - 11)

Puede observarse que, en este compartimiento, el potasio es el principal catión, determinando la mayor parte de la osmolaridad intracelular. El magnesio es también principalmente de localización intracelular, habiendo muy poco sodio. Los aniones principales son el fosfato, el sulfato y las proteínas, con una baja proporción de bicarbonato y cloruro.

Intercambios fisiológicos de agua y solutos

- Internos: casi todas las membranas celulares son libremente permeables para el agua, siendo excepciones las pertenecientes a las glándulas sudoríparas y a la porción distal de la nefrona. Como consecuencia de la difusión libre de agua, se deduce que los líquidos extracelular e intracelular tienden a mantener una osmolaridad igual y que cualquier modificación pasajera en la osmolaridad efectiva de un líquido debe originar redistribución neta de agua entre los dos componentes hasta que ambos líquidos vuelvan a tener igual osmolaridad. Dado que el sodio es el soluto extracelular principal, su concentración puede utilizarse como índice de la osmolaridad (directamente para el líquido extracelular o indirectamente para el intracelular).
- Externos: puede considerarse que el agua y los solutos mayores no experimentan alteración metabólica importante (a excepción de las proteínas). En consecuencia, las concentraciones dentro de los líquidos corporales representan el balance entre el ingreso y la excreción para el agua y para el soluto de que se trate. Los valores normales de este balance se muestran a continuación:

Tipo	Ingreso		Excreción		
	Bucal	Metabolismo	Orina	Heces	Insensible
Agua como líquido (ml)	1200	0	1500	100	900
Agua en alimentos (ml)	1000	300			
Nitrógenos (g)	13	0	12	1,0	0
Sodio (mEq)	75	0	74	0,5	0,5
Potasio (mEq)	50	0	45	5,0	0
Cloruro (mEq)	75	0	74	0,5	0,5
Ácidos no volátiles (mEq)	0	70	70	0	0
Ácidos volátiles (mEq)	0	1400	0	0	14000

Se ha elegido un solo valor para cada línea para facilitar la comparación del ingreso y la excreción, y todas las cifras se ajustaron para mostrar balance externo neto de 0. Los ácidos no volátiles son principalmente residuos de ácido fosfórico y sulfúrico del metabolismo. El ácido volátil es exclusivamente dióxido carbónico. Todas las cifras denotan la cantidad por 24 h.

TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS

TRASTORNOS CLÍNICOS DEL VOLUMEN Y LA OSMOLARIDAD (NaCl).

Contracción o deshidratación isotónica: se produce cuando se pierden sodio y agua en proporciones isotónicas. La causa más corriente es la pérdida de líquido por el aparato gastrointestinal. La característica de esta clase de deshidratación es un valor normal de la concentración sérica de sodio. En consecuencia, sea cual sea el déficit de volumen de la fase extracelular, mientras la concentración de sodio en plasma sea normal, no habrá redistribución de agua que salga o entre al compartimento celular.

Contracción o deshidratación hipertónica: esta clase de deshidratación es frecuente y se observa en cualquier caso en el que haya pérdida de agua en exceso respecto a la de sodio. Ocurre cuando el paciente no puede beber por inconsciencia o cuando se ha brindado por vía parenteral poca o ninguna cantidad de agua. El sodio aumentará su concentración en el espacio extracelular. Aunque más sodio tiende a difundirse en las células, este ingreso no llega a compensar el aumento de la osmolaridad extracelular; en consecuencia, el incremento de la concentración de sal se confina en el compartimento extracelular. Puesto que el movimiento del sodio no compensa los aumentos importantes de la osmolaridad extracelular, se produce una salida neta de moléculas de agua desde las células al espacio extracelular, hasta que ambos líquidos son isosmóticos de nuevo, aunque en valores más altos que inicialmente.

Contracción o deshidratación hipotónica: ocurre cuando hay pérdida de sodio que excede la de agua. Es muy frecuente en la insuficiencia renal crónica o cuando las pérdidas de líquidos isotónicos se reponen con agua y con ninguna o escasa sal. Esta deshidratación reduce la concentración de sodio en el plasma y por lo tanto disminuye la osmolaridad efectiva del líquido extracelular, lo que trae como consecuencia el paso de agua desde éste hacia las células. Aunque tiende a recuperar la relación isoosmolar entre ambos compartimentos, este paso de agua al espacio intracelular magnifica la pérdida de volumen extracelular, puesto que se añade a la ocurrida hacia el ambiente externo.

Los cuadros descritos se ejemplifican teóricamente en esquema que se muestra a continuación:

TIPOS DE DESHIDRATACIÓN

Normal

1 l de H₂O + (150 mEq Cationes + 150 mEq Aniones) → 1 l + 300 miliosmoles → 300 miliosmoles / 1 l de H₂O = 300 mOsm

||||| 1 l de H₂O + (150 mEq Cationes + 150 mEq Aniones) → 1 l + 300 miliosmoles → 300 miliosmoles / 1 l de H₂O = 300 mOsm

Deshidratación Isotónica

1 l de H₂O + (150 mEq Cationes + 150 mEq Aniones) → 1 l + 300 miliosmoles → 300 miliosmoles / 1 l de H₂O = 300 mOsm

||||| 0,8 l de H₂O + (120 mEq Cationes + 120 mEq Aniones) → 0,8 l + 240 miliosmoles → 240 miliosmoles / 0,8 l de H₂O = 300 mOsm

No hay Redistribución

Deshidratación Hipertónica

1 l de H₂O + (150 mEq Cationes + 150 mEq Aniones) → 1 l + 300 miliosmoles → 300 miliosmoles / 1 l de H₂O = 300 mOsm

||||| 0,6 l de H₂O + (150 mEq Cationes + 150 mEq Aniones) → 0,6 l + 300 miliosmoles → 300 miliosmoles / 0,6 l de H₂O = 500 mOsm

Redistribución → H₂O pasa al Espacio Extracelular

0,8 l de H₂O + (150 mEq Cationes + 150 mEq Aniones) → 0,8 l + 300 miliosmoles → 300 miliosmoles / 0,8 l de H₂O = 375 mOsm

0,2 l →
||||| 0,8 l de H₂O + (150 mEq Cationes + 150 mEq Aniones) → 0,8 l + 300 miliosmoles → 300 miliosmoles / 0,8 l de H₂O = 375 mOsm

Deshidratación Hipotónica

1 l de H₂O + (150 mEq Cationes + 150 mEq Aniones) → 1 l + 300 miliosmoles → 300 miliosmoles / 1 l de H₂O = 300 mOsm

||||| 1 l de H₂O + (100 mEq Cationes + 100 mEq Aniones) → 1 l + 200 miliosmoles → 200 miliosmoles / 1 l de H₂O = 200 mOsm

Redistribución → H₂O pasa al Espacio Intracelular

1,2 l de H₂O + (150 mEq Cationes + 150 mEq Aniones) → 1,2 l + 300 miliosmoles → 300 miliosmoles / 1,2 l de H₂O = 250 mOsm

← 0,2 l
||||| 0,8 l de H₂O + (100 mEq Cationes + 100 mEq Aniones) → 0,8 l + 200 miliosmoles → 200 miliosmoles / 0,8 l de H₂O = 250 mOsm

El estado de deshidratación se caracteriza por una serie de aspectos clínicos clásicos, que se resumen a continuación, según la evolución del cuadro:

Signos/síntomas tempranos	Signos/síntomas mediatos	Signos/síntomas tardíos
Sed	Todos los tempranos	Todos los iniciales y mediatos
Oliguria		
Aspecto “especial del enfermo”	Sequedad de mucosas, especialmente lingual	Signo del pliegue cutáneo Aumento de temperatura
Ojos hundidos	Pérdida ligera - moderada de peso	Persistencia del rodete muscular (especialmente bicipital)
Piel tirante	Hiporexia	Pérdida marcada de peso Estado psíquico: Intranquilidad, ansiedad

ALTERACIONES CLÍNICAS DE OTROS IONES

- **Potasio:** el potasio es importante a causa de sus propiedades fisiológicas, relacionadas principalmente con la excitabilidad eléctrica de las células (nerviosas y musculares), la relación existente entre los trastornos ácido - básicos y la depleción potásica y los efectos generales del desequilibrio sobre distintos procesos del metabolismo celular. Puede ocurrir depleción o exceso de potasio en el organismo: la depleción se puede deber a disminución del ingreso, aumento de la eliminación o ambas cosas. El exceso o hiperpotasemia se presenta frecuentemente cuando se administra potasio en forma muy rápida en una persona normal (sobre todo, por medio de la vía intravenosa), desde el punto de vista patológico, en casos de destrucción celular masiva (hemólisis, necrosis) y de insuficiencia renal aguda o crónica. El déficit o hipopotasemia se puede presentar en casos de acidosis, vómitos y por el uso de distintos fármacos (diuréticos no - ahorradores de potasio).
- **Calcio:** es esencial para la integridad funcional de los sistemas nervioso y muscular, en los que tiene una influencia importante para la constitución y excitabilidad de estos tejidos. Es necesario para el funcionamiento cardíaco normal y es uno de los factores en la coagulación de la sangre. En muchos estados patológicos hay anormalidades del metabolismo del calcio: hipo o hipercalcemia. En el primer caso, los factores causales generalmente incluyen trastornos de tipo endocrino, déficits

de ingestión de vitamina D o, simplemente, la disminución del consumo de alimentos que contengan calcio en cantidades suficientes; los trastornos derivados se reflejan principalmente en el tejido óseo y dentario, en los cuales diversas sales cálcicas intervienen vitalmente desde el punto de vista estructural; agudamente se pueden manifestar contracciones tetánicas. Los excesos de calcio en el organismo tienen una etiología similar, pero predominan los originados desde el punto de vista iatrogénico, por administración de fármacos que retienen al catión; en general, los aspectos más importantes de este defecto se ven reflejados en el depósito que se produce en diversos tejidos blandos, originando, entre otros, litiasis renal o vesicular; agudamente, pueden presentarse diversos trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal).

- Magnesio: es indispensable para la actividad de muchos sistemas enzimáticos y tiene papel importante en la transmisión química y la excitabilidad neuromuscular. Los déficits se acompañan de diversos trastornos estructurales y funcionales. El exceso de magnesio, o hipermagnesemia, puede derivarse principalmente de problemas de su eliminación renal, reflejándose en hipotensión y disminución o desaparición de los reflejos tendinosos profundos. Por otra parte, el déficit, o hipomagnesemia, se relaciona con trastornos de malabsorción o consumo de drogas, con clínica relacionada con la exacerbación funcional de células excitables.

El hecho fundamental que motiva la presentación de un trastorno del equilibrio hidroelectrolítico es la existencia de una desigualdad en la cuantía de entradas y salidas, de un cambio de situación en la “cuenta corriente de capitales iónicos”, por falta de proporción entre ingresos y gastos en la que, a diferencia de las cuentas bancarias, es tan nocivo que predominen los gastos como que predominen los ingresos.

Para el tratamiento adecuado de los problemas planteados por las alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos es necesario el establecimiento de la cantidad a administrar y el tipo de solución que se debe utilizar.

TERAPÉUTICA DE LOS TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS

La terapéutica de estos trastornos depende fundamentalmente de la corrección de la patología subyacente, sin la cual la terapia hidroelectrolítica tendrá un éxito solo parcial y paliativo, como mucho.

Para determinar los elementos que deben formar parte de la terapia hidroelectrolítica de cada paciente en particular se deben tener en cuenta dos aspectos básicos, que son la restitución de los elementos que

ya estén en déficit y el aporte de mantenimiento de aquellos elementos que el paciente sigue perdiendo (bien sea como parte de su cuadro clínico o como pérdidas normales).

Estos elementos de pérdida continua se enmarcan en dos categorías diferentes:

- Pérdidas Ordinarias: Involucran las pérdidas de líquido que no están determinadas por la patología del paciente; en el adulto, estas pérdidas suelen ser de alrededor de dos a tres litros por día y comprenden fundamentalmente la eliminación líquido por la orina y por perspiración (pérdida insensible). Hay otras fuentes menores de pérdida ordinaria, como por ejemplo la eliminación de líquido en el contenido fecal.
- Pérdidas Extraordinarias: Su cuantía es muy variable, porque las mismas involucran las pérdidas de líquido que dependen de las condiciones patológicas del paciente (vómito, diarrea, hemorragia, íleo, trastornos renales, quemaduras extensas, patología endocrina, etc.). Para la evaluación de estas pérdidas suele ser conveniente el estudio del registro diario del peso del paciente.

En tanto la condición del paciente lo permita, la terapia hidroelectrolítica debe realizarse por vía oral.

AGENTES DISPONIBLES PARA LA TERAPÉUTICA DE LOS TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS

Los distintos preparados deben ser utilizados de acuerdo a las necesidades de agua y electrólitos de cada paciente en particular, cuando sea necesaria la reposición de líquidos perdidos por el cuerpo o aportar los elementos necesarios para el mantenimiento fisiológico del paciente.

Inyectables

- Dextrosa al 5% (solución glucosada)
- Dextrosa al 10%, 20%, 30% y 50% (soluciones glucosadas hipertónicas)
- Solución isotónica de cloruro de sodio (0,90 %; solución fisiológica)
- Cloruro de sodio al 0,30% y 0,45% (soluciones inyectables)
- Solución hipertónica de cloruro de sodio al 3% (solución antishock)
- Dextrosa al 5% en solución fisiológica (solución glucofisiológica hipertónica)
- Dextro - sal 0,15%; 0,30%; 0,45%
- Solución de Ringer inyectable
- Solución de Ringer lactato (solución de Hartmann)
- Cloruro de potasio: ampollas de 10 ml (2meq/ml)

-
- Cloruro de potasio, inyectable: frasco de 100 ml (1meq/ml)
 - Kaceele: solución de cloruro de potasio, Ampollas de 10 ml y frasco ampolla de 50 ml (2 mEq/ml)
 - Fosfato de potasio: ampollas de 10 ml (1 meq/ml)
 - Gluconato de calcio al 10%: ampollas de 5 ml, frasco de 100 ml (1 meq/ml) y frasco ampolla de 100 ml
 - Sulfato de magnesio: frasco ampolla de 100 ml y ampollas de 10 ml

Orales

- Hidrafix: solución electrolítica concentrada para la rehidratación oral
- Hidramilac; Hidramines: decocción natural de zanahorias estéril, electrolíticamente balanceada
- Oralite; Parlac; Pedialyte; Rehidrosol; Rehydralyte;
- UNICEF: soluciones electrolíticas para rehidratación oral (*ver luego*)
- Kaon y Konat, elixir: gluconato de potasio (20 meq/15 ml)
- MicroKa, cápsulas de 8 mEq (cloruro de potasio)
- Calcebión, tabletas efervescentes (375 mg de calcio)
- Calciogenol, granulado (10 g de gluconato de calcio)
- Calcio Ostelin, suspensión (3,48 g de calcio/100 ml)
- Foscalvit: fosfato tribásico de calcio, 8 g/120 ml

SALES DE REHIDRATACIÓN ORAL

Se trata de preparados sólidos que contienen tanto sales como glucosa, para ser reconstituidos en una solución con un volumen determinado y que se orientan básicamente a la terapia del paciente con diarrea, prevenir la deshidratación o para el tratamiento de casos ya instituidos cuya gravedad sea leve o moderada (en general, la deshidratación severa debe tratarse inicialmente por medio de la vía intravenosa).

La composición usual de las sales de rehidratación oral incluye 3,5 g de cloruro de sodio, 2,9 g de citrato de sodio; 1,5 g de cloruro de potasio y 20 g de glucosa, estos compuestos están diluidos en agua destilada hasta alcanzar un litro de solución (concentraciones resultantes: Na^+ : 90 mEq/l, K^+ : 20 mEq/l, Cl^- : 80 mEq/l, citrato: 30 mEq/l, glucosa: 111 mmol/l).

La eficacia de esta solución se basa en que el co - transporte de Na⁺ y glucosa permanece intacto en la mayoría de las diarreas agudas; la absorción de Na⁺ crea a su vez el gradiente osmótico que arrastra al agua. Hay ciertas soluciones que contienen solo dos terceras partes del contenido de sodio, siendo de utilidad para el tratamiento de la diarrea viral (asociada a menor pérdida de sodio) o para el mantenimiento luego de la rehidratación inicial con la solución convencional.

Farmacocinética: Todos los elementos de esta solución se absorben rápidamente tras su administración y la distribución de los mismos es casi uniforme para todos los tejidos; sin embargo, el contenido de glucosa y citrato tiende más a pasar al espacio intracelular, mientras que la mayor parte del contenido iónico tiende a permanecer inicialmente en el espacio extracelular (de allí que la composición de esta solución se asemeja a la de este espacio).

Naturalmente, tanto la glucosa como el citrato se eliminan mediante el metabolismo común de los carbohidratos, mientras que los iones terminarán siendo eliminados básicamente por vía urinaria y fecal, con una pequeña eliminación de los mismos en otros fluidos, como el sudor.

Modo de empleo: Se comienza con una rehidratación rápida en las primeras 3 a 4 horas (excepto en pacientes hipernatrémicos, en los que la rehidratación inicial es más lenta, a lo largo de 12 horas). El paciente es luego reevaluado, y si persiste deshidratado se continúa con el aporte rápido. Una vez corregida la depleción inicial se pasa a la fase de mantenimiento en la que se combina el aporte basal de líquidos apropiados con las SRO para reponer las nuevas pérdidas. En los lactantes, se retoma la lactancia materna o la fórmula láctea habitual junto con el aporte de las SRO1. En caso de no disponer de forma inmediata de sales de rehidratación oral, puede usarse temporalmente una “fórmula casera”, con agua, sal común, azúcar de mesa y el zumo de un limón.

Reacciones Adversas: Prácticamente ninguna a dosis terapéuticas, aunque pueden producirse distensión abdominal (por aumento de líquido en el tracto gastrointestinal) y vómitos (básicamente por el *sabor* de la solución, ya que el mismo es notablemente salado). Si los vómitos persisten, puede requerirse del sondeo nasogástrico o de la rehidratación intravenosa. Se debe tener precaución si el paciente recibe medicamentos que modifican el metabolismo de los electrolitos y/o cuya acción/toxicidad se modifica por los mismos (diuréticos, digitálicos, insulina, antiácidos, etc).

BIBLIOGRAFÍA

- Anónimo. 2004. **Fluidoterapia.**
[<http://www.fjd.es/WebOtrosServicios/Residentes/Manuales/Fluidoterapia.htm>]
Comisión de Medicamentos COMRA. 2002. **Formulario Terapéutico COMRA 2002.** Ministerio de Salud de la Nación. Buenos Aires, Argentina.

-
- Finberg L. 1999. **A Commentary on the Use of Rational Oral Electrolyte Therapy.** Arch Pediatr Adolesc Med; 153: 910 - 2.
- Guillot AP. 2003. **Fluid and Electrolyte Management.** University of Vermont. College of Medicine. Intensive Care Nursery House Staff.
2004. **Fluids and Electrolytes.** UCSF Medical Center.
- Pandey CK, Singh RB. 2003. **Fluid and Electrolyte Disorders.** Indian J Anaesth; 47(5): 380 - 7.
- Rotellar E. 1982. **Trastornos Electrolíticos más frecuentes.** Editorial JIMS. Barcelona, España.
- Symons R. 2005. **Clinical Fluid and Electrolyte Management.** Children's Hospital and Regional Medical Center.

En 1882, el médico inglés Sidney Ringer encontró que el corazón de una rana podía ser mantenido con vida y latiendo, fuera de su cuerpo, en una solución (llamada “solución de Ringer”), que contenía, entre otras cosas, sodio, potasio y calcio, en aproximadamente las mismas proporciones halladas en la sangre de la rana..

Isaac Asimov (Nueva Guía de la Ciencia, 1985)

Si disfrutas lo que haces, nunca trabajarás un día más en tu vida

Confucio

Las personas verdaderamente poderosas casi nunca necesitan exhibir su fuerza

Almirante Yasner (“Star Trek”)

Vitaminas y Oligoelementos

Carmine Pascuzzo - Lima

Las vitaminas son sustancias orgánicas imprescindibles en los procesos metabólicos que tienen lugar en la nutrición de los seres vivos. No aportan energía, puesto que no se utilizan como combustible (como por ejemplo la glucosa), pero sin ellas el organismo no es capaz de aprovechar los elementos constructivos y energéticos suministrados por la alimentación. Normalmente se utilizan en el interior de las células como precursoras de las coenzimas, a partir de las cuales se elaboran los miles de enzimas que regulan las reacciones químicas de las que viven las células. Es de destacar que ante una dieta bien balanceada y en la ausencia de situaciones que pudieran llevar a déficit (por ejemplo, el embarazo), la necesidad de complementos de vitaminas u otros nutrientes esenciales debería ser prácticamente nula, por lo que la “fiebre vitamínica” (sobre todo de *antioxidantes*: vitaminas C, E y Beta carotenos) que se está produciendo en la actualidad no tiene aún fundamentos científicos válidos (en algunas poblaciones, hasta la mitad de los individuos consume algún tipo de suplemento); lamentablemente, las vitaminas *farmacéuticas*, al considerarse como “complementos alimenticios”, no siempre cuentan con los controles de seguridad que se les exige a otros productos médicos, incluyendo el requerimiento obligatorio del reporte de sus posibles reacciones adversas. Puesto que existen muchos “complementos” que contienen más de un tipo de vitamina, se les suele llamar multivitamínicos, los cuales pueden, además, contener algunos minerales (si el “complemento” contiene hierbas, hormonas o agentes farmacológicos propiamente dichos, no deben considerarse con ese término).

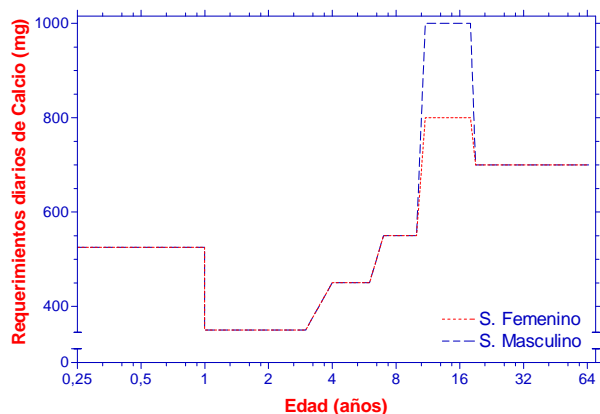
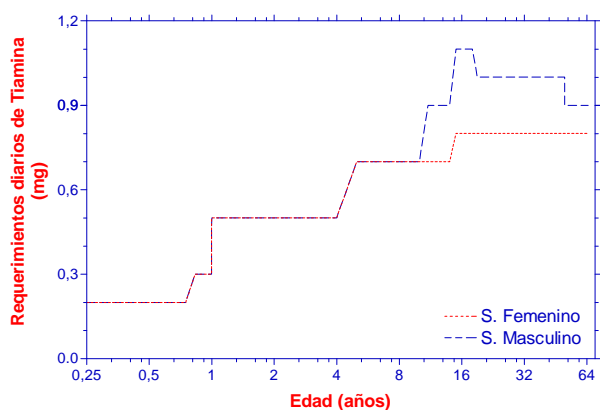
Clínicamente hablando, un “elemento traza” u oligoelemento es aquel del cual se requieren cantidades muy pequeñas (pero esenciales) para que el crecimiento, el desarrollo y fisiología orgánica sean apropiados (naturalmente, las concentraciones orgánicas suelen ser pequeñas también). A veces se conocen también como micronutrientes, aunque este concepto puede incluir sustancias que no son elementos. Para definir la esencialidad de estos elementos, se deben cumplir las siguientes condiciones:

- Estar presente en los tejidos sanos de cualquier ser vivo
- Tener una concentración relativamente constante en las diferentes especies

- La ausencia de uno de estos elementos debe producir alteraciones funcionales o estructurales reproducibles y usualmente específicas
- Prevenir la anomalía con la adición del elemento
- La anomalía producida debe asociarse a cambios bioquímicos específicos reversibles con la sustitución *oportuna* del elemento

Hasta cierto punto, estas condiciones se aplican también a las vitaminas.

Los requerimientos de estas sustancias varían con la edad y el sexo (sin contar otras posibles condiciones fisiológicas, como el embarazo o la lactancia), por lo que es de suponer que el riesgo de carencia será mayor cuando el requerimiento también lo sea, destacando que, de manera clásica, se considera que un individuo requiere de un complemento específico cuando presenta muestras clínicas de deficiencia. En los siguientes gráficos, se ejemplifica esta aseveración, usando como ejemplo una vitamina (la tiamina) y un mineral (el Calcio):



VITAMINAS

Según sus propiedades químicas básicas, las vitaminas se dividen en dos grupos: Liposolubles (A, D, E y K) e hidrosolubles (complejo B y vitamina C). Los trastornos básicos con respecto al contenido de vitaminas pueden clasificarse según estén en exceso o en defecto: Hipervitaminosis en el primer caso e hipovitaminosis en el segundo (con la forma externa que sería la *avitaminosis*). Aunque rara, la hipervitaminosis es más probable con respecto a las vitaminas liposolubles (poco excretables por vía renal, pero acumulables en el tejido graso). Una clasificación práctica de las vitaminas es la siguiente:

Vitaminas liposolubles:

Vitamina A (retinol)

Vitamina D (calciferol)

Vitamina E (tocoferol)

Vitamina K (antihemorrágica)

Vitaminas hidrosolubles:

Vitamina C (ácido ascórbico)

Vitamina B₁ (tiamina)

Vitamina B₂ (riboflavina)

Vitamina B₃ (niacina)

Vitamina B₅ (ácido pantoténico)

Vitamina B₆ (piridoxina)

Vitamina B₈ (biotina)

Vitamina B₁₂ (cobalamina)

Falsas vitaminas o Vitaminoides:

Inositol

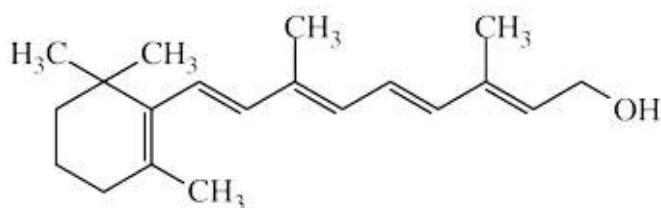
Colina

Ácido Fólico

Las vitaminas en general deben ser aportadas por la dieta, ya que, en general, el cuerpo humano no las puede sintetizar. Entre las excepciones a esto, se encuentran la vitamina D, que se forma en la piel con la exposición al sol, y las vitaminas K, B₁, B₉, y B₁₂, que son generadas en pequeñas cantidades por la flora bacteriana intestinal.

Vitaminas Liposolubles

a) *Vitamina A*: No es un único compuesto, sino una serie de derivados con la acción biológica del retinol. Se encuentra en los vegetales, frutas pigmentados, el hígado y diversos productos lácteos; el beta - caroteno es el más abundante y más eficiente precursor de la vitamina A. Luego de su

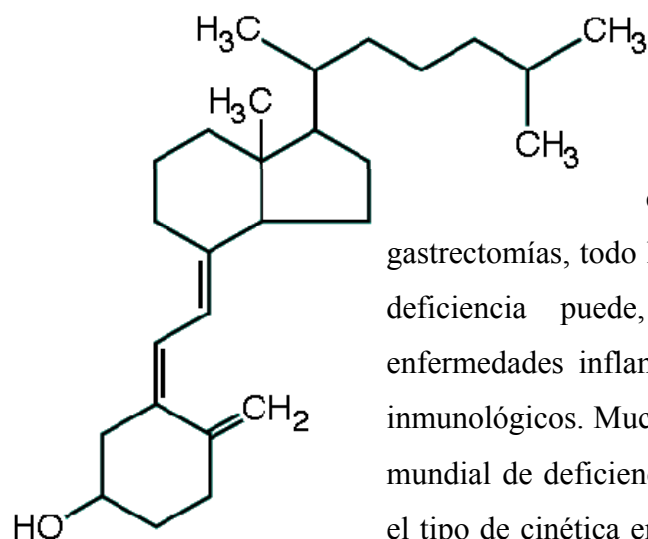


absorción, esta vitamina es transportada en quilomicrones y almacenado en el hígado, siendo trasladada según su necesidad por la proteína ligadora de retinol. La función más importante de la vitamina A es en la

visión donde actúa como componente de los ftopigmentos de la retina (como la rodopsina), por lo que, naturalmente, el defecto más conocido de su deficiencia son los trastornos visuales (xeroftalmía). Otra acción menos conocida es aquella que tiene en el crecimiento y desarrollo,

aunque también se ha reportado su déficit con la posibilidad de cáncer y su utilidad en distintos trastornos de la piel. La deficiencia de vitamina A parece ser frecuente en Venezuela. La hipervitaminosis A lleva a toxicidad que se caracteriza por aumento de la presión intracraneana con vómitos, cefalea, estupor y ocasionalmente edema de papila, aunque la clínica desaparece rápidamente ante la discontinuación del aporte. Algunas investigaciones implican que el exceso de beta - carotenos y/o de vitamina A puede favorecer el riesgo de aparición de ciertos tipos de cáncer en algunos individuos (fumadores, trabajadores de la industria del asbesto).

b) *Vitamina D*: Esta vitamina es importante como un regulador tanto autocrino como endocrino, principalmente del metabolismo del calcio y fósforo en el organismo, pues influye en la absorción intestinal de calcio, la mineralización del hueso y la síntesis de colágeno; sin embargo, sus funciones podrían ir mucho más allá, pues, aparentemente, es capaz de actuar como “interruptor molecular” de unos 200 genes. Hay varios esteroides muy similares que pueden considerarse como “Vitamina D”, pero el más importante es el colecalciferol. Nutricionalmente, puede obtenerse como ergocalciferol o como colecalciferol (este último debe ser doblemente hidroxilado en el organismo gracias a una reacción enzimática *de primer orden*, ver figura). Pese a que muchos alimentos contienen ciertas cantidades de vitamina D, la misma puede producirse en la piel por exposición a la luz solar (en los países con invierno, pueden ocurrir deficiencias durante esa estación → arriba o por debajo del paralelo 35°). La deficiencia de vitamina D en niños provoca raquitismo el cual



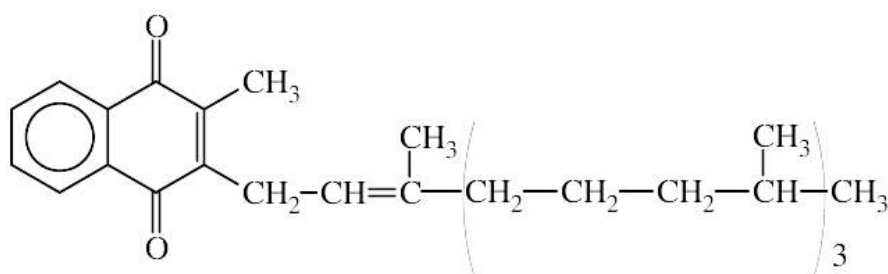
puede llevar a deformidades óseas permanentes; en adultos, la deficiencia se observa en ancianos, nefrópatas, pacientes con hepatopatías, resecciones intestinales y

gastrectomías, todo lo cual puede manifestarse como osteomalacia; la deficiencia puede, además manifestarse bajo la forma de enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas e imbalances inmunológicos. Muchos investigadores creen que hay una “epidemia” mundial de deficiencia de esta vitamina, lo que viene sustentado por el tipo de cinética enzimática anteriormente mencionado. En síntesis,

los beneficios de esta vitamina pueden resumirse así:

- Aumenta la absorción del calcio y del fósforo en el intestino delgado.
- Fija el calcio y el fósforo en huesos y dientes.
- Aumenta la reabsorción del calcio y del fósforo en el riñón.

vitamina E en dosis altas también puede alterar la función de vitamina K. Los anticoagulantes orales son antagonistas específicos de esta vitamina. También los pacientes con insuficiencia hepática pueden llegar a resultar incapaces de utilizar la vitamina para la síntesis de factores de la

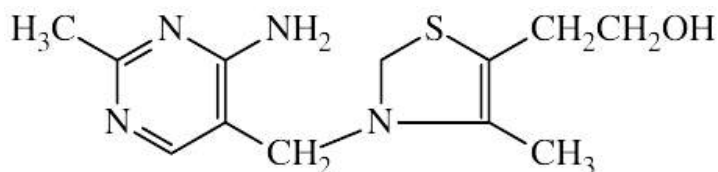


coagulación. La manifestación de deficiencia es un síndrome hemorrágico con prolongación del

tiempo de protrombina. La osteocalcina es otra proteína carboxilada por vitamina K. Existe una relación estrecha entre los niveles de vitamina K y osteocalcina carboxilada. Esta última proteína tiene mucha importancia en la mineralización ósea. Por lo tanto es posible que la deficiencia de vitamina K contribuya a la incidencia de osteoporosis en adultos mayores.

Vitaminas Hidrosolubles

a) *Tiamina (B₁)*: La tiamina se encuentra principalmente en los cereales. Los vegetales verdes, pescado, frutas y leche también son buenas fuentes de esta vitamina. La tiamina actúa como coenzima en forma de tiamina pirofosfato la cual cataliza la decarboxilación oxidativa de alfa - ceto ácidos como piruvato, alfa cetoglutarato y cetoanálogos de aminoácidos ramificados; también cataliza la acción de transcetolasa. La actividad de esta última enzima en glóbulos rojos se utiliza comunmente para medir el estado



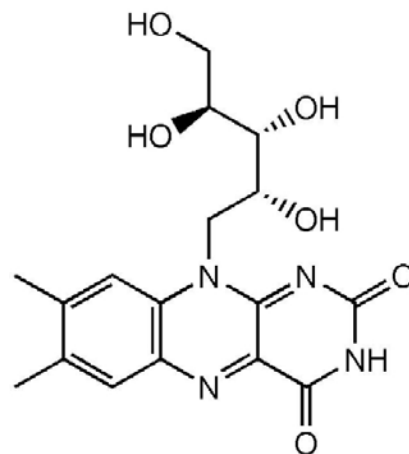
nutricional de esta vitamina. La deficiencia de esta vitamina se observa casi exclusivamente en pacientes alcohólicos o ancianos con muy bajas ingestas dietarias. En alcohólicos, además de una inadecuada ingesta, existe una malabsorción de tiamina. Las manifestaciones de deficiencia son las siguientes:

- Neuropatía periférica: Esta se define como una alteración simétrica de la función motora, sensorial y refleja que afecta más severamente los segmentos distales de las extremidades.
- Cardiopatía Beri - Beri: Esta se caracteriza por cardiomegalia, ausencia de arritmias, aumentos de presión venosa central, aumento de la amplitud del pulso y el fenómeno clásico de insuficiencia cardíaca de débito alto. El ECG puede ser normal o mostrar alteraciones no específicas (como inversión de la onda T y bajo voltaje). La acidosis láctica es un hallazgo característico. La instalación de esta cardiopatía puede ser muy rápida y el método

diagnóstico más útil es la medición de transcetolasa eritrocitaria o la medición de niveles plasmáticos de tiamina. El tratamiento consiste en la administración parenteral de tiamina en dosis de 50 a 100 mg diarios. Como los efectos farmacológicos de la tiamina pueden demorarse, también deben emplearse otras medidas como diuréticos y digitálicos.

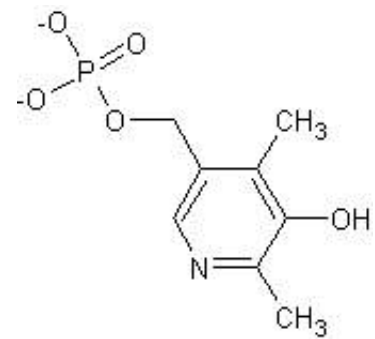
- Encefalopatía de Wernicke: Los hechos característicos de esta encefalopatía son una alteración de conciencia, nistagmus, oftalmoplejia y ataxia. En ausencia de alcoholismo, esta condición puede observarse después de períodos largos de ayuno en los cuales se haya empleado solo soluciones glucosadas, en pacientes con problemas gastrointestinales, después del tratamiento de cetoacidosis diabéticas y en cáncer. El tratamiento de esta encefalopatía debe considerarse una emergencia médica administrando diariamente 50 mg de tiamina endovenosos y 50 mg intramuscular junto con el aporte de otras vitaminas del complejo B. Los signos oculares son los primeros en desaparecer con el tratamiento, sin embargo no siempre se obtiene una regresión completa de las alteraciones mentales.

- b) *Riboflavina (B₂)*: El rol de la riboflavina en el metabolismo intermediario consiste en su conversión en dos coenzimas metabólicamente activas que son el flavin - mononucleótido (FMN) y el flavin adenin dinucleótido (FAD), derivados que son esenciales en el metabolismo de las células aeróbicas. Las fuentes dietarias de esta vitamina son la carne, leche y, muy especialmente, los derivados lácteos (su absorción ocurre predominantemente en el intestino delgado proximal, gracias a un transportador activo, saturable, que actúa linealmente hasta alrededor de 30 mg de riboflavina presente en la comida. El estado nutritivo de esta vitamina puede ser medido a través de los niveles eritrocitarios de glutatión reductasa. Diversas hormonas alteran la conversión de riboflavina en sus derivados activos. Las hormonas tiroideas aumentan la conversión y el hipotiroidismo la disminuye. La aldosterona tiene el mismo efecto, el cual es bloqueado por su antagonista, la espironolactona. Los contraceptivos orales también pueden inducir una deficiencia de riboflavina. Existen también drogas que pueden bloquear la conversión a derivados activos como la clorpromazina y derivados tricíclicos. La deficiencia de esta vitamina causa malformaciones congénitas en animales de experimentación. Clínicamente, rara vez se observa una deficiencia de riboflavina aislada. Las manifestaciones afectan múltiples funciones ligadas a las *flavoproteínas*, que pueden aparecer

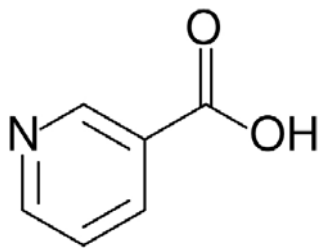


como dermatitis seborreica, dolor y sensación de quemazón en labios, lengua y boca, fotofobia, anemia (hay una anemia humana que responde a esta vitamina). Puede haber vascularización superficial de la cornea, queilosis, estomatitis angular, glositis y neuropatía periférica. Además, se ha observado en niños un retraso del desarrollo intelectual.

- c) *Piridoxina (Vitamina B₆)*: Los alimentos que contienen esta vitamina son la carne y sus derivados, sin embargo se encuentra en pequeñas cantidades en la mayoría de los tejidos animales y vegetales; por esta razón, la deficiencia dietaria es rara. La forma activa del compuesto es el piridoxalfosfato, que es cofactor de enzimas que participan en la síntesis y catabolismo de todos los aminoácidos. La piridoxina es además cofactor de la cistationil beta sintetasa, que cataliza la transulfuración de homocisteína a cisteína (la homocisteína está elevada en diversas enfermedades cardiovasculares, pero aún no se sabe si es de manera causal o como consecuencia de las mismas). Como la restricción dietaria de la vitamina rara vez lleva a deficiencia, esta condición se ve en síndromes de malabsorción o el uso de antagonistas de piridoxina. Los antagonistas más conocidos son la isoniazida, hidralazina, penicilamina y cicloserina. Las manifestaciones de deficiencia son dermatitis seborreica alrededor de los ojos, boca y nariz; queilosis, glositis, anemia microcítica y neuritis periférica. Existen una serie de síndromes de dependencia a piridoxina en los cuales hay una alteración de la unión del cofactor a la enzima. Los más conocidos son las convulsiones dependientes de piridoxina en la infancia y la anemia crónica dependiente de piridoxina. En pacientes con insuficiencia hepática también se puede observar anemia microcítica por deficiencia de piridoxalfosfato.



- d) *Niacina (Vitamina B₃)*: El término niacina se utiliza como nombre genérico para una serie de derivados que tienen la acción biológica de nicotinamida (el nombre de *niacina* se le “otorgó”,

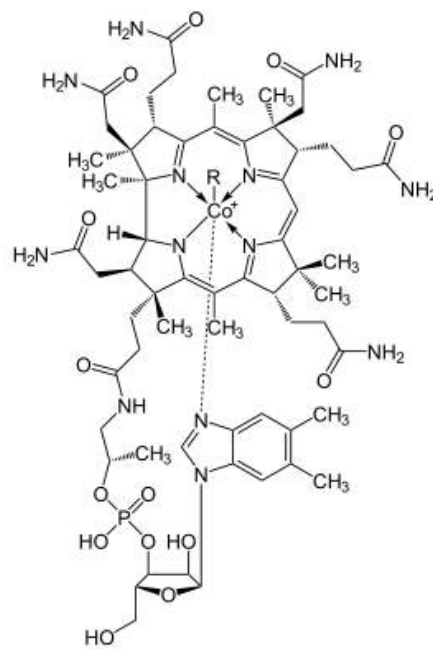


para evitar en el público las connotaciones negativas de su relación con la nicotina; en la figura, el ácido nicotínico). La niacina está ampliamente distribuida en alimentos de origen animal y vegetal; los cereales, legumbres y carnes son buenas fuentes de la vitamina. El triptófano tiene cierta capacidad de generar niacina: Unos 60 mg de triptófano generan 1 mg de

niacina. Las coenzimas que contienen niacina son la nicotinamida adenina dinucleotido (NAD) y la nicotinamida adenina dinucleotido fosfato (NADP), coenzimas de numerosas deshidrogenasas

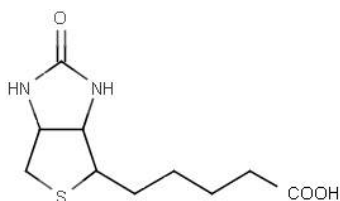
(es vital el papel de estos derivados en la fosforilación oxidativa). El síndrome clásico de deficiencia de niacina es la pelagra, la cual se caracteriza por una dermatitis en las zonas expuestas con un collar de dermatitis característico, diarrea debida a atrofia de la mucosa intestinal y demencia caracterizada por alteraciones del sueño, depresión o ansiedad y alteraciones del pensamiento (“enfermedad de las 3 Ds” → Dermatitis, demencia, diarrea). Normalmente los pacientes con pelagra tienen deficiencias comprobables de piridoxina. Esta condición se ve casi exclusivamente en alcohólicos. Algunas alteraciones del metabolismo del triptófano como la enfermedad de Hartnup y el síndrome carcinoide pueden llevar a deficiencia de niacina; además el alcoholismo, la malabsorción, y el uso de ciertos fármacos (fluoro - uracilo, isoniazida, pirazinamida, etionamida, mercaptopurina, hidantoínas, fenobarbital, cloranfenicol) pueden también contribuir al déficit de esta vitamina. El tratamiento de la pelagra es la administración de 100 a 500 mg de niacina al día, junto con otras vitaminas del complejo B. Otras aplicaciones terapéuticas del ácido nicotínico es bajo la forma de un agente hipolipemiante (ver el capítulo correspondiente). Dadas las manifestaciones neurales relacionadas con el metabolismo del NAD^+ , en la actualidad se estudia con interés la posible relación con trastornos neurodegenerativos como la Enfermedad de Alzheimer.

- e) *Cobalamina (Vitamina B₁₂)*: La cobalamina es sintetizada por bacterias y está presente en los alimentos de origen animal, siendo la única proteína (hasta ahora), que requiere de cobalto para su función. Se requiere para una hematopoyesis normal. Es cofactor de la metionina sintetasa contribuyendo a la transformación de homocisteína en metionina y s - adenosil metionina. Por lo tanto, la acción básica de esta vitamina y del ácido fólico es la transferencia de grupos metilos. La metilación de DNA tiene un rol importante en el silenciamiento de determinados genes y evita mutaciones. La metilación de neurotransmisores es esencial para el normal funcionamiento del sistema nervioso central. Su deficiencia se observa en patología gástrica (especialmente cáncer gástrico o después de gastrectomías), intestinal (especialmente aquellas que afectan al ileon distal) o pancreática y en condiciones de deficiencia de factor intrínseco. La eficiencia de absorción de vitamina B₁₂ disminuye marcadamente en los adultos mayores. La consecuencia de esto es que el 25% de los



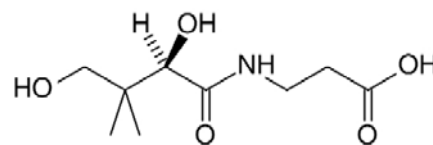
individuos de este grupo etario tienen niveles plasmáticos reducidos de vitamina B₁₂. No se conocen exactamente las consecuencias biológicas de la deficiencia subclínica de vitamina B₁₂, pero pueden tener importancia en la génesis del deterioro cognitivo del anciano y pueden aumentar el riesgo de cáncer de colon. Las manifestaciones de deficiencia clínica son una anemia macrocítica acompañada de síntomas neurológicos que incluyen neuropatía periférica y alteraciones psiquiátricas (anemia perniciosa), cuyo tratamiento es la administración parenteral de la vitamina. Bastan 5 a 10 µg/d para un tratamiento adecuado. Normalmente se administran dosis altas mensuales o semestrales como terapia de sustitución. Las megadosis orales de vitamina B₁₂ no tendrían efecto terapéutico, aunque hay algunos trabajos en los cuales se afirma que sí lo tendrían, merced a que la absorción reducida sería suficiente con esa forma de uso.

- f) *Biotina (Vitamina B₈)*: Esta vitamina participa en la actividad de una serie de carboxilasas. Su

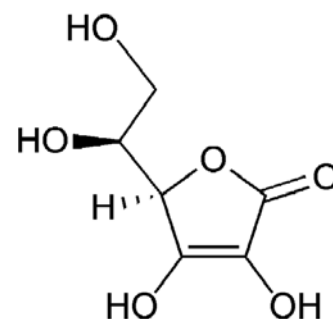


deficiencia solamente ha sido observada en casos de alimentaciones parenterales muy prolongadas, manifestándose por dermatitis exfoliativa, alopecia, hipotonía, irritabilidad y acidosis. Un tratamiento adecuado para esta condición de deficiencia es la administración de 10 mg de biotina al día.

- g) *Acido Pantotenico (Vitamina B₅)*: Esta es una vitamina ampliamente distribuida en los alimentos y es un componente esencial de la Coenzima A (CoA). Es verdaderamente raro que se observe deficiencia de esta vitamina, pero sus niveles y/o los de sus derivados parecen estar relacionados con el riesgo de neurodegeneración de un individuo determinado.



- h) *Vitamina C*: La vitamina C (o ácido ascórbico) es una conocida vitamina hidrosoluble a la que se han atribuido múltiples efectos y aplicaciones, tanto a través de su uso tópico como sistémico. Está ampliamente distribuida en los alimentos y está presente en altas concentraciones en los vegetales verdes y frutas cítricas. Es importante para la hidroxilación de prolina y lisina y se involucra en la síntesis de colágeno. Tiene influencia en el metabolismo de tirosina, actúa en la formación de noradrenalina a partir de dopamina y en la conversión de triptofano a serotonina.



Aumenta la absorción de hierro y su transferencia de transferrina a ferritina. Adicionalmente, parece prevenir la oxidación de las LDL, ayuda a la conversión de ácido fólico en folínico, participa en la neoglucogénesis, tiene un efecto protector sobre las células polimorfonucleares y

la síntesis de Óxido Nítrico, además de tener un rol en la síntesis de L - carnitina. Se ha postulado que puede regenerar al radical tocoferol (“regeneración de la vitamina E”). La manifestación “clásica” de deficiencia es el escorbuto, el cual rara vez se ve en la actualidad, excepto en grupos de alto riesgo (ancianos, indigentes, alcohólicos y desnutridos). El escorbuto se caracteriza por debilidad, dolor articular o lesiones cutáneas en forma de petequias, sangrado de encías, facilidad para desarrollar hematomas o retraso en la curación de las heridas. Las manifestaciones cutáneas más características son las pápulas purpúricas hiperqueratósicas perifoliculares. La cesación del crecimiento y otros trastornos de origen óseo son predominantes en el escorbuto infantil. Esta enfermedad experimenta regresión al administrar unos 10 mg diarios de la vitamina (en el intestino delgado se absorbe, por un mecanismo de transporte específico, Na^+ dependiente, entre el 80 - 90% cuando se consumen hasta 100 mg/día; sin embargo, este transporte, como es lógico, es saturable, por lo que no se justifican las “megadosis” de ácido ascórbico).

La administración de la vitamina C para acidificar la orina puede ser de utilidad en Toxicología (“trampa iónica”).

OLIGOELEMENTOS

La mayoría son elementos de bajo peso molecular. Generalmente, los elementos se clasifican según su abundancia en macroelementos, elementos traza y ultratrazas. Los elementos traza y ultratrazas son usualmente denominados oligoelementos.

En la siguiente lista se muestran los bioelementos presentes en el ser humano ordenados según su abundancia.

- Macroelementos o Elementos abundantes: Oxígeno, carbono, hidrógeno, nitrógeno, calcio, fósforo, potasio, azufre, sodio, cloro, hierro
- Elementos Traza o Ultratrazas: Flúor, zinc, cobre, silicio, vanadio, estaño, selenio, manganeso, yodo, níquel, molibdeno, cromo y cobalto. Los elementos ultratrazas son aquellos de los cuales se requiere una dosis menor a 1 mg por día. La esencialidad de dichos elementos no está del todo demostrada, excepto en casos específicos, como el del yodo y el molibdeno (otros podrían ser el boro y el silicio).

Hay elementos que están presentes en un organismo, pero no son necesariamente esenciales. En el caso de que se quiera comprobar si la deficiencia de un elemento puede afectar a un organismo, el estudio resulta complicado por las pequeñas concentraciones que deben ser manejadas: Es posible que el elemento llegue de forma inadvertida al organismo o puede suceder que el organismo pueda resistir con

las reservas que tiene y no observarse ningún efecto de la deficiencia hasta pasadas varias generaciones.

Normalmente, la esencialidad es demostrada solamente si se descubre una *función biológica* para el elemento o algún compuesto del mismo, puesto que muchos de ellos pueden estar presentes en el organismo solo como una impureza, dada su relativa frecuencia en el medio.

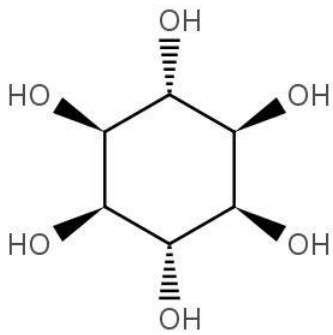
VITAMINOIDES

En el ámbito de la nutrición se encuentran una serie de nutrientes que se confunden con facilidad con las vitaminas.

Éstos son las denominadas vitaminoides o “falsas vitaminas” que, a pesar de actuar de una forma concreta en el organismo, no cumplen con los criterios necesarios para poder ser englobados estrictamente como vitaminas. Estas sustancias pueden actuar de una manera muy semejante a la de las vitaminas, pero a diferencia de ellas, los vitaminoides *pueden ser sintetizados* en cierta cantidad por el organismo.

Inositol

Forma parte del complejo B y está íntimamente unido a la colina y la biotina. Forma parte de los tejidos de todos los seres vivos: en los animales formando parte de los fosfolípidos, y en las plantas como ácido fítico, uniendo al hierro y al calcio en un complejo insoluble de difícil absorción.

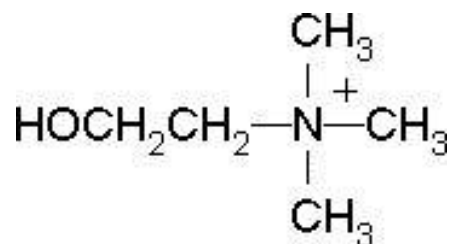


Alimentos que contienen Inositol: Levadura de cerveza, Frutas, Frijoles, Melaza de caña, leche, pasas, vegetales, y granos enteros de Avena, Trigo. Su principal función es colaboración en la formación de lecitina, esta sustancia es transportadora de las grasas desde el hígado hasta las

celulas, por dicha razón es muy importante su colaboración par la reducción del colesterol sanguíneo Se recomienda una aporte de entre 50 y 500 mg. al día.

Colina

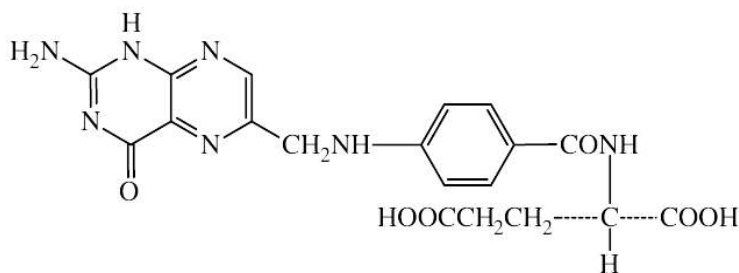
Junto con el inositol participa en la formación de lecitina, que tiene importantes funciones en el sistema lipídico. La colina se genera en el intestino delgado gracias a la intervención de la vitamina B₁₂ y el ácido fólico con el aminoácido metionina, por lo tanto es importante el aporte de estas sustancias para que no se presente un déficit de la colina. Otra causa de



carencia de colina puede ocasionarse en el caso que no se cuente con un aporte suficiente de fosfolípidos o si se consume alcohol en cantidades excesivas. Las dosis recomendadas de colina se encuentran entre los 100 y los 500 mg. al día.

Acido fólico

O “vitamina B₉”. Se le llama ácido fólico por encontrarse principalmente en las hojas de los vegetales (en latín *folia* significa hoja). La función del ácido fólico (ácido pteroilglutámico) es la transferencia de unidades de un carbono en el metabolismo. Estas unidades se generan primariamente en el metabolismo de aminoácidos y se utilizan para interconversiones metabólicas de aminoácidos y en la síntesis de componentes púricos y pirimídicos de ácidos nucleicos que se necesitan para la división celular. Los folatos son una familia de coenzimas y actúan en asociación con sus respectivas enzimas. Los folatos se encuentran en los vegetales verdes y en las vísceras (hígado, riñón). La deficiencia de folato se observa en síndromes de malabsorción, alcoholismo y como efecto secundario de la utilización de drogas antagonistas de folato (metotrexato, trimetoprim, triamtereno y anticonvulsivantes). Los síntomas agudos de deficiencia después de la administración de antagonistas son anorexia, náuseas, diarrea, úlceras bucales y caída del pelo. La deficiencia crónica lleva a anemia macrocítica, la cual se acompaña de pocos signos neurológicos (a diferencia de lo que ocurre con la deficiencia de vit B₁₂). Con 200 a 300 µg/día de folato se pueden tratar la mayor parte de las deficiencias, aunque hay estudios en los que se sugiere que, incluso de manera profiláctica, pueden administrarse hasta 5 mg. La leucovorina se puede utilizar después de terapia con metotrexato para evitar la toxicidad de esta droga. El ácido fólico juega un rol importante en la remetilación de homocisteína a metionina. Aproximadamente el 5% de los adultos normales tienen niveles aumentados de homocisteína, los cuales descienden con aportes 1 mg de folato al día o menos. Esto tiene



importancia vital pues la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo cardiovascular casi tan importante como el colesterol. En muchas de sus tareas el ácido fólico trabaja conjuntamente con la vitamina B₁₂, pues participan en la división

celular, gracias a su intervención en la síntesis del ADN. También es imprescindible para el desarrollo del sistema nervioso del feto, por lo tanto es esencial que no se produzca carencia de ácido fólico durante el embarazo (tales deficiencias podrían ocasionar en el producto daños irreversibles como espina bífida, meningocele y anencefalia). En los adultos la carencia de ácido fólico puede llegar a

provocar arterioesclerosis, osteoporosis, depresión y ciertos tipos de anemia. Entre otras posibilidades, el ácido fólico puede encontrarse en los vegetales verdes, la yema de huevo, los champiñones, las legumbres, las naranjas, los cereales, el hígado y las nueces.

En la actualidad, existen otros compuestos diversos que pueden ser clasificados también como vitamínicos, como por ejemplo, la antiguamente llamada “vitamina F” (aceites esenciales, que incluyen a los ácidos grasos omega - 3 y omega - 6) y la Coenzima Q10.

Otras moléculas, como el ácido orótico, la L - carnitina y los bioflavonoides también han sido considerados como vitamínicos.

USO TERAPÉUTICO DE VITAMINAS Y MINERALES

Vitaminas

El uso terapéutico de vitaminas, especialmente en adultos, se justifica realmente en dos situaciones distintas. La primera implica aquellas condiciones clínicas que se pueden asociar a déficit de una o más vitaminas y la segunda son ciertas acciones de las vitaminas que pueden ser beneficiosas, aun en la ausencia de un verdadero déficit. Se revisan a continuación estas situaciones:

Déficit (posible o real) de vitaminas:

En el apartado correspondiente a cada una, se desarrolló someramente este aspecto, por lo que solamente se presentan condiciones particulares. Sin embargo, una de las condiciones que más se mencionó como asociada a la posible carencia o déficit vitamínico fue la nutrición parenteral prolongada, a pesar de lo cual, hay estudios que demuestran que las vitaminas tienen suficiente estabilidad en las soluciones utilizadas como para ser administradas conjuntamente.

- 1) Alcoholismo: Los alcohólicos generalmente desarrollan déficit de vitaminas hidrosolubles. Las causas de este déficit son las distorsiones en la ingesta alimentaria que ocurre en estos individuos y alteraciones específicas de la absorción (ej. tiamina) o activación de las vitaminas (piridoxina). En esta condición clínica es frecuente observar polineuropatía periférica por deficiencia de complejo B. Con menos frecuencia se pueden observar otros cuadros que deben tenerse presente:
 - Encefalopatía de Wernicke: Causada primordialmente por déficit de tiamina, es un cuadro caracterizado por confusión, ataxia, oftalmoplejia y nistagmus. El cuadro sindromático completo de la encefalopatía de Wernicke rara vez se ve en clínica y el diagnóstico se hace en anatomía patológica en la mayoría de los casos. Tal es la magnitud del problema, que todo alcohólico en tratamiento debería recibir tiamina durante las primeras etapas de la abstinencia.

-
- Pelagra: Cuadro caracterizado por dermatitis, diarrea y demencia. Las lesiones dérmicas en zonas expuestas al sol deben hacer sospechar una pelagra. Dado que es muy raro observar pelagra en otras condiciones clínicas que no sean alcoholismo, en todo paciente la tenga, debe descartarse por todos los medios posibles un alcoholismo oculto.
 - Xeroftalmía: Este es el nombre genérico que se da a las alteraciones visuales propias del déficit de vitamina A. La primera manifestación clínica de la xeroftalmia es la ceguera nocturna, la que se observa con extraordinaria frecuencia en alcohólicos. La deficiencia de vitamina A también se asocia a problemas gonadales.
- 2) Ancianos: Este grupo etario es especialmente susceptible a las deficiencias e intoxicaciones vitamínicas, debido a alteraciones en la ingesta de nutrientes por problemas sociales, cambios en la sensación de gusto y alteraciones en requerimientos específicos. Los requerimientos de vitamina A están disminuidos y probablemente, los márgenes de seguridad para su ingesta sean menores que en personas jóvenes. En cambio los requerimientos de vitamina D pueden ser mayores que lo recomendado hoy, si se quiere conservar una adecuada mineralización ósea. Las recomendaciones de vitaminas del complejo B no han cambiado, sin embargo una proporción importante de ancianos tiene niveles circulantes bajos de estas vitaminas, probablemente por baja ingesta. Destaca la importancia de la tiamina en funciones cognitivas y vitamina B₁₂ cuya deficiencia tiene efectos devastadores en el sistema nervioso central. Algunas experiencias clínicas recientes han mostrado que la suplementación con vitaminas en ancianos puede mejorar la capacidad inmunitaria y disminuir la incidencia de infecciones en ellos. Estos trabajos deben tenerse en cuenta al decidir la conveniencia de un plan de suplementación nutricional en este grupo.
 - 3) Embarazo: En el embarazo, naturalmente, se está utilizando la reserva materna de vitaminas para dos seres, por lo que lo que pudiera haber sido una ingesta apropiada en una no - gestante, puede generar un déficit en la embarazada, que podría no afectarla tanto a ella, como al producto. Por ejemplo, se ha observado que los defectos del tubo neural son significativamente menos frecuentes en los productos de embarazadas que reciben suplementación de ácido fólico que en aquellas que no la reciben.
 - 4) Tratamiento Dietético: Usualmente, puede producirse cierto déficit de tiamina y riboflavina en hombres.
 - 5) Algunas enfermedades específicas:
-

-
- Enfermedades hepáticas: Las enfermedades hepáticas, especialmente las de naturaleza colestásica crónica como la cirrosis biliar primaria se pueden asociar a déficit de vitamina D y su consecuencia clínica, la osteomalacia. En estos enfermos, la presencia de dolor óseo debe hacer sospechar esta deficiencia. En estos enfermos también se puede observar una tipo de anemia llamada sideroblástica, causada por deficiencia de piridoxalfosfato la que, por ser microcítica, lleva muchas veces a la indicación errónea de hierro terapéutico. Es importante documentar que la ferremia está baja antes de indicar hierro a pacientes con daño hepático.
 - Enfermedades renales: Existe evidencia que los enfermos urémicos desarrollan deficiencia de vitaminas hidrosolubles, debido a una baja ingesta, por intolerancia digestiva y restricción dietaria, como también por las pérdidas que ocurren en los procedimientos de diálisis. Se han descrito deficiencias de vitamina B6, piridoxina y ácido fólico.
 - Infecciones: Existe alguna evidencia de que la vitamina D, en dosis farmacológicas, puede ayudar al desarrollo del péptidocatelidina, que es un antibiótico de ocurrencia natural que podría ser de utilidad en la curación de diversas infecciones respiratorias. Es de notar que un tratamiento consistente en la administración de 2.000 a 7.000 UI de vitamina D₃ puede mantener los niveles de 25 - hidroxí - vitamina D en 40 - 70 ng/ml por alrededor de un año (supuestamente, estos serían los niveles ideales).

Acciones de las vitaminas que pueden tener utilidad clínica:

- 1) Acción antioxidante: Ciertas vitaminas (tocoferol, vitamina E, vitamina C) tienen una importante acción antioxidante. Dado que la peroxidación se ha relacionado con numerosas enfermedades, se han intentado ensayos terapéuticos con vitamina E en las siguientes condiciones:
 - Enfermedades cardiovasculares: La modificación oxidativa de las LDL en el microambiente endotelial tiene importancia en la génesis de la placa ateromatosa. Por esta razón se ha intentado el uso de antioxidantes en la prevención primaria de enfermedades ateroscleróticas. El estudio CHAOS, ha mostrado que la suplementación con vitamina E reduce la mortalidad cardiovascular; por otra parte, la deficiencia subclínica de riboflavina puede contribuir a homocisteinemia incrementada, con el consiguiente aumento de riesgo cardiovascular; otras vitaminas del Complejo B pueden estar también relacionadas con el riesgo cardiovascular.
 - Cáncer: La peroxidación se ha implicado en la carcinogénesis por lo que se han realizado estudios de prevención de cáncer con vitamina E y con la vitamina C. Lamentablemente, el estudio más grande, *en fumadores*, demostró un ligero aumento en la incidencia de cáncer

pulmonar en quienes recibían vitamina E, por lo que actualmente se debe ser cauteloso en el uso de vitamina E para estos fines. Igualmente, la inhibición del metabolismo del NAD podría ser de utilidad en el tratamiento del cáncer. Aparentemente, la deficiencia de folato, así como posiblemente de vitaminas B₁₂ y B₆, podrían relacionarse con el cáncer por medio de la incorporación de uracilo, en lugar de la base apropiada en el ADN humano, causando rupturas cromosómicas. El uso de vitamina D podría ser profiláctico también para ciertos tipos de cáncer.

- Daño hepático alcohólico: Esta es otra condición en que la peroxidación interviene en su patogénesis. Lamentablemente, ningún estudio ha demostrado que la vitamina E prevenga o atenúe el daño hepático alcohólico.
- Reducción de niveles de homocisteína: Se ha demostrado que niveles moderadamente elevados de este aminoácido son un factor de riesgo cardiovascular y que estos niveles tienen una correlación negativa con los niveles de folato sérico. Esto se debe a que el folato interviene en la remetilación de homocisteína a metionina, uno de los mecanismos para detoxificar este aminoácido. Por las distorsiones de la dieta occidental, un porcentaje importante de la población presenta niveles marginalmente disminuidos de folato, lo que lleva a hiperhomocisteinemia en sujetos heterocigotos para la deficiencia de tetrahidrofolato reductasa. La homocisteína produce un daño endotelial directo, contribuyendo a la génesis de aterosclerosis. Su reducción mediante el aporte de cantidades mínimas de folato corregiría este factor de riesgo cardiovascular.

Minerales

Salvo condiciones patológicas muy específicas (déficit de yodo en zonas lejanas del mar o tal vez en embarazadas, por ejemplo) o el requerimiento de alimentación parenteral, son escasas las situaciones clínicas en las cuales el aporte de minerales tenga algún beneficio clínico bien comprobado. Por ejemplo, el zinc pudiera administrarse en pacientes alcohólicos, en los cuales su deficiencia es común; igualmente, el calcio podría ser un complemento de interés para prevenir osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Supuestamente el cromo facilita la acción de la insulina, cuando la misma no es óptima. El yodo se utiliza comúnmente como complemento de la sal común.

En niños, el déficit de cobre puede llevar a una anemia microcítica que no responde al hierro, pero esto es muy raro en los adultos a menos que, como se mencionó antes, estén sometidos por períodos prolongados a nutrición parenteral (caso contrario es raro, porque normalmente puede absorberse alrededor de un 40 % del cobre de la dieta). El tratamiento dietético (bajo en grasas y en calorías) para

las dislipidemias y/o el sobrepeso puede conducir a déficits de magnesio en hombres y de hierro en mujeres.

El cobre, el zinc, el manganeso y el selenio (este último formando parte de las llamadas selenoproteínas) con cofactores de enzimas superóxido dismutasas y glutatión peroxidasa, por lo que podrían contribuir a un efecto antioxidante global, aunque, como ya se ha dicho, el verdadero déficit mineral es muy raro y probablemente los suplementos no lleguen a aumentar la acción antioxidante basal, a menos que la misma, por alguna razón, esté por debajo de lo normal. De cualquier manera, es de destacar que el consumo de selenio ha sido encontrado como un factor que disminuye la posibilidad de cáncer hepático e poblaciones de riesgo.

En las dietas estrictamente vegetarianas, puede haber una tendencia al déficit de zinc y selenio, pero el mismo parece ser peligroso solamente en niños. El hierro puede estar disminuido de por sí en la mujer embarazada, pero el riesgo es algo mayor en la vegetariana estricta.

BIBLIOGRAFÍA

- Alcañiz L. 2007. **Vitamina F, coenzima Q10, colina e inositol, las “falsas vitaminas”**. [[http://salud.abc.es/nutricion/diciembre08/falsas - vitaminas - 200812021413.html](http://salud.abc.es/nutricion/diciembre08/falsas-vitaminas-200812021413.html)]
- Amaya - Castellanos D, Vilorio - Castejón H, Ortega P, Gómez G, Urrieta JR, Lobo P, Estévez J. 2002. **Deficiencia de vitamina A y estado nutricional antropométrico en niños marginales urbanos y rurales en el Estado Zulia, Venezuela**. Invest clín; 43(2): 89 - 106.
- Aristizábal Giraldo CL, Aristizábal Zuluaga M, Montoya Gallego SL. 2002. **Las vitaminas**. [<http://www.monografias.com/trabajos11/lasvitam/lasvitam.shtml>].
- Barbosa KBF, Bressan J, Zulet MA, Martínez JA. 2008. **Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos**. An Sist Sanit Navar; 31 (3): 259 - 80.
- Bayerl Ch. 2008. **Beta - carotene in dermatology: Does it help?** Acta Dermatovenerol APA; 17(4): 160 - 2, 164 - 6.
- Berkane N, Uzan S. 2004. **Supplémentation de la femme enceinte**. J Gynecol Obstet Biol Reprod; 33 (suppl 1): 1S33 - 6.
- Blanchard J, Tozer TN, Rowland M. 1997. **Pharmacokinetic perspectives on megadoses of ascorbic acid**. Am J Clin Nutr; 66(5): 1165 - 71.
- Burk RF, Hill KE, Motley AK. 2003. **Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P**. J Nutr; 133(5 Suppl 1): 1517S - 20S.
- Buttriss J. 2000. **Nutrient requirements and optimisation of intakes**. British Medical Bulletin; 56 (1): 18 - 33
- Cannell JJ, Hollis BW. 2008. **Use of vitamin D in clinical practice**. Altern Med Rev; 13(1): 6 - 20.
- Gibson RS. 1994. **Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets**. Am J Clin Nutr; 59(5 Suppl): 1223S - 32S.
- Gregory A, Hayflick SJ. 2006. **PANK2 mutation screening recommended to confirm diagnosis of pantothenate kinase - associated neurodegeneration**. AJNR; 27(5): 951.

-
- Grzybek A, Klosiewicz - Latoszek L, Targosz U. 2002. **Changes in the intake of vitamins and minerals by men and women with hyperlipidemia and overweight during dietetic treatment.** Eur J Clin Nutr; 56: 1162 - 88.
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. 2007. **Risk assessment for vitamin D.** Am J Clin Nutr; 85:6 - 18.
- Hirsch S. 2004. **Vitaminas y Elementos Trazas.** Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile (INTA) [http://www.med.uchile.cl/apuntes/archivos/2004/medicina/vitaminas_y_elementos_traza.pdf]
- Hunt JR. 2003. **Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets.** Am J Clin Nutr; 78(3 Suppl): 633S - 9S.
- Kaufer - Horwitz M. 1995. **Vitaminoides.** Cuadernos de Nutrición; 18(5): 21.
- Koren G, Goh YI, Klieger C. 2008. **Folic acid: the right dose.** Can Fam Physician; 54(11): 1545 - 7.
- Kripke C. 2006. **Is oral vitamin B12 as effective as intramuscular injection?** Fam Pract; 23 (3): 279 - 85.
- Lentz SR, Haynes WG. 2004. **Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor?** Cleve Clin J Med; 71(9): 729 - 34.
- Li Y, Schellhorn HE. 2007. **New Developments and Novel Therapeutic Perspectives for Vitamin C.** J Nutr; 2171 - 84.
- López JE, López JE, López Y, Fasanella H. 2007. **Osteoporosis: alimentación, calcio, vitamina D y ejercicio.** Gac Méd Caracas; 115(4): 286 - 291.
- Meister A. 1994. **Glutathione, ascorbate, and cellular protection.** Cancer Res; 54(7 Suppl): 1969s - 75s.
- National Institutes of Health. 2006. **NIH State - of - the - Science Conference Statement on Multivitamin/Mineral Supplements and Chronic Disease Prevention.** NIH Consens State Sci Statements; 23(2): 1 - 30.
- Nielsen FH. 1991. **Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel, and arsenic: current knowledge and speculation.** FASEB J; 5(12): 2661 - 7.
- Pitche PT. 2005. **Pellagre et érythèmes pellagroïdes.** Cahiers Santé ; 15 (3) : 205 - 8.
- Powell SR. 2000. **The antioxidant properties of zinc.** J Nutr; 130(5S Suppl): 1447S - 54S.
- Powers HJ. 2003. **Riboflavin (vitamin B - 2) and Health.** Am J Clin Nutr; 77: 1352 - 60.
- Rosado JL, Bourges H, Saint - Martin B. 1995. **Deficiencia de vitaminas y minerales en México; una revisión crítica del estado de la información: I. Deficiencia de minerales.** Salud pública Méx; 37(2): 130 - 9.
- Ryan - Harshman M, Aldoori W. 2008. **Vitamin B12 and health.** Can Fam Physician; 54(4): 536 - 41.
- Saleheen D, Nazir A, Khanum S, Haider SR, Frossard P. 2005. **A novel mutation in a patient with pantothenate kinase - associated neurodegeneration.** CMAJ; 173(6): 578 - 9.
- Sauve AA. 2008. **NAD⁺ and Vitamin B3: From Metabolism to Therapies.** JPET 324: 883 - 93.
- Sies H, Stahl W. 1995. **Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants.** Am J Clin Nutr;62(6 Suppl):1315S - 21S.
- Stroud ML, Stilgoe S, Stott VE, Alhabian O, Salman K. 2008. **Vitamin D - a review.** Aust Fam Physician; 37(12): 1002 - 5.
- Such Diaz A, Sanchez Gil C, Gomis Muñoz P, Herreros de Tejada A. 2009. **Vitamins stability in parenteral nutrition.** Nutr Hosp; 24(1): 1 - 9.
- Thorne Research, Inc. 2008. **Vitamin D.** Alternative Medicine Review; 13(2): 153 - 64.
-

-
- Ulrich S, Debrunner J, Stoll A, Rentsch K, Bachli EB. 2006. **A single dose of oral vitamin K effectively reverses oral anticoagulation with phenprocoumon during heart catheterisation.** Swiss Med Wkly; 136: 691 - 5.
- Valdés F. 2006. **Vitamina C.** Actas Dermosifiliogr; 97(9): 557 - 68.
- Wapnir RA. 1998. **Copper absorption and bioavailability.** Am J Clin Nutr; 67(5 Suppl):1054S - 60S.
- Woo JJY. 2007. **Adverse event monitoring and multivitamin-multimineral dietary supplements.** Am J Clin Nutr 2007; 85(suppl): 323S - 4S.

El largo hábito de vivir nos indispone contra la muerte

Thomas Browne

Quizás la mayor parte de estas personas no están totalmente convencidas de los beneficios de los suplementos vitamínicos, pero por si acaso siguen “tragando píldoras” para ver si así le ganan un día más a la muerte.

Aristizábal CL, Aristizábal M, Montoya SL

Todas esas vitaminas no son para mantener alejada a la muerte, sino para mantener alejado al deterioro

Jeanne Moreau

El factor alimenticio que curaba el beriberi fue denominado vitamina B₁, a un segundo factor se llamó vitamina B₂, y así sucesivamente. Algunos de los informes sobre nuevos factores resultaron ser falsas alarmas, por lo que ya no se oye hablar de vitamina... B₄... la “vitamina F” resultó no ser una vitamina y la “vitamina H” demostró ser una de las vitaminas del complejo B.

Isaac Asimov (Nueva Guía de la Ciencia, 1985)

El alcohol es una vitamina incomprensible

P. G. Wodehouse

La Profesión Médica de por sí ha tomado una visión muy estrecha y muy errónea. El déficit de ácido ascórbico causa escorbuto, por lo tanto si no hay escorbuto, no hay déficit de ácido ascórbico. Nada puede ser más claro que esto. El único problema es que el escorbuto no es un síntoma inicial, sino un colapso final, un síndrome pre - mortal y hay una brecha muy amplia entre el escorbuto y la completa salud.

Albert Szent - Gyorgyi

Preparados Herbales

Carmine Pascuzzo - Lima

Una tendencia en aumento en las últimas décadas ha sido la del uso de “terapias alternativas” o “terapias complementarias” (quiropaxia, naturopatía, acupuntura, homeopatía, etc.), incluyendo la utilización de productos herbales, un uso que podría alcanzar hasta más de la mitad de la población mundial, excediendo quizás los cinco billones de dólares solamente en Estados Unidos, si bien solamente una fracción relativamente pequeña de los individuos que los usan llegan a reconocerlo así ante su médico.

Un preparado herbal es frecuentemente denominado como “medicina herbal”, e incluye “cualquier producto medicinal que contenga una o más sustancias herbales, o una o más de esas sustancias herbales en combinación con uno de esos preparados”. Las medicinas herbales contienen generalmente al menos 50 componentes químicos, de los cuales usualmente aquellos que son realmente activos son desconocidos (al igual que los posibles componentes tóxicos); debe considerarse, además, que los preparados pueden estar adulterados por la presencia de esporas, polen e incluso pesticidas, que pueden ser tóxicos.

No obstante, pese a que puede haber interacciones negativas entre esos componentes (hasta en un tercio de los pacientes), también puede haberlas de tipo positivo para el consumidor. Lo ideal sería que estos preparados cumplieran con los siguientes aspectos:

- Mostrar el nombre científico de la(s) especie(s) de planta(s).
- Enumerar las partes de la(s) planta(s) utilizada(s).
- Especificar el tipo de extracto o equivalente cuantitativo de material crudo.
- Estandarizar constituyente(s) y concentración(es).

Esto último resulta particularmente difícil, tomando en cuenta que los preparados de las diversas especies de plantas no pueden considerarse como de “composición estándar”. Así, por ejemplo, la yohimbina, un alcaloide encontrado en la *Pausinystalia yohimbe* implica que el preparado tienen antagonismo alfa - 2 adrenérgico y por tanto sería útil para la impotencia masculina; no obstante, puede

causar hipertensión y ansiedad (reacciones adversas de tipo A) o broncoespasmo y aumento de la producción mucosa en pacientes que reciben dosis “normales” pero tienen dermatitis alérgica importante (reacciones adversas de tipo B).

El problema principal es que la concentración de los ingredientes activos (que pueden fácilmente ser hasta doce) y otros químicos en las plantas varía con la parte de la planta cosechada y vendida, la madurez de la planta al momento de la cosecha, el momento del año en que se realiza la cosecha, la geografía y las condiciones del suelo, sin mencionar las variaciones anuales en acidez, humedad y condiciones climáticas. La forma estandarizada y aceptada de medir el riesgo de los preparados herbales es el *hazard analysis critical control point* (HACCP), cuya correcta aplicación debiera garantizar la seguridad de los preparados herbales, tomando en cuenta las tres principales fuentes de riesgo: Químicas, microbiológicas y biológicas (los herbalistas generalmente usan plantas no purificadas como base de sus preparados, por lo que contienen diferentes constituyentes; también debe destacarse que muchas veces se usan libremente combinaciones de hierbas; en ambos casos, en forma de jarabes o tés).

A pesar de todo lo anteriormente dicho, los preparados herbales pueden considerarse prácticamente como los iniciadores de la farmacología, pues algunos de ellos, como los extractos de digital, la corteza de sauce, los derivados de *Ginghaosu sp.* y hasta el mismo opio estuvieron entre los primeros agentes utilizados de manera terapéutica. Pese a que hoy en día es posible la obtención de los principios activos propiamente dichos, es tal la abundancia de los preparados herbales que esto no es tan fácil y, de hecho, muchos de ellos realmente *resultan* eficaces.

Normalmente, estos preparados se consideran como “*over the counter*”, es decir, agentes que pueden ser adquiridos sin prescripción médica alguna y de los cuales no se conoce con exactitud la fracción de la población que los utiliza (dado que los pacientes tienden a pensar que son “más seguros”, a pesar de que los mismos pueden realmente ser menos seguros que los fármacos “propiamente dichos”). Un detalle importante, pero frecuentemente descartado es el de que muchas investigaciones acerca de estos preparados son relativamente pequeñas (en muestra) y por lo tanto contribuyen poco al conocimiento sobre tales preparados, como se ha puesto de manifiesto en los “*funnel plots*” derivados de ciertos estudios meta - analíticos,

Dentro de los preparados herbales, se encuentran aquellos que son considerados como “étnicos”, como por ejemplo los pertenecientes a la medicina china o ayurvédica.

Si se aplican los principios básicos de la farmacología a los preparados herbales, los mismos pueden clasificarse en tres grupos diferentes:

-
- 6) Productos cuya eficacia ha sido demostrada, con principios activos conocidos y dosis terapéuticas establecidas;
 - 7) Preparados cuya eficacia es probable, aunque no claramente demostrada; contienen sustancias farmacológicamente activas utilizadas para estandarizarlos, pero es difícil el establecimiento de las dosis terapéuticas más adecuadas; y
 - 8) Producto con eficacia incierta, pero con uso tradicional muy prolongado; posiblemente útiles para trastornos menores pero han de emplearse exactamente como estaría indicado por la medicina tradicional.

Según algunos autores, ciertos preparados herbales que no tienen efecto farmacológico probado, podrían, sin embargo, considerarse como “complementos nutritivos”. A continuación, se describen (de manera alfabética) brevemente las hierbas o plantas más comúnmente encontradas en diversos preparados.

ARÁNDANOS

El nombre científico es *Vaccinium sp.* Son una fuente de antioxidantes polifenólicos y de diversos fotoquímicos que están bajo investigación por sus posibles beneficios en el sistema cardiovascular, el sistema inmune y en capacidad anticancerosa. Podrían ser útiles en el tratamiento (paliativo) del resfriado común.

AJO

El nombre científico es *Allium sativum*. Aunque, se ha asociado (por la industria) a efectos tales como antiespasmódicos, bacteriostáticos, antivirales, etc., el efecto no es muy importante, pero su uso más reciente se ha visto más circunscrito a los posibles efectos beneficiosos en los factores de riesgo cardiovascular (superarían al placebo), incluyendo disminución (probada por meta - análisis) de la presión arterial (aparentemente muy breve), de la hiperlipidemias (varios compuestos del ajo podrían inhibir la HMG - CoA Reductasa) y de la diabetes mellitus. Lamentablemente, estos efectos se lograrían solamente a expensas de inaceptablemente altas dosis de ajo y algunos componentes del mismo podrían afectar el metabolismo CYP3A4.

CAMOMILA

La camomila (*Matricaria recutita*) es uno de los más populares ingredientes de tés o tisanas. El té de camomila, obtenido de flores desecadas, se usa tradicionalmente para propósitos medicinales como

trastornos gastrointestinales (flatulencia, diarrea, espasmos, colitis, gastritis, hemorroides, etc.), inflamación de la mucosa nasal, rinitis alérgica, déficit de atención, agitación, insomnio (efecto hipnótico leve - moderado, aunque podría ser mayor), dismenorrea, úlceras varicosas y supuesta acción antiséptica en algunos casos específicos.

Entre los componentes de la camomila que pueden ser responsables de estos efectos se encuentran la quercetina, la apigenina, las cumarinas, y los aceites esenciales matricina, camazulena y diversos óxidos bisaboloides. En el sentido de su uso a dosis suficientes para un efecto sedante más o menos importante, lamentablemente, se ha observado una frecuencia inaceptable de reacciones alérgicas (presenta sensibilidad cruzada por IgE con la artemisa - *Ambrosia artemisiifolia* -). A pesar de su ya citado contenido de cumarinas, no se conoce aún la posible extensión de su interacción con anticoagulantes.

CÁSCARA SAGRADA

La cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*) es un árbol nativo de la costa oeste de Norteamérica y sus extractos se han usado principalmente como laxantes estimulantes de la mucosa (o “irritantes”; ver capítulo de farmacología digestiva). Se ha reportado cierta toxicidad hepática.

CHUANXIONG

El Chuanxiong (*Chuanxiong rhizoma*) es el preparado del rizoma seco de la *Ligusticum chuanxiong* (family Umbelliferae) y es usado como antireumático y analgésico. Este preparado contiene butilideneftalido, butilfalido, tetrametilpirazina e indol.

EQUINÁCEAS

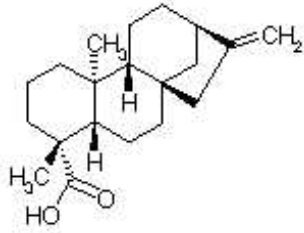
El nombre científico es *Echinacea sp.* Aparentemente, tienen un efecto beneficioso en los pacientes con resfriado común, toda vez que contienen alquilamidas, ésteres de ácido cafeico y otros químicos. En general, se considera que tienen cierto efecto antiinfeccioso, gracias a la estimulación del sistema inmune. No obstante, la taquifilaxia es común si se usa por más de ocho semanas; también podrían estar ligadas a hepatotoxicidad aditiva con otras sustancias.

ESCULETARIA DE VIRGINIA

Es una especie de planta herbácea de la familia Lamiaceae natural de Norteamérica donde crece en lugares húmedos en los bosques. Es una planta herbácea similar en características a la escutelaria común. Anteriormente, sus preparados fueron muy utilizados como tónicos nerviosos para casos de

insomnio, palpitaciones, regulación del deseo sexual, disminución de las crisis de epilepsia, dolores de cabeza y neuralgias, calambres y como antipiréticos.

FRAILEJÓN



El nombre científico de esta planta de origen andino es *Espeletia sp.* En diversos estudios (principalmente preclínicos), se ha logrado demostrar la presencia de actividad antitumoral, antiinflamatoria, anticonvulsivante y antioxidante, muy posiblemente relacionadas con el contenido de ciertos derivados kaurénicos.

GINGSENG

Existen diversas especies, agrupables bajo la denominación *Panax sp.* Aparentemente, el efecto más importante es de tipo inmunomodulador, aunque también se han reportado efectos favorables en el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo II, así como en la mejoría de las sensaciones subjetivas del temperamento, del vigor, y del bienestar. Entre las reacciones adversas del Ginseng se encuentran la hipertensión, el insomnio, el vómito, la cefalea y las epistaxis. Tiene interacciones negativas con la warfarina y otros anticoagulantes, tanto en la forma americana (*P. quinquefolius*), como en la forma asiática (*P. ginseng*).

GINKGO

El nombre científico es *Ginkgo biloba*. Contiene diversos flavonoides, terpenoides (“gingkólidos”) y ácidos orgánicos que se cree que actúan sinérgicamente como eliminadores de radicales libres (efecto antioxidante). Según las revisiones realizadas hasta la actualidad, los preparados de esta planta pueden ser útiles en la claudicación intermitente, aparte de poseer aparentes efectos beneficiosos en los casos de tinnitus, demencia y otros tipos de insuficiencia cerebral (de hecho, los preparados han recibido aprobación en Alemania para el tratamiento de la demencia y reducen los daños de la Enfermedad de Alzheimer más que el placebo). Debido a la presencia del ginkgólido B, que es un potente inhibidor del factor activador de las plaquetas (necesario para la agregación), el uso concomitante con AINEs o anticoagulantes no es recomendable.

GROSELLA (ZARZAPARRILLA) NEGRA

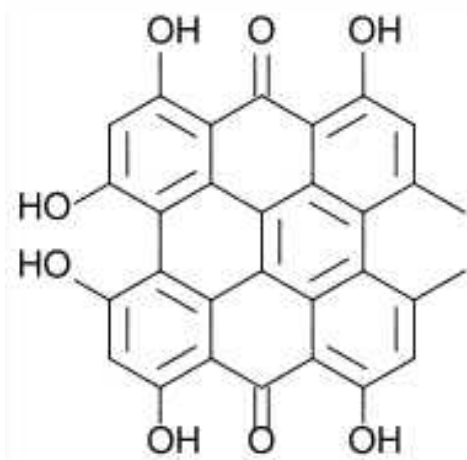
Denominada científicamente como *Ribes nigrum*. Tendría un efecto beneficioso en la artritis reumatoidea.

GUARANÁ

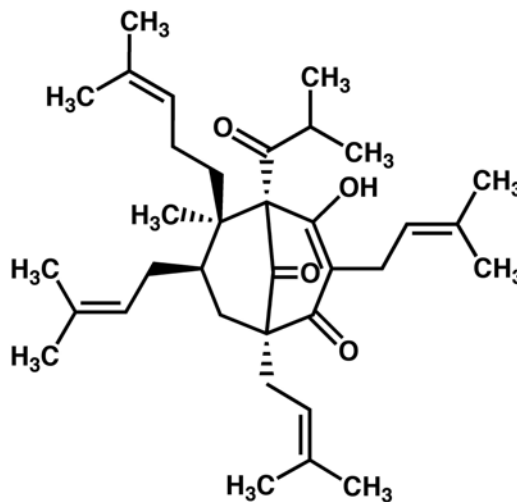
O *Paullinia cupana*. Es usada principalmente en Brasil, en una bebida estimulante similar al café o al té, aunque se ha comprobado que contiene el doble de cafeína que el mismo café. Se cree que posee un débil a moderado efecto termogénico, por lo que podría combinarse con ma huang para el tratamiento de la obesidad. Es, naturalmente, capaz de causar cierta adicción en una manera semejante a la del café.

HIERBA DE SAN JUAN

El nombre científico es *Hypericum perforatum* y está licenciada en Alemania para el tratamiento de la ansiedad la depresión y los trastornos del sueño. Se ha utilizado para tratar depresiones leves o moderadas con una efectividad aparentemente



similar a la de los antidepresivos que se obtienen con receta médica (eficacia mayor que la del placebo); en algunos



casos, se ha usado como anti - retroviral para el tratamiento del insomnio y de las infecciones por VIH, si bien la evidencia no resulta tan clara como en el caso de la depresión. El efecto farmacológico supuestamente está ligado a su contenido de hiperforina (figura derecha) e hipericina (figura izquierda). Aparentemente, el preparado de esta hierba es capaz de lo siguiente:

- Inhibición de la recaptación de serotonina.
- Inhibición de la recaptación de dopamina, noradrenalina, GABA y Ácido L - glutámico.
- Regulación hacia arriba de receptores 5 - HT₂.

A pesar de lo anteriormente dicho para el tratamiento de la depresión, la hierba de San Juan muestra diversas interacciones que pueden hacer peligrosa su utilización ante la administración concomitante de ciertos medicamentos (digoxina, warfarina, ciclosporina, anticonceptivos orales, teofilina, diversos fármacos de acción neurológica); además, se ha demostrado que la hierba de San Juan puede llegar a causar fotosensibilidad en ciertos pacientes.

JENGIBRE

El jengibre (*Zingiber officinale*), se ha utilizado básicamente como preparado antinauseante y antiemético, aparte de antiespasmódico, habiendo sido probado en ensayos clínicos el primero de estos usos, incluyendo actividad contra náuseas inducidas por el movimiento.

El jengibre también inhibe la tromboxano sintetasa, por lo que prolonga el tiempo de sangría (obvia contraindicación ante administración de anticoagulantes).

KAVA

La kava (*Piper methysticum*), posee diversos extractos lactónicos y pirónicos, aparte de ciertos enólidos. Básicamente, se ha utilizado como sedante o hipnótico.

HUPERZIA SERRATA

Esta planta contiene el compuesto denominado Huperzina A, que es un alcaloide capaz de inhibir de manera potente y altamente específica a la acetilcolinesterasa; poseyendo mejor penetración de la barrera hemato - encefálica que la tacrina, el donepezil, y la rivastigmina, por lo que Huperzina A (más que el preparado herbal como tal) tendría efectos beneficiosos en le Enfermedad de Alzheimer.

LÚPULO

El lúpulo (*Humulus lupulus*), es primariamente utilizado como saborizante y estabilizante de la cerveza, pero aparentemente tendría también ciertas propiedades hipnóticas, *independientes* del contenido de alcohol etílico de la preparación. En este sentido, serían útiles los preparados no solo para el insomnio, sino también para la ansiedad y la agitación. Se ha utilizado, al parecer exitosamente, en combinación con la valeriana.

MA HUANG

El nombre científico es *Efedra sínica*. La hierba Ma Huang (Ephedra) ha sido usada en Medicina China durante miles de años para los espasmos bronquiales y como estimulante del sistema nervioso. Esta planta contiene efedrina y se puede entonces considerar como un simpaticomimético no selectivo. Es usada para el asma, fiebre del heno, alergias, artritis y también en los retardos orgásmicos; puesto que tiene efectos termogénicos, se ha sugerido también su posible efectividad en el tratamiento de la obesidad. Debido a reportes de que ma huang ha causado efectos secundarios de gravedad, como

ataque cardiaco, accidente cerebrovascular, latidos irregulares del corazón, y muerte repentina, la FDA ha recomendado que no se consuma.

MAPURITE

Cuyo nombre científico es *Petiveria alliacea*. Entre los efectos que se han atribuido a esta planta se encuentran el antinociceptivo, problemas renales y urinarios, diversas condiciones respiratorias, dislipidemias, posible citotoxicidad y erapía del cáncer, picaduras por escorpiones y mordeduras de serpientes, así como aumento del estado de alerta de los perros de cazadores.

NOPAL

Cuyo nombre científico es *Opuntia ficus indica*. El nopal se usa para la diabetes, la hipercolesterolemia, la obesidad, la colitis, la hiperplasia prostática benigna, la aterosclerosis e incluso para el malestar producido por la ingesta excesiva de alcohol. Si estos beneficios son reales, probablemente se deban al alto contenido de fibra y pectina de las hojas de nopal.

PASIFLORA

La pasiflora (*Passiflora incarnata*), conocida comúnmente como Pasionaria lila, es una planta de rápido crecimiento y de hojas perennes, con tallos trepadores. Tradicionalmente, la planta fresca o desecada ha sido utilizada como una efectiva medicina herbal para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio, cuando los mismos son de grado leve a moderado.

SABAL PALMETTO

Conocida como *Serenoa repens*. Aunque se ha declarado su uso como diurético, antiséptico urinario y agente anabolizante, el uso más común de esta planta es el de la hipertrofia prostática benigna, aparentemente vinculado con el derivado hexánico de la misma, que tiene actividades relacionadas con las hormonas sexuales.

SOLANUM SP.

Ciertas especies de solanáceas (en forma de la planta desecada o de su decocción) son usadas ampliamente para el tratamiento de diversos desórdenes respiratorios, especialmente en el caso del asma.

Los mecanismos sugeridos incluyen la broncodilatación propiamente dicha, la reducción del edema bronquial, y/o la reducción de las secreciones en la vía aérea.

SUAN ZAO REN

Suan zao ren (*Ziziphus spinosa*) es una hierba de origen chino que supuestamente tiene tanto efecto hipnótico como el diazepam, sin mostrar sus reacciones adversas. El supuesto componente activo es la Jujubosida A, que se hidroliza hasta jujubogenina (“verdadero” componente activo) y se une al receptor GABA - A.

La especie *Zizyphus jujuba* (“dazao”) tiene supuestamente efectos parecidos al mencionado para *Z. spinosa*.

TANACETO

El tanaceto (*Tanacetum parthenium* o *Chrysanthemum parthenium*), tiene como principios activos el *aceite esencial*, borneol, diversos ésteres, cetonasy óxidos terpénicos, lactonas hidroxisesquiterpénicas, ácidos tartárico, cítrico y gálico, taninos, y diversos flavonoides. Supuestamente, tiene acción antihelmíntica, emenagoga (promoción del flujo menstrual), mucolítica y paliativa de la artritis reumatoidea, aunque su acción más notoria sería en el alivio de la migraña, con respecto a la cual algunos ensayos clínicos han demostrado una inequívoca utilidad.

Se contraindica en pacientes alérgicos a otros miembros de la familia Compositae (como por ejemplo la camomila).

VALERIANA

La valeriana (*Valeriana officinalis*), de la familia Valerianaceae, se ha usado ampliamente como un remedio popular por sus propiedades hipnóticas, y se ha comprobado en ensayos clínicos que reduce la latencia del sueño.

Aparentemente, su efecto hipnótico está relacionado con el aumento de la concentración cerebral de GABA, quizás por medio de estos mecanismos:

- El ácido valerénico inhibe el catabolismo del GABA.
- El extracto acuoso de la raíz de valeriana disminuye la recaptación de GABA y favorece su liberación.
- Posibles efectos de los extractos alcohólicos en la unión de benzodiazepinas.

ZÁBILA (O SÁBILA)

La zábila o áloe (*Aloe vera*) es una planta cuyas flores se usan comúnmente para trastornos gastrointestinales (colitis ulcerativa, úlceras de distintos orígenes, constipación, colitis, efectos laxantes), musculo - esqueléticos (osteoartritis, bursitis, etc.), diabetes, asma, mucositis inducida por radiación, epilepsia, sangramientos, amenorea, depresión, glaucoma, esclerosis múltiple, hemoroides, venas varicosas, quemaduras, cura de heridas, psoriasis y quemaduras solares, usualmente bajo la forma de un gel obtenido de la parte interna de la hoja, usado tópicamente.

Aparentemente, sus efectos están mediados principalmente por su contenido antraquinónico, aunque también posee otras sustancias biológicamente activas, como la emodina, el dirtranol, la quisarobina, la carboxipeptidasa, el lactato de magnesio la C - glucosil - cromona, el salicilato y la alantoína.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnes J, Anderson L, Phillipson J. 2003. **(10) Herbal interactions.** Pharm J; 270: 118 - 21.
- Barnes J. 2002. **(1) An introduction to herbal medicinal products.** Pharm J; 268: 804 - 6.
- Barnes J. 2002. **(2) Depression.** Pharm J; 268: 908 - 10.
- Barnes J. 2002. **(5) Insomnia.** Pharm J; 269: 219 - 21.
- Barnes J. 2002. **(6) Benign Prostatic Hyperplasia.** Pharm J; 269: 250 - 2.
- Barnes J. 2002. **(7) Colds.** Pharm J; 269: 716 - 8.
- Boozer CN, Daly PA, Homel P, Solomon JL, Blanchard D, Nasser JA, Strauss R, Meredith T. 2002. **Herbal ephedra/caffeine for weight loss: a 6 - month randomized safety and efficacy trial.** Int J Obes Relat Metab Disord; 26(5): 593 - 604.
- Boozer CN, Nasser JA, Heymsfield SB, Wang V, Chen G, Solomon JL. 2001. **An herbal supplement containing Ma Huang - Guarana for weight loss: a randomized, double - blind trial.** Int J Obes Relat Metab Disord; 25(3): 316 - 24.
- Chen CY, Chen YF, Tsai HY. 2008. **What is the effective component in suanzaoren decoction for curing insomnia? Discovery by virtual screening and molecular dynamic simulation.** J Biomol Struct Dyn; 26(1): 57 - 64.
- Cupp MJ. 1999. **Herbal remedies: Adverse effects and drug interactions.** Am Fam Physician; 59(5): 1239 - 45.
- Daló NL, Sosa - Sequera MC, Usubillaga A. 2007. **On the anticonvulsant activity of kaurenic acid.** Invest Clin; 48(3): 349 - 58.
- Dhar R, Stout CW, Link MS, Homoud MK, Weinstock J, Estes NA. 2005. **Cardiovascular toxicities of performance - enhancing substances in sports.** Mayo Clin Proc; 80(10): 1307 - 15.
- Di Giorgi Gerevini V, Copparoni R, Dalfrà S, Leonardi M, Guidarelli L. 2005. **Integratori alimentari a base vegetale.** Ann Ist Super Sanità; 41(1): 55 - 9.
- Drew AK, Myers SP. 1997. **Safety issues in herbal medicine: implications for the health professions.** Med J Aust; 166(10): 538 - 41.
- Dulloo AG. 2002. **Herbal simulation of ephedrine and caffeine in treatment of obesity.** Int J Obes Relat Metab Disord; 26(5): 590 - 2.
- Gardiner P, Phillips R, Shaughnessy AF. 2008. **Herbal and dietary supplement - drug interactions in patients with chronic illnesses.** Am Fam Physician; 77(1): 73 - 8.

-
- Gomes PB, Oliveira MM, Nogueira CR, Noronha EC, Carneiro LM, Bezerra JN, Neto MA, Vasconcelos SM, Fonteles MM, Viana GS, de Sousa FC. 2005. **Study of antinociceptive effect of isolated fractions from *Petiveria alliacea* L. (tipi) in mice.** Biol Pharm Bull;28 (1): 42 - 6.
- Huntley A, Ernst E. 2000. **Herbal medicines for asthma: A systematic review.** Thorax; 55(11): 925 - 9.
- Kozyrskyj A. 1997. **Herbal products in Canada. How safe are they?** Can Fam Physician; 43: 697 - 702.
- Lans C, Harper T, Georges K, Bridgewater E. 2001. **Medicinal and ethnoveterinary remedies of hunters in Trinidad.** BMC Complement Altern Med. 2001; 1: 10.
- Lans CA. 2006. **Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus.** J Ethnobiol Ethnomed; 2: 45.
- Linde K, ter Riet G, Hondras M, Vickers A, Saller R, Melchart D. 2001. **Systematic reviews of complementary therapies - an annotated bibliography. Part 2: herbal medicine.** BMC Complement Altern Med. 2001; 1: 5.
- Mazzanti G. 2005. **Considerazioni farmacologiche sull'uso di preparati a base di piante medicinali.** Ann Ist Super Sanità; 41(1): 23 - 6.
- Miller LG. 1998. **Herbal medicinals: Selected clinical considerations focusing on known or potential drug - herb interactions.** Arch Intern Med; 158(20): 2200 - 11.
- Morelli V, Zoorob RJ. 2000. **Alternative therapies: Part I. Depression, diabetes, obesity.** Am Fam Physician; 62(5): 1051 - 60.
- Myers JB, Guskiewicz KM, Riemann BL. 1999. **Syncope and Atypical Chest Pain in an Intercollegiate Wrestler: A Case Report.** J Athl Train; 34(3): 263 - 6.
- Oberbaum M, Schlesinger M. 2004. **"Scientifying" herbal medicine.** Isr Med Assoc J; 4(11 Suppl): 944 - 6.
- Oelker L. 2005. **Il controllo di qualità degli integratori a base vegetale.** Ann Ist Super Sanità; 41(1): 43 - 8.
- Pittler MH, Ernst E. 2003. **Systematic review: Hepatotoxic events associated with herbal medicinal products.** Aliment Pharmacol Ther; 18(5): 451 - 71.
- Rodriguez - Fragoso L, Reyes - Esparza J, Burchiel SW, Herrera - Ruiz D, Torres E. 2008. **Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico.** Toxicol Appl Pharmacol; 227(1): 125 - 35.
- Shang A, Huwiler K, Nartey L, Jüni P, Egger M. 2007. **Placebo - controlled trials of Chinese herbal medicine and conventional medicine comparative study.** Int J Epidemiol; 36(5): 1086 - 92.
- Shimazaki M, Martin JL. 2007. **Do herbal agents have a place in the treatment of sleep problems in long - term care?** J Am Med Dir Assoc; 8(4): 248 - 52.
- Silagy CA, Neil AW. 1994. **A meta - analysis of the effect of garlic on blood pressure.** J Hypertens; 12: 463 - 8.
- Soeken KL, Miller SA, Ernst E. 2003. **Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review.** Rheumatology; 42(5): 652 - 9.
- Sosa - Sequera M, Mendoza C, Ramirez - Fernandez M, Neira - Araya N, Montesinos - Iribarren C, Testa M, Moreno Y, Usubillaga A, Pascuzzo - Lima C. 2001. **Acute Hematotoxicity of Kaurenic Acid.** XXXIII Reunión Anual de la Asociación Argentina de Farmacología Experimental. Mendoza, Argentina.
- Urueña C, Cifuentes C, Castañeda D, Arango A, Kaur P, Asea A, Fiorentino S. 2008. ***Petiveria alliacea* extracts uses multiple mechanisms to inhibit growth of human and mouse tumoral cells.** BMC Complement Altern Med; 8: 60.
-

-
- Vickers A, Zollman C. 1999. **ABC of complementary medicine: Herbal medicine.** BMJ; 319(7216): 1050 - 3.
- Wang R, Yan H, Tang XC. 2006. **Progress in studies of huperzine A, a natural cholinesterase inhibitor from Chinese herbal medicine.** Acta Pharmacol Sin; 27(1): 1 - 26.
- Williamson EM. 2001. **Synergy and other interactions in phytochemicals.** Phytomedicine; 8: 401 - 9.
- Wing YK. 2001. **Herbal treatment of insomnia.** Hong Kong Med J; 7(4): 392 - 402.
- Woolf AD. 2003. **Herbal remedies and children: Do they work? Are they harmful?** Pediatrics; 112(1 Pt 2): 240 - 6.

Todo en la Tierra tiene un propósito, toda enfermedad una hierba para curarla, y cada persona una misión.

Mourning Dove Salish

Potter, ...Felicitaciones. Tu actuación en el Lago Oscuro fue inspiradora. Branquialgas, ¿no es cierto?

Severus Snape (H. K. Rowling. Harry Potter y el Cáliz de Fuego)

Cualquiera que mire el golf en la televisión *debería* disfrutar al mirar la hierba crecer en los greens.

Andy Rooney

Creo que una hoja de hierba no es más que el trabajo diario de las estrellas.

Walt Whitman

El tiempo es una hierba que cura todas las enfermedades.

Benjamin Franklin