

INDICE DE TEMAS VOLUMEN 2**CAPITULO 12:****-DIURÉTICOS**

Regulación de fluidos en el espacio extracelular
 Fisiopatología de los edemas Clasificación de drogas
 diuréticas Diuréticos inhibidores de la reabsorción
 tubular de sodio. Acciones farmacológicas y efectos
 adversos Diuréticos de alta eficacia. Diuréticos
 ahorradores de potasio Diuréticos osmóticos
 Diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica.
 Mecanismos moleculares del nefrón. Mecanismos de
 acción de los diuréticos

CAPITULO 13:**FARMACOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Introducción. Fisiopatología. Clasificación de
 hipertensión arterial. Clasificación de agentes
 antihipertensivos
 Diuréticos antihipertensivos. Simpaticolíticos
 presináptico. Axoplasmáticos (reserpina,
 guanetidina, debrisoquina). Agonistas alfa 2 (alfa
 metil DOPA, clonidina). Bloqueadores alfa
 adrenérgicos
 Inhibidores de la enzima de conversión. Terapéutica
 farmacológica-clínica de la hipertensión arterial.
 Emergencias y urgencias hipertensivas

CAPITULO 14:**FARMACOLOGÍA DE LAS ARRITMIAS CARDÍACAS**

Agentes antiarrítmicos. Introducción. Electrofisiología
 cardíaca. Clasificación drogas antiarrítmicas. Clase I:
 Lidocaína
 Clase II: Betabloqueantes. Clase III: Amiodarona.
 Clase IV: Antagonistas cálcicos

CAPITULO 15:**SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA Y FARMACOLOGÍA DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN:**

Origen, síntesis, almacenamiento y liberación de renina. Enzima convertidora de angiotensina, Angiotensina I, II y III. Acciones. Receptores de angiotensina II, Drogas inhibidoras de la enzima de conversión Captopril, Enalapril: Farmacodinamia. Acciones farmacológicas, Efectos colaterales, interacciones. Lisinopril, Cilazapril y Ramipril

CAPITULO 16:

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS Y DROGAS PARA LA INSUFICIENCIA CARDÍACA: Cuadro clínico de la insuficiencia cardíaca congestiva. Fisiopatología de la ICC. Glucósidos cardíacos. Farmacodinamia.

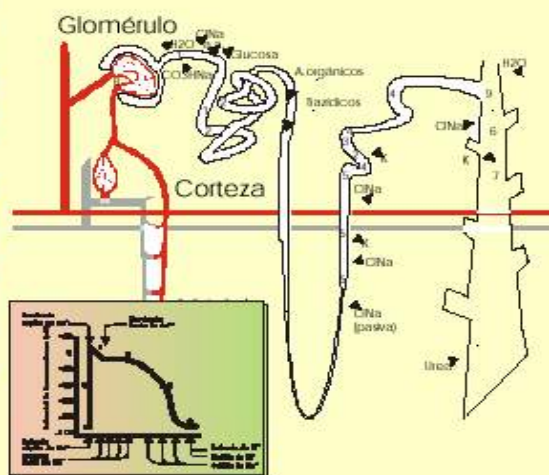
Acciones farmacológicas
 Farmacocinética. Interacciones medicamentosas.
 Intoxicación digitálica. Usos terapéuticos de los glucósidos cardíacos. Otras drogas inotrópicas.
 Estimulantes beta. Inhibidores de la fosfodiesterasa: Amrinona, Milrinona
 Drogas vasodilatadoras en la ICC. Enfoque clínico de la ICC

CAPITULO 17:

DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO Y CARDIOPATÍA CORONARIA

FARMACOLOGÍA MÉDICA

L.A.MALGOR
 M.E.VALSECIA

VOLUMEN 2

FARMACOLOGIA RENAL Y CARDIOVASCULAR
FARMACOLOGIA ENDOCRINA

ATEROESCLERÓTICA..

Fisiopatología de la angina de pecho. Drogas utilizadas para el tratamiento de la angina de pecho. Nitratos y nitritos Bloqueantes beta adrenérgicos. Antagonistas cálcicos. Antiagregantes plaquetarios. Terapéutica farmacológica clínica de la angina de pecho: angina estable y angina inestable

CAPITULO 18:

FARMACOLOGÍA DE LOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO: Papel del calcio en el músculo cardíaco y en el músculo liso. Origen y química.

Clasificación. Farmacodinamia. Acciones farmacológicas. Farmacocinética

Efectos indeseables. Usos terapéuticos

CAPITULO 19:

FARMACOLOGIA DEL ENDOTELIO VASCULAR:

FACTOR DE RELAJACIÓN ENDOTELIAL (EDRF).

ENDOTELINAS. ATRIOPÉPTIDOS Y KININAS:

Regulación endotelial del tono vascular. Factor de relajación endotelial (EDRF) u óxido nítrico. Origen y química , mecanismo de acción del EDRF. Acciones farmacológicas e implicancias clínicas

Endotelinas. Receptores. Mecanismos de acción de endotelinas. Acciones farmacológicas e implicancias clínicas

Péptidos natriuréticos. Biosíntesis. Receptores.

Almacenamiento y control de secreción. Acciones fisiofarmacológicas

Potencialidades terapéuticas de los atriopéptidos.

Kininas. Biosíntesis. Receptores . Antagonistas de los receptores. Acciones farmacológicas.

CAPITULO 20:

DROGAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS

DISLIPOPROTEINEMIAS. : Fisiopatología de las dislipoproteinemias. Principales características de las LP humanas. Niveles deseables de colesterol plasmático

Drogas utilizadas para el tratamiento de las dislipidemias. Clasificación. Resinas de intercambio iónico: Colestiramina, Colestipol. Inhibidores de la HMG coenzima A reductasa. Lovastatin. Fibratos:

Gemfibrozil. Clofibrato. Bezafibrato

Acido nicotínico. Probucol. Dislipoproteinemias.

Dietoterapia. Farmacoterapia

CAPITULO 21:

FARMACOLOGÍA DE LOS BETABLOQUEANTES: El

receptor beta, El receptor beta 1 . El receptor beta

2, El receptor beta 3. El receptor beta presináptico.

Activación de receptores beta. Mecanismo de acción.

Clasificación de los agentes betabloqueantes.

Farmacocinética y acciones farmacológicas. Acciones cardiovasculares. Efectos bronquiales, metabólicos y otras acciones farmacológicas. Usos terapéuticos de los betabloqueantes. Efectos adversos de los

betabloqueantes. Síndrome de supresión de los

betabloqueantes. Intoxicación o sobredosis de los

betabloqueantes. Interacciones farmacocinéticas y

farmacodinámicas

CAPITULO 22

FARMACOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA.**ANTICOAGULANTES, ANTITROMBÓTICOS Y****TROMBOLÍTICOS:** Hemostasia y trombosis.

Conceptos generales. Agentes trombolíticos.

Terapéutica fibrinolítica

Factor activador de plasminógeno tisular

recombinante o Alteplasa. Estreptokinasa. Urokinasa.

APSAC o anistreplasa Toxicidad hemorrágica de la

terapia trombolítica. Hirudina recombinante.

Heparinas Heparinas de bajo peso molecular.

Anticoagulantes orales: Cumarinas Dicumarol

Antiplaquetarios. Aspirina Dipyridamol Sulfinpirazona.

Ticlopidina

CAPITULO 23:**FARMACOLOGIA DE LOS GLUCOCORTICOIDES****SUPRARRENALES:** Biosíntesis de los GCC

suprarrenales. Estructura química y nomenclatura de

los GCC. Relación estructura química. Acción

farmacológica. Mecanismo de acción y acciones

farmacológicas de los GCC. Potencia relativa de los

GCC Farmacocinética de los GCC Usos terapéuticos

de los GCC. Bloqueadores de la esteroidogénesis

suprarrenal Toxicidad y efectos colaterales

indeseables de los glucocorticoides. Principios de

utilización de los GCC .

CAPITULO 24:**FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO.****FARMACOLOGÍA DEL ASMA BRONQUIAL:**

Clasificación de drogas antiasmáticas. Drogas

broncodilatadoras. Drogas antiinflamatorias.

CAPITULO 25:**-FARMACOLOGIA DE LA DIABETES. INSULINAS.****HIPOGLUCEMIANTES ORALES**

Clasificación fisiopatológica de la diabetes. Bases

del tratamiento clínico de la diabetes. Insulinas.

Biosíntesis

Receptores de insulina. Resistencia a la insulina.

Tipos de insulina. Farmacocinética. Acciones

farmacológicas de la insulina. Efectos adversos de la

insulina. Drogas hipoglucemiantes orales.

Derivados de las sulfonilureas. Clasificación y

acciones farmacológicas. Farmacocinética de las

sulfonilureas.

Efectos adversos de las sulfonilureas. Derivados de

las biguanidas

CAPITULO 26:**-FARMACOLOGIA DE LAS HORMONAS SEXUALES****FEMENINAS:** Estrógenos. Mecanismo de acción de los

estrógenos

Clasificación de estrógenos y antiestrógenos.

Acciones farmacológicas. Farmacocinética. Efectos

adversos y usos terapéuticos. Antiestrógenos.

Progesterona y progestágenos. Acciones

farmacológicas . Antiprogestágenos. Anticonceptivos

hormonales. Tipos de anticonceptivos. Efectos

adversos. Contraindicaciones

CAPITULO 27:**-HORMONAS SEXUALES MASCULINAS:****ANDROGENOS Y ANTIANDROGENOS.**

Clasificación andrógenos y antiandrógenos.
Mecanismo de acción. Farmacocinética y acciones
fisiofarmacológicas

Usos terapéuticos. Efectos adversos.

Antiandrógenos.

CAPITULO 28:

-HORMONAS TIROIDEAS Y DROGAS

ANTITIROIDEAS. Tiroxina y triiodotironina. Biosíntesis.

Mecanismo de acción

Acciones farmacológicas. Usos terapéuticos. Efectos
adversos adversos. Farmacos antitiroideos

SECCIÓN III:

CAPÍTULO 12:

FARMACOLOGÍA RENAL DROGAS DIURÉTICAS

Malgor- Valsecia

I. DROGAS DIURÉTICAS REGULACIÓN DE FLUIDOS EN EL ESPACIO EXTRACELULAR

El fluido corporal se distribuye en el espacio intracelular y el extracelular, este último a su vez comprende el compartimiento **intravascular** (plasma y linfa) y el intersticial, que rodea a todas las células. Esta última es similar al plasma, pero sin proteínas o con muy escasas proteínas.

Estos espacios no son estancos sino que sufren cambios dinámicos permanentes. La pared capilar es permeable al agua, a los electrólitos y cristaloideos y casi impermeable a las proteínas. El pasaje de líquidos se rige por el juego de presiones existentes. En la arteriola la presión hidrostática (PH) es de 32 mm de Hg, la presión oncótica (PO) de las proteínas es de 25 mm de Hg y la presión efectiva de filtración es de 7 mm de Hg.

En el extremo venoso del capilar la presión oncótica (PO) sigue siendo de 25 mm de Hg, la presión hidrostática ha disminuido a 11 mm de Hg. Así el líquido reingresa nuevamente ya que en el **intersticio** casi no hay proteínas que generen PO allí, en cantidad equivalente a la que salió manteniéndose el equilibrio dinámico mencionado.

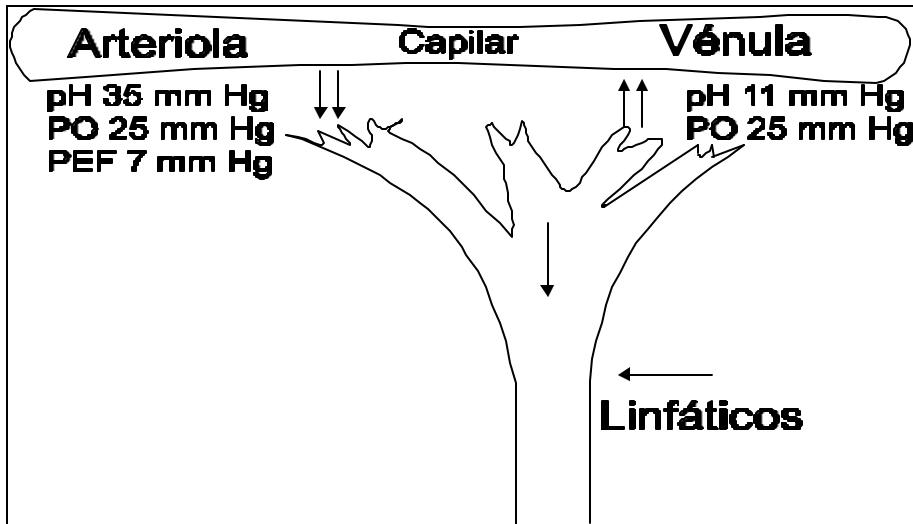
Claro que las cosas no son tan esquemáticas. Entre la arteriola y el capilar existe el **esfínter precapilar**, que regula el flujo sanguíneo precapilar, cuando se relaja el flujo aumenta y cuando se contrae el flujo disminuye, lo que ocasiona cambios continuos en la PH.

El estado del capilar y del esfínter depende de la acción de sustancias vasoactivas fisiológicas, de la acción de hormonas y de la activación de receptores alfa, beta, dopaminérgicos, serotoninérgicos, etc. Cuando aumenta el flujo sanguíneo capilar, aumenta la PH y se incrementa el pasaje de líquidos al intersticio, cuando disminuye el flujo, disminuye la PH predomina la PO y el pasaje de líquidos ocurre al revés. Debe tenerse también en

cuenta que luego del capilar aparecen las vénulas con capa muscular lisa y su contracción o relajación también determinan cambios en la PH, actuando como esfínteres postcapilares. Es decir que el pasaje de fluidos y líquidos corporales se realiza siguiendo principalmente presiones de filtración y reabsorción. Paralelamente el pasaje de drogas y sustancias propias del metabolismo intermedio, se lleva a cabo a través de las membranas capilares celulares por difusión pasiva, transporte activo, pinocitosis, etc. Los vasos linfáticos finalmente cumplen importantes funciones en el equilibrio de la distribución de líquidos corporales. Por los vasos linfáticos drenan hacia la sangre proteínas y líquido intersticial. Las escasas proteínas que pasan en el capilar sanguíneo se acumularían el intersticio. Si no existieran los linfáticos aumentaría la PO intersticial artificialmente. Los linfáticos presentan una gran capacidad de incrementar su flujo ante cambios de la PH, arrastrando ante el incremento del flujo linfático, mas proteína que lo normal y entonces aumenta la efectividad de la PO capilar y tiende a equilibrarse la distribución de líquidos. Además la PH intersticial presenta una capacidad muy baja de contenido de tal manera que pequeños aumentos del volumen de fluido intersticial, producen aumentos importantes de la PH intersticial, oponiéndose al paso de líquidos. Se regula así la distribución de fluidos en los espacios extracelulares.

EDEMA: Acumulación anormalmente grande de agua y electrólitos en el espacio extracelular.

Para que el edema sea clínicamente ostensible es necesario que la retención líquida alcance aproximadamente al 10% del peso corporal. La composición química del líquido del edema es similar a la del plasma en lo referente a electrólitos y cristaloideos no electrólitos. En cambio el contenido en proteínas es variable según la etiología y mecanismos del edema.



DIURÉTICOS: son drogas con capacidad de incrementar el volumen de orina o la diuresis y disminuir el líquido excesivo del espacio extracelular. Los diuréticos tiazídicos que son los más utilizados clínicamente, aumentan también la excreción urinaria de sal, por lo que se los llama saluréticos o natriuréticos. Algunos diuréticos tienen además usos terapéuticos adicionales: en la hipertensión arterial, en el glaucoma y paradójicamente algunos son capaces de disminuir la diuresis o el volumen de orina en la diabetes insípida.

FISIOPATOLOGÍA DE LOS EDEMAS: Depende de la etiología de la patología que causa el edema. A su vez la elección del diurético depende parcialmente al menos, de la etiología del edema. La formación de edema ocurre principalmente por las siguientes causas:

- a: Aumento de la presión hidrostática en el capilar.
- b: Disminución de la presión coloidosmótica u oncótica del plasma (hipoproteïnemia).
- c: Aumento del contenido proteico en el fluido intersticial (en procesos inflamatorios por ej.)
- d: Aumento de la secreción de la aldosterona (aldosteronismo secundario por ej.) que ocasiona una absorción aumentada de sodio en el túbulo distal y colector de los riñones. Lo mismo ocurre con los efectos mineralocorticoides de los glucocorticoides y hormonas sexuales.

El edema generalmente constituye un signo o un síntoma de una enfermedad subyacente y no una patología específica intrínseca en sí misma. Por ello el tratamiento de las enfermedades que producen los edemas deben estar orientados a:

- a) Terapéutica específica de la enfermedad primaria (objetivo principal).

- b) Incremento de la diuresis, por el uso de diuréticos.
- c) Reducción de la cantidad de sodio de la dieta (dieta hiposódica).

Los principales tipos de edemas son los siguientes:

- a) **Edema cardíaco:** en la insuficiencia cardíaca congestiva, existe un aumento de la presión venosa cervical, aumento de la presión capilar y la PH, disminución del flujo sanguíneo renal, y de la filtración glomerular.

Como consecuencia se produce un incremento del fluido intersticial y disminuye la eliminación de agua y solutos. El tratamiento de base se realiza con cardiotónicos.

- b) **Cirrosis hepática:** En esta enfermedad hay fibrosis hepática, destrucción de hepatocitos y aumento de la presión en los capilares del sistema venoso portal (hipertensión portal). Por la grave alteración de la función hepática se altera la síntesis normal de proteínas lo que ocasiona hipoproteïnemia y agravamiento del edema. En la cirrosis hay **edema y ascitis** por el mismo mecanismo. Ambos problemas tienden a agravarse por la hipovolemia que trae aparejado una **disminución del flujo sanguíneo renal** y **aumento de la secreción de aldosterona** (mayor retención de sodio), reduciéndose aún más la eliminación de agua y sodio hay disminución de la aldosterona por la disfunción hepática, otro factor de agravación del edema.

- c) **Síndrome nefrótico :** por el padecimiento renal existe, un aumento de la permeabilidad glomerular a las proteínas (proteinuria) hipoproteïnemia consecutiva y disminución de la presión

oncótica y coloidosmótica del plasma. Esto además produce un aumento de la secreción de aldosterona y edema por estos motivos.

d)Edemas del embarazo y edemas cíclicos: están relacionados con las acciones de los estrógenos sobre el agua y electrolitos (retención de Na), aumento de aldosterona (retención hídrosalina).

e)Edemas nutricionales por hiponutrición, falta de aporte calórico de proteínas. Ocurre principalmente por hipoproteinemias y disminución de la presión oncótica en el plasma.

CLASIFICACIÓN DE DROGAS DIURÉTICAS

I. INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE SODIO:

a. Diuréticos Tiazídicos (derivados de las Benzotiadiazinas y congéneres)

Hidroclorotiazida (Hidrenox, Diurex, Diclortride)
Clortalidona (Hygrotón)
Xipamida (Aquaphoril)
Piretanida (Lafax)
Metolazona (Oldren)
Polítiazida
Bendroflumetiazida
Hidroflumetiazida

b. Diuréticos de alta eficacia

Furosemida (Lasix, Nuriban)
Bumetanida (Butinax)
Acido Etacrínico (Edecrin)
Indapamida (Noranat) Antihipertensivo

c. Diuréticos Ahorradores de Potasio

Amilorida (Pandiuren)
Triamtirene (Tirenil)
Espironolactona (Aldactone)

II. DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Manitol (Manitol 15 - 20 %)
Urea (Ureaphil)

III. DIURÉTICOS INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Acetazolamida (Diamox)
Diclorfenamida (Antidrase)

Etoizolamida (Poenglaucil)
Metazolamida

IV. DIURÉTICOS QUE INCREMENTAN EL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

Teofilina
Cafeína
Aminosometradina (Rolecton)

V. OTROS DIURÉTICOS

Sales Acidificantes: Cloruro de amonio, de Calcio y nitrato de amonio.

I. DIURÉTICOS INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE SODIO (saluréticos o natriuréticos)

a. Diuréticos Tiazídicos

Son los diuréticos mas importantes desde el punto de vista terapéutico. Su uso es amplio en el tratamiento de todos los síndromes edematosos, en la hipertensión arterial , en la diabetes insípida y en la hipercalcemia con litiasis cálcica recurrente.

Química: Son compuestos sulfamídicos aromáticos derivados de las Benzotiadiazinas. Los derivados análogos solo difieren en potencia farmacológica o en su vida media u otros parámetros farmacocinéticos, pero no en su respuesta diurética óptima.

Mecanismo de Acción: Los diuréticos Tiazídicos como muchos ácidos orgánicos débiles, se secretan activamente en la Pars recta del túbulo contorneado proximal. Este proceso puede ser inhibido con la administración de Probenecid, este mismo proceso también es responsable de la hiperuricemia que ocasionalmente puede observarse con el uso de las tiazidas, ya que compiten con la secreción del ácido úrico. Los diuréticos tiazídicos ejercen su acción de inhibición de la reabsorción tubular de sodio desde el fluido tubular, al que se incorporan por ese mecanismo.

Como vimos las tiazidas son inhibidores débiles de la anhidrasa carbónica (AC). En esta acción son mucho menos efectivos que la Acetazolamida, sin embargo, la potencia diurética, es mucho mayor. Además las tiazidas incrementan significativamente la excreción del ion bicarbonato (CO₃H⁻), no aumentan la bicarbonaturia, como sí, lo hacen los I-AC. En cambio aumentan marcadamente la excreción urinaria de Na+CL.

El efecto principal de los tiazídicos se desarrolla en el nefrón distal, inhiben la reabsorción activa de sodio en la rama ascendente gruesa cortical del Asa de Henle, y en la primera porción del túbulo distal. El sodio se liga al cloro y juntos arrastran agua. A su vez las tiazidas aumentan también la excreción de Potasio. La energía necesaria para la reabsorción activa del sodio proviene de la acción de la Na-K-ATPasa que resulta inhibida de una manera aún no conocida por los tiazídicos. La pérdida de potasio sobre todo en administraciones crónicas, puede ser importante, y producir una hipopotasemia severa.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS Y EFECTOS ADVERSOS

Acción Antihipertensiva: Las tiazidas son agentes de primera elección en el tratamiento de la hipertensión leve o moderada. Además son drogas de base para el tratamiento de todo tipo de hipertensiones, en combinación con otros agentes antihipertensivos que potencian sus efectos gracias a los diuréticos. La **fase inicial** de la acción antihipertensiva de los tiazídicos esta relacionada, con hipovolemia que ocurre por el incremento de la diuresis. Con el uso crónico el volumen plasmático se recupera y el efecto antihipertensivo persiste. Esta **segunda fase** se debería a una acción vasodilatadora, sobre el músculo liso arteriolar (acción musculotrópica) que trae aparejada una disminución directa de la resistencia periférica. La combinación de tiazidas, con otros antihipertensivos, de diferentes mecanismos de acción es farmacológicamente útil y racional.

Acción antidiurética en la Diabetes Insípida: Los diuréticos tiazídicos disminuyen la eliminación de agua en la diabetes insípida, tanto la de causa hipofisaria (por disminución de la producción de hormona antidiurética), como la de origen nefrógeno (por insensibilidad de la células tubulares renales a la ADH).

La ADH, actúa sobre dos tipos de receptores: **V1:** en músculos lisos y en hepatocitos, actuando el fosfatidilinositol y el calcio como segundos mensajeros y, **V2:** ubicados en el túbulo distal y en las porciones cortical y medular del túbulo colector. Estos receptores V2 activados por la ADH estimulan a la adenilciclase y aumentan la síntesis de AMPc, que a su vez por mecanismos no bien definidos incrementan la permeabilidad de la membrana tubular al agua que se reabsorbe. Se ha

demostrado que los diuréticos tiazídicos inhiben la fosfodiesterasa, enzima que metaboliza al AMPc. El resultado de la diabetes insípida, por déficit de ADH sería un incremento del AMPc intracelular, mejorando la actividad de la ADH. Como en la actualidad ya se cuenta con ADH humana para uso clínico, el uso principal de las tiazidas es el tratamiento de la diabetes insípida de origen nefrógeno.

HIPOPOTASEMIA: Puede ocurrir como consecuencia de su mecanismo de acción. Es el más importante efecto indeseable y puede ser peligroso. Por eso se combinan frecuentemente con ahorradores de potasio como amilorida y triamtirene, combinación racional farmacológicamente. También puede administrarse sales de potasio, pero las mismas están contraindicadas si también se usan ahorradores de potasio. En pacientes hipertensos, la administración crónica de tiazidas puede producir hipopotasemia ligera sin alterar el potasio corporal total, en cambio en pacientes edematosos que también pueden tener un hiperaldosteronismo secundario, la hipopotasemia puede ser importante. La depleción de potasio afecta la actividad de los músculos lisos (pérdida del tono), debilidad de los músculos esqueléticos, aumento de la fatiga y alteraciones del miocardio (disminución de la contractilidad y arritmias). La hipopotasemia incrementa la posibilidad de intoxicación digitalica en pacientes tratados con cardiotónicos.

HIPERGLUCEMIA: Los diuréticos tiazídicos pueden poseer un efecto diabético con aumento de la glucemia de ayuno y disminución de tolerancia a la glucosa. El mecanismo se relaciona con una inhibición de la liberación de insulina por las células beta de los islotes de Langerhans. También habría un incremento de la glucogenólisis e inhibición de la glucogénesis. En pacientes prediabéticos se ha descrito el desarrollo de una diabetes franca, y diabéticos estable, pueden agravar su desequilibrio metabólico con el uso crónico de Tiazidas.

HIPERURICEMIA: Los diuréticos Tiazídicos, disminuyen la excreción de ácido úrico y pueden provocar hiperuricemia. Posiblemente el mecanismo involucrado sea por competencia en la secreción activa de ácidos orgánicos en el túbulo proximal. La hiperuricemia puede originar un ataque agudo de gota sobre todo en personas con antecedentes o predisposición familiar.

HIPERCOLESTEROLEMIA: También se describió últimamente un incremento del colesterol plasmático, moderado con el uso crónico de diuréticos Tiazídicos. Este efecto, ocurre al comienzo del tratamiento, dura 1-3 meses o algo más y luego la hipercolesterolemia disminuye a los niveles del pretratamiento.

También ocurre algo similar con los triglicéridos. Aunque no parece producirse un incremento de la incidencia de aterosclerosis por acción de los diuréticos, ni aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular.

CALCEMIA: El calcio sanguíneo tiende a aumentar con los tiazídicos, porque disminuye la excreción renal de calcio. Esto ocurre por incremento de la reabsorción del calcio en el túbulo distal. Este efecto puede ser útil para el tratamiento de la hipercalciuria congénita, con litiasis cálcica recurrente.

MAGNESIO, IODUROS, BROMUROS: La excreción renal de estas sustancias, se incrementa por acción de las Tiazidas. Puede ocurrir hipomagnesemia y depleción de sodio. En caso de intoxicación por bromuros, las Tiazidas pueden indicarse por esta acción.

FARMACOCINÉTICA: Las tiazidas se absorben por vía oral. Sus efectos comienzan luego de 1-2 horas. Se distribuyen en el líquido extracelular salvo en el riñón. Todas las Tiazidas se secretan activamente en la Pars recta del TCP. La clortalidona y la metolazona, poseen una vida media más prolongada que la hidroclorotiazida, por su menor excreción renal.

USOS TERAPÉUTICOS:

- 1. Síndromes edematosos:** Edemas de origen cardíaco, hepático o renal.
- 2. Hipertensión arterial**
- 3. Hipercalciuria:** (Litiasis cálcica recurrente).
- 4. Diabetes Insípida:**

b. DIURÉTICOS DE ALTA EFICACIA

Furosemida, Bumetanida, y Ácido Etacrínico, poseen una intensidad diurética mucho mayor que

las Tiazidas. Su acción comienza antes de los 30 minutos por vía oral, y su duración es relativamente leve, de 4-6 horas

Química: La furosemida, es un derivado, del ac. antranílico; el ac. etacrínico del ac. arilacético y la bumetanida del ácido 3-aminobenzoico.

Mecanismo de acción: Los diuréticos de alta eficacia, o llamados también diuréticos del asa, actúan inhibiendo la reabsorción tubular del Na y Cl, en el segmento medular y cortical de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. La acción se relaciona con una inhibición de la enzima Na-K-ATPasa. La furosemida y bumetanida, también inhiben a la AC, pero esta acción es muy débil para ser importante. También aumentan el flujo sanguíneo renal, y el riego sanguíneo de la médula renal, pudiendo así interferir con el mecanismo multiplicador de contracorriente, que necesita que la médula renal, sea hipertónica. De cualquier manera, estos diuréticos, aumentan definitivamente la excreción de sodio, cloruro, K, y agua.

Acciones farmacológicas y efectos adversos: El efecto diurético es usualmente muy intenso. El flujo urinario puede ser torrencial (de hasta 10 litros en 24 hs.). Esta poderosa droga puede ocasionar un desequilibrio hidroelectrolítico, que puede ser grave, por lo que debe vigilarse a los pacientes bien de cerca.

Como los Tiazídicos los Diuréticos de Alta Eficacia, también incrementan la excreción de potasio, pudiendo ocasionar **hipopotasemia**. También pueden producir **hiperuricemia** por el mecanismo descrito para las tiazidas. Aumentan la excreción de magnesio, y al contrario de las tiazidas aumentan la eliminación del calcio (acción calciúrica), que puede ser útil en pacientes con hipercalcemia sintomática. Los diuréticos de alta eficacia, pueden provocar **ototoxicidad** por cambios electrolíticos en la endolinfa del oído medio. El efecto adverso puede provocar hipoacusia y sordera, que es posible sea reversible. Por este efecto es peligrosa la administración conjunta, con aminoglucósidos cuya acción también ototóxica puede potenciarse.

De la misma manera, la nefrotoxicidad de las cefalosporinas de las últimas generaciones, o de los mismos aminoglucósidos puede incrementarse significativamente, con la administración conjunta con furosemida o ácido etacrínico. También pueden aparecer reacciones, como hemorragias d-

gestivas, hipoplasias medulares, alergia cutánea, y disfunción hepática.

Farmacocinética: Los diuréticos de alta eficacia se absorben rápidamente por vía oral poseen buena biodisponibilidad, y se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas. Se secretan activamente en el túbulo proximal, y por el fluido tubular llegan a su sitio de acción en el asa de Henle. Se metabolizan parcialmente en el hígado, conjugándose con ac. glucurónico.

USOS TERAPÉUTICOS

1.Síndromes edematosos: de origen cardíaco, renal o hepático. Deben usarse con precaución, son preferibles los tiazídicos por su acción menos intensa.

2.Insuficiencia cardíaca aguda, edema agudo de pulmón: en este caso la rápida reducción del volumen de líquido extracelular puede producir una rápida mejoría.

3.Insuficiencia renal aguda: en casos de oligoanuria o anuria de reciente comienzo. Los resultados no son concluyentes. Una vez establecida clínicamente una anuria están contraindicados.

4. Hipercalcemia sintomática: Por su efecto de incremento de la calciuria.

5. Crisis o emergencias hipertensivas: Por la rápida disminución de la volemia, que pueden provocar.

c. DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO.

1. ESPIRONOLACTONA: Este agente esteroide es un antagonista competitivo de la aldosterona. La espironolactona se liga al receptor proteico citosólico e impide, que este adquiera la configuración activa. Se anula así la traslocación al núcleo, y los efectos que llevan a la síntesis de proteínas de transporte activo. El bloqueo de la acción de la aldosterona en el TD, y TC produce, (al contrario de la aldosterona), un aumento de la excreción de Na y Cl, y una disminución de la eliminación de potasio, hidrógeno, y amonio.

El efecto de la espironolactona, solo es evidente en presencia de aldosterona, por lo tanto es ineficaz en la enfermedad de Addison, tiene poco valor en tratamiento de la preeclampsia, o de la insuficiencia cardíaca congestiva que cursan con

escasa secreción de aldosterona; en cambio la espironolactona puede ser útil en el tratamiento del edema del síndrome nefrótico, o de la cirrosis hepática, que cursan con altos niveles de aldosterona.

La **canrenona**, es un metabolito de la espironolactona que puede convertirse hidrolíticamente en canreonato de potasio. La canrenona es también un antagonista competitivo de la aldosterona, que contribuye con la actividad biológica de la espironolactona.

Farmacocinética: La espironolactona, se absorbe bien por vía oral. Sufre una importante metabolización en su primer paso por el hígado. Circula ampliamente ligada a las proteínas plasmáticas. Como vimos el principal metabolito es la canrenona.

Efectos adversos: El principal puede ser la **hiperpotasemia**, en administraciones crónicas, la combinación con tiazidas puede ser eficaz.

También puede producir **ginecomastia** por acción androgénica, dolor abdominal, sedación, y reacciones alérgicas cutáneas, son efectos reversibles, cuando se suspende la medicación.

Usos terapéuticos: 1. Edemas refractarios, 2. Hipertensión arterial, 3. En pruebas diagnósticas, e hiperaldosteronismo primario, 4. En enfermedades metabólicas y renales que cursan con hipopotasemia y depleción de potasio.

2.AMILORIDA Y TRIAMTIRENE:

Estos agentes tienen una moderada acción natriurética, diurética y un importante efecto ahorrador de potasio. Químicamente son bases orgánicas. El triamtirene es una pteridina y la amilorida un derivado de la pirazina.

Su mecanismo de acción se desarrolla en el T. colector, segmento cortical, que es el sitio de mayor eliminación de potasio, tanto por transporte activo como pasivo.

Estos agentes producen una disminución de la reabsorción de sodio en el fluido colector, en consecuencia ocurre una inhibición de la formación de un potencial negativo intraluminal, necesario para la secreción o eliminación del potasio. Así se elimina moderadamente sodio, cloro y agua y se retiene potasio.

FARMACOCINÉTICA: Amilorida y triamtirene se administran por vía oral, usualmente en combi-

nación con hidroclorotiazidas u otras tiazidas. El triamtireno se liga a proteínas plasmáticas en un 60% y se metaboliza ampliamente en el hígado. La amilorida circula casi libremente en el plasma y no se metaboliza, eliminándose en forma inalterada. Amilorida y triamtireno o sus metabolitos se secretan activamente en el T.P. por el mecanismo de los cationes orgánicos.

EFFECTOS ADVERSOS: Hiperpotasemia, náuseas, vómitos, aceleración del tránsito intestinal, y arrears.

Amilorida disminuye la excreción de calcio, provocando una tendencia a la hipercalcemia, o hipocalciuria, como los tiazídicos. Y por el contrario a las tiazidas, amilorida y triamtirene, aumentan la eliminación de ácido úrico.

USOS TERAPÉUTICOS: En terapéutica de los edemas, solos o en combinación con tiazidas (incremento de natriuresis y ahorro de potasio).

En hipertensión arterial: también combinados con tiazidas.

II. DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Mecanismo de acción: Los diuréticos osmóticos (manitol al 15-20 %, y urea), son sustancias que en solución son marcadamente hipertónicas. Estas drogas cuando se administran por vía intravenosa, filtran por el , glomérulo, no se reabsorben o lo hacen muy escasamente por los túbulos por lo que allí ejercen una presión osmótica, reteniendo agua. También interfieren con la reabsorción de sodio y cloruro. Ello produce en consecuencia, una intensa diuresis osmótica.

El manitol prácticamente no se reabsorbe en los túbulos renales y la urea solamente se absorbe en un 50%. Ambos agentes, filtran en el glomérulo, aún en el caso de shock hipovolémico con marcada hipotensión arterial, marcada deshidratación, o en el shock traumático. En este caso los solutos normales del fluido tubular sufren una reabsorción muy completa, lo que provoca una gran disminución del flujo urinario (oliguria o anuria). La administración de cloruro de sodio con el filtrado glomerular muy disminuido para esta sal, no aumenta la diuresis porque la reabsorción tubular es prácticamente total. En cambio el manitol(o la urea), sigue filtrándose por el glomérulo, no se reabsorbe en los túbulos, arrastra agua por efecto osmótico y aumenta o mantiene el volumen urinario, impidiendo la anuria.

Farmacocinética: Los diuréticos osmóticos así como no se reabsorben en los túbulos renales, tampoco se absorben o lo hacen con dificultad por el epitelio intestinal, por lo que se deben dar por vía i.v., en infusiones continuas. Son agentes ino-cuos o inertes, y no se metabolizan. La elevación de la osmolaridad, produce un aumento o arrastre del pasaje de agua hacia la sangre con una tendencia a la expansión plasmática o hipervolemia, también es posible por este mecanismo una reducción de edemas cerebrales y de la presión y volumen del LCR., los resultados, sin embargo no son concluyentes.

El manitol o la urea pueden ser útiles para forzar la diuresis en la intoxicación barbitúrica, o de otro origen, alcalinizando la orina y produciendo una gran diuresis diaria, que favorece la eliminación del agente tóxico.

Efectos adversos Aumento agudo del volumen líquido extracelular, hipervolemia; en pacientes con insuficiencia cardíaca, este efecto puede ser perjudicial. Ocasionalmente se observaron reacciones de hipersensibilidad, cefaleas, náuseas, etc..

Usos terapéuticos: 1 Como **profilaxis de la insuficiencia renal aguda**, en casos de graves politraumatismos, operaciones cardiovasculares de gran complejidad, o en presencia de graves ictericias o como tratamiento de transfusión de sangre incompatible y hemólisis. En todos estos casos o similares los diuréticos osmóticos se utilizan para mantener la diuresis y evitar la anuria. 2 Para **forzar la diuresis** y eliminar drogas en caso de intoxicación aguda (barbitúricos, salicilatos, bromuros, etc.). 3 Para disminuir el **edema cerebral** o la presión intracraneal, el volumen de LCR, o la presión intravascular (particularmente en el pre y postoperatorio de cirugía ocular).

III. DIURÉTICOS INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA (AC)

La anhidrasa carbónica es una enzima que cataliza la reacción $CO_2 + H_2O \rightarrow CO_3H_2$. La enzima se encuentra distribuida ampliamente en todos los tejidos, y para que los inhibidores de la AC, sean efectivos debe inhibirse el 99% de la actividad enzimática.

Mecanismo de acción: La AC renal se encuentra en la membrana luminal de las células epiteliales tubulares y en el citoplasma de las mismas. El

90% del bicarbonato filtrado, es reabsorbido en el TP. La membrana luminal es impermeable para el ion bicarbonato (CO₃H-) por lo que es necesario un intercambio de H (que se excretan por secreción activa al fluido tubular) por iones de sodio. El efecto neto es que el CO₃Na es reabsorbido del túbulo hacia el líquido intersticial y al plasma. La reabsorción de sodio y bicarbonato se acompañan de una reabsorción pasiva de un volumen osmóticamente equivalente al agua. Así el intercambio de iones de H por iones de Na⁺ y la reabsorción del bicarbonato de sodio produce una orina ligeramente ácida y con poco bicarbonato. La inhibición de la AC, por la acetazolamida por ej., disminuye la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal e impide la acidificación de la orina en el túbulo distal. La eliminación aumentada de bicarbonato se acompaña de una de eliminación también aumentada de sodio y potasio, y el resultado es un aumento de la diuresis.

Farmacocinética: La acetazolamida, y los inhibidores de la AC, se reabsorben por vía oral. Su máxima concentración plasmática, se alcanza a las dos horas. Se excreta por riñón. No se metaboliza, y se liga estrechamente a la enzima anhidrasa carbónica.

AGENTE	MECANISMO ACCIÓN
agua, alcohol	Inhibe la ADH
Manitol, urea	Diuresis osmótica
Xantinas	Disminuye reabsorción de Na , Aumenta flujo sanguíneo renal.
Inhibidores Anhidrasa Carbónica	Disminuye secrec.H- y aumenta excreción de Na y K
Tiazidas	Inhiben reabsorción de Na Cl y agua en porción cortical de rama ascendente gruesa del asa de Henle y en la primera porción del T.D.
Alta Eficacia	inhibe reabsorción de Cl y Na en rama gruesa ascendente del asa de Henle medular y cortical
Espironolactona	antagonista competitivo de aldosterona.
Triamtirene Amilorida	inhiben reabsorción de Na y dificultan excreción de K en segmento cortical de T.C.

Acciones farmacológicas: El efecto diurético ocurre a nivel renal por la inhibición de la anhidrasa carbónica. Como consecuencia, la concentración de bicarbonato disminuye en el fluido extracelular y produce una acidosis metabólica. En la acidosis se ponen en marcha mecanismos compensatorios, sobre todo en la sangre, y como consecuencia quedan disponibles iones de H⁺ a nivel tubular que ya no hacen necesaria la participación de AC. Por eso la acción farmacológica diurética es breve y leve.

En el ojo: La AC, interviene en la síntesis de bicarbonato del humor acuoso. La acetazolamida y otros inhibidores de AC, disminuyen la formación de bicarbonato y la formación del humor acuoso, disminuyendo la presión intraocular. Este efecto puede ser útil en el tratamiento del glaucoma.

En el SNC: La acetazolamida tiene acciones anti-epilépticas, y posiblemente, disminuye la formación de LCR. Su mecanismo de acción no está bien dilucidado.

Efectos adversos: Son frecuentes pero poco importantes: somnolencia, embotamiento, trastornos de la visión, hormigueos en cara, y miembros. Reacciones de hipersensibilidad. Se demostraron efectos teratogénos en animales, 'por lo que no se recomienda su uso, durante el embarazo.

Usos terapéuticos: Glaucoma agudo primario y secundario. Como diurético, raramente.

MECANISMOS MOLECULARES DEL NEFRÓN. DIURÉTICOS . MECANISMOS DE ACCIÓN

El **nefrón**, unidad funcional del riñón está compuesto por varios segmentos específicos que poseen características estructurales y funcionales diferentes. En la figura se representa un nefrón en forma esquemática, con los procesos de transporte que se llevan a cabo en los distintos segmentos y los sitios de acción de los principales diuréticos. Las siguientes son las partes constitutivas del nefrón que serán consideradas :

- 1- Glomérulo
- 2- Túbulo contorneado proximal
- 3- Pars recta del túbulo proximal
- 4- Asa de Henle, rama descendente
- 5- Asa de Henle, rama ascendente delgada

6- Asa de Henle, rama ascendente gruesa medular y cortical

7- Túbulo contorneado distal

8- Túbulo colector, segmentos cortical, medular y papilar.

I) **Glomérulo y Filtración Glomerular:** El glomérulo es una pequeña esfera microscópica de capilares que sirven de ultrafiltrado de la sangre, permitiendo el pasaje de la mayor parte de los componentes del plasma sanguíneo. Sólo se conservan en el capilar las proteínas y lípidos del plasma. La fuerza filtrante es la presión hidrostática de la sangre generada por el trabajo cardíaco. Cada minuto filtran por el glomérulo 125 ml. de líquido (180/ litros / día). la mayor parte del líquido filtrado juntamente con aniones, cationes, nutrientes, glucosa, aminoácidos, vitaminas, etc, son reabsorbidos en los túbulos de la nefrona o nefrón, mientras que algunos desechos metabólicos filtrados y sustancias secretadas activamente en los túbulos, persisten en el fluido tubular y son finalmente eliminadas como orina. la capacidad del nefrón para reabsorber grandes cantidades de líquido y solutos (99%) produce finalmente una orina concentrada en algunos solutos.

Algunos diuréticos afectan el índice de filtración glomerular como la **metilxantinas, cafeína y teofilina**, principalmente. Estos agentes producen, por aumento del flujo sanguíneo renal (FSR), un incremento de la filtración glomerular y un aumento de la formación de orina. Aunque no es el único mecanismo el aumento de FSR, es importante. Las xantinas también poseerían efectos tubulares: aumentan la excreción de sodio, cloruro, y potasio. Las xantinas se usan muy raramente como diuréticos, pero cuando se emplean en la terapéutica broncodilatadora, estas acciones deben ser consideradas así como los efectos cardíacos.

II) **Túbulo proximal:** Existen dos tipos de tubos contorneados proximales: los **superficiales** y los **yuxtglomerulares**, que forman parte de distintos tipos de nefrones. Aunque tienen algunas diferencias en las estructuras de sus membranas, se los considera aquí en conjunto, ya que en el manejo de líquidos y solutos se comportan de manera similar. Entre ambos reabsorben aproximadamente el 55 -60 % del fluido filtrado.

Los túbulos proximales son muy **permeables al agua**, tienen gran capacidad para reabsorber activa y pasivamente grandes cantidades de sus-

tancias del filtrado glomerular como **glucosa, aminoácidos, cloruro de sodio, bicarbonato y otros solutos.**

El movimiento de los iones sodio por ejemplo, se hace en parte a través de las células del epitelio tubular, **vía transcelular**, y en parte la reabsorción ocurre en los espacios entre las células, poros o fenestraciones, de hasta 1000 Å de diámetro, la vía **paracelular**.

Las sales de sodio se reabsorben activamente, sobre todo en la porción inicial del túbulo proximal. El proceso de transporte activo, contra un gradiente de concentración, es similar en todos los sectores del nefrón, la energía necesaria deriva de la hidrólisis del ATP, y la actividad de la bomba de $Na^+ K^+ - ATPasa$, que se ubica en la membrana latero basal de las células epiteliales. Los glucósidos cardíacos son potentes inhibidores de la $Na^+ K^+ ATPasa$.

En la porción inicial del túbulo proximal también se reabsorben activamente **bicarbonato de sodio** y otros solutos orgánicos como **glucosa y aminoácidos**, estos procesos de reabsorción activa son dependientes de la **anhidrasa carbónica (AC)**.

La activa reabsorción de bicarbonato, por intercambio de sodio e hidrógeno, ocasiona un aumento de la concentración tubular de cloro a valores más altos que los del plasma. Esto a su vez produce una reabsorción pasiva de cloruros (CLNa) a favor del gradiente electroquímico creado.

Así, la reabsorción neta de fluidos del túbulo proximal puede ser considerada bifásica; los procesos de transporte activo predominan en la porción inicial del túbulo, mientras que los procesos de reabsorción pasiva predominan en las porciones más alejadas del túbulo proximal.

Los inhibidores de la **anhidrasa carbónica** (acetazolamina por ej.) producen una inhibición de la **mayor** reabsorción de bicarbonato, a través de la inhibición de la secreción de hidrógeno. Así se interfiere con la reabsorción del fluido tubular y se incrementa la diuresis. la acetazolamida a pesar de este efecto diurético importante es sin embargo un diurético menor, porque inmediatamente se ponen en marcha **mecanismo compensadores** en los túbulos distales, que son operativos cuando aumenta la producción de fluido en los túbulos en los túbulos proximales, aumentando la reabsorción de agua en el sector distal.

Los **diuréticos osmóticos**, también actúan en los túbulos proximales reteniendo fluidos en la luz tubulares simplemente por efecto osmótico. El **manitol**, por ejemplo, los diuréticos osmóticos también actúan por su misma propiedad en otros lugares del nefrón. Al igual que los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los mecanismos compensatorios distales disminuirían rápidamente sus efectos.

III) **Pars recta del túbulos Proximal:** En las pars recta de los túbulos proximales también se reabsorbe el fluido tubular, aunque sólo en una proporción del 30% de la porción inicial del túbulo. La reabsorción inicial de glucosa, aminoácidos, bicarbonato y otros solutos disminuye ampliamente, en parte porque ya existe una depleción de esos solutos en el fluido tubular que llega a la pars recta. Por eso los diuréticos que inhiben la reabsorción a este nivel no son muy importantes, si sólo actúan aquí. La pars recta es importante porque en este lugar ocurre la secreción activa de ácidos y bases orgánicas. La mayoría de los **diuréticos de utilización clínica son ácidos débiles** que se secretan activamente en la pars recta de los túbulos proximales. Así llegan a la luz tubular donde desencadenan los mecanismos responsables de la acción diurética. Los ácidos orgánicos que se eliminan por este mecanismo pueden competir por el transporte activo, interfiriendo en su excreción e interfiriendo con la secreción activa de los diuréticos tiazídicos haciendo perder el efecto diurético.

IV) **Asa de Henle, Rama descendente:** Esta rama tubular es una simple capa de células epiteliales, altamente permeable al flujo osmótico de agua, impermeable a solutos y donde no existen mecanismo de transporte activo.

Como esta rama descendente va penetrando o profundizando en la médula renal en áreas donde la osmolaridad va incrementándose progresivamente, el agua de la luz tubular sale hacia el espacio intersticial para equilibrar la presión osmótica. La osmolaridad del espacio intersticial está determinada principalmente por **urea** y la de la luz tubular por CLNa que tiende a concentrarse por la salida de agua. Es entonces evidente que la función principal de la rama descendente del asa de Henle, es proveer a la rama ascendente delgada de un fluido con una concentración de CLNa más elevada que en el fluido intersticial. Aquí un diurético que disminuya la osmolaridad del fluido intersticial puede incrementar la producción de

orina por disminución de la salida de agua de la luz tubular al intersticio.

V) **Asa de Henle. Rama Ascendente Delgada:** Es también una simple capa de células epiteliales pero en este caso **impermeable** al flujo osmótico de agua, al contrario de la rama descendente. Por eso no hay reabsorción neta de agua en este sector del nefrón.

En esta rama delgada ascendente del asa de Henle, como se explicó antes, se recibe un fluido tubular con una concentración alta de CLNa. Por eso, aquí ocurre una reabsorción de CLNa, desde la luz tubular al intersticio. No se ha demostrado ningún mecanismo de transporte activo en esta parte del asa y se ha sugerido que el cloruro de sodio difunde pasivamente, siguiendo un gradiente de concentración.

Aquí un diurético (como los osmóticos) que disminuya la extracción pasiva del agua desde la rama descendente del Henle al intersticio, también actuará en esta rama ascendente ya que en el nefrón tubular habrá una menor concentración de CLNa, menor difusión de éste al intersticio, menor arrastre pasivo de agua, mayor presencia de agua en la luz tubular y mayor diuresis.

VI) **Asa de Henle. Rama ascendente gruesa:** La rama ascendente gruesa del asa de Henle se divide en dos segmentos funcionalmente diferentes: La rama ascendente gruesa **medular** y la **cortical**. Los más importantes diuréticos en clínica, como los de alta eficacia o los tiazídicos, actúan inhibiendo mecanismo de transporte activo en estos segmentos.

Una característica importante en el funcionamiento de estos segmentos tubulares es que son **impermeables al pasaje osmótico de agua** y que en los mismos el **CLNa se reabsorbe activamente** desde la luz tubular al intersticio, en contra de una gradiente de concentración.

La energía necesaria proviene de la NaK-ATPasa que se encuentra en el lado intersticial de la membrana tubular. El proceso de transporte activo resulta entonces inhibido por los diuréticos más utilizados, los tiazídicos y los de alta eficacia (o del asa). Los diuréticos de **alta eficacia o del asa** (furosemida, bumetanida), actúan en ambos segmentos cortical y medular del asa de Henle. Los diuréticos **tiazídicos**, en cambio solo actúan

en el segmento cortical de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. De esa manera aumentan la excreción del CLNa, un volumen de agua acompañante y también aumentan la excreción de K⁺. Estos diuréticos actúan desde la luz tubular donde se encuentran luego de haber sido secretados activamente en la pars recta de los túbulos proximales. Los diuréticos tiazídicos también actúan en la primera porción del **túbulo distal**.

VII) **Túbulo Colector**: El túbulo colector tiene tres segmentos funcionalmente diferentes el cortical, el medular y el papilar.

En el túbulo **colector cortical** actúa la **aldosterona**, produciendo una activa reabsorción de sodio, cloro y agua y favoreciendo la excreción de potasio. Esto último posiblemente por la creación de un potencial negativo intraluminal. El colector cortical también es el sitio de **excreción de potasio**, por secreción tubular activa y pasiva. El proceso de secreción activa de potasio es dependiente del sodio, por lo que se estimula con el aumento del sodio en la luz tubular y no existe si no hay sodio en el fluido tubular. Por eso los diuréticos que producen una alta concentración de CLNa en el túbulo colector, producen mayor eliminación de potasio(tiazidas). El otro determinante de excreción aumentada de potasio es como dijimos, la existencia de un potencial negativo intraluminal.

Los diuréticos ahorradores de potasio, actúan todos en el segmento cortical del túbulo colector. La **espironolactona**, es un antagonista competitivo de la aldosterona en su receptor específico. Así impide la reabsorción activa de Na dependiente de aldosterona, la secreción K y la creación de un potencial negativo intraluminal.

Todo tiende a impedir la pérdida de potasio.

La **amilorida**, actúa bloqueando la conductancia de los canales de sodio, en la cara interna tubular de la membrana del túbulo colector cortical; impidiendo que el sodio llegue a la bomba de sodio-potasio-ATP-asa. La acción ahorradora de potasio se debería a la disminución de la reabsorción de sodio y a la inhibición de la formación de un potencial negativo intraluminal(éste es necesario en la secreción de K).

El **triamtirene**, parece poseer un mecanismo similar a amilorida como ahorrador de K.

En el **segmento medular del túbulo colector** no se reabsorbe sodio ni potasio. Sin embargo aquí existe una alta capacidad en los mecanismos de transporte que producen excreción de hidrógeno que son estimulados por la aldosterona y los mineralocorticoides. La espironolactona, al inhibir a la aldosterona a este nivel, también produce cierto efecto diurético.

Finalmente los diuréticos parecen no actuar en el túbulo colector papilar.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DIURÉTICOS (resumen)

GLOMÉRULO FILTRACIÓN GLOMERULAR

Metilxantinas (también producen ligera disminución de la reabsorción de sodio)

TÚBULO PROXIMAL

-Reabsorción pasiva de agua, aminoácidos, glucosa y otros solutos.

-Reabsorción activa de sodio y bicarbonatos, dependientes de anhidrasa carbónica y pasiva de Cl.

-Inhibidores de Anhidrasa Carbónica (Acetazolamida)

- Diuréticos osmóticos (Manitol)

-Tiazídicos y de la alta eficacia: pequeña acción sobre reabsorción de Na.

PARS RECTA TÚBULO PROXIMAL

-Reabsorción más moderada del fluido tubular(30% de la parte inicial) y de solutos que llegan en escasa concentración.

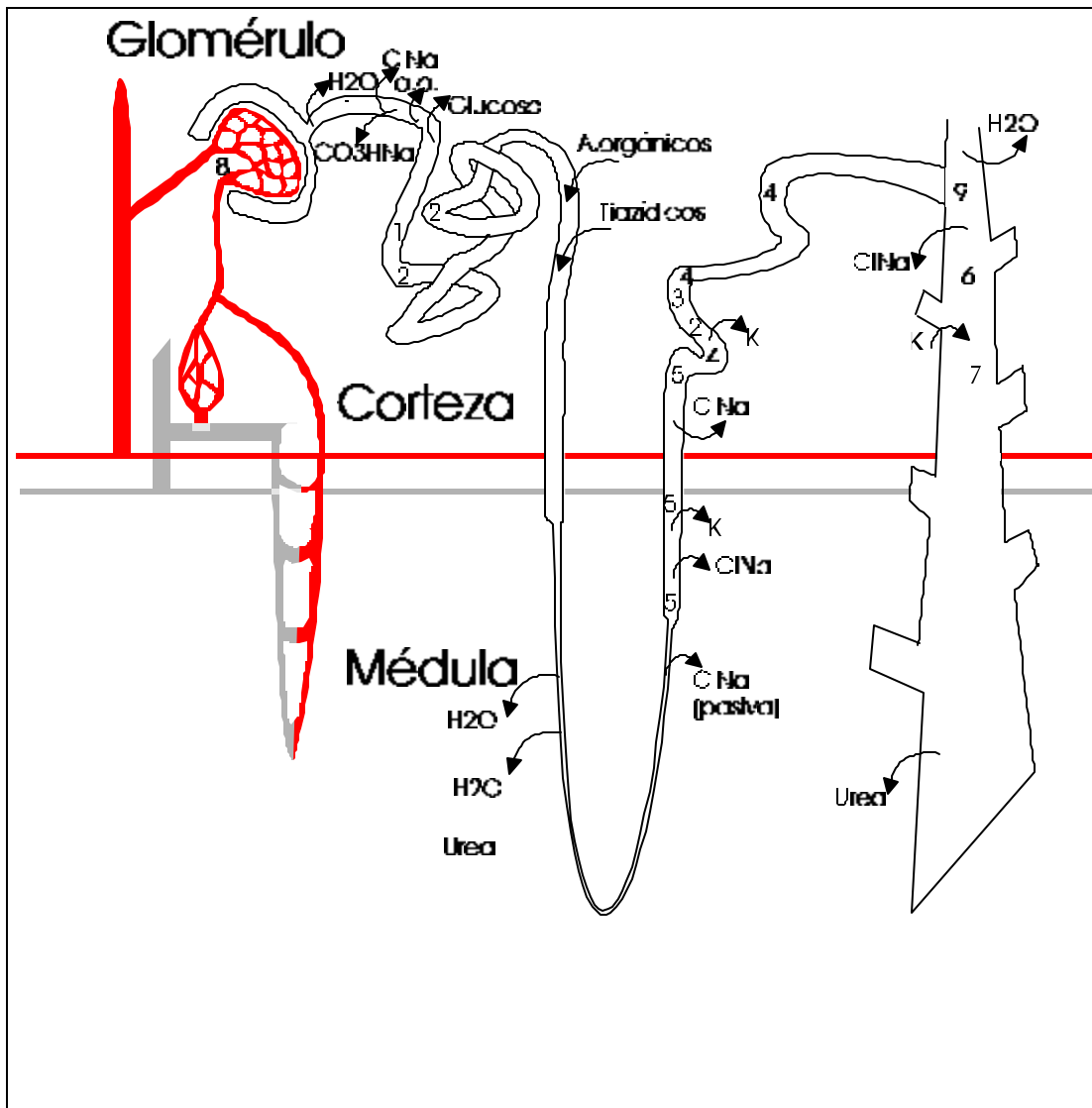
-**Secreción activa** de los diuréticos usados en clínica(ácidos débiles) e interacción con otros ácidos débiles(Probenecid)

ASA DE HENLE RAMA DESCENDENTE

-Simple capa de células epiteliales muy permeable al flujo osmótico del agua.

-Pasaje de agua al intersticio por una mayor osmolaridad intersticial por concentración de urea.

-Provee a la rama ascendente del asa de un fluido concentrado de CLNa.



1. Diuréticos osmóticos

2. Inhibidores de A.C.

3. Mercuriales

4. Tiazídicos

5. Diuréticos de alta eficacia

6. Aldosterona

7. Ahorradores de potasio

8. Metilxantinas

9. ADH

Nefrón:

- Glomérulo
- Túbulo contorneado proximal
- Pars recta del túbulo proximal
- Asa de Henle, rama descendente
- Asa de Henle, rama ascendente delgada

- Asa de Henle, rama ascendente gruesa medular y cortical

- Túbulo contorneado distal
- Túbulo colector

Diuréticos osmóticos.

-Segmento cortical y medular son impermeables al flujo osmótico de agua.

ASA DE HENLE RAMA ASCENDENTE DEL GADA

-Impermeable al flujo osmótico del agua.

-En ambos segmentos se reabsorbe activamente el sodio (Energía provista por la hidrólisis del ATP y la NaK-ATPasa).

-Reabsorción pasiva de CLNa a favor de un gradiente de concentración arrastrando algo de agua.

-Diuréticos de alta eficacia o del ASA: Inhiben la reabsorción tubular de Na y Cl, En el segmento cortical y medular de la rama ascendente gruesa.

-Diuréticos osmóticos: evitando en ese caso el escaso arrastre de agua.

-Diuréticos Tiazídicos: Inhiben la reabsorción tubular de Na y Cl En el segmento cortical y en túbulo distal.

ASA DE HENLE RAMA ASCENDENTE GRUESA (Segmentos medular y cortical) Y TÚBULO DISTAL

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno A. Velasco A. , Diuréticos y Antidiuréticos. Como capítulo de libro en: Velazquez Farmacología. Velasco, A. Lorenzo, P. Derrano, J. Trelles A. , pag 588-603, 16 edición, 1992
2. Jacson E., Diuréticos, Como capítulo de libro en: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman y Gilman, pag. 735- 765, 9ª edición, 1997.
- 3- Craig Brater, D. Treatment of Renal Disorders and the influence of Renal Function on Drug Disposition. Como capítulo de libro en: Clinical Pharmacology. Melmon and Morelli's, pag 270-303, 3ª edición, 1992
- 4- Torsemida. MICROMEDEX. Vol.92 1997. Base de datos en discos compactos. Cdteca. Facultad de Medicina de la UNNE.
- 5- Rang and Dale, El Riñón. Como capítulo de libro en: Farmacología. Rang y Dale, pag 451-475, 1ª edición, 1992.
- 6- Florez, A. Armijo J. Fármacos diuréticos. Como capítulo de libro en: Farmacología Humana. Florez Jesús, pag 815-830, 3ª edición, 1997.

SECCIÓN III:

CAPITULO 13:

FARMACOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

INTRODUCCIÓN - FISIOPATOLOGÍA

CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS - CLASIFICACIÓN

TERAPÉUTICA ANTIHIPERTENSIVA

EMERGENCIAS y URGENCIAS HIPERTENSIVAS

Ibañez-Torales

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial constituye uno de los principales factores de riesgo en los países desarrollados. La prevalencia varía según las cifras tomadas como patológicas, estimándose que entre el 15 y 30% de la población adulta padece la enfermedad. Junto con la dislipidemia y el tabaquismo son los más importantes factores de riesgo de enfermedad vascular cerebral, renal y cardíaca, aunque ningún lecho de la economía está a salvo de este flagelo.

La principal y más frecuente lesión arterial es la aterosclerosis. La expectativa de vida se reduce, ya que en definitiva estos factores de riesgo actúan acelerando el proceso de envejecimiento arterial.

La presión arterial (PA) es una variable hemodinámica que se expresa con la siguiente ecuación matemática:

$$PA = VM \times RP$$

PA= presión arterial
VM= volumen minuto
RP= resistencia periférica

La presión arterial es la fuerza que genera el corazón para perfundir los tejidos, siendo su valor normal igual o menor a 140/90 (140: PA máxima; 90: PA mínima). Las cifras aceptadas como normales varían según los diferentes autores, siguiendo las directivas de la OMS, la hipertensión arterial se define por cifras superiores a 160/90 con independencia de la edad del paciente.

En lo que respecta a la influencia de la PA y la esperanza de vida y dada su alta prevalencia, la detección precoz adquiere gran significación pues el control y la normalización de la PA reduce claramente los riesgos de enfermedad vascular y sus consecuencias, por lo que la incidencia de mortalidad por aneurisma disecante de aorta o accidente cerebro-vascular, por citar solo algunos ejemplos sufrirían una franca disminución, citando a Pickering, "La relación entre PA y mortalidad es cuantitativa, cuanto más alta la presión arterial, peor es el pronóstico".

FISIOPATOLOGÍA

Partiendo de la base de que la finalidad de la PA consiste en mantener una adecuada perfusión hística a lo largo del tiempo y en cualquier circunstancia, se comprende que deben existir

mecanismos de regulación que permiten seguir este objetivo.

De acuerdo a la ecuación hidráulica, la PA es directamente proporcional al producto del VM x la RP.

El VM es la expresión de la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico. Tanto en individuos normales como en hipertensos la PA es mantenida por la regulación **momento a momento** del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica, ejercida en tres sitios anatómicos: arteriolas, vénulas postcapilares y corazón.

Un cuarto sitio anatómico de control, el riñón, contribuye a mantener la PA al regular el volumen de líquido extracelular. Los barorreflejos mediados por los nervios simpáticos actúan en combinación con mecanismos humorales, incluyendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona, para coordinar la función de estos cuatro sitios de control y mantener la PA dentro de límites normales.

En la regulación de la PA intervienen el sistema nervioso central, los riñones y el sistema endocrino, cada uno de ellos participa con una velocidad e intensidad de respuesta distinta, siendo muy rápidos los dependientes del SNC (actúan en segundos), de respuesta intermedia (minutos u horas) los sistemas de control mediados por hormonas y lentos los mediados por los riñones.

La presión arterial en un paciente hipertenso sin tratamiento es controlada por los mismos mecanismos que operan en los normotensos. La regulación en la hipertensión diferiría de lo normal en que los barorreceptores y los sistemas renales de control sanguíneo, volumen-presión, estarían desplazados a un valor superior de PA. Todos los medicamentos antihipertensivos actúan interfiriendo con alguno de estos mecanismos normales de control.

A) Mecanismos neurológicos:

Barorreceptores: Al subir la PA se activan los barorreceptores localizados en los senos aórtico y carotídeo. Estos envían señales al centro vasomotor del bulbo y al núcleo tracto solitario (verdadero centro regulador de la PA). La eferencia se hace a través del sistema nervioso autónomo para disminuir la actividad cardíaca y dilatar los vasos periféricos, con lo cual desciende la

presión arterial a sus valores primitivos. Este mecanismo es eficiente entre 100 y 180 mm de Hg de presión arterial sistólica.

Quimiorreceptores: Cuando la presión arterial sistólica disminuye a 80 mm de Hg o menos, actúan los quimiorreceptores de los cuerpos aórticos y carotídeos, vía centro vasomotor bulbar. Estos quimiorreceptores detectan cambios en la presión parcial de oxígeno (PO₂), presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) y pH arteriales como consecuencia de la llegada de una escasa cantidad de oxígeno y la mala eliminación del dióxido de carbono.

Respuesta isquémica del SNC: Cuando la presión arterial sistólica cae a valores de 40-50 mm de Hg se dispara este potente mecanismo de eferencia bulbar y por respuesta simpática, envía señales que provocan vasoconstricción periférica y aumento de la actividad cardíaca, tendientes a elevar la PA hacia la normalidad.

B) Mecanismos endocrinos: El sistema renina-angiotensina-aldosterona se activa cuando se produce un descenso de la presión arterial, de la volemia, del sodio o cuando se produce un aumento del potasio. Este sistema produce vasoconstricción por acción de la angiotensina II y retención de sal por la aldosterona. La aldosterona liberada por aumento de la osmolaridad, actúa a nivel renal reteniendo agua. El péptido auricular natriurético jugaría un rol como mediador antihipertensivo.

C) Mecanismos renales: Los riñones como tercer mecanismo, al controlar el volumen sanguíneo constituyen el principal factor responsable de la regulación a largo plazo de la PA con ganancia infinita, es prácticamente perfecto y es el que en última instancia promueve el ajuste fino y exacto de la PA. Esquemáticamente el riñón actúa de la siguiente manera:

1- La reducción de la presión arterial lleva a una hipoperfusión renal lo que produce redistribución intrarrenal del flujo sanguíneo y un incremento en la reabsorción de sal y agua, con lo cual aumenta la volemia y la PA.

2- A la inversa, un aumento de la PA produce natriuresis y retorno de la PA sus valores normales. Aparentemente la hipertensión resultaría en

última instancia una alteración renal para eliminar el agua y la sal que se incorpora normalmente, de tal manera que para balancear lo que ingresa debe hacerlo a costa de una mayor PA.

D) Otros mecanismos:

La serotonina como neurotransmisor modulador de acción central y periférica, a través de los diferentes subtipos de receptores, también jugaría un rol como prohipertensiva.

El factor de relajación endotelial o EDRF, es un factor local liberado por el endotelio vascular, que posee acciones relajantes del músculo liso vascular es decir, acciones antihipertensivas. La endotelina es un péptido derivado del endotelio, capaz de producir contracción sostenida del músculo liso vascular de arterias. Se considera un importante péptido regulador cardiovascular y fue observado que cuando se libera en cantidades anormalmente grandes puede tener un rol en la hipertensión, debido a sus potentes acciones vasoconstrictoras a nivel renal, coronario y sistémico, lo cual disminuye la excreción de sodio y activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La terapéutica antihipertensiva depende necesariamente de la interferencia con los mecanismos fisiológicos que regulan la PA. Así, los bloqueantes cálcicos disminuyen la resistencia periférica y reducen la PA, los diuréticos disminuyen la PA aumentando la excreción de sodio del organismo y reduciendo el volumen circulante; los inhibidores de la enzima de conversión que interfieren con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, reduciendo la resistencia vascular periférica y por consiguiente la PA. Los simpaticolíticos interfieren con las funciones del sistema adrenérgico, presinápticamente o por bloqueo de los receptores alfa o beta. Por otra parte los agentes musculotrópicos producen vasodilatación por acción directa y descenso de la PA.

CLASIFICACIÓN

Desde el punto de vista **etiológico** se la puede clasificar en:

Hipertensión Esencial: también llamada primaria o criptogénica por no tener una causa conocida. Representa el 90-95% de los casos.

Hipertensión Secundaria: en este caso la hipertensión es secundaria y obedece a una causa conocida como:

a-Renales: que a su vez pueden ser subagrupadas en:

Enfermedad vásculo-renal: estenosis aterosclerótica, displasia fibromuscular, vasculitis.

Enfermedad renoparenquimatosa: glomerulonefritis aguda y crónica, enfermedad poliquística, pielonefritis crónica, nefropatía obstructiva, tumores renales, insuficiencia renal aguda y crónica, síndrome nefrótico, tuberculosis renal, nefritis por radiaciones.

b- Tumores productores de renina.

c- Enfermedades endócrinas: Hiperfunción corticosuprarrenal, hiperaldosteronismo primario y secundario, síndrome de Cushing, carcinoma suprarrenal y tumores ectópicos productores de ACTH. Feocromocitoma, Acromegalia, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo, Diabetes.

d- Cardiovasculares: Coartación de la aorta, insuficiencia aórtica, fístula arteriovenosa.

e- Fármacos: Bicarbonato de sodio, anticonceptivos, aminas simpaticomiméticas, corticoides, intoxicaciones por Pb y Hg.

f- Neurogénica: Tumores encefálicos, accidentes cerebrovasculares, encefalitis, poliomielitis.

g- Enfermedad sistémica: Policitemia, colagenopatías.

h- Misceláneas: Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, hipoxia e hipercapnia. Una clasificación clínica define la hipertensión arterial según las cifras de presión arterial diastólica de la siguiente manera:

Hipertensión leve: 90 a 105-109 mm Hg.

Hipertensión moderada: 105-109 a 115-119 mm de Hg.

Hipertensión severa: mayor a 115-119 mm de Hg.

Hipertensión maligna: mayor o igual a 130 mm de Hg, fondo de ojo grado III o IV y compromiso renal.

Dentro de la clasificación clínica debemos descartar la **Hipertensión Lábil** que es un cuadro que se caracteriza por las variaciones significativas de la PA, desde cifras francamente elevadas hasta las absolutamente normales, que conviven en un mismo paciente sin tratamiento, muchas veces asociadas a factores emocionales o stress de cualquier tipo. Aunque poseen riesgo vascular no se ha demostrado hasta la fecha que el tratamiento antihipertensivo disminuya estos riesgos. Este subgrupo de pacientes es muy grande y es aquí donde el médico juega un rol importante porque no debe alarmar al paciente, ni apresurar a indicar tratamiento farmacológico, pero por otra parte tampoco debe desentenderse del problema adjudicando a los "nervios" su hipertensión tan variable o lábil.

Hipertensión leve: Alrededor del 60-70% de los pacientes hipertensos tiene este tipo de hipertensión, como la hipertensión ya está "establecida" deben ser tratados, pues tienen riesgo vascular elevado y el tratamiento disminuye este riesgo. En general, no hay lesión orgánica.

Hipertensión moderada: El 20-30% de la población hipertensa pertenece a esta categoría, puede presentarse con lesión de órganos blancos, como hipertrofia del ventrículo izquierdo, compromiso renal leve, fondo de ojo grado I-II.

Hipertensión grave: Menos frecuente cuando mayor es el número de consultas médicas de una población. En general existe hipertrofia del ventrículo izquierdo, alteraciones del fondo de ojo y/o compromiso renal.

Hipertensión maligna: muy rara en la actualidad, se caracteriza por cifras de presión arterial diastólica igual o mayor a 130 mm de Hg, fondo de ojo grado IV y gran compromiso renal. Tiene una anatomía patológica "propia" que es la **necrosis fibrinoide** de las arteriolas (sobre todo renales) y una evolución grave: el 50% de los paciente muere a los 4-6 meses.

Otra forma de clasificar la hipertensión es en **fases evolutivas** de acuerdo a los siguientes criterios:

Fase I: Hipertensión fija sin complicaciones.

Fase II: Hipertensión fija con signos de compromiso cardíaco (hipertrofia) retiniano (estrechez focal, segmentaria o generalizada) y/o renal (proteinuria patológica).

Fase III: fase de complicaciones graves (para algunos hipertensiólogos es sinónimo de **CATÁSTROFE**):

-Corazón: Insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto agudo de miocardio.

-Aorta: aneurismas, aneurismas disecantes.

-Encéfalo: accidentes cerebrovasculares.

-Fondo de ojo: hemorragias y exudados retinianos con o sin edema papilar.

CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

1. ETIOLÓGICA:

-a. **Esencial:** (90-95%)

-b. **Secundaria:** (5-10%) {Etiología renal, endocrina, cardiovascular, enfermedades sistémicas, neurogénicas y/o por drogas}

2. CLÍNICA:

a. **Lábil**

b. **Leve:** (90-105 mm de Hg)

c. **Moderada:** (105-119 mm de Hg)

d. **Severa:** (mayor de 120 mm de Hg)

e. **Maligna:** (mayor de 130 mm de Hg, retinopatías grados III-IV y compromiso renal)

3. FASES EVOLUTIVAS:

a. **Fase I:** Sin complicaciones

b. **Fase II:** Complicaciones cardíacas (hipertrofia), retiniana inicial y renales (proteinuria).

c. **Fase III:** Complicaciones graves.

-Riñones: insuficiencia papilar.

Crisis o Emergencia Hipertensiva:

Se define así a un cuadro que tiene las siguientes características:

Cifras muy elevadas de presión arterial y un cuadro clínico y/o de laboratorio típico, en que la vida del paciente está en riesgo e muerte. La prevalencia es muy baja, calculándose que menos

del 1% de los hipertensos tendrán una emergencia hipertensiva.

Recientemente el 6º informe de la Junta Nacional sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial de los Estados Unidos y guiándose por criterios clínicos, prácticos y de prevención, sugiere la siguiente clasificación:

	SISTÓLICA (mm Hg)	DIASTÓLICA (mm Hg)
Optima	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensión arterial		
Estadío 1 (Leve)	140-159	90-99
Estadío 2 (Moderada)	160-179	100-109
Estadío 3 (Severa)	>=180	normal o >=110

(Sixth Report of Joint National Committee on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure, 1997) Arch. Intern. Med. 157: 2413-2446, 1997

CLASIFICACIÓN DE AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS

I. DIURÉTICOS ANTIHIPERTENSIVOS

a. Diuréticos tiazídicos

Clorotiazida
 *Hidroclorotiazida (Hidrenox)
 Clortalidona (Higroton)
 Metolazona (Oldren)
 Xipamida (Aquaphoril)

b. Diuréticos de alta eficacia

*Furosemida (Lasix)
 Bumetanida (Butinat)

c. Diuréticos ahorradores de potasio

*Amilorida
 Espironolactona (Aldactone)
 Triamtirene
 Amilorida+Hidroclorotiazida (Moduretic)
 Triamtirene+Hidroclorotiazida (Sodiurene)

II. AGENTES SIMPATICOLÍTICOS

A. PRESINÁPTICOS:

1. Axoplasmáticos

*Reserpina (Serpasol)
 Guanetidina
 Debrisoquina

2. Agonistas α_2 (acción central)

* α -metil-dopa (Aldomet)
 Clonidina (Catapresan)
 Guanabenz (Rexitene)
 Guanfacina (Estulic, Hipertensal)

B. POSTSINÁPTICOS (Bloqueadores)

1. Bloqueadores α adrenérgicos

*Prazosin (Minipres) Selectivo α_1
 Fentolamina (Regitina) α_1 y α_2
 Fenoxibenzamina

2. Bloqueadores β adrenérgicos

Bloqueadores β_1 y β_2

*Propranolol (Inderal)
 Timolol (Proflax)
 Nadolol (Corgar)
 Pindolol (Visken)

Bloqueadores β_1 (cardioselectivos)

*Atenolol (Prenormine)
 Metoprolol (Lopresor)
 Acebutolol (Rodhiasectral)

3. Bloqueador α y β adrenérgico

Labetalol (Labelol)

III. AGENTES QUE INTERFIEREN CON EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

1. Inhibidores de la enzima de conversión:

Captopril (Capoten)

*Enalapril (Renitec)

Lisinopril (Tensopril)

Cilazapril

Ramipril

IV. ANTAGONISTAS DEL CALCIO

*Nifedipina (Adalat)

Verapamilo (Isoptino)

Diltiazem (Acalix)

Nitrendipina (Nirapel, Tracil)

V. ANTAGONISTAS DE LA SEROTONINA (Receptores 5-HT₂)

Ketanserín (Serefrex)

Ritanserín

VI. MUSCULOTRÓPICOS O DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE MÚSCULO LISO VASCULAR

*Nitroprusiato de sodio (Nipride)

Diazóxido (Hiperstat)

Minoxidil (Lonolox)

Indapamida (Noranat)

Nitroglicerina (NTG)

VII. BLOQUEADORES GANGLIONARES O GANGLIOPLÉJICOS (uso excepcional)

Trimetaphan

Pentolinio

Mecanilamina

DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS

DIURÉTICOS (Inducen depleción de volumen)

-Tiazidas y afines:

Son fármacos utilizados frecuentemente en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). En este apartado se enfatizará en aquellos aspectos farmacológicos que hacen al tratamiento de la hipertensión arterial, más detalles podrán consultarse en el capítulo diuréticos de este texto.

Los diferentes grupos de diuréticos difieren en su estructura química, su sitio de acción dentro del nefrón y su eficacia para excretar el cloruro de sodio filtrado. Los diuréticos antihipertensivos

son los señalados en la clasificación de agentes antihipertensivos. Las tiazidas y compuesto afines son los diuréticos de primera elección para el tratamiento DE LA HTA. La hidroclorotiazida probablemente sea el agente individual más utilizado. Los agentes de alta eficacia se utilizan en circunstancias especiales. Los ahorradores de potasio son utilizados para reducir el riesgo de hipokalemia ya que como agentes aislados son poco potentes.

Mecanismo de la acción antihipertensivo: El mecanismo exacto por el cual los diuréticos disminuyen la presión arterial no está totalmente conocido. Como consecuencia de la pérdida de sodio y agua por el riñón se produce una disminución del volumen plasmático y del líquido extracelular con caída del volumen minuto cardíaco y de la PA. Sin embargo con el uso continuado el volumen plasmático prácticamente se normaliza, lo mismo que el VM cardíaco, el efecto hipotensor persiste por disminución de la resistencia vascular periférica. Esta disminución de la resistencia vascular periférica podría deberse a una pequeña depleción del sodio del organismo primordialmente a nivel de las células del músculo liso vascular, que secundariamente reduce la concentración de calcio intracelular, con la consiguiente reducción del estado contráctil del músculo liso. También se ha postulado que la reducción de la resistencia periférica podría deberse a la activación de sustancias vasodilatadoras, debido a que fuera observado un incremento de los niveles plasmáticos de prostaciclina y de la actividad de la kaliceína.

Otras acciones farmacológicas: La depleción de volumen que se produce con el uso continuado puede estimular el sistema renina angiotensina aldosterona y producir grados variables de aldosteronismo secundario.

Los analgésicos antiinflamatorios disminuyen el efecto de la mayoría de los diuréticos debido que al inhibirse la síntesis de prostaglandinas se impiden los cambios hemodinámicos renales que producen los diuréticos a través de ellas.

Efectos colaterales adversos:

-HipoKalemia: Los diuréticos aumentan la excreción urinaria de potasio pudiendo provocar hipokalemia, como consecuencia el paciente presen-

tará debilidad muscular y predisposición a las arritmias ventriculares.

Los factores que favorecen la aparición de hipokalemia dependen de: la dosis, la duración del tiempo de acción del agente, el tratamiento continuado y la mayor ingesta de sodio.

La hipokalemia puede ser especialmente peligrosa en pacientes que reciben conjuntamente digitálicos. En este caso se incrementa el riesgo de intoxicación digitálica.

-Hiperuricemia: La hiperuricemia inducida por los diuréticos no requiere tratamiento.

Sin embargo puede adquirir trascendencia en pacientes con gota o en quienes produce una sintomatología dolorosa similar.

-Hipomagnesemia: Inicialmente no se le dio trascendencia a este efecto adverso, pero las evidencias sugieren que la depleción de magnesio puede tener consecuencias serias para el paciente, se ha observado debilidad, arritmias cardíacas, irritabilidad, tetania, convulsiones y coma como consecuencia de la hipomagnesemia inducida por diuréticos.

-Hipercalcemia: El uso crónico de tiazidas aumenta la reabsorción renal de calcio, la calciuria puede disminuir en un 50%.

-Hipercolesterolemia: Aunque se desconoce el mecanismo de este efecto algunos lo relacionan con la hipokalemia. El tratamiento crónico puede aumentar el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos, con poca variación en el colesterol de HDL.

-Hiperglucemia: Las tiazidas disminuyen la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Al igual que la elevación del colesterol plasmático, este efecto metabólico sobre la glucemia puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular.

-Hiponatremia: Como una extensión en sus acciones farmacológicas estos agentes pueden provocar hiponatremia, deshidratación, disminución del volumen circulante efectivo, disminución del filtrado glomerular y aumento de urea plasmática (azoemia general)

Diferencia de acción de los distintos agentes:

*La clortalidona se caracteriza por su efecto prolongado.

*La metolazona es efectiva en pacientes con insuficiencia renal.

Diuréticos de alta eficacia. Diuréticos del asa:

Los diuréticos del asa si bien son más potentes y comienzan a actuar más rápidamente que las tiazidas, no son las drogas de elección para el tratamiento crónico de la HTA. Su uso debe quedar reservado para aquellas situaciones que se detallan a continuación.

-En casos de crisis hipertensivas que se acompañan de insuficiencia cardíaca, la furosemida por vía i.v. es sumamente útil.

-En la hipertensión volumen- dependiente que acompaña a la insuficiencia renal, la furosemida es el diurético de elección.

-Los diuréticos del asa también están indicados en los pacientes tratados con litio, cuyos niveles plasmáticos pueden aumentar si se utilizan tiazidas. Los efectos colaterales indeseables son prácticamente similares a los de las tiazidas.

Ahorrradores de potasio: Estas drogas actúan en el túbulo distal disminuyendo la pérdida de potasio. La espironolactona es un antagonista de la aldosterona, el triamtirene y la amilorida son inhibidores directos de la secreción de potasio.

Estos agentes, principalmente la espironolactona, tienen efectos antihipertensivos cuando se los administra aisladamente. Sin embargo su uso más habitual es en combinación tiazidas para minimizar la pérdida de potasio.

AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS

I. SIMPATICOLÍTICOS PRESINÁPTICOS

a-AXOPLASMÁTICOS:

1-Reserpina: Este agente es de muy escaso uso en la actualidad, fue la primera droga utilizada para tratar la hipertensión. Como vimos en otra parte de este texto, la reserpina impide la recaptación granular axoplasmática de la noradrenalina, exponiéndola a la acción de la MAO, de esta manera se produce una depleción de los depósitos de catecolaminas en la terminal

adrenérgica, similar acción se produce con los depósitos de serotonina. Esta deplección de aminas biógenas tanto a nivel de SNC como a nivel periférico se correlaciona con su efecto hipotensor.

La frecuencia y severidad de los efectos colaterales indeseables son la causa del abandono de su utilización en la actualidad.

2-Guanetidina, debrisoquina: Estos agentes prácticamente no se utilizan en la actualidad, debido a la frecuencia y magnitud de los efectos colaterales indeseables, comparados con el resto de los agentes antihipertensivos.

b-AGONISTAS ALFA 2 (Acción central)

1-ALFA-METILDOPA

Farmacodinamia: Es una droga simpaticolítica análoga de la L-dopa que actúa a nivel del tallo cerebral (núcleo tracto solitario) estimulando a los receptores α_2 presinápticos; de esta acción surge una disminución de la descarga simpática hacia la periferia con la consiguiente disminución del tono vascular arteriolar y por lo tanto de la resistencia periférica; la consecuencia final es una disminución de la PA. En el sistema nervioso central la α -metildopa ingresa al metabolismo de las catecolaminas; por acción de la dopa-decarboxilasa se transforma en α -metildopamina y luego en α -metil-noradrenalina como producto final. A nivel periférico en el sistema nervioso simpático, la droga también es convertida en α -metilnoradrenalina, que liberada produce una acción vasoconstrictora débil estimulando los receptores α_1 . La estimulación de los receptores α_2 presinápticos periféricos inhibe la liberación del neurotransmisor.

El balance final de la estimulación α_1 y α_2 es una disminución de la PA por disminución de la resistencia periférica.

Farmacocinética: La α -metildopa se absorbe a nivel intestinal, pero sufre una depuración (metabolización e inactivación) en la mucosa y un metabolismo de primer pasaje hepático, que se traduce en una biodisponibilidad del 25 %. El 60-70 % de la droga que alcanza el sitio de acción es eliminado por el riñón. El efecto antihipertensivo máximo se observa a las 46 hs y puede persistir durante 20-24 hs. La dosis promedio re-

comendada para el tratamiento de la hipertensión arterial es de 1 a 2 gr.

Efectos indeseables: A nivel del SNC: sedación, somnolencia, disminución de la concentración, pesadillas, depresión mental, vértigo y signos de extrapiramidismo (raro). Aumenta la prolactina y puede producir secreción láctea en mujeres y hombres. Otros efectos indeseables son hipotensión ortostática, sequedad de boca, congestión nasal, mareos, cefaleas. Puede positivizarse una prueba de Coombs, anemia hemolítica, hepatitis, fiebre medicamentosa, diarrea o constipación, alteraciones de la libido e impotencia.

Usos terapéuticos: la única indicación de esta droga es el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) en cualquiera de sus formas clínicas, sola o asociada a otras drogas antihipertensivas. Es una de las drogas que más se ha usado existiendo amplia experiencia en su manejo. Sin embargo los efectos indeseables descritos hacen que en la actualidad haya sido substituida por otros agentes. Mantienen su vigencia por seguridad y eficacia en el manejo de la enfermedad hipertensiva del embarazo.

2-CLONIDINA

Es un derivado 2imidazólico, sintetizado como descongestivo nasal cuando se descubrieron sus propiedades antihipertensivas.

Farmacodinamia: Su mecanismo de acción se ejerce por estimulación de los receptores α_2 presinápticos centrales (núcleo del tracto solitario), que modulan la liberación de catecolaminas, dando por resultado una disminución de la descarga simpática de origen central. La consecuencia es una disminución de la resistencia periférica, de la frecuencia cardíaca y del volumen minuto que hacen descender la presión arterial. Este efecto se observa con dosis terapéuticas, dosis altas pueden producir HTA. Si se administra por vía endovenosa inicialmente y durante un breve período la PA puede elevarse, observándose luego el efecto hipotensor buscado.

Farmacocinética: se puede administrar por vía oral, IM, IV y a través de parches colocados sobre la piel. Su biodisponibilidad es del 75 % y su vida media 8 a 12 hs. El 50 % se elimina co-

mo tal por orina. La dosis terapéutica es de 0,2 a 1,2 mg por día, administrada en dos tomas.

Efectos colaterales indeseables: sequedad de boca, sedación y constipación son los más frecuentes. Puede producir depresión psíquica. La supresión del medicamento durante su uso crónico produce un “síndrome de supresión de clonidina” que se manifiesta por nerviosismo, ansiedad, taquicardia, HTA, cefalea y diaforesis; se trata con restitución de la medicación y/o β -bloqueantes y α -bloqueantes. Los antidepressivos tricíclicos disminuyen su efecto antihipertensivo (probablemente por bloqueo α de estas drogas).

Usos terapéuticos: se la utiliza en la HTA esencial leve o moderada sola o asociada a diuréticos. Tendrían un uso especial en la HTA por epilepsia temporal y paradójicamente puede ser útil en pacientes con hipotensión ortostática e HTA esencial.

II. SIMPATICOLÍTICOS POSTSINÁPTICOS

α -BLOQUEADORES ALFA-ADRENERGICOS

1- PRAZOSIN

Farmacodinamia: es una droga bloqueante α_1 selectiva, produce disminución de la resistencia periférica y de la presión arterial por su efecto vasodilatador secundario al bloqueo de los receptores α_1 . No produce taquicardia refleja y es más efectivo en posición supina. Con el uso crónico se produce tolerancia por retención de agua y sodio, por lo que debe adicionarse un diurético para mantener su actividad antihipertensiva.

Farmacocinética: administrado por vía oral es bien absorbida a nivel intestinal; sufre un metabolismo de primer pasaje hepático sustancial; su vida media plasmática es de 2 a 4 hs, pero su vida media biológica es mayor por lo que puede administrarse cada 12 hs. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia hepática los niveles plasmáticos aumentan. Para el tratamiento de la HTA la dosis media diaria es de 5 mg.

Efectos colaterales indeseables: además de los efectos colaterales indeseables característicos de las drogas simpaticolíticas (congestión nasal, hipotensión ortostática, sequedad de boca, mareos, cefaleas), el Prazosin puede

producir el “**efecto de la primera dosis**” que consiste en una caída brusca de la presión arterial y bradicardia que lleva al síncope que se produce con la primera toma de la droga, de causa no bien aclarada, se presenta con más frecuencia en pacientes deplecionados de volumen (uso de diuréticos, poca ingesta de agua, etc).

Usos terapéuticos: puede utilizarse en HTA leve, moderada o severa sola o asociada a otras drogas. Está especialmente indicada en la HTA del feocromocitoma, HTA inducida por IMAO más tiramina, discontinuación de clonidina; en esta circunstancia en general se la utiliza asociada a β -bloqueantes.

III. AGENTES QUE INTERFIEREN CON EL SISTEMA RENINA -ANGIOTENSINA:

1. INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN DE LA ANGIOTENSINA

Los IECA son un grupo de agentes farmacológicos utilizados para el tratamiento de la HTA y de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Origen y química: los IECA son aminoácidos modificados y oligopéptidos que pueden absorberse por vía oral; se obtienen por síntesis en el laboratorio. El captopril es un derivado del aminoácido l-prolina con un sulfidril en su molécula. El enalapril deriva de dos aminoácidos: l-alanina y l-prolina; sustituyendo la l-alanina de este último compuesto por lisina se obtiene el lisinopril.

La tabla I señala los principales IECA que han sido sintetizados:

TABLA I: INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN

CAPTOPRIL (Isopresol, Asisten)
ENALAPRIL (Lotrial, Renitec, Glioten, Defluin, Vapresan)
LISINOPRIL (Tensopril, Zestril, Tersif)
RAMIPRIL (Lostapres)
CILAZAPRIL (Inhibace)
INDOLAPRIL
PENTOPRIL
ALACEPRIL
FOSENOPRIL

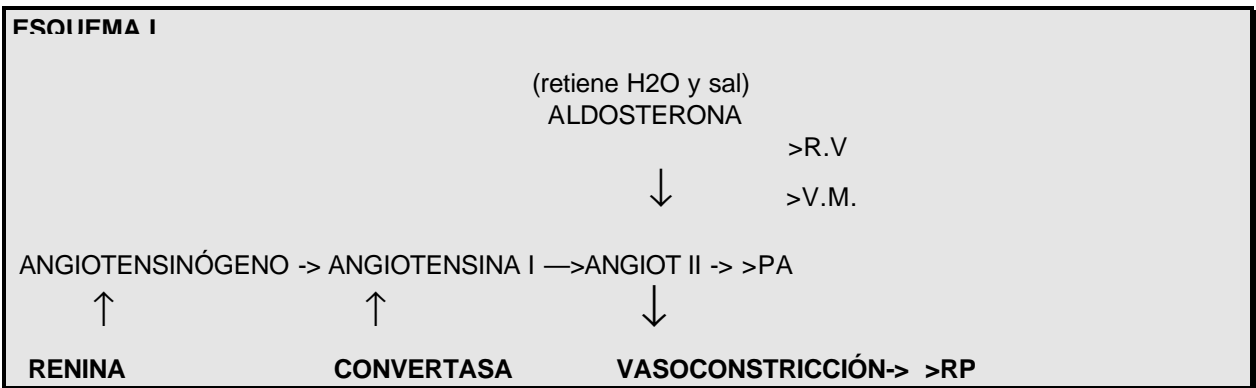
Farmacocinética: se tomarán como prototipos el captopril y el enalapril.

Captopril: se administra por vía oral antes de las comidas para lograr mejor absorción. Su biodisponibilidad es de 65%. Se elimina por orina un 50 % como captopril y la otra mitad como metabolitos (dímeros de sulfuro y disulfuro de cisteína). La excreción está disminuida en pacientes con deterioro de la función renal. La acción farmacológica dura 6 a 8 hs. Se administra con intervalos de 8 hs.

Enalapril: se absorbe bien por vía oral; su biodisponibilidad no se altera por los alimentos, por lo que puede administrarse junto con las comidas; ingresa al organismo como un esteréilico (prodroga) que se de-esterifica en el hígado y se libera gradualmente a la corriente sanguínea como un di-ácido activo (droga activa) enalaprilat que no sufre modificación excretándose sin cambios por orina. Su acción farmacológica dura

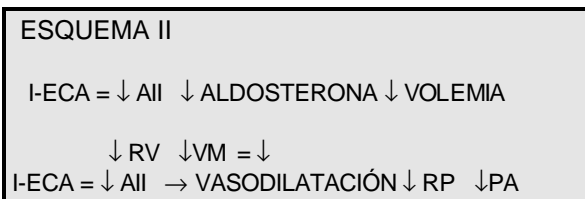
18 a 24 hs por lo que puede administrarse en una sola toma diaria.

Farmacodinamia: los I-ECA actúan interfiriendo con el eje renina-angiotensina-aldosterona (R.A.A.). Este sistema funciona en el organismo para defenderlo de la depleción de agua y sal y del exceso de potasio. La renina es liberada por el riñón en respuesta a diversos estímulos: hipovolemia, hiponatremia, hipercalcemia, la actividad física, etc. La renina actúa sobre el angiotensinógeno sintetizado en el hígado y lo convierte en angiotensina I, que al pasar por el pulmón es convertido en angiotensina II, por una enzima llamada convertasa, que también actúa sobre la bradiquinina vasodilatadora inactivándola. La angiotensina II es el más potente de los vasoconstrictores conocidos, a su vez actúa sobre la corteza suprarrenal para liberar aldosterona que en el riñón retiene agua y sodio y excreta potasio (esquema I)



PA

$$PA = VM \times RP$$



Cabe recordar que la angiotensina II actúa prácticamente en todos los tejidos regulando diversas funciones (a nivel cerebral regula la sed, a

nivel de la terminal adrenérgica modula la liberación de los neurotransmisores, etc). Además el sistema R.A.A. puede generarse en otros tejidos dando como resultado la producción local o tisular de angiotensina II (A II). Conocido el funcionamiento del sistema R.A.A. en el organismo es fácil comprender el mecanismo de acción de los inhibidores de la enzima de conversión. Veremos brevemente sus acciones antihipertensivas, renales y cardíacas. Acción antihipertensiva: 1) Inhiben la enzima convertidora de tal manera que la producción de AII disminuye y por lo tanto disminuye el grado de vasoconstricción de las arteriolas. 2) Por el mismo motivo disminuye la liberación de aldosterona con lo que se pierde agua y sodio. Por el primer mecanismo disminuye la resistencia periférica y por ende la PA, por el segundo mecanismo se pierde volumen, dis-

minuye el retorno venoso, el volumen minuto y por ende la PA.

Acciones renales: La respuesta renal, cuando se interrumpe el eje R.A.A. en la HTA esencial en pacientes tratados con I-ECA consiste en:
Reducción de la resistencia vascular renal.

Aumento del flujo sanguíneo renal y/o redistribución hacia la corteza. Aumento de la tasa de filtración. Natriuresis y anti-kaluresis. Aumento del clearance de agua libre. Disminución de la excreción de proteínas. Acciones cardiovasculares. Los I-ECA son útiles en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Los principales efectos que se observan luego de su administración a estos pacientes son:
Disminución de la frecuencia cardíaca.
Disminución de la presión arterial media.
Disminución de la presión capilar pulmonar.
Disminución de la resistencia periférica que produce una disminución de la postcarga ventricular con aumento del volumen sistólico y del gasto cardíaco.

Efectos colaterales indeseables: Se han observado los siguientes efectos indeseables: proteinuria, leucopenia, trastornos del gusto (sobre todo con captopril), hipotensión ortostática, azoemia (aumento de la urea y la creatinina), alergia desde rash hasta angio edema y shock anafiláctico, cefaleas, mareos, agranulocitosis, pancitopenia y depresión de la médula ósea; tos y ardor de garganta. La frecuencia de estos efectos es variable, por lo que el médico debe reconocerlos y estar atento a su aparición ante el paciente individual.

Usos terapéuticos: En la HTA esencial, independiente de su severidad, solos o asociados a bloqueantes cálcicos, β -bloqueantes, α -metildopa y diuréticos. Son menos potentes en ancianos, obesos y negros. Están indicados en la insuficiencia cardíaca congestiva en asociación a digital y diuréticos.

Contraindicaciones: embarazo y alergia a este grupo de drogas.

TERAPÉUTICA CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN

El tratamiento crónico de la hipertensión arterial responde a las siguientes preguntas:

-¿a quiénes tratar?

-¿Por qué tratar?

-¿Cómo tratar?

A quienes tratar: A todos los pacientes que en tres visitas consecutivas, a intervalos de una semana tengan cifras promedio de presión arterial iguales o superiores a 160/90 mm de Hg.

Por qué tratar: Porque la hipertensión liberada a su evolución natural se acompaña de un descenso de la expectativa de vida del paciente, por lesión orgánica (renal, cerebral, cardíaca). El tratamiento médico-farmacológico con modificación de las cifras elevadas ha demostrado mejorar la morbimortalidad y la expectativa de vida en todos los estadios clínicos de hipertensión, (leve, moderada, severa, maligna). En la hipertensión lábil, aunque existe un riesgo aumentado, aún no ha demostrado beneficio con la medicación.

Como tratar: El enfoque del tratamiento médico, tiene dos aspectos aditivos:

-a: Tratamiento no farmacológico. Consiste básicamente en: reducción de la ingesta de sal sódica, normalización del peso corporal, corrección de la diabetes y las dislipoproteinemias, dejar de fumar, disminuir el alcohol y realización de actividades físicas y de relajación.

-b: El tratamiento farmacológico. La elección de las drogas se hace en base a una cuidadosa historia clínica, donde las cifras de presión arterial son un elemento más del cuadro clínico del paciente. La idea es tratar a un **paciente con hipertensión y NO la hipertensión**, es decir **tratamiento personalizado**. De esta manera son importantes y deben tenerse en cuenta para la elección del medicamento, la edad, el sexo, el peso, la raza, los hábitos tóxicos y el consumo de otras drogas (corticoides, descongestivos nasales, anticonceptivos hormonales, amfetaminas, etc); también debe tenerse en cuenta la presencia de otras enfermedades (cardiovasculares, respiratorias, hepáticas, renales, reumatológicas, gástricas, alérgicas, neurológicas).

Suponiendo que el paciente no tuviera ningún otro antecedente patológico, ni hábitos tóxicos, ni tomase otros medicamentos, en este caso la edad, el sexo, el peso son factores importantes a tener en cuenta en el momento de decidir que tipo de fármaco es el adecuado para el paciente, por ejemplo: en jóvenes con no más del 10% de

exceso de peso: los beta bloqueantes y los inhibidores de la enzima de conversión pueden ser las drogas de elección. En personas maduras y obesas, los diuréticos y los bloqueantes de los canales de calcio serían los agentes de primera elección. Los individuos de raza negra son más sensibles a los diuréticos y a los bloqueantes cálcicos. Las mujeres son más resistentes al tratamiento con beta bloqueantes.

Si el paciente además de la hipertensión padece asma bronquial, insuficiencia cardíaca o enfermedad arterial oclusiva no usar beta bloqueantes, las drogas indicadas para este tipo de pacientes serían los bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la convertasa o bloqueantes adrenérgicos alfa 1.

En conclusión: La historia clínica y las características orgánicas del paciente decidirán cual es la droga más útil, debiendo tenerse en cuenta que la mejor droga será aquella que disminuya la PA sin producir efectos indeseables. Este concepto adquiere más trascendencia en los hipertensos leves (que son los más frecuentes) donde el médico en su afán *de no ser el responsable* de las complicaciones de la hipertensión, convierte una **enfermedad asintomática** (hipertensión leve) con riesgo potencial, en una enfermedad sin riesgo **pero sintomática** (por los efectos indeseables de la medicación). Esta situación, inaceptable para la mayoría de los pacientes, requiere del médico, la máxima comprensión y conocimiento de la enfermedad y de la FARMACOLOGÍA, para evitar la iatrogenia, que muchas veces produce el abandono del tratamiento y puede terminar costando la vida al paciente.

EMERGENCIAS y URGENCIAS HIPERTENSIVAS:

Emergencias hipertensivas: Son situaciones que requieren intervenciones que hagan disminuir la presión arterial en forma inmediata, en pocos minutos. Por ejemplo un edema agudo de pulmón secundario a hipertensión arterial.

Urgencias hipertensivas: Son situaciones donde es necesario disminuir la presión en forma rápida, en cuestión de horas. Por ejemplo hipertensión pre o postoperatoria.

En las emergencias hipertensivas, lo que tiene importancia es la magnitud del daño provocado por la hipertensión y no el valor absoluto de la

elevación de la PA, siendo el cuadro clínico general del paciente el condicionante del pronóstico y no las cifras de presión arterial. Por eso aquellos pacientes con sintomatología banal (palpitaciones, sensación de ahogo, cefalea y mareos simples, malestar indefinido) y cifras elevadas de la PA no están en situación de emergencia o urgencia hipertensiva, NO deben ser tratados enérgicamente para reducir en forma rápida la PA. Estos pacientes deben tratarse ambulatoriamente con un régimen adecuado que permita la normalización definitiva de la presión arterial.

Las principales situaciones de urgencias y emergencias hipertensivas se detallan a continuación:

Emergencias hipertensivas

-Cardíacas: edema agudo de pulmón, aneurisma disecante de la aorta, insuficiencia cardíaca izquierda aguda, infarto de miocardio.

-Cerebrovasculares: encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea.

-Aumento de catecolaminas: Crisis por feocromocitoma, interacciones con IMAO.

-Otras: eclampsia, epistaxis severa.

Urgencias hipertensivas

-Hipertensión maligna, infarto cerebral con hipertensión severa, hipertensión severa por suspensión brusca del tratamiento, hipertensión severa pre y postoperatoria, hipertensión en quemados.

.Edema agudo de pulmón: Las drogas de elección son: Furosemina y nitroprusiato de sodio por vía endovenosa, mientras se procede a la internación del paciente se indican: Nitratos por vía sublingual, O_2 y otras medidas habituales para esta emergencia como torniquetes rotatorios.

.Aneurisma disecante de la aorta: Consiste en la formación de un hematoma entre la capa adventicia y la media de la aorta, producido por rotura de la íntima. El tratamiento consiste en: beta bloqueantes y nitroprusiato, mientras se prepara al paciente para la cirugía de la disección.

.Angina de pecho o infarto agudo de miocardio: administrar beta bloqueantes y nitratos que son las drogas de elección. En circunstancias especiales puede administrarse nitroprusiato de sodio.

.Encefalopatía hipertensiva: El paciente presenta un cuadro neurológico de deterioro progresivo donde la cefalea es uno más de los síntomas, además existe embotamiento, respuestas lentas, confusión mental, excitación, convulsiones, coma y muerte si no se trata a tiempo.

En general, las cifras de presión arterial diastólica son iguales o superiores a 130 mm de Hg o el ascenso es brusco (por abandono de medicamentos por ejemplo). Son excepciones la encefalopatía de la glomerulonefritis, la preeclampsia grave y las encefalopatías hipertensivas de los ancianos que pueden presentar este cuadro con cifras menores a 130 mm de Hg. Son debidas a pérdida de la autorregulación del flujo cerebral con isquemia y edema cerebral.

El tratamiento consiste en: internación y descenso controlado de la PA con nitroprusiato de sodio (a razón de 1mm de Hg/min)

.Accidentes cerebrovasculares (ACV): Son una complicación tardía de la hipertensión, que podrían evitarse con el control de la PA. El paciente tiene cifras elevadas de PA y déficit sensitivo-motor (frecuentemente presenta hemiplejía facio-braquio-crural). Se debe realizar un descenso controlado de la PA a cifras no inferiores a 160-170/100-110 mm de Hg, salvo evidencia de sangrado cerebral. Se pueden producir por rotura de un vaso intracraneano (subcortical o de la base) o por isquemia por trombosis local o embolias a partir de un foco cardíaco, de la aorta o de las carótidas.

.Feocromocitoma: La liberación abrupta de catecolaminas a partir del tumor suprarrenal puede

producir: Edema agudo de pulmón, ACV, infarto agudo de miocardio. Una vez realizado el diagnóstico, el feocromocitoma se trata con alfa bloqueantes (Prazosin) y beta bloqueantes (Propranolol). Si la PA no es controlada se administra además nitroprusiato.

.Hipertensión maligna: Es un cuadro de hipertensión severa pero de instalación más lenta que los cuadros descritos anteriormente, requieren descenso de la PA pero no tan rápidamente, pudiéndose usar drogas por vía oral a menos que coexistan otros cuadros como edema agudo de pulmón, angina de pecho, encefalopatía hipertensiva, en cuyo caso se hará el tratamiento como se indicó anteriormente. La disminución rápida podría producir isquemia y mayor daño. No se deben utilizar diuréticos, ni inhibidores de la convertasa.

.Hipertensión inducida por el embarazo: Es trascendente, debido a que afecta a una población muy joven y amenaza la vida de la madre y del feto. Se instala por lo general en el tercer trimestre. Los mejores resultados en el tratamiento de la hipertensión inducida por el embarazo se obtuvieron con reposo, restricción de la sal sódica, hidralazina y sulfato de magnesio. En nuestro país, por la falta de hidralazina se utiliza la alfa-metil-dopa, con buenos resultados. Los signos de preeclampsia grave son: cifras de 110 mm de Hg o más, cefaleas persistentes, fosfenos, dolor en cuadrante superior del abdomen. Se debe hospitalizar a la paciente, administrar sulfato de magnesio (i.v. o i.m.), alfa-metil-dopa o hidralazina y prepararse para la interrupción del embarazo (según evolución) ya que es ésta la única medida para evitar la eclampsia (convulsiones) que tiene alta morbi-mortalidad materno-fetal.

SECCIÓN III:

CAPITULO 14:

FARMACOLOGÍA DE LAS ARRITMIAS CARDÍACAS - AGENTES ANTIARRÍTMICOS

P.R.Torales

INTRODUCCIÓN

Las arritmias cardíacas constituyen una de las causas más frecuentes de morbimortalidad de origen cardiovascular. Por ejemplo, la muerte súbita que es la responsable de más de la mitad de las muertes por enfermedad coronaria, se deben en la mayoría de los pacientes a una taquiarritmia ventricular, como taquicardia o aleteo que evoluciona a una fibrilación ventricular mortal. Otras arritmias como las taquicardias paroxísticas supraventriculares, que aunque raramente son mortales pueden provocar marcada morbilidad en el paciente. El tratamiento adecuado de las arritmias que complican el infarto de miocardio ha permitido reducir la mortalidad por esta patología de un 30 a un 12 %.

En los últimos años ha sido impresionante el avance en el conocimiento de los mecanismos implicados en las arritmias cardíacas como también en el conocimiento del mecanismo de la acción de las drogas implicadas en su tratamiento. Lamentablemente todavía es mucho lo que falta por resolver para poder contar con drogas de mejor eficacia y de menores efectos indeseables, que las que actualmente contamos.

El diagnóstico preciso de los diversos tipos de arritmias cardíacas requieren del médico conocimientos especializados que escapan al nivel curricular del estudiante de medicina. En general, el diagnóstico y el tratamiento de estas patologías, son resortes del médico con entrenamiento especializado por este motivo solo abordaremos los aspectos básicos necesarios para una comprensión general del tema.

Debe tenerse presente también que las arritmias cardíacas pueden tratarse con procedimientos no farmacológicos. En el cuadro 1 se detallan diversas maneras, con que puede abordarse la terapéutica antiarrítmica.

La cardioversión y la desfibrilación mediante un choque de corriente continua, la implantación de marcapasos de diversas características e incluso

la cirugía, son algunas de las medidas terapéuticas que también pueden utilizarse para tratar una arritmia.

CUADRO 1:

-TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

Drogas antiarrítmicas

-TRATAMIENTO ELÉCTRICO:

Marcapasos implantables

Cardioversión

Desfibrilación

-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

Arritmias Ventriculares malignas.

Síndrome de Wolf Parkinson

White.

Electrofisiología cardíaca: Es imposible comprender las acciones farmacológicas de los fármacos antiarrítmicos sin un adecuado conocimiento de las características básicas de la electrofisiología cardíaca. Desde este punto de vista podemos simplificar diciendo que el corazón presenta dos tipos de tejidos: el tejido especializado de conducción y el miocardio contráctil. El primero está representado por el nódulo sinusal, el nódulo auriculo-ventricular, el haz de His, las ramas derechas e izquierdas y la red de Purkinje. La diferencia fundamental entre estos dos tejidos, es que en condiciones normales el **automatismo** es patrimonio del tejido especializado de conducción, careciendo de esta propiedad el miocardio contráctil.

Cuatro son las propiedades fundamentales del corazón: Automatismo, conductibilidad, excitabilidad y contractilidad.

Automatismo: Es la propiedad que tiene el corazón de generar su propio impulso. Esta propiedad en condiciones normales es exclusiva del tejido especializado de conducción. El ritmo cardíaco normal depende del automatismo del nódulo sinusal. La expresión que se utiliza para expresar el ritmo cardíaco normal es *ritmo sinusal*. La frecuencia del automatismo sinusal oscila entre 60-100 despolarizaciones por minuto.

Se dice que hay bradicardia sinusal cuando hay una frecuencia menor a 60 latidos por minutos, y taquicardia sinusal cuando hay una frecuencia de más de 100 latidos por minuto. El automatismo intrínseco del nódulo AV oscila alrededor de las 45 despolarizaciones por minuto. El sistema His-Purkinje tiene una frecuencia aún más baja, alrededor de 30 por minuto. En condiciones de normalidad el automatismo de estos focos no se hace evidente por la mayor frecuencia del nódulo sinusal. En condiciones patológicas el automatismo puede hacerse evidente y convertirse en el marcapaso dominante del corazón. Un bloqueo sinoauricular o aurículo-ventricular completo puede provocar un ritmo nodal o idioventricular de escape.

Por lo tanto podemos decir que el ritmo cardíaco normal se origina en el automatismo del nódulo sinusal con una frecuencia de 60 a 100 impulsos por minuto, este estímulo se difunde con rapidez a ambas aurículas, entra al nodo AV donde la velocidad de conducción disminuye, finalmente el estímulo ingresa al sistema de Purkinje donde retoma su rápida velocidad de conducción y despolariza al miocardio ventricular permitiendo la contracción mecánica de ambos ventrículos.

Conductibilidad: Es la propiedad del tejido especializado de conducción y del miocardio contráctil que permite que, un estímulo eléctrico originado en el nódulo sinusal o en cualquier otro sitio, difunda con rapidez al resto del corazón. La velocidad de conducción del estímulo varía en función del tejido considerado. Por ejemplo: el nodo AV tiene una velocidad de conducción lenta, esta particularidad tiene su razón de ser, en la necesidad de que se produzca un retraso en la conducción del estímulo que permita la contracción de ambas aurículas en forma previa a la contracción ventricular.

Excitabilidad: Es la propiedad de responder a un estímulo originando un potencial de acción propagado.

Contractilidad es la capacidad intrínseca del músculo cardíaco de desarrollar fuerza y acortarse.

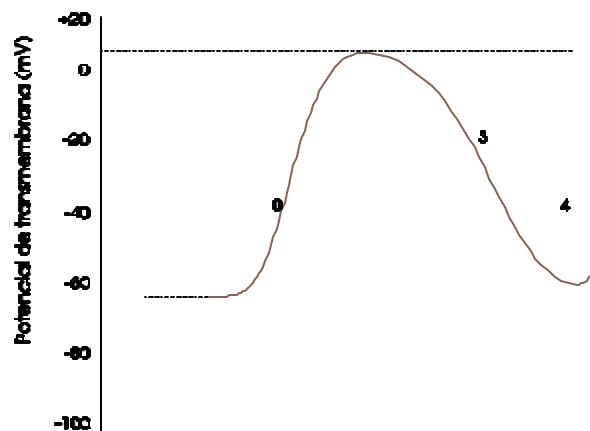
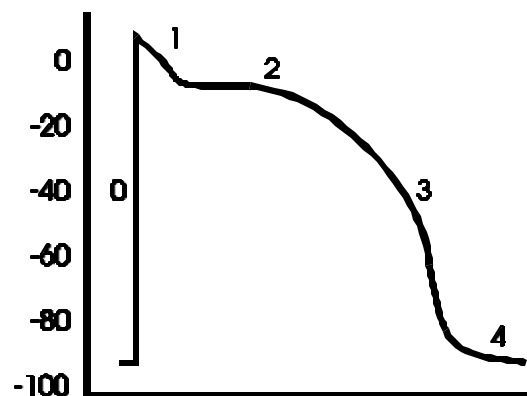
Potencial de reposo: Existe una diferencia de potencial eléctrico a ambos lados de la membrana de todas las células cardíacas, que oscila alrededor de -80 a -90 mV, con electronegatividad en el interior para la mayoría de las células. Este potencial de transmembrana en reposo es menor (-60mV) en las células automáticas del nódulo sinusal y del nódulo aurículo-ventricular. Las diferen-

tes concentraciones de Na^+ y K^+ a ambos lados de la membrana generan esta diferencia de potencial eléctrico.

Potencial de acción: Cuando las células cardíacas son estimuladas se produce un rápido cambio en la polaridad de la membrana que se conoce como potencial de acción que se divide en distintas fases. Fase 0 o despolarización, fase 1 repolarización rápida, fase 2 meseta, fase 3 terminación de la repolarización y fase 4 diastólica. La figura muestra un potencial de acción de la fibra de Purkinje y del nódulo sinusal.

El potencial de acción de del nódulo sinusal y AV tiene una fase 0 de ascenso muy lenta, y las fases 1, 2 y 3 no se diferencian claramente una de otra. La fase 4 presenta una despolarización diastólica espontánea que al alcanzar el potencial de acción genera un nuevo potencial de acción (automatismo).

Las células del músculo auricular y ventricular, tienen una fase 4 estable (no tienen automatismo).



El potencial de acción es producido por cambios en la permeabilidad de la membrana a los distintos iones. De manera simplificada los cambios más importantes son:

Fase 0: Se produce por un brusco y rápido cambio de la permeabilidad de la membrana al sodio que ingresa a la célula.

Fase 1: La salida de potasio y otros factores confluyen a la repolarización rápida de esta fase.

Fase 2: Esta meseta característica del potencial de acción cardíaco es producida por la entrada de calcio. La entrada de este ion es por otra parte fundamental para que se produzca la contracción de los miofilamentos.

Fase 3: La salida de potasio completa la repolarización de la fibra.

Fase 4: La despolarización diastólica espontánea o despolarización en fase 4 es la característica que distingue a las células del tejido especializado de conducción del tejido contráctil. En las células automáticas se produce una pérdida gradual de un potencial de reposo hasta alcanzar el potencial umbral, que genera un potencial de acción propagado al resto del corazón. Diversas corrientes iónicas participan de esta despolarización. En el tejido especializado el ion Ca^{++} juega un rol importante en varias fases del potencial de acción.

MECANISMO DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS: Básicamente las arritmias cardíacas pueden producirse por trastornos del automatismo, de la conducción o por una combinación de ambos fenómenos.

CLASIFICACIÓN DE LAS DROGAS ANTIARRÍTMICAS (Según Vaughan-Williams modificada).

Las drogas antiarrítmicas pueden clasificarse de acuerdo a las modificaciones que producen en la electrofisiología cardíaca. Con este criterio generalmente se utiliza la clasificación de Vaughan-Williams modificada. Siguiendo a este autor existen cuatro clases de drogas:

CLASE I: Las drogas de esta clase disminuyen la velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción y prolongan la duración del mismo. Debido a que las distintas drogas pueden afectar de manera diferente estos parámetros se las subclasifica en IA, IB, IC.

IA: La clase IA comprende aquellos agentes que originan una moderada depresión en la despolarización

en fase 0 y prolongan moderadamente la repolarización.

IB: Las drogas de esta clase ejercen una débil depresión de la despolarización en la fase 0 y disminuyen la duración del potencial de acción.

IC: Los agentes de esta clase deprimen de manera intensa la despolarización en fase 0, con escasos efectos sobre la duración del potencial de acción.

Las drogas prototipos de la clase I son la Quinidina, la lidocaína y la flecainida.

CLASE II: esta clase incluye exclusivamente a los β bloqueantes. El prototipo es el propranolol.

CLASE III: Los agentes antiarrítmicos de esta clase alargan de manera característica la repolarización y por ende la duración del potencial de acción. La amiodarona es la droga prototipo.

CLASE IV: Esta clase comprende a las drogas que bloquean los canales lentos de calcio. El verapamilo es el agente prototipo.

CLASIFICACIÓN DE AGENTES ANTIARRÍTMICOS

Clase I:

deprimen la despolarización en fase 0.

-IA (Moderado):

*Quinidina

Procainamida

Diisopiramida

-IB (Débil):

*Lidocaína

Mexiletina

Tocainida

Fenitoína

-IC (Intenso)

Flecainida

Encainida

Clase II:

-Betabloqueantes: *Propranolol

Clase III: Prolongan la duración del potencial de acción.

*Amiodarona

Bretilio

Clase IV: Bloqueantes de los canales lentos de calcio.

*Verapamilo

Diltiazem

CLASE I:

LIDOCAÍNA: Este anestésico local es muy utilizado en las unidades coronarias para tratar las arritmias ventriculares que complican, el infarto agudo

de miocardio, como también otras patologías cardíacas. Debe administrarse por vía intravenosa, tiene la ventaja que sus efectos comienzan inmediatamente y por su gran metabolización también desaparecen inmediatamente, lo que permite una administración controlada que evita los efectos indeseables.

Acciones farmacológicas: La lidocaína produce una ligera depresión de la velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción y acorta la repolarización, en las fibras de Purkinje y el músculo ventricular, por este mecanismo puede suprimir las arritmias ventriculares por reentrada. Sobre las arritmias supraventriculares no ejerce mayores efectos.

Farmacocinética: La lidocaína se absorbe bien cuando se administra por vía oral, sin embargo sufre un intenso metabolismo de primer pasaje hepático, por lo que las concentraciones sanguíneas son muy pequeñas e imprevisibles cuando se utiliza esta vía. Por esto siempre debe administrarse por vía i.v.

La droga se metaboliza en forma total en el hígado formando dos metabolitos que tienen escasa actividad antiarrítmica. Los metabolitos y una porción de droga intacta se eliminan por riñón.

Por su intenso y rápido metabolismo hepático debe tenerse presente que las enfermedades hepáticas o la disminución del flujo sanguíneo hepático como sucede en la insuficiencia cardíaca pueden disminuir marcadamente el grado de biotransformación por lo que deberá ajustarse la dosis en estas circunstancias.

La lidocaína disminuye la contractilidad cardíaca y la presión arterial, aunque con dosis terapéuticas estos efectos son mínimos, siendo el menos cardiotoxicidad de los antiarrítmicos que se utilizan.

La lidocaína debe administrarse por vía endovenosa, en circunstancias especiales puede administrarse por vía intramuscular. La concentración plasmática terapéutica oscila entre 1 y 5 microgramos por mililitro. Inicialmente es necesario administrar una cantidad mayor para alcanzar niveles terapéuticos; luego se mantienen estos niveles con una infusión continua. La dosis inicial de carga oscila entre 100 y 200 mg que se administran en 10 a 20 minutos. La dosis de mantenimiento oscila entre 1 y 4 mg por minuto.

Efectos indeseables: Los más importantes efectos indeseables de la lidocaína son a nivel del SNC. Inicialmente pueden aparecer parestesias,

ligera somnolencia, náuseas, mareos; posteriormente alucinaciones, desorientación, temblor muscular y finalmente convulsiones tónico-clónicas y paro respiratorio y cardíaco.

Usos terapéuticos: La lidocaína no tiene utilidad en el tratamiento de las arritmias supraventriculares. Se utiliza para tratar las arritmias ventriculares. Siendo la droga de primera elección para tratar las arritmias ventriculares que complican el infarto agudo de miocardio.

CLASE II:

BETA BLOQUEANTES:

Los bloqueantes beta tienen acciones antiarrítmicas, efecto que resulta del antagonismo competitivo de los beta receptores. Han sido utilizados en una gran variedad de arritmias ventriculares y supraventriculares y son particularmente eficaces cuando la arritmia tiene relación con un incremento de la actividad simpática.

Estas drogas deprimen el automatismo del nódulo sinusal y de los focos ectópicos; también disminuyen la velocidad de conducción y prolongan el período refractario a nivel del nodo aurículo-ventricular. El sotalol presenta además la característica particular de prolongar la duración del potencial de acción (como los agentes de la clase III). Además de los efectos indeseables característicos, debe tenerse presente en relación a su uso como agente antiarrítmico que también estas drogas en algunos casos pueden presentar un efecto proarrítmico y agravar la arritmia del paciente.

CLASE III:

AMIODARONA: Es un derivado benzofurano que contiene dos moléculas de yodo. Elaborado originalmente como vasodilatador coronario y antiangiñoso. Se caracteriza por su particular farmacocinética.

Su efecto electrofisiológico predominante es alargar la duración del potencial de acción y el período refractario.

Acciones farmacológicas:

-Aparato cardiovascular. Electrofisiología cardíaca: a administración crónica de amiodarona produce cambios en la electrofisiología cardíaca que se sintetizan de la siguiente manera: disminuye la frecuencia de descarga del nódulo sinusal, prolonga el tiempo de conducción nodal aurículo ventricular y prolonga el período refractario efectivo a nivel auricular y ventricular, en el ECG estos cambios se manifiestan como prolongación del intervalo PR y QT, por aumento de la duración de la onda T.

La amiodarona relaja el músculo liso y disminuye la resistencia vascular coronaria y periférica. Ejerce acciones antiadrenérgicas no competitivas.

Además de sus acciones antiarrítmicas, la amiodarona produce disminución de la frecuencia cardíaca en reposo, con disminución de la frecuencia máxima durante el ejercicio. Estos efectos pueden estar mediados por algún tipo de interacción con el sistema nervioso simpático, los estudios realizados no demuestran un bloqueo de tipo competitivo de los receptores beta, pudiendo corresponder a una disminución de la producción de AMPc por interacción en un sitio alejado del receptor.

Por vía endovenosa y de una manera dosis dependiente la amiodarona disminuye la PA y la resistencia vascular general y coronaria. La contractilidad cardíaca también puede disminuir, sobre todo con dosis altas y ventrículos deteriorados en su función.

Por vía oral estos efectos no se observan y en general, la presión arterial (PA) y la función cardíaca no se modifican.

-Tiroides: La amiodarona afecta la función tiroidea. Puede observarse aumento de la tiroxina y T3 reversa y disminución de la Triyodotironina, con incremento de la hormona estimulante tiroidea (TSH). Estos cambios reflejan la interacción de la droga que impide la conversión periférica de T4 a T3 con metabolismo potencial a T3 reversa. Aunque todos los pacientes se consideren clínicamente eutiroides, un pequeño porcentaje puede presentar hipertiroidismo. Por un mecanismo aún no aclarado algunos pacientes pueden presentar hipotiroidismo con niveles bajos de T3-T4 y altos de TSH.

Farmacocinética: Las características farmacocinéticas de la amiodarona son únicas. Se acumula en los tejidos, principalmente hígado, grasa, pulmón y corazón. La biodisponibilidad oscila entre 20-50%, con una muy lenta absorción por vía oral. La vida media es de 25 días, pudiendo llegar a 55 días con la administración crónica. Estas características determinan que los efectos antiarrítmicos no se observan inmediatamente. Para conseguir efectos más rápidos es necesario saturar los depósitos con dosis iniciales de carga.

La amiodarona se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450. Su principal metabolito es la desacetilamiodarona, ambos son eliminados por vía biliar. La eliminación renal es limitada.

Efectos adversos: Aproximadamente el 14% de los pacientes debe suspender el fármaco por los

efectos indeseables. Entre las principales manifestaciones de toxicidad de la amiodarona se encuentran las siguientes:

-Fibrosis pulmonar: Se produce un proceso intersticial difuso bilateral que lleva a la insuficiencia respiratoria con hipoxemia. Aunque ocasionalmente puede llevar a la muerte del paciente, en general el proceso desaparece al suspender el tratamiento. Está indicada la administración de corticoides para acelerar la remisión del cuadro. Los pacientes en tratamiento con amiodarona deben vigilarse periódicamente con Rx de tórax y estudios de la función pulmonar a fin de evitar la aparición de esta complicación.

-Efectos cardíacos: Por sus acciones sobre la electrofisiología cardíaca y la contractilidad miocárdica la amiodarona puede producir bradicardia marcada, grado variable de bloqueo AV y bloqueo de rama. Los pacientes con insuficiencia cardíaca pueden agravar su cuadro, por el efecto inotrópico negativo de la droga. La administración intravenosa rápida puede producir hipotensión arterial y efectos inotrópicos negativos muy severos. Por ello se aconseja la administración en un plazo de 60'.

Como todas las drogas antiarrítmicas la amiodarona puede agravar una arritmia preexistente. Este efecto proarrítmico parece ser menor que el observado con otras drogas.

-Tiroides: puede producir ocasionalmente hipotiroidismo o hipertiroidismo.

-Otros efectos indeseables: En la generalidad de los pacientes la droga se deposita en la cornea, aunque son raros los síntomas provocados por estos agentes. Depósitos que desaparecen al suspender el tratamiento. También la amiodarona puede producir fotosensibilidad y cambios en la coloración de la piel de las personas expuestas al sol. Aumentos de las enzimas hepáticas y síntomas neurológicos como ataxia, parestesias, mioclonos, insomnio, también pueden presentarse.

Interacciones medicamentosas: La amiodarona incrementa los niveles plasmáticos de digoxina, pudiendo ocasionar intoxicación digitalica. La dosis de digoxina debe ser reducida a la mitad cuando se administra conjuntamente. También aumenta la concentración plasmática de quinidina y procainamida. Los beta bloqueantes y los antagonistas cálcicos ejercen efectos sinérgicos con la amiodarona sobre el nódulo sinusal y AV. Deben extremarse los controles cuando se administran conjuntamente estas drogas.

La amiodarona disminuye la concentración de los factores plasmáticos dependientes de vitamina K y potencia los efectos de los anticoagulantes orales, debiendo disminuirse las dosis de estos últimos en administraciones conjuntas.

Indicaciones terapéuticas: La amiodarona es una droga muy útil y en la prevención de las taquiarritmias supraventriculares y ventriculares. Aunque su potencial de toxicidad puede ser menor que otras drogas antiarrítmicas, la gravedad de algunas manifestaciones hace que esta droga se administre con precaución.

Por sus particulares características farmacocinéticas, se necesitan varias semanas para que el agente alcance una concentración suficiente y uniforme para un efecto antiarrítmico máximo. Por lo tanto la administración de una dosis de carga o saturación permite alcanzar efectos antiarrítmicos más rápidamente. **Dosis de carga:** se han propuesto muchos esquemas, uno recomienda 2000 mg el primer día, 1400 mg durante 3 días, 1000 mg durante una semana, 800 mg durante 2 semanas y luego 600 mg durante 1 mes.

Dosis de mantenimiento: Para controlar las arritmias ventriculares, en general, se utilizan dosis de 400-800 mg diarios. Para controlar las arritmias

supraventriculares son suficientes 200-400 mg diarios. Por vía e.v. la dosis es de 5 mg/kg de peso, debe administrarse en 30-60' pudiendo repetirse hasta alcanzar los 2000 mg en 24 hs.

ANTAGONISTAS CÁLCICOS

El verapamilo y el diltiazem son particularmente útiles para tratar las taquicardias paroxísticas supraventriculares que tienen un mecanismo de reentrada AV intranodal. Estas drogas disminuyen la velocidad de conducción y prolongan el período refractario bloqueando los canales lentos del calcio, ion que juega un rol importante en la despolarización y repolarización de estas fibras.

La nifedipina y sus congéneres no tienen acciones antiarrítmicas debido en parte a que por sus intensos efectos sobre la resistencia vascular periférica y la presión arterial (disminución) producen en forma refleja, vía baroreceptores, aumento de la actividad simpática que a nivel cardíaco contrarrestan las acciones directas de estas drogas.

SECCIÓN III:

CAPÍTULO 15:

SISTEMA RENINA - ANGIOTENSINA - ALDOSTERONA

INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN

J.O.IBAÑEZ

En la mitad de los años 70 ganan el mercado médico, una nueva clase de fármacos antihipertensivos: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; sus primeros representantes, el captopril, y el enalapril han demostrado contundentemente en la actualidad, su eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial (H.T.A.), y en la insuficiencia cardíaca congestiva (I.C.C.) .

El desarrollo de estos fármacos obedeció al extenso y profundo conocimiento acumulado hasta entonces en la dilucidación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (S.R.A.A.)

El S.R.A.A. juega un rol muy importante en el mantenimiento de la homeostasis del medio interno (volemia y natremia fundamentalmente) y de la presión arterial. Este sistema hormonal, cuyo producto activo es la angiotensina II se compone de dos partes según el sitio de origen: **1- S.R.A. endócrino-renal o sistémico:** la angiotensina II generada, tiene como blancos principales al riñón, suprarrenales y vasos sanguíneos (también corazón, cerebro, células sanguíneas). **2- S.R.A. paracrino o autócrino:** cumplen funciones locales o regionales (corta distancia), se denominan también sistemas locales o tisulares, y se demostraron en corazón vasos sanguíneos, cerebro, riñón, suprarrenales.

Los componentes de la cascada de este sistema, necesarios para la generación de angiotensina II son: la renina, el angiotensinó-

geno, y la enzima convertidora de angiotensina o convertasa (ECA); los órganos y tejidos que disponen de estos elementos, pueden producir angiotensina II. Esta hormona desarrolla sus funciones a través de receptores específicos (AT1 - AT2)

La renina, es sintetizada en el aparato yuxtglomerular renal, y liberada a la circulación ante estímulos tales como: la disminución de la natremia, la hipovolemia, la hiperkalemia, y los niveles elevados de angiotensina II. El sustrato de la renina, es una α_2 globulina plasmática, sintetizada en el hígado; el producto de esta acción enzimática es la angiotensina I (sin funciones conocidas). A nivel del lecho vascular pulmonar, la angiotensina I, es convertida por la ECA en angiotensina II, el más potente vasoconstrictor conocido.

La casi totalidad de las funciones de la angiotensina II, se desarrolla interactuando con los receptores AT1. Los receptores AT2 tienen una función trófica en embriones no habiéndose esclarecido aún su función en la vida extrauterina (es probable que medien la hipertrofia vascular y cardíaca).

La interferencia de la cascada del S.R.A.A., a nivel de la renina, de la enzima convertidora y de los receptores de angiotensina II, originan tres grupos de fármacos: a) Los fármacos antirenininas (en fase experimental) b) Los fármacos IECA (ya han probado su eficacia) c) Los antagonistas de los recepto-

res de angiotensina II (Losartan), en fase clínica en la actualidad.

Analizaremos la distribución anatómica, y las funciones de los componentes de este sistema endócrino dado su trascendencia fisiológica, fisiopatológica y farmacológica.

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LOS COMPONENTES DEL S.R.A.A.

El S.R.A.A. sistémico, involucra a cuatro órganos: 1- el riñón productor de renina, 2- el hígado, productor de angiotensinógeno, 3- el lecho vascular pulmonar, donde actúa la convertasa, 4 la corteza suprarrenal, generador de aldosterona. La hormona activa y funcionante, es la angiotensina II, pero la enzima (renina y convertasa), y el sustrato de renina (angiotensinógeno), son los elementos indispensables para aquella resultante (angiotensina II), de tal manera que, los órganos que dispongan de renina, convertasa y angiotensinógeno, pueden generar angiotensina II.

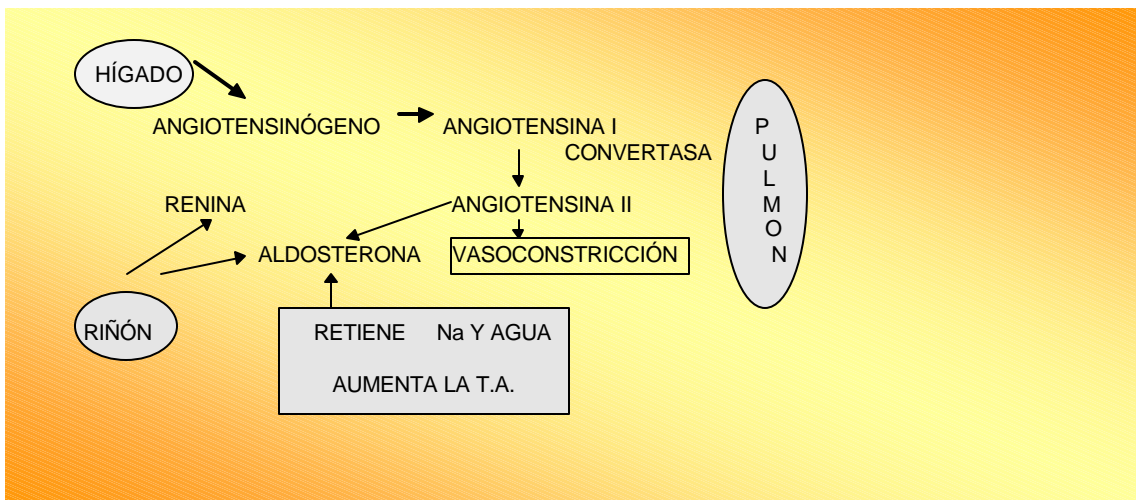
Se ha demostrado, la síntesis local de esta hormona en riñón, corazón, cerebro, suprarrenales, y numerosos lechos vasculares (sistema R.A. local o tisular). La angiotensina II puede dosarse en sangre y si bien la concentración depende de la liberación de renina del aparato yuxtaglomerular (es el eslabón limitante de la cascada). Los sistemas locales o tisulares, también pueden contribuir, sobre todo en ciertos estados patológi-

cos (por ejemplo, tumores productores de renina).

ORIGEN, SÍNTESIS, ALMACENAMIENTO Y LIBERACIÓN DE RENINA

Renina renal: La renina se origina en el aparato yuxtaglomerular del riñón, y su producto final la angiotensina II tiene como blanco principal, al riñón suprarrenales y vasos sanguíneos. El conocimiento de la localización de la renina, puede contribuir a mejorar la comprensión de su rol en distintos estados fisiológicos y patológicos al igual que las consecuencias de su inhibición con fármacos.

La angiotensina II plasmática es el resultado final de la liberación de renina renal (S.R.A. sistémico), pero además este órgano dispone de los elementos necesarios para generar localmente angiotensina II, cuya función consiste en mantener la filtración glomerular en los estados de hipoperfusión renal, o de depleción de Na⁺. Los efectos del asa larga (S.A.A. sistémico) de la renina - angiotensina II, induce vasoconstricción incrementando así la presión arterial (por aumento de la resistencia periférica). Esta respuesta a la hipoperfusión es útil fisiológicamente pero en estados fisiopatológicos como en la I.C.C., esta respuesta agrava a la misma por aumento de la post-carga (vasoconstricción y aumento de la resistencia periférica).



Síntesis de la renina renal

La renina renal se sintetiza y almacena fundamentalmente en las células mioepitelioi-

des del aparato yuxtaglomerular. Además, se ha detectado renina en la capa media externa (subadventicial) de las arterias interlobares (más marcado en estados de sobreestimulación) y en la arteriola eferente (Ap. yuxtaglomerular). A nivel subcelular el retículo endoplásmico rugoso es el encargado de la síntesis, y el aparato de Golgi es el empaquetador de la renina que queda así depositada en vesículas o gránulos que se secretan ante señales específicas extracelulares. Estos gránulos maduros, tienen como precursores dentro de las células epitelioides a los protogránulos, que son creados en las cisternas del aparato de Golgi, y que pueden presentarse con dos aspectos morfológicos: fusiformes y romboidales o poligonales, éstos últimos predominan en la especie humana. En situaciones de sobreestimulación del sistema, como en la HTA renovascular, en el síndrome de Barther, adrenalectomizados, etc., el número de protogránulos, aumenta dramáticamente, pudiendo fusionarse formando conglomerados polimórficos, pero manteniendo su patrón para-cristalino original. Los gránulos maduros, se forman por coalescencia de los protogránulos (poligránulos), y por crecimiento individual de los mismos, adquiriendo una matriz intragranular más homogénea. Este fenómeno de maduración hablaría de actividad enzimática intragranular. Entre estas dos formas de gránulos (juveniles y maduros) existen estados intermedios (gránulos intermedios), con matriz paracristalina y formas redondeadas.

Ante estímulos apropiados todos los tipos granulares pueden ser liberados por exocitosis a excepción de los protogránulos más juveniles, por situarse más lejos de la membrana citoplasmática. Existen evidencias contundentes de que la exocitosis de los gránulos maduros, localizados en la periferia de las células mioepitelioides, es el mecanismo secretor primario para la renina activa.

En resumen, la renina sintetizada en R.E. rugoso, empaquetada en el aparato de Golgi y almacenada en el citoplasma celular; es liberada por exocitosis, aunque puede haber otra vía alternativa en estados no fisiológicos.

La síntesis de renina comienza como preprorenina, que en el proceso de maduración granular, es sometida a clivaje enzimático, dando como resultado la pro-renina, que por nueva acción enzimática, se convierte en renina activa. Normalmente se secretan tanto renina como pro-renina en proporciones variables, según la intensidad del estímulo.

La función de la renina consiste en la acción enzimática que ejerce sobre el angiotensinógeno produciendo angiotensina I tanto a nivel plasmático como tisular.

La renina secretada por el aparato yuxtaglomerular es liberada al intersticio renal, desde donde se mueve por el tejido periarterial y el sistema linfático hacia el hilio renal, donde aborda la circulación venosa para, a través de la corriente sanguínea ejercer sus acciones sistémicas. El espacio periarterial conectivo laxo, que rodea a las arteriolas e incluye a los linfáticos, es extenso y de trascendental importancia fisiológica, esta vía es utilizada por la renina (y otras sustancias vasoactivas), para verse a la circulación sistémica y/o actuar localmente, generando angiotensina II; esta regula el flujo a nivel arteriolar aferente y eferente y de arterias interlobares y arcuatas (redistribución del flujo renal), contribuyendo así a la filtración glomerular (art. eferente - células mesangiales) y a la reabsorción de Na⁺ y agua a nivel tubular.

Regulación de la liberación de renina:

La liberación de renina está regulada por diversos factores:

- a) Hemodinámicos glomerulares: disminución de la presión de perfusión, hipovolemia
- b) Hidroelectrolíticos: disminución del Na⁺ en la mácula densa.
- c) Neuronales: Terminal adrenérgica y catecolaminas circulantes.
- d) Humorales: Producidos localmente o circulantes (Angio II, P-G, ADH)

La actividad enzimática plasmática de la renina en un momento dado, depende del interjuego de todos estos factores que no serán apropiadamente comprendidos sino se valoran las interacciones posibles. En gene-

ral, el aumento de renina plasmática, obedece a las siguientes causas: a) hipoperfusión glomerular (I.C.C.) b) Hipovolemia (hemorragias, deshidratación, diuréticos), d) Disminución de la natremia e) aumento de catecolaminas, d) La bipedestación y el ejercicio. La respuesta del S.R.A.A. a estos estados fisiológicos y fisiopatológicos demuestran que el objetivo del sistema es preservar la volemia, y evitar la pérdida de Na⁺ (escaso en los alimentos naturales) y el exceso de K⁺ (alto contenido en dietas naturales)

Angiotensinógeno:

Es una alfa globulina que circula en plasma, sobre la que actúa la renina para dar angiotensina I, un decapeptido sin actividad fisiológica. El sustrato de renina es sintetizado y liberado por el hígado. Su secuencia aminoácídica ha sido determinada por clonado molecular.

Si bien esta proteína es producida en el hígado, otros tejidos que secretan angiotensina II sintetizan angiotensinógeno (riñón, cerebro, corazón, tejido adiposo. En la cascada metabólica para obtener angiotensina II, el angiotensinógeno no limita su síntesis.

Enzima convertidora de Angiotensina (E.C.A.)

También llamada convertasa o quinasa II, es una gran proteína (1278 a.a.), que cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II. Es una peptidil carboxipeptidasa poco específica, que cliva dipéptidos de sus sustratos; la angiotensina I, un decapeptido, es convertido en angiotensina II un octapeptido. Inactiva a las bradiquininas que son péptidos vasodilatadores, de esta acción dependen por lo menos dos efectos de la E.C.A. 1- Potencian el efecto hipotensor y 2- se ha incriminado a la tos y el edema angioneurótico de los E.C.A. con este bloqueo.

El sitio donde se produce la mayor tasa de conversión a angiotensina II, es el borde luminal endotelial del lecho vascular pulmonar; en menor escala en todo el lecho vascular y en aquellos órganos que producen angiotensina II localmente. En el plasma la actividad ACE, es escasa.

Si bien esta es la vía más importante para generar angiotensina II, existen caminos metabólicos alternativos que garantizan la formación de angiotensina II en ciertos estados, por ej. durante la inhibición farmacológica.

La prorenina puede convertirse en renina activa por las siguientes enzimas: toninas, Callicreína, t-PA, plasmina, cathepsina G, elastasa. Esta aparente inespecificidad de sustrato y la posibilidad de obtener renina activa por distintas vías, no hacen más que dar seguridad al sistema.

Existen además enzimas no renínicas que pueden clivar el angiotensinógeno y producir angiotensina I y por la ACE (y otras enzimas como cathepsina G y varias chymasas generan angiotensina II). A su vez otro factor de seguridad de la cascada consiste en la obtención de angiotensina II directamente a partir del angiotensinógeno por acción de toninas, t-PA y cathepsina G

La ECA, fue hallada en riñón, en el T.C.P. (ribete en cepillo), en T.C.D. y en el glomérulo, certificando la obtención de angiotensina II localmente.

La ECA, no es específica para la síntesis de angiotensina II e inactiva a las bradiquininas, encefalinas, y el factor de liberación de hormona luteinizante entre otros. La inhibición de la enzima no demostró, sin embargo aumento de la concentración urinaria de bradiquinina; esto obedecería a una función subsidiaria llevada a cabo por otra enzima, la endopeptidasa neutral (la misma que en cerebro es la encefalinasa A), cuyo rol quizá sea trascendente para evitar las alteraciones funcionales de otros sistemas peptídicos cuando se usan fármacos E.C.A.

ANGIOTENSINA I Y III

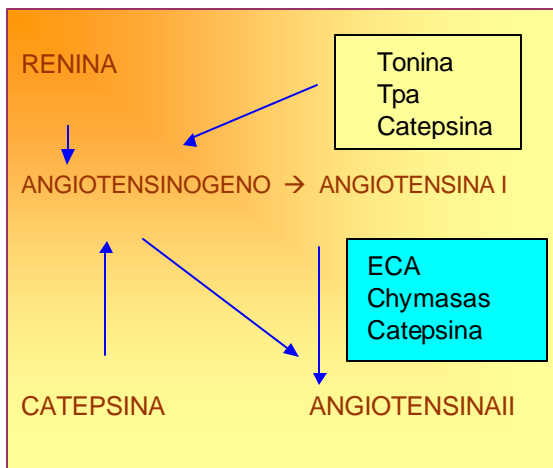
La angiotensina I a los fines prácticos no tiene prácticamente actividad fisiológica, por la rápida conversión a angiotensina II. Cuando la E.C.A. está inhibida puede ejercer acciones similares a la angiotensina II, pero muy inferiores en cuanto a su potencia.

La angiotensina III, también ejerce acciones similares, e incluso, más potente que la angiotensina II pero su vida media es tan corta que sus efectos son débiles.

ANGIOTENSINA II

Esta hormona resultante de la cascada S.R.A.A. tanto sistémica, como local cumple importantes funciones sobre varios órganos de la economía. Los blancos fundamentales son: el riñón, las suprarrenales, y los vasos sanguíneos; a través de estos efectores, logra mantener una presión arterial, volemia y natremia adecuados a las necesidades fisiológicas del organismo.

Acciones renales: Actuando sobre receptores específicos, la angiotensina II cumple funciones importantes. Estos receptores, están situados en la membrana basal del glomérulo, en el ribete en cepillo y el borde basolateral tubular (T.C.P) y median la filtración glomerular y la reabsorción de agua y Na⁺. A nivel medular, la angiotensina II, favorece la formación de PGs y regula el flujo sanguíneo pudiendo modificar el sistema contraccorriente de concentración.



A nivel mesangial tiene una función tónica constrictora. En resumen, a nivel renal la angiotensina II tiene acciones vasculares, glomerulares, mesangiales, y tubulares.

Se analizarán a continuación, como la angiotensina defiende al organismo de la hipoperfusión y de la hiponatremia.

a) Acciones vasculares: (renales). La angiotensina II a nivel preglomerular (arterias interlobares, arcuatas, interlobulares, y arteriola aferente) produce constricción, por lo que reduce el flujo renal. A nivel post glomerular en la arteriola eferente también produce constricción, de la resultante de la constricción entre arteriolas aferente y eferente, la tasa de filtración glomerular aumentará, no se modificará o disminuirá. En general, el tono eferente predomina y la tasa de filtración glomerular aumenta.

b) Acciones glomerulares: El flujo sanguíneo glomerular disminuye por estímulo angiotensina II, por lo tanto disminuye el filtrado glomerular, pero como el tono eferente arteriolar predomina, aumenta la presión de filtración y como consecuencia la tasa o fracción de filtración

c) Acciones mesangiales: El mesangio responde al estímulo de angiotensina II, con constricción, por lo que la superficie total de filtración glomerular disminuye.

d) Acciones tubulares: A nivel del T.C.P., la angiotensina II aumenta la reabsorción de Na⁺, a través de sus receptores situados en el ribete en cepillo y la unión baso-lateral del epitelio tubular. Este efecto es independiente del efecto natriurético que puede observarse cuando la angiotensina II sistémica aumentada, eleva la presión arterial. Desde el punto de vista fisiopatológico, la falla tubular para responder adecuadamente a la angiotensina II y a los mecanismos glomérulo-tubulares de la homeostasis del Na⁺ puede llevar a aumentar los niveles sistémicos de angiotensina II y consecuentemente desarrollarse hipertensión arterial.

Acciones suprarrenales: La acción fundamental de la angiotensina II, a este nivel es aumentar la síntesis y liberación de aldosterona, en estados de hipovolemia o hiponatremia, el estímulo es más intenso. La aldosterona actúa a nivel renal (T C D y colector) aumentando la reabsorción de Na⁺ y eliminando K⁺ (e hidrogeniones en menor cantidad). Este aumento del Na⁺ crea aumento de la osmolaridad plasmática, por lo que se libera ADH que retiene H₂O y poten-

cia las acciones vasoconstrictoras de la angiotensina II.

Acciones vasculares sistémicas: La angiotensina II produce vasoconstricción en todo el lecho vascular arterial, por lo que aumenta la resistencia periférica y también la pulmonar y como consecuencia, la presión arterial. En el lecho venoso, la constricción resulta en una redistribución sanguínea, desde la periferia hacia el nivel central (pulmones). A nivel arteriolar y de pequeñas arterias cumple una función trófica, con aumento del espesor de las paredes y reducción de la luz.

Acciones cardíacas: A nivel de la circulación coronaria, la angiotensina II media vasoconstricción, sobre todo en respuesta a injurias (accidente de placa, angioplastias) y potencia el efecto de las catecolaminas o pudiendo ser responsable de arritmias durante la isquemia o reperfusión. A nivel del cardiocito es inotrópico positivo débil, y es responsable mas importante de la hipertrofia cardíaca. Los I -ECA pueden tener importantes consecuencias terapéuticas en la isquemia, hipertrofia, y el corazón insuficiente (éstas dos últimas ya han sido demostradas en seres humanos hipertensos y en la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo)

Acciones cerebrales: El estímulo angiotensina II, induce por lo menos tres respuestas conocidas: a) aumento de la sed; b) estimulación simpática central; y c) aumento de la liberación de ADH. ES posible además que actúe como neurotransmisor o modulador.

SNA: Existen receptores de angiotensina II tanto a nivel pre como post-sináptico del sistema nervioso simpático; su función consiste en potenciar la liberación y los efectos constrictores del neurotransmisor (noradrenalina).

RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

La angiotensina II cumple su rol fisiológico a través de receptores específicos. Se conocen dos tipos de receptores: AT1 y AT2, a su vez dependiendo de la respuesta a radioligandos los receptores AT1 se subdividen en dos subtipos: AT1a y AT1b. Todas las acciones fisiofarmacológicas descritas, las

lleva a cabo a través de los receptores AT1 que son más numerosos que los AT2; estos tienen una función trófica (de crecimiento), en embriones, no habiéndose descubierto su rol en la vida extrauterina. La unión angiotensina II- receptor, puede utilizar al IP3 o al DAG, a través de la fosfolipasa C, como segundos mensajeros. La vía IP3 aumenta el Ca⁺⁺ intracelular y activa a la calmodulina, la Ca⁺⁺ calmodulina activada, actúa sobre la miosinquinasa de cadena liviana, ésta activa a la miosina, que se fosforila, y se produce contracción. Por vía del DAG, tiene dos ramas hasta llegar al ácido araquidónico :1) directamente; y 2) a través de la protein quinasa dependiente del DAG, que actuando sobre la lipocortina (LC), la fosforila; ésta activa a la fosfolipasa A2 que actúa sobre el ac. araquidónico. Desde aquí la vía es común y se libera AMPc, este activa la protein quinasa dependiente de AMPc que a su vez fosforila a la miosin quinasa de cadena liviana y la inactiva.

DROGAS INHIBIDORAS DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA-TENSINA

Los IECA son una familia numerosa de drogas que interfieren el eje R.A.A. y que han demostrado ser eficaces para tratar la hipertensión arterial y la falla cardíaca congestiva, principalmente.

Este grupo de fármacos comenzó a utilizarse a principios de 1980, siendo el captopril el primer IECA lanzado a la práctica clínica. Comparten la característica de ser químicamente semejantes a proteínas (aminoácidos modificados, dipéptidos u oligopéptidos), la de inhibir a la enzima convertidora de angiotensina II, y la de haber sido introducidas para el tratamiento de la H.T.A.; en la actualidad han trascendido por su uso en la disfunción ventricular izquierda.

Farmacocinética

Para describir las propiedades farmacocinéticas, los fármacos prototipos serán el captopril y el enalapril dado la experiencia clínica acumulada con ambos.

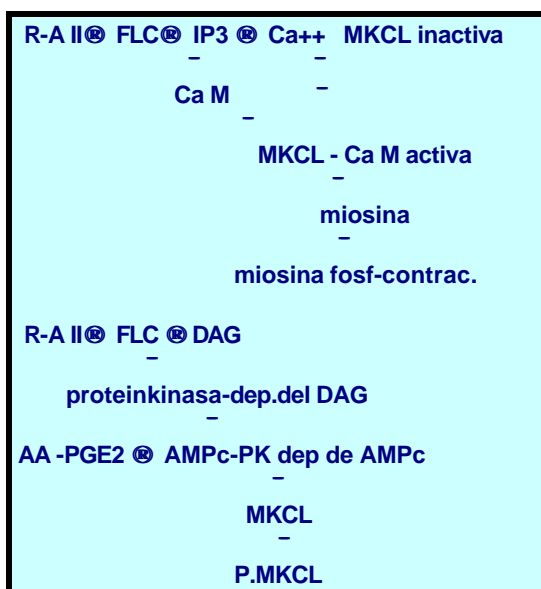
CAPTOPRIL

Se administra como droga activa, tanto por vía oral como por vía sublingual, evitando así

el primer pasaje hepático. la absorción intestinal es alta, pero disminuye en un 30 %

aproximadamente, cuando se administra con los alimentos.

PRODROGAS	TIEMPO DE ACCIÓN	SH2
Captopril	no	si
Alacepril	si	si
Ramipril	si	no
Enalapril	si	no
Lisinopril	no	no
Cilazapril	si	no
Fosenopril- Perindopril		
Trandolapril		
Quinapril		



La presencia del Captopril en sangre se detecta, luego de 5 a 10 min. de ingerido con el estómago vacío; su efecto se evidencia por disminución de la presión arterial entre 15 y 30 min. y su máximo efecto se alcanza entre 1 y 2 hs. de administrado. Desaparece de la sangre a las 4-5 hs. pero la ECA puede estar inhibida por 5 a 10 hs. y los efectos sobre la presión arterial pueden mantenerse entre 6 - 10 hs. Como puede apreciarse existe una falta de relación entre vida media farmacológica y vida media biológica, esta característica permite espaciar las dosis a

pesar de vida media farmacológica corta. Se metaboliza en hígado a compuestos disulfúricos y se elimina por orina. Alrededor de 1/3 de la droga activa puede obtenerse en orina.

Placenta: Pasan la barrera placentaria. Leche materna: existen en baja concentración, pero pueden ser utilizados durante la lactancia.

Presentación: Capoten 25 mg.
Assisten 25 mg.
Isopresol 25 mg

Dada la similitud de características químicas mecanismo de acción y acciones farmacológicas se puede intentar subagruparlos según la duración de la acción ; la forma (activa o prodroga) en que ingresan al organismo y la presencia o no sulfidrilos en su estructura química.

ENALAPRIL

Este fármaco se administra por vía oral como prodroga y se convierte en el hígado en enaprilato, el fármaco activo (en la actualidad ingresó al mercado el enaprilato para uso por vía parenteral en las emergencias hipertensivas). la absorción no es interferida por la presencia de alimentos en el estómago. Aparece en sangre a los 60 min. aproximadamente y la presión sanguínea comienza a

disminuir entre 60 y 120 min. luego de la administración. La concentración máxima se logra entre 3 y 4 hs. pero el efecto máximo sobre la presión arterial se evidencia 4 a 8 hs. después de la administración. Se puede detectar en sangre hasta 48-72 hs. después de una única dosis de enalapril; la Ez se inhibe entre 18 y 48 hs y el efecto sobre la presión arterial, persiste entre 18 y 30 hs. Una vez convertido en enalaprilato, no vuelve a metabolizarse; la tasa de conversión a droga activa ronda el 60 %. Se elimina por vía renal, el 60 -75 % dentro de las 72 hs.

Presentación:

Renitec 2,5, 5, 10 y 20 mg.

Lotrial 2,5, 5, 10, y 20 mg.

Placenta: Atraviesa la barrera placentaria.
Contraindicado en mujeres embarazadas

Estos parámetros farmacocinéticos demuestran que existe una disociación entre;

- 1- La concentración plasmática pico,
- 2 la duración de las acciones farmacológicas y,
- 3- la vida media de eliminación plasmática.

Los efectos tardan un poco en aparecer, pero persisten aún, luego de la depuración plasmática del fármaco.

FARMACODINAMIA

No existen diferencias farmacodinámicas entre las diferentes drogas inhibidoras de la convertasa. Sus diferencias son fundamentalmente farmacocinéticas. Para comprender el modo de acción de estos fármacos repasaremos brevemente la cascada metabólica del sistema renina - angiotensina - aldosterona sistémico. Este sistema fue desarrollado ontogénicamente en el ser humano para regular el volumen líquido extracelular, protegerlo del déficit de Na⁺ y el exceso de K⁺ que existen en los alimentos naturales.(no industrializados) y secundariamente para regular la presión arterial. La renina es sintetizada en el aparato yuxtglomerular renal y liberada ante los estímulos siguientes: disminución de Na⁺, aumento de K⁺, hipovolemia, hipoperfusión renal, catecolaminas y angiotensina II, se inhibe ante el aumento de Na⁺, disminución de K⁺ y angiotensina II (retroalimentación negativa) fundamen-

talmente. Una vez en plasma la renina actúa sobre el angiotensinógeno (α_2 globulina sintetizada en el hígado) y la convierte en angiotensina I, un decapeptido. En el lecho vascular pulmonar, este péptido es clivado por la Ez convertasa, a un octapeptido, la angiotensina II potente vasoconstrictor y estimulante de la liberación de aldosterona; las consecuencias son: aumento de la resistencia periférica sistémica (R.P.S.) retención de H₂O y Na⁺, y eliminación de K⁺, con lo que fisiológicamente se logra aumentar la presión arterial (una alteración en la regulación de este sistema, fisiopatológicamente podría ser origen de la H.T.A.). La E.C.A. es una Kininasa II, que metaboliza a las bradiquininas que normalmente producen vasodilatación, aumenta la síntesis de PGI₂ y PGE₂, broncoconstricción y estímulo de las fibras vagales. Al inhibirse el sistema por acción farmacológica a nivel de la convertasa, disminuye la concentración plasmática de angiotensina II y de aldosterona; en consecuencia cae la presión arterial por descenso de la R.P.S. y disminuye la reabsorción de H₂O y sal de Na⁺, con lo que disminuye la volemia que también contribuye al descenso de la presión arterial.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

En pacientes normales o en hipertensos los IECA, disminuyen la R.P.S. sin cambiar significativamente la frecuencia cardíaca, el volumen minuto o la presión capilar pulmonar, tampoco modifican la respuesta autonómica cardiovascular, a juzgar por la respuesta de presión arterial y frecuencia cardíaca o los test de ejercicio, valsalva y frío. En pacientes hipertensos, el uso de IECA hace retrogradar la hipertrofia ventricular izquierda por disminución de la presión arterial y los efectos anti-tróficos probablemente.

La angiotensina II, por vía del IP₃ induce la expresión de factores de crecimiento y protooncogenes. Es posible, que por acción de la angiotensina II exista inducción de cambios estructurales en la pared de los vasos sanguíneos además de la vasoconstricción que caracteriza al estado hipertensivo (hipertrofia muscular lisa, aumento del DNA y de colágeno). Los IECA, potencialmente previenen o revierten estos cambios (ventaja adicional sobre otros fármacos antihiperten-

sivos). A nivel renal, mejoran el flujo sanguíneo sin afectar la filtración glomerular en pacientes sin afección renal. En pacientes con lesión renal, y elevados niveles de angiotensina II, los efectos agudos de la inhibición de la convertasa son diferentes de los crónicos; al iniciar la terapéutica, puede haber un empeoramiento transitorio de la filtración glomerular, con aumento de la azoemia y del K. Este efecto obedece a dos causas: 1- disminución de la presión arterial y por lo tanto del flujo preglomerular, 2- disminución del tono arteriolar eferente, que hace caer la presión de filtración glomerular.

A este efecto deletéreo se contraponen la relajación mesangial por disminución de angiotensina II, que al aumentar la superficie de filtración, mejora la función renal, y los valores de urea y creatinina vuelven a los valores pretratamiento. A largo plazo, estos efectos, disminución de la P.A. y mejoría de la función renal, evitan o retardan la progresión del daño renal; en este punto, los IECA aventajan a otros fármacos hipotensores que actúan sólo hidráulicamente.

En pacientes con I.C.C., los IECA disminuyen la R.P.S., mejoran el volumen minuto, disminuyen la frecuencia cardíaca (cuando se encuentra aumentada) y la presión capilar pulmonar, mejorando la capacidad de realizar ejercicios físicos. Ha sido demostrado, que el enalapril, disminuye la mortalidad en pacientes con I.C.C. en clase funcional IV, que reciben además el clásico tratamiento (digital, diuréticos y vasodilatadores en el estudio CONSENSUS. En pacientes con I.C.C. leve, el estudio SOLVD ha demostrado los beneficios del enalapril, tanto su rama terapéutica como en la preventiva. Por último, el estudio SAVE demostró una disminución de la tasa de expansión ventricular izquierda en pacientes post-infarto agudo de miocardio.

A nivel del SNC, la angiotensina II estimula la sed; los IECA al inhibir este efecto, pueden ser útiles en pacientes con insuficiencia renal crónica, en plan de diálisis y en pacientes con I.C.C.; esta acción, puede ser inconveniente para tratar pacientes hipertensos ancianos que regulan su presión arterial

fundamentalmente con volumen, necesitando la señal de la sed, para restablecerlo ante cualquier situación que agreda al volumen (deshidratación por calor, vómitos, fiebre, diuréticos, quemaduras)

Tanto el captopril, como el enalapril, producen una sensación de bienestar. En pacientes que ya se sienten bien antes de iniciar la terapéutica, el captopril, no cambió esta situación y el enalapril la disminuyó.

Estos fármacos, no alteran el metabolismo lipídico del ácido úrico, ni de los hidratos de carbono. En pacientes diabéticos con proteinuria, los IECA disminuyen las pérdidas de proteínas y la tasa de progresión del daño renal.

INTERACCIONES

Las interacciones más trascendentes, se producen con diuréticos ahorradores de potasio, con suplementos de K⁺ y en menor grado con beta bloqueantes y AINEs. La asociación de los IECA a estas drogas, hacen elevar el K⁺ sérico, adquiriendo niveles de riesgo en pacientes con falla renal. La hipovolemia y la hiponatremia producidos agudamente por diuréticos, (tiazídicos o de alta eficacia), incrementan significativamente la acción hipotensora; en consecuencia en pacientes con I.C.C. debería graduarse la dosis de los IECA, comenzando con dosis bajas (por ej. 1.25 mg en dos veces por día para el enalapril). Los AINEs atenuan el efecto hipotensor de los IECA. El probenecid aumenta los niveles de captopril, por disminución de la excreción de este fármaco (no se describió para otros IECA).

En animales de experimentación, el captopril potencia los efectos analgésicos y depresores del centro respiratorio producido por la morfina.

EFFECTOS COLATERALES

Existe una correlación positiva entre la duración de la acción farmacológica y los efectos colaterales, a mayor duración, más severos y más frecuentes son los efectos colaterales. Los más significativos son los siguientes:

- Hipotensión arterial

- Disfunción hemodinámica renal
- Tos y escozor de garganta
- Angioedema

Hipotensión arterial:

Este efecto se evidencia con todos los I ECA; es una extensión de su acción farmacológica, que se genera cuando el paciente se encuentra hipovolémico por causas como las siguientes: hemorragias, diarreas, vómitos, quemaduras, transpiración por calor o fiebre, déficit de ingreso de líquidos (ancianos con trastornos del centro de la sed), uso de diuréticos en pacientes hiperreninémicos (estenosis renovascular típica) y la I.C.C. al asociarse balances negativos de H₂O y Na⁺ (diuréticos, restricción hidrosalina, vasodilatación).

Disfunción hemodinámica renal:

Este efecto se observa en pacientes con estenosis renovascular bilateral o unilateral con riñón único, y se debe tanto a **hipotensión arterial** con disminución de la presión de filtración glomerular, como a **pérdida del tono arteriolar eferente** sin un aumento concomitante del flujo glomerular. Se manifiesta por aumento de la uremia y creatinina.

También puede producirse un aumento del K⁺ sérico, más frecuentemente en pacientes que tienen caída del filtrado glomerular (diabéticos, hipertensos, ancianos), que son sometidos a dietas hiposódicas estrictas, en pacientes con falla cardíaca y/o en el marco del uso concomitante de diuréticos ahorradores de K⁺, suplementos de K⁺, AINEs y/o beta bloqueantes. Ambas disfunciones (caída del F.G. y aumento de K⁺), son reversibles al corregirse la causa.

Tos y escozor de garganta:

Este efecto colateral, tiene una prevalencia que varía en un amplio rango entre 1.3 % y 33 %; esta disparidad se explica en parte, por lo menos, porque: 1-no es común asociar la producción de tos a un fármaco; 2-la obsesividad con que se busca este efecto; en las prevalencias más altas, el dato fue intencionalmente buscado; 3-la tos, inducida por los IECA tiene una gran variabilidad en cuanto al tiempo de comienzo (48-72 hs hasta un año) y a la frecuencia e intensidad

en un mismo paciente en diferentes momentos, independiente de la dosis administrada. La tos y el escozor de garganta se observa con todos los IECA, con mayor frecuencia para aquellos de más larga duración de acción farmacológica. Si bien, la prevalencia exacta se desconoce, y quizás sea más alta que la reportada, solo en un bajo porcentaje de pacientes, la tos es lo suficientemente irritante que requiere la discontinuación del fármaco. Este efecto colateral es reversible, al suspender la droga desaparece la tos en un plazo de tiempo variable (a veces semanas). La tos puede asociarse a congestión nasal, pero no a asma bronquial. La patogenia se desconoce, pero es probable que las bradiquininas y/o las PG, puedan ser las responsables de la tos, al igual que las fibras C vagales, estimuladas por los IECA.

Angioedema:

Este efecto está relacionado también con las bradiquininas, que aumentan, al inhibirse la convertasa, que las metaboliza. Es poco frecuente pero puede ser letal, produciendo paro respiratorio y muerte. Es más frecuente con IECA de mayor duración de acción, y suele ocurrir dentro del primer mes de comenzado el tratamiento, aunque también se ha descrito con la primer dosis.

Otros efectos indeseables ocurren con menor frecuencia; se han descrito efectos:

Neurológicos: cefaleas, ataxia, parestias, mareos, depresión psíquica.

Hematológicos: leucopenia, agranulocitosis.

Digestivos: trastornos del gusto, náuseas, diarreas, constipación, distensión abdominal.

Renales: glomerulopatías membranosa (este efecto y los trastornos del gusto y la leucopenia, son más frecuentes con los IECA, que tienen grupos sulfidrilos en sus moléculas).

Disfunción hepática: aumento transitorio de enzimas hepáticas.

Sexuales: impotencia sexual, disminución de la libido.

Osteomusculares: calambres, fatiga, astenia, exacerbación de dolores articulares.

Respiratorias: broncoespasmos.

Alérgicas: prurito, rash, shock anafiláctico.

Todos estos efectos, son muy pocos frecuentes y difíciles de observar en pacientes sin compromiso renal, o enfermedades autoinmunes, y/o afecciones neurológicas.

CONTRAINDICACIONES

- Embarazo
 - Alergia a la droga
 - Insuficiencia renal con clearance de creatinina inferiores a 30 ml/min.
- Precauciones: En patología que cursan con hiperreninemia, como en la I.C.C., estenosis renovascular bilateral, etc.

Combinaciones: Los IECA, se potencian con el uso concomitante de diuréticos y en pacientes hipertensos, esta asociación o combinación, logra controlar adecuadamente la presión arterial en un 90 % de los casos aproximadamente; lo mismo sucede cuando se usan con bloqueantes cálcicos. Si bien pueden asociarse a beta bloqueantes, hidralazina, alfa metil dopa o clonidina, la eficacia no supera, y aún es menor que las asociaciones previas.

INDICACIONES:

- Hipertensión arterial
- Disfunción ventricular izquierda
- Proteinuria del diabético
- Para controlar la sed

Se describirán las características Farmacocinéticas de los IECA, disponibles en el mercado farmacéutico, ya que la farmacodinamia, indicaciones, contraindicaciones, los efectos colaterales y combinaciones, no varían significativamente respecto del captopril y del enalapril.

LISINOPRIL

Es un derivado lisina del enalapril. Ingresa al organismo como droga activa, y tiene una prolongada duración de la acción farmacológica. Se administra por vía oral y su biodisponibilidad, de un 25 % aproximadamente no se altera por la presencia de alimentos en el tubo digestivo. Es eliminado por vía renal sin sufrir biotransformación metabólica, en riñón es sometido a filtración glomerular, reabsorción, y secreción tubular. la vida media plasmática es de 12 hs. alcanzando niveles estables en plasma en 48 hs. La vida media

terminal es de 40 hs. Tiene ligadura saturable a la ECA.

Presentación:

- Zestril 5, 10 y 20 mg
- Tensopril 10 y 20 mg

CILAZAPRIL

Es una pro-droga que en el hígado se activa a cilazaprilato. Tiene larga duración de acción farmacológica. La vida media inicial del cilazaprilato es de 1,5 hs. La vida media terminal es de 30 a 50 hs. consistente con ligadura saturable de la ECA. La biodisponibilidad no se altera por la presencia de alimentos en el tubo digestivo. No sufre biotransformación y es excretado por el riñón. Las dosis deberían disminuir o aumentar el intervalo interdosis en presencia de disfunciones hepáticas y/o renales

Presentación: Inhibase 2.5 y 5 mg.

RAMIPRIL

Es un potente inhibidor de la convertasa, de acción prolongada, no sulfidrilica, que ingresa al organismo como prodroga, y en el hígado se convierte en ramiprilato por acción de esterasas. Se liga a la ECA en forma reversible, lenta y firmemente. La concentración pico del ramipril, se alcanza dentro de la hora de administrado por vía oral y la concentración pico del ramiprilato a las 3 hs. aproximadamente (2.7 hs.+/- 1.4 hs). La administración con el desayuno prolonga discretamente estos tiempos. La biodisponibilidad ronda el 60 %. Se liga a proteínas plasmáticas en un 75 % y en un 55 % para las formas inactiva y activa respectivamente; la vida media inicial y la de eliminación, son de 1.1 hs. y 4.5 hs. respectivamente; la vida media terminal fue calculada en 110 hs. la acumulación es una situación difícil de producir a las dosis utilizadas en clínica porque la ECA, es fácilmente saturable. En el hígado, además de activarse la droga, se produce un metabolito, el dicetopiperazina; una pequeña proporción del ramipril y su diácido se conjugan con ac. glucurónico. Se elimina por vía renal. La seguridad en el embarazo no ha sido probada, y no debería administrarse. Pasa la barrera placentaria y a la leche materna, aunque en concentraciones menores que la sanguínea.

Presentación: Lostapres y Tritace 2.5 y 5 mg.

ANTAGONISTAS ORALES NO PEPTÍDICOS DE LA ANGIOTENSINA II

A partir de derivados benzil -imidazoles, se sintetizó el Losartan (Du P 753 M K 954), el primer potente y selectivo antagonista de los receptores AT1, que se administra por vía oral, no tiene estructura peptídica, de prolongada duración, y sin actividad agonista. A diferencia de la Saralazina que no puede ser utilizada por vía oral por tener estructura peptídica, corta duración de acción y actividad agonista leve de los receptores de angiotensina II. El Losartan, ha demostrado ser efectivo en H.T.A. en modelos animales, está en fase de experimentación clínica, y se espera sea útil en aquellos estados en que se debe bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona, pero sin los efectos indeseables dependientes del aumento de bradiquininas producidas por los IECA.

BIBLIOGRAFÍA

- CONSENSUS N.E J. M. 1987 316- 1429 - 35
- A Symposium. Ramipril - A new Angiotensin Converting enzyme inhibitor. The A.J.of Cardiology. April 24 1987 . vol:59 N°. pag.177D.
- Angiotensin. ACE Inhibition and the kidney-Kidney Intern Suppl. N°20. pag. S-1, S-234 may 1987.
- The Renin - Angiotensin System and the Heart. the A.J of Medicine. Vol. 84 (3A) march 1988.
- Experience of progress and Clinical perspectives on Angiotensin converting enzyme inhibition. The Am.J.of Medicine. vol. 84 (4A). April 15, 1988.
- A Symposium: Advances in congestive heart failure. The Am. J. of Cardiology. vol. 62. N° 2 July 11 1988.
- Privilin in the treatment of the older hypertensive patient. The Am. J. of Medicine. vol: 85. (3B) sept. 23, 1988.
- Drug Therapy: Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. N.Engl.J.Med. vol. 319 sec.8, pag. 1517, 1988
- A Symposium: Congestive heart failure. Advances in treatment the A S of Card. vol: 63, N° 8. feb.21 , 1989.
- Diabetes and Hypertension. The Am J. of Medicine. Sec 8. vol 87 (6A),1989.
- Evolving role of angiotensin converting enzyme inhibitor in cardiovascular therapy. A. J.of Medicine. sec 26. vol 87, (6B), 1989.
- A Symposium: Arterial Hypertension. Cardiac Hypertrophy and failure. Am. J. of Cardiology. vol 65 N° 14, April 3, 1990.
- A Symposium: The Renin-Angiotensin System-Tissue Specific Issues. The Am. J. of Cardiology . Vol 65: N° 19, May 22, 1990.
- Goodman y Gilman . Las bases Farmacológicas de la Terapéutica . Ed. Médica Panamericana. 8a. Edición. 1991.
- A Symposium: Angiotensin Converting Enzyme Inhibition therapy in the treatment of Congestive Heart Failure. Am J. of Cardiology. Vol 66: N° 11. Oct. 2, 1990.
- SOLVA: N E J M, 1991 -325 , 293 - 302.
- SAVE: N E J M 1991.
- Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibition: Benefits Beyond Blood Pressure Control. The A. J. of Medicine. Vol. 92 (4B). April 27, 1992.
- A Symposium: heart failure Management in the 1990s: The role of Lisinopril. Am J. of Card. vol. 70 - N° 10. Oct. 8 1992.
- A Symposium: Systemic Hypertension: Contribution of Trandolapril , a new Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, toward Patient Protection. The Am J. of Card. Vol. 70 - N° 12, Oct. 1992.
- Losartan: a orally active angiotensin II antagonist. Journal of Hypertension. Vol 11 - Suppl. 3 April 1993.
- Quality of life and Antyhypertensive therapy in men. A comparison of Captopril with Enalapril. NEJM. 328:13, 907 , April 1, 1993.
- Cardiovascular Remodeling and its Correlation. A Comprehensive strategy. The A. J. of Medicine. Vol 94 (4A) . April 23, 1993.
- Recent Advances in Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in the treatment of Hypertension and heart failure. The Am J. of Card. Vol 71 - N° 17, June 24, 1993.

SECCIÓN III:

CAPÍTULO 16: GLUCÓSIDOS CARDÍACOS Y DROGAS PARA LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

Dr. Pedro R Torales

Introducción

Esta introducción tiene como objetivo repasar algunas cuestiones básicas del síndrome de insuficiencia cardíaca (IC) para facilitar la comprensión de los mecanismos a través de los cuales los agentes farmacológicos ejercen sus efectos beneficiosos en esta patología.

La IC es un problema de salud y a pesar de los importantes avances logrados en su tratamiento la incidencia y prevalencia en la población aumentan anualmente. En su forma aguda o crónica continúa siendo una causa frecuente de morbimortalidad.

Cuadro 1. Principales causas de insuficiencia cardíaca

- Sobrecarga de presión** (Hipertensión arterial, estenosis aórtica)
- Sobrecarga del volumen** (Insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral).
- Pérdida de músculo** (Infarto de miocardio).
- Disminución de la contractilidad** (Miocardiopatías primarias y secundarias).
- Restricción al llenado** (Pericarditis constrictiva, estenosis mitral).

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es un síndrome clínico constituido por un conjunto de signos y síntomas que surgen de órganos congestionados y tejidos hipoperfundidos debidos a la incapacidad del corazón para desempeñar sus funciones adecuadamente.

Podemos definir la ICC como un estado fisiopatológico, en donde una alteración de la función cardíaca, usualmente asociada con presiones de llenado elevadas origina incapacidad del corazón para bombear un gasto cardíaco adecuado a las necesidades metabólicas cambiantes del organismo.

La IC también puede definirse en términos clínicos en aguda o crónica, compensada o descompensada o según el predominio de los signos y síntomas en insuficiencia cardíaca izquierda, derecha o global.

La ICC es el resultado final de múltiples patologías que afectan al aparato cardiovascular, surge después que la capacidad de reserva y los mecanismos compensadores del miocardio fracasan.

La hipertensión arterial y la cardiopatía coronaria aterosclerótica son las causas más frecuentes de ICC. En el cuadro 1 se detallan las principales causas que generan este síndrome.

Cuadro clínico

En el síndrome de ICC los criterios diagnósticos principales son 1) disfunción ventricular 2) intolerancia al ejercicio 3) congestión pulmonar o edema periférico y 4) arritmias ventriculares. (Cuadro 2)

La **disfunción ventricular** puede ser cuantificada por numerosas mediciones hemodinámicas realizadas en reposo o durante el esfuerzo físico. Aunque puede existir una importante disfunción ventricular con ausencia de síntomas la demostración de una disfunción ventricular es un requisito fundamental para el diagnóstico de ICC.

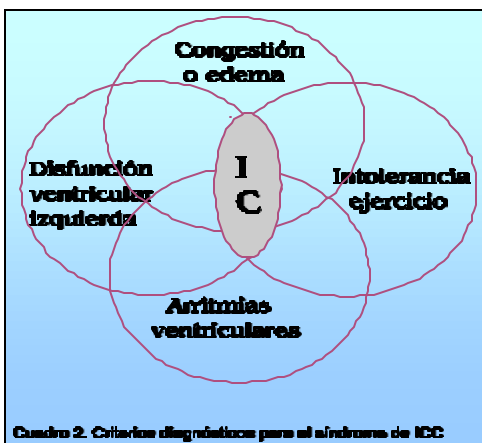
La principal manifestación clínica de la ICC es la disminución de la capacidad de realizar esfuerzos físicos porque este produce disnea o fatiga. La demostración de disfunción ventricular que se acompaña de intolerancia al ejercicio (disnea o fatiga) son suficientes para hacer el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

La retención de sodio y agua produce congestión pulmonar o edema periférico lo que constituye un sello característico del síndrome y permite la denominación de congestiva a la in-

suficiencia cardíaca. Sin embargo la presencia de congestión o edema no es un requisito imprescindible para el diagnóstico.

Las arritmias ventriculares (extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular no sostenida) se encuentran frecuentemente en los pacientes con insuficiencia cardíaca, juegan un papel importante en el pronóstico de estos pacientes por lo que deben ser consideradas como integrantes del síndrome y no como un problema cardíaco independiente.

En consideración a lo anteriormente expuesto podemos señalar que el síndrome de insuficiencia cardíaca (IC) incluye todos los pacientes con disfunción ventricular e intolerancia al ejercicio mientras que el síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) incluye a los pacientes que también presentan congestión pulmonar o edema periférico.



Fisiopatología

Para comprender los efectos beneficiosos de los glucósidos cardíacos y otros agentes terapéuticos eficaces en la ICC es necesario conocer los aspectos fisiopatológicos básicos que se presentan en este síndrome clínico.

El gasto cardíaco, producto del volumen sistólico por la frecuencia cardíaca (cuadro 3), es el principal determinante del aporte de sangre y por ende de oxígeno y nutrientes a los tejidos.

Cuadro 3. Determinantes del gasto cardíaco. FC = frecuencia cardíaca, VS = volumen sistólico.

$$GC = F.C. \times V.S.$$

V.S.: Precarga

Postcarga

Contractilidad

Sinergia de la contracción

La magnitud y velocidad del acortamiento del músculo cardíaco y por lo tanto el volumen de sangre que el ventrículo expulsa en cada sístole están determinados por:

- a) longitud de los miocitos al final de la diástole antes de su acortamiento y tensión lo que se denomina precarga,
- b) carga o resistencias que encontraron al acortarse lo que se denomina postcarga y
- 3) estado contráctil de los miocitos.

Precarga: representa la longitud de las fibras miocárdicas al final de la diástole, está influenciada por el retorno venoso, contracción auricular, distensibilidad del ventrículo, duración de la diástole. El retorno venoso a su vez depende de: posición del cuerpo, presión intratorácica, tono venoso, bomba muscular esquelética. (Cuadro 4).

Cuadro 4: Factores que determinan la precarga

Retorno venoso:

- Posición del cuerpo
- Presión intratorácica
- Presión intrapericárdica
- Tono venoso
- Bomba muscular esquelética

Contracción auricular

Rigidez ventricular

Duración de la diástole

Todos estos factores condicionan la longitud de la fibra al final de la diástole, y según el principio de Frank-Starling, dentro de ciertos límites, a mayor longitud de la fibra, mayor fuerza de contracción. Esto es así porque los sarcómeros (unidades contráctiles básicas) constituidos por miofilamentos de actina y miosina se desplazan unos sobre otros por la presencia de puentes energéticos entre ambos filamentos. Cuando el sarcómero tiene una longitud de 2 a 2,2 micrones la cantidad de puentes energéticos entre ambos filamentos es máxima y corresponden a la mayor fuerza de contracción del mismo; aumentos o dismi-

nuciones en la longitud del sarcómero disminuirán el número de puentes energéticos y por ende la fuerza de la contracción.

vaciamiento del ventrículo, cuanto mayor es la post-carga menor es la rapidez y el grado de acortamiento de la fibra.

Las dos determinantes principales de la post-carga son: la presión sistólica y el radio ventricular. El radio de la cavidad se correlaciona directamente con el volumen ventricular (pre-carga), la presión sistólica intraventricular se relaciona en forma directa con la impedancia al flujo aórtico que depende a su vez de: complacencia de las grandes arterias, viscosidad sanguínea, volumen intraarterial, resistencia arteriolar periférica.

La resistencia arteriolar sistémica es el factor más importante que regula la impedancia.

Contractilidad: es una propiedad del músculo cardíaco independiente de la precarga y de la postcarga, puede definirse como la capacidad intrínseca del músculo cardíaco de acortarse y desarrollar fuerza, La contractilidad es el grado y velocidad de acortamiento de los miocitos, independiente de la longitud inicial de estos o de la postcarga. Cuando mayor es el estado contráctil, mayor será la velocidad y el grado de acortamiento de la fibra para cualquier precarga y postcarga dada. El estado contráctil es regulado además por la actividad simpática, las catecolaminas circulantes y los agentes inotrópicos administrados.

Sinergia de la contracción: un factor adicional que influye sobre el volumen sistólico es la secuencia temporal de la contracción, trastornos como el bloqueo completo de rama izquierda o la presencia de un aneurisma ventricular pueden determinar una distribución anormal de la contracción que compromete la función ventricular.

Post-carga: es la carga que se opone al acortamiento del músculo y por lo tanto al

Cuadro 5 : Mecanismos compensadores

Frecuencia cardíaca: salvo durante el ejercicio, en condiciones normales las variaciones de la frecuencia cardíaca no producen mayores modificaciones en el gasto cardíaco, sin embargo en los enfermos con ICC el incremento de la frecuencia cardíaca se acompaña de un incremento del gasto cardíaco jugando este parámetro un rol más importante que en los pacientes normales.

Función sistólica ventricular

La función sistólica ventricular representa la capacidad mecánica de expulsar un volumen dado de sangre con cada contracción, como vimos ello depende de varios factores (precarga, postcarga, contractilidad). El corazón insuficiente se caracteriza por presentar una alteración en la función sistólica ventricular (disfunción sistólica). Generalmente ésta alteración de la función sistólica está asociada a una disminución de la contractilidad. Sin embargo, no hay que olvidar que modificaciones de la pre o postcarga pueden mejorar la función sistólica ventricular, éste concepto es particularmente útil cuando se analiza el tratamiento farmacológico de la IC.

Función diastólica ventricular

La diástole no es un proceso pasivo. La relajación ventricular es un proceso activo que consume energía. La función diastólica se describe por las relaciones entre la presión y el volumen ventricular durante la diástole.

Hay disfunción diastólica cuando con cualquier volumen de llenado, se incrementa la presión diastólica del ventrículo, lo que puede provocar signos y síntomas de congestión pulmonar cuando la presión de llenado supera los 25 mm Hg y sobrepasa la presión coloidosmótica de la sangre. La relación entre presión y volumen de llenado se describe como rigidez o distensibilidad de la cavidad ventricular. Un ventrículo rígido o poco distensible puede presentar una función sistólica normal y sin embargo generar un cuadro de insuficiencia cardíaca por incremento de las presiones pulmonares.

Mecanismos compensadores

Cualquiera sea la causa de la insuficiencia cardíaca y como una manera de restablecer el gasto cardíaco, adecuándolo a las necesidades metabólicas del individuo, el organismo pone en juego diversos mecanismos que transitoriamente logran cierto grado de compensación pero que finalmente fracasan y se convierten en responsables de la mayor parte de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca.

En presencia de una disminución de la contractilidad miocárdica o ante una carga hemodinámica excesiva, el corazón pone en juego

mecanismos compensadores para mantener su función de bomba, los más importantes son:

El aumento de la actividad simpática incrementa la contractilidad y la frecuencia cardíaca, produce vasoconstricción arteriolar sobre todo en la circulación cutánea, esplácnica y renal. La vasoconstricción arteriolar reduce la presión hidrostática capilar, lo que favorece el retorno de líquido desde el compartimiento intersticial al intravascular.

También se produce venoconstricción que aumenta el retorno venoso al corazón.

Estos ajustes si bien inicialmente operan para mantener la función de bomba y conservar la perfusión en órganos críticos como el corazón y el cerebro, desencadenan una serie de cambios neurohormonales que terminan por agravar el cuadro de IC.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

En la IC aumenta la liberación de renina por los riñones que al actuar sobre su sustrato el angiotensinógeno, forma el decapeptido angiotensina I que se convierte en el octapeptido angiotensina II por acción de la enzima convertidora presente en los pulmones, riñones, endotelio vascular y otros sitios. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor arteriolar lo que incrementa la resistencia vascular periférica además a) estimula la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal; b) aumenta la liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas; c) estimula la sed por un mecanismo central; d) estimula directamente el transporte tubular renal de sodio.

Hormona antidiurética

Esta hormona (arginina-vasopresina, ADH) también aumenta en la insuficiencia cardíaca, incrementa la reabsorción de agua en la parte distal del nefrón y constriñe el músculo liso vascular incrementando la resistencia vascular periférica

Finalmente, los mecanismos neurohormonales operando en distintos sitios y de diversas maneras producen básicamente, retención de sodio y agua que produce edema y congestión de órganos y vísceras y aumento de la resistencia vascular periférica que disminuye el gasto cardíaco y perpetúa la lesión cardíaca.

Cuadro clínico:

- a) el mecanismo de Frank-Starling
- b) el aumento de la actividad simpática
- c) hipertrofia miocárdica

Los signos y síntomas de la ICC son una consecuencia de a) gasto cardíaco inadecuado para que el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos guarde relación con las demandas aeróbicas de estos y/o b) congestión por presiones de llenado diastólicas elevadas en las cavidades ventriculares con el consiguiente aumento de las presiones pulmonares y/o de la circulación venosa general.

El corazón sea el ventrículo izquierdo o el derecho o ambos falla como bomba cuando su volumen minuto a presiones de llenado normales no alcanzan a satisfacer las necesidades de oxígeno y nutrientes de los tejidos. Como consecuencia comienzan a aparecer una serie de cambios cardíacos y periféricos que tratan de reestablecer la situación de normalidad.

Los mecanismos compensadores puestos en juego para mantener un gasto cardíaco adecuado, finalmente fracasan convirtiéndose en los responsables de los signos y síntomas que presenta el paciente y que básicamente son el resultado de dos alteraciones: a) incremento de la presión capilar pulmonar y b) disminución del volumen minuto cardíaco.

AUMENTO DE LA PRESIÓN CAPILAR

- Hipertensión capilar pulmonar
- Edema intersticial e intraalveolar (polipnea, disnea, ortopnea, rales crepitantes)
- Aumento de la presión venosa central (congestión visceral, edema periférico)

DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN MINUTO

- Hipoxia tisular (fatigabilidad muscular en el ejercicio, hipoperfusión visceral en reposo)

Un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva presentará intolerancia al ejercicio, disnea, ortopnea, tos de decúbito, polipnea, fatiga muscular, etc. En el examen físico podremos constatar taquicardia, ritmo de galope, rales pulmonares, edemas periféricos, ingurgitación yugular, palidez cutánea, oliguria, hepatomegalia, ascitis, etc.

Si en este mismo paciente, realizamos un estudio hemodinámico, vamos a constatar: aumento de la presión de llenado ventricular, de la presión capilar pulmonar y de la presión venosa central. La resistencia arteriolar sistémica se encontrará elevada y probablemente

exista disminución del volumen minuto cardíaco.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la IC es: a) mejorar la calidad de vida de los pacientes aumentando la tolerancia al ejercicio y aliviando los síntomas y b) prolongar la sobrevida.

Hasta hace algunos años los glucósidos cardíacos y los diuréticos constituían los únicos recursos de la terapéutica farmacológica de la IC. En la actualidad, la mejor comprensión de la fisiopatología y la incorporación de nuevas drogas han permitido no solo mejorar la calidad de vida de los pacientes sino también prolongar la sobrevida de los mismos. En el cuadro 6 están señalados los principales grupos y agentes utilizados en el tratamiento de la ICC.

Las estrategias individualizadas del tratamiento deben basarse en fundamentos etiológicos de gravedad y en consideraciones propias de cada paciente.

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS

ORIGEN Y QUÍMICA: Los glucósidos cardíacos, utilizados para el tratamiento de la ICC y la fibrilación auricular (FA) desde más de 200 años, son drogas que se obtienen de diferentes plantas (*Digitalis purpúrea*, *digitalis lanata*, y *Strophantus Kombé*), los principales principios activos utilizados son la digoxina, digitoxina, desacetil lanatósido C, ouabaína y beta metil digoxina.

La **digoxina** es la droga prototipo y de lejos, la más frecuentemente utilizada en la actualidad. Desde el punto de vista químico cada glucósido está constituido por una porción denominada aglicona o genina unida a una o varias moléculas de azúcar; la aglicona o genina es un núcleo de ciclopentano-perhidro-fenantreno (Figura 1)

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS

Digoxina (Lanicor)
Digitoxina (Purodigin)
Desacetil Lanatósido C (Cedilanid)
Beta metildigoxina (Lanitop)
Ouabaína

FARMACODINAMIA. ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

ACCIÓN INOTRÓPICA POSITIVA :

La acción farmacológica fundamental de los glucósidos cardíacos, es la capacidad que tienen estos agentes de aumentar la fuerza de la contracción miocárdica que se evidencia por un aumento en la velocidad y grado de ac-

Cuadro 6. Principales drogas utilizadas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Drogas inotrópicas	Diuréticos
Glucósidos cardíacos	De alta eficacia
Digoxina	Furosemida
Digitoxina	Bumetanida
Desacetil lanatósido C	Tiazidas y análogos
Ouabaína	Hidroclorotiazida
	Metolazona
	Clortalidona
Estimulantes beta	Ahorrradores de potasio
Dopamina	Amiloride
Dobutamina	Triamtireno
Isoproterenol	Espironolactona
Inhibidores de la fosfo- diesterasa	Drogas vasodilatadoras
Amrinona	Inhibidores de la ECA
Milrinona	Captopril
Vesnarinone	Enalapril
Xantinas	
	Nitrocompuestos
	Nitroprusiato de sodio
	Nitroglicerina
	Dinitrato de isosorbide
	Otras drogas
	Antagonistas cálcicos
	Beta bloqueantes
	Hidralazina

tamiento de los miocitos independiente de la longitud inicial de estos. Esta acción inotrópica positiva es la principal responsable de la mayor parte de los efectos beneficiosos que se observan en los pacientes con ICC. Los efectos inotrópicos se observan en el músculo auricular y ventricular y son cualitativamente similares para el corazón normal y el insuficiente.

Como consecuencia del aumento de la contractilidad del miocardio se produce un aumento del volumen sistólico que lleva a un aumento del volumen minuto cardíaco. Este aumento del gasto cardíaco, reduce la hiperactividad simpática (mecanismo compensador de la insuficiencia cardíaca), con la consiguiente disminución de la resistencia arteriolar sistémica y por consiguiente de la post-carga ventricular izquierda que permite a su vez un mejor vaciamiento sistólico. El aumento del gasto cardíaco y la disminución de la actividad simpática, aumentan el flujo sanguíneo renal y disminuyen la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con lo que aumenta la eliminación de agua y sodio por el riñón

(desaparición de la congestión visceral y los edemas).

Por otra parte el incremento del volumen sistólico también conducen a una disminución del volumen y la presión de fin de diástole ventricular con la consiguiente disminución del tamaño cardíaco y de la presión capilar pulmonar y venosa sistémica.

Debe destacarse que en una persona sana, los cambios hemodinámicos inducidos por los glucósidos cardíacos son diferentes a los que señalamos con anterioridad. El gasto cardíaco no se modifica, ya que si bien aumenta la contractilidad y el gasto sistólico, cambios reflejos que aumentan la resistencia vascular sistémica y disminuyen la frecuencia cardíaca equilibran rápidamente el incremento inicial del gasto sistólico.

En el Cuadro 7 se detallan los principales cambios que se producen en el aparato cardiovascular luego de la administración de los glucósidos a un paciente con ICC.

Mecanismos de acción

Todas las evidencias sugieren que el receptor farmacológico de los glucósidos cardíacos es la adenosín trifosfatasa activada por sodio y potasio del sarcolema (ATPasa Na⁺K⁺). El funcionamiento de la bomba de sodio y potasio depende de la energía liberada por el desdoblamiento del ATP por la ATPasa; como se recordará, este sistema mantiene la concentración diferencial de iones a ambos lados de la membrana, activamente sale sodio y se introduce potasio. Los glucósidos cardíacos inhiben la actividad enzimática de la ATPasa, se produce entonces un incremento de la concentración intracelular de sodio que indirectamente produce un aumento del calcio intracelular (el aumento del sodio intracelular disminuye el intercambio normal de sodio extracelular por calcio intracelular). Por otra parte, el aumento de la concentración de calcio favorece una corriente lenta de calcio hacia el interior de la célula durante el potencial de acción, con lo que aumenta más el calcio intracelular. El aumento del calcio intracelular sería el responsable final del aumento de la fuerza de la contracción que producen los digitálicos.

Cuadro 7. Principales cambios producidos por los glucósidos cardíacos.

Inotropismo: aumenta

Automatismo: aumenta
Conductibilidad: disminuye la conducción A-V.
Excitabilidad: disminuye
Volumen Minuto: aumenta
Resistencia Arterioles Sistémica: disminuye
Diuresis: aumenta
Presión Venosa Central: disminuye
Frecuencia Cardíaca: disminuye
Presión Capilar Pulmonar: disminuye
Presión Diastólica Ventricular: disminuye

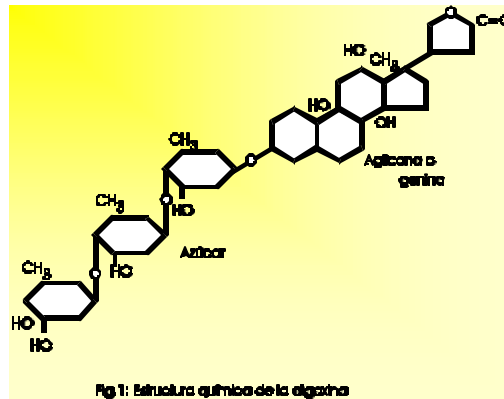


Fig 1: Estructura química de la digoxina

Otras acciones cardiovasculares.

Electrofisiología cardíaca. Los glucósidos cardíacos ejercen importantes y complejas acciones sobre la actividad eléctrica del corazón.

En términos sencillos vamos a describir los cambios trascendentes desde el punto de vista clínico.

El **automatismo** del tejido especializado aumenta, ya sea por incremento de la pendiente de la despolarización diastólica espontánea o por la aparición de post-potenciales tardíos. La disminución del potasio plasmático favorece este fenómeno; muchas de las arritmias que se producen en la intoxicación digitálica se deben a un incremento del automatismo cardíaco.

La **velocidad de conducción** disminuye y el período refractario efectivo aumenta a nivel de Nodo A-V. Estos cambios se deben a un efecto directo de la droga sobre el tejido de conducción nodal y a una acción indirecta mediado por la estimulación vagal que estas drogas producen a nivel del sistema nervioso central; la atropina puede abolir en parte este efecto (los mediados por la estimulación vagal). Las acciones sobre el Nodo A-V tienen importancia clínica y constituyen la base del uso de los compuestos digitálicos en la fibrilación auricular y otras arritmias supraventriculares. La **excitabilidad** cardíaca disminuye con

dosis crecientes de glucósidos (efecto sin mayor relevancia práctica).

Electrocardiograma. Como una consecuencia de los efectos que sobre la electrofisiología cardíaca producen los digitálicos, el electrocardiograma del paciente puede presentar los siguientes cambios sobre el trazado de base. El PR se alarga (reflejo de la disminución de la velocidad de conducción nodal A-V), el ST se infradesnivele y la onda T se hace negativa, el QT puede acortarse. Los cambios en el segmento ST y la onda T son similares a las producidas por la isquemia miocárdica por lo que deben ser tenidas en cuenta para no catalogar erróneamente a un paciente como portador de una cardiopatía isquémica, cuando es medicado con glucósidos cardíacos y se producen los cambios sobre el electrocardiograma mencionados anteriormente.

Acciones en la fibrilación auricular En esta arritmia los glucósidos cardíacos, a través de sus acciones directas e indirectas (estimulación vagal), disminuyen el número de impulsos que pasan desde la aurícula al ventrículo con lo que disminuye la frecuencia de estimulación del mismo y por ende la frecuencia cardíaca; similar efecto se produce en el aleteo auricular. En la fibrilación auricular paroxística y en la taquicardia paroxística supraventricular muchas veces se logra la reversión al ritmo sinusal normal, lo que se debe fundamentalmente a su acción estimulante vagal.

Arterias y venas. En personas normales pueden provocar constricción arterial y venosa. El aumento de la resistencia vascular sistémica y la presión arterial media es uno de los mecanismos por el cual estas drogas no aumentan el volumen minuto en los pacientes sanos. En los pacientes con ICC los efectos sobre la arteria y vena carecen de significación.

Sistema nervioso autónomo. Estimulación vagal: Los glucósidos cardíacos producen un incremento en la estimulación vagal eferente; algunos efectos sobre la electrofisiología cardíaca, están mediados en parte por esta acción estimulante.

FARMACOCINÉTICA

Todos los agentes que estamos considerando ejercen las mismas acciones farmacológicas; se distinguen entre sí por sus diferentes propiedades farmacocinéticas. En el cuadro 8 se

señalan las características farmacocinéticas sobresalientes de los principales glucósidos cardíacos.

Absorción. La **digoxina**, considerado el agente prototipo y el más utilizado, se absorbe cuando se administra por vía oral en forma variable según los individuos; entre el 40 y el 90% de la dosis administrada puede llegar a la circulación.

Este compuesto presenta variaciones en su biodisponibilidad que depende de varios factores (forma farmacéutica, fabricante, velocidad de disolución del comprimido, etc.); las variaciones en este parámetro deben ser tenidas en cuenta ya que un paciente puede ser insuficientemente medicado por cambios en la biodisponibilidad del preparado.

La digitoxina tiene una absorción total por vía oral y no presentan problemas de biodisponibilidad. EL desacetil lanatósido C y la ouabaína se absorben escasamente cuando se administran por vía oral, por lo que estas drogas se reservan para uso por vía intravenosa.

Distribución: Se distribuyen por todo el organismo fijándose principalmente en el corazón, músculo esquelético y en mucho menor medida en la grasa corporal. Se unen a proteínas plasmáticas en porcentajes diferentes, 25% para la digoxina, y 95 % para la digitoxina.

Excreción: El riñón es la principal vía de excreción de la digoxina y del desacetil lanatósido C; este aspecto debe ser tenido particularmente en cuenta, ya que en los pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis en forma proporcional al deterioro de la función renal.

La vida media de la digoxina oscila alrededor de 36 hs. La digitoxina es metabolizada en el sistema microsomal hepático y su vida media de eliminación es de 7 días. La vida media más corta de digoxina es uno de los factores por los cuales se prefiere esta droga para el tratamiento crónico de los pacientes con ICC o fibrilación auricular. En casos de intoxicación digitálica su eliminación más rápida permite superar el cuadro con más facilidad.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Numerosas interacciones medicamentosas han sido descritas con los glucósidos car-

díacos. Como consecuencia de estas interacciones pueden aumentar o disminuir los efectos de la digital. Por su significación clínica sólo vamos a resaltar aquellas que favorecen los efectos tóxicos de estas drogas.

Los **diuréticos** de alta eficacia y las tiazidas producen hipopotasemia, esta situación puede aumentar los efectos de la digital con aparición de síntomas tóxicos.

La **quinidina** disminuye el volumen de distribución de la digoxina inhibiendo la fijación a los tejidos y disminuyendo la excreción renal. Por estos mecanismos la concentración de digoxina en sangre puede duplicarse con respecto a los niveles basales. Hay que disminuir la dosis de digoxina cuando se administra concomitantemente con quinidina.

La **amiodarona** aumenta la concentración plasmática de la digoxina hasta en un 100 %, hay que disminuir la dosis a la mitad cuando se administran conjuntamente. Por otra parte, hay que recordar que ambas drogas ejercen similares acciones a nivel del Nodo A-V pudiendo provocar o incrementar un bloque A-V.

La **espironolactona** disminuye la excreción de digoxina pudiendo aumentar su concentración plasmática hasta en un 30 %.

INTOXICACIÓN DIGITÁLICA

Uno de los principales inconvenientes que presentan los digitálicos es su estrecho índice terapéutico, fácilmente un paciente pueda ser intoxicado con este medicamento con el agravante de que las manifestaciones de la intoxicación pueden causar efectos severos y aún mortales. El médico debe prestar la máxima atención para detectar rápidamente cualquier indicio de intoxicación digitálica.

Especial cuidado deben tenerse con las interacciones medicamentosas que favorecen los efectos tóxicos de la digital, la disminución del potasio plasmático, la administración de otras drogas como la quinidina, amiodarona, diuréticos, deben alertar al médico sobre la posibilidad de esta complicación.

Signos y síntomas

Manifestaciones gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, y diarrea pueden representar las primeras manifestaciones de sobredosis. La presencia de estos síntomas, debe sugerir al médico, la suspensión transitoria del fármaco hasta confirmar el diagnóstico. Debe recordarse por otra parte que estos síntomas también pueden presentarse en la ICC

descompensada, por lo que deberá prestarse especial cuidado al diagnóstico diferencial. La estimulación de la zona quimiorreceptora gatillo del bulbo, es el mecanismo de la inducción de las náuseas y los vómitos. La ausencia de estos síntomas no excluye la posibilidad de intoxicación digitálica.

Otros síntomas, que pueden presentarse incluyen malestar general, cefalea, sueño, fatigabilidad, confusión mental, desorientación y trastornos de la visión.

Arritmias cardíacas. La gravedad de la intoxicación digitálica radica en que estos agentes pueden provocar diversos tipos de arritmias cardíacas que, como la taquicardia y la fibrilación ventricular pueden ser las responsables de la muerte del paciente. Todos los tipos de arritmias han sido descritos en la intoxicación digitálica (bloqueo S-A y A-V de primero, segundo, y tercer grado, extrasístoles auriculares y ventriculares, taquicardias de la unión, etc.).

Diagnóstico

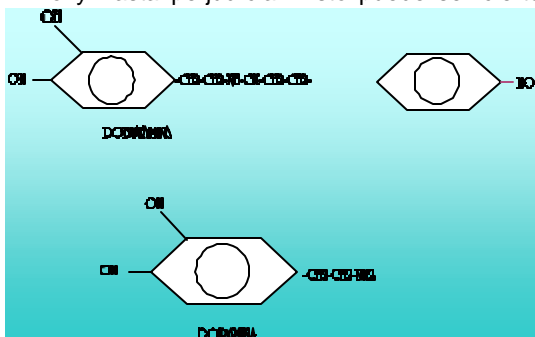
El diagnóstico de la intoxicación digitálica se basa en la **valoración clínica del paciente.** Los antecedentes previos, la cantidad de droga administrada, los niveles plasmáticos del medicamento, el tipo de arritmia cardíaca, la función renal, etc. son datos que pueden ayudar en el diagnóstico. No existe ningún parámetro objetivo y mensurable que permita separar en forma absoluta los pacientes intoxicados de los que no lo están. Será la valoración criteriosa del médico lo que permitirá hacer el diagnóstico de intoxicación digitálica.

Tratamiento

Ante la menor sospecha de efectos tóxicos debe suspenderse la administración del fármaco. Si el diagnóstico se confirma será conveniente internar al paciente en una sala de cuidados intensivos para monitorear en forma permanente el ritmo cardíaco. Si existe disminución del potasio plasmático, deberá administrarse este catión hasta alcanzar los valores normales. Si se presentan arritmias cardíacas, estas serán tratadas de acuerdo a las características de cada una. (Atropina, lidocaína, difenilhidantoína, marcapaso transitorio, anticuerpos específicos, pueden ser algunas de las medidas que podrán adoptarse para corregir esta situación). De ser factible se suspenderán las drogas que favorecen esta intoxicación (diuréticos, quinidina, amiodarona, etc.).

USOS TERAPÉUTICOS

Insuficiencia cardíaca. El tratamiento de la ICC constituye una de las indicaciones más importantes de los digitálicos. El enfoque actual del tratamiento de este síndrome implica también el uso de medicamentos que actúan sobre los mecanismos neurohormonales que se activan en la IC y modifican la pre y post carga del paciente. En la última década se ha discutido la utilidad y el lugar que deben ocupar los glucósidos cardíacos en el tratamiento de la ICC, observándose que en muchas circunstancias su empleo podría no ser necesario y hasta perjudicial. Esto puede ser cierto



para un determinado grupo de pacientes, sin embargo numerosos ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo han demostrado que los glucósidos cardíacos producen alivio sintomático, aumentan la tolerancia al ejercicio y modifican los parámetros hemodinámicos alterados mejorando la calidad de vida de los pacientes. Queda por resolver si además su uso prolonga la vida de los mismos.

La **digoxina** es el agente más utilizado en el tratamiento a largo plazo, habitualmente 0.25 mg. en una dosis única diaria son suficientes, no necesitándose dosis iniciales de saturación ya que por sus características farmacocinéticas luego de 4 o 5 días de dosis únicas se logran niveles de saturación corporal suficientes.

Fibrilación auricular. En esta arritmia el objetivo es la disminución de la frecuencia ventricular. Por sus acciones directas e indirectas (estimulación vagal) a nivel del nodo A-V el número de impulsos que pasan de la aurícula al ventrículo disminuyen marcadamente. Una menor frecuencia favorece el llenado diastólico del ventrículo con el consiguiente aumento del volumen sistólico.

En los pacientes con fibrilación auricular paroxística, sin ICC la administración endovenosa del glucósido puede provocar la reversión de la arritmia a ritmo sinusal normal.

Aleteo Auricular. También aquí se produce una disminución de la frecuencia ventricular por efecto del medicamento, ocasionalmente puede transformarse el aleteo en fibrilación auricular facilitando la reversión al ritmo normal.

Taquicardia paroxística supraventricular: los glucósidos cardíacos por sus efectos vagales pueden ser útiles en la desaparición de esta arritmia; para este fin deben ser administrados por vía endovenosa.

DOSIFICACIÓN

Los digitálicos tienen la particularidad de tener una vida media prolongada que permite su administración en una sola toma diaria. Como sus efectos beneficiosos se consiguen luego de alcanzar concentraciones adecuadas del medicamento en el organismo y particularmente en el corazón, es necesario administrar inicialmente una dosis mayor y luego continuar con una dosis similar a lo que diariamente se elimina o biotransforma. La dosis inicial se denomina dosis de carga, saturación o digitalización y las subsiguientes dosis de mantenimiento. Como el índice terapéutico de los glucósidos cardíacos es bajo hay que tener mucho cuidado en la elección de las dosis de saturación y mantenimiento, a fin de no provocar cuadros de intoxicación digitálica. En el Cuadro 9 se indican las dosis habitualmente utilizadas en adultos.

OTRAS DROGAS INOTRÓPICAS

Estimulantes beta

Dopamina. Esta catecolamina precursor inmediato de la noradrenalina, estimula la contractilidad del miocardio y la frecuencia cardíaca, actuando directamente sobre los receptores beta 1 del miocardio e indirectamente por liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas simpáticas. Provoca vasodilatación mediada por receptores dopaminérgicos específicos, esta acción ocurre selectivamente en los lechos renales, mesentéricos, coronarios y cerebrales. A nivel renal se dilatan preferentemente los vasos de la corteza renal.

Cuando se administran dosis altas se produce constricción de arterias y venas en todo el lecho vascular.

El efecto vasoconstrictor es atribuido a la acción de la droga sobre los receptores alfa adrenérgicos y probablemente también sobre receptores serotoninérgicos.

Las acciones cardiovasculares de la dopamina son dosis dependientes. La infusión endovenosa continua de 2 a 5 ug/kg/min. aumenta la contractilidad miocárdica, el volumen minuto y el flujo sanguíneo renal, con pequeños cambios en la frecuencia cardíaca y con reducción de la resistencia periférica total. Con esta dosis se incrementa la diuresis en los pacientes con ICC, lo que se debe a la combinación de efectos inotrópicos y vasodilatador renal. Con infusiones de 5 a 10 ug/kg/min. la presión arterial, la resistencia periférica y la frecuencia cardíaca aumentan pero el flujo sanguíneo renal puede disminuir.

Cuadro 9. Dosis habituales de los principales glucósidos cardíacos

	Digoxina	Digitoxina
Dosis de mantenimiento (una toma diaria)	0,125 a 0,5 mg	0,05 a 0,2 mg
Dosis de carga saturación o digitalización	0,7 a 1,25 mg	0,8 a 1,2 mg

En pacientes con ICC la droga ejerce importantes efectos hemodinámicos y renales beneficiosos. De todas maneras debe ajustarse cuidadosamente la infusión para prevenir un exceso de efectos inotrópicos, taquicardia y aumento de la resistencia periférica.

Farmacocinética. La dopamina tiene una vida media muy corta, es degradada en los tejidos periféricos rápidamente por acción de la dopamina hidroxilasa. Debe ser administrada por infusión endovenosa continua, diluyendo 200-600 mg. del medicamento en 500 cc de solución isotónica.

Efectos indeseables. Náusea y vómitos por acción central. Taquicardia, arritmias ventriculares, hipertensión y empeoramiento de la isquemia miocárdica por su acción estimulante simpática.

Usos terapéuticos. La dopamina está indicada en la IC refractaria y en el shock cardiogénico.

En otras patologías es utilizada para mejorar el flujo sanguíneo renal y aumentar la diuresis.

Dobutamina. Catecolamina sintética parecida estructuralmente a la dopamina (fig. 2). La dobutamina actúa de manera decreciente sobre los receptores beta1 beta2 alfa1 y alfa2. No actúa sobre receptores dopaminérgicos ni provoca liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas.

Su principal acción farmacológica radica en aumentar la fuerza de la contracción del corazón con poco o ningún aumento de la frecuencia cardíaca. La resistencia vascular periférica no se modifica e incluso tiende a disminuir. Estas acciones aumentan el gasto cardíaco y disminuyen la presión capilar pulmonar.

Farmacocinética. La dobutamina debe administrarse por infusión endovenosa continua, tiene una vida media muy corta (dos minutos). Es biotransformada en el hígado a metabolitos inactivos.

Efectos indeseables. Taquicardia, arritmias cardíacas y empeoramiento de la isquemia miocárdica.

Usos terapéuticos. En dosis de 2.5-15 ug/kg/min. es utilizada para tratar la insuficiencia cardíaca refractaria y el shock cardiogénico.

Inhibidores de la fosfodiesterasa.

Amrinona. Posee una acción inotrópica positiva y vasodilatadora periférica que mejoran el volumen minuto y disminuyen las presiones pulmonares. El mecanismo de acción es diferente al de otros agentes inotrópicos, la amrinona y los otros compuestos del mismo grupo inhiben la fosfodiesterasa III enzima que normalmente hidroliza al nucleótido cíclico AMPc. La inhibición selectiva de la enzima reduce la degradación del AMP cíclico lo que provoca aumento del calcio intracelular y se potencia la liberación del calcio iónico en el sistema contráctil. Los efectos vasodilatadores sobre venas y arterias también son mediados por la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa III.

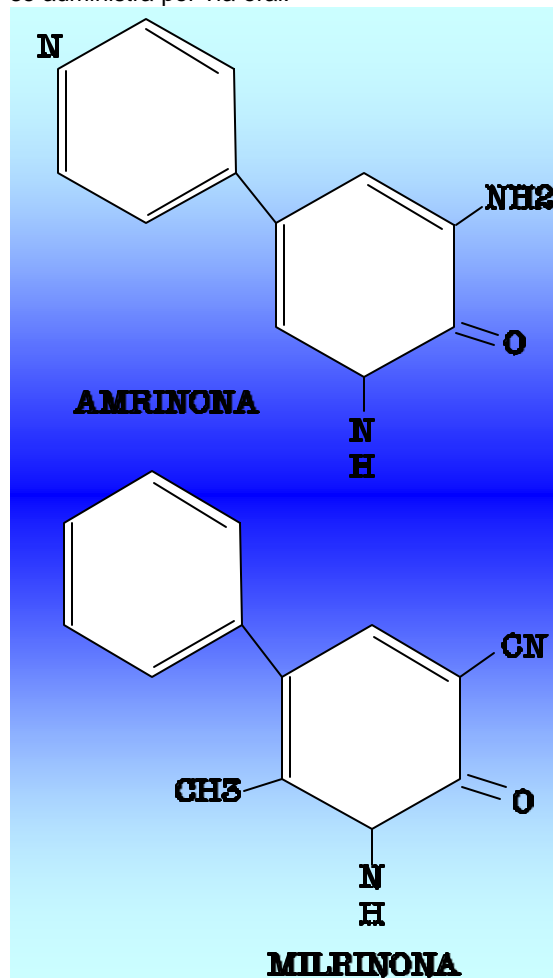
Farmacocinética. Puede administrarse por vía oral u intravenosa, siendo esta última la

única que se utiliza en la actualidad. Aproximadamente un 40 % se excreta por riñón sin cambios el resto se metaboliza en el hígado mediante conjugación con ácido glucurónico, glutatión y N-acetilación. En los pacientes con IC tiene una vida media variable con un promedio entre 5 y 8 hs. Se administra por goteo endovenoso continuo.

Efectos indeseables. Trombocitopenia severa, intolerancia gastrointestinal, disfunción hepática, hipertermia, hipotensión arterial, arritmias cardíacas e infiltrados pulmonares son los efectos adversos que pueden presentarse.

Usos terapéuticos. Droga reservada para el tratamiento de la IC aguda o crónica severa, refractaria o shock cardiogénico.

Milrinona. De características similares a la amrinona, se diferencia de esta por presentar menores efectos adversos sobre todo cuando se administra por vía oral.



DROGAS VASODILADORAS

Las drogas vasodilatadoras reducen la pre y postcarga con lo que inducen un aumento del gasto cardíaco y reducen la presión de fin de diástole ventricular izquierda, de la arteria y capilar pulmonar y de la aurícula derecha, efectos beneficiosos para un paciente con IC. Los agentes mas utilizados con éste fin son los **nitratos, el nitroprusiato de sodio, la hidralazina y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina**. Los inhibidores de la ECA han demostrado no solo mejorar la calidad de vida de los pacientes sino también prolongar la sobrevida. Por éste motivo se han convertido en uno de los pilares básicos del tratamiento de la IC. Los detalles de la farmacología de los vasodilatadores deben buscarse en los capítulos respectivos.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

El enfoque terapéutico de la insuficiencia cardíaca depende de la etiología, de la severidad y de las manifestaciones clínicas. En un paciente con IC secundaria a una estenosis aórtica severa, el tratamiento farmacológico puede resolver transitoriamente los síntomas, pero es la cirugía de reemplazo valvular la que soluciona definitivamente el cuadro clínico. Por otra parte un paciente en clase funcional I o II (Cuadro 11) tendrá un enfoque terapéutico diferente al de pacientes en clase funcional III o IV. Por lo tanto hay que enfatizar la necesidad de individualizar en cada paciente el tratamiento mas adecuado.

A continuación se resumen los principales recursos terapéuticos que pueden utilizarse en el tratamiento de la IC:

A) Medidas higiénico dietéticas.

Normalizar el peso, restricción del sodio de la dieta, adecuar la actividad física a la capacidad funcional del paciente.

B) Control de los factores de riesgo.

Abandonar el hábito de fumar, normalizar la glucemia y el colesterol, controlar la hipertensión arterial.

C) Control de otras enfermedades concomitantes.

Anemia, enfermedades pulmonares, hipertiroidismo, infecciones, etc.

D) Administración de fármacos.

Diuréticos

Vasodilatadores

Inotrópicos
Antiarrítmicos
Anticoagulantes
Betabloqueantes

E) Cirugía.

Reemplazo valvular, corrección de cardiopatías congénitas, colocación de marcapasos, cirugía de revascularización miocárdica etc.

Cuadro 11. Clasificación de la capacidad funcional de los pacientes con cardiopatías (Asociación Cardiológica de New York)

Clase I. Pacientes sin limitaciones, la actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga ni dolor anginoso.

Clase II. Pacientes con limitaciones leves, la actividad física ordinaria provoca disnea, fatiga o dolor anginoso.

Clase III. Pacientes con notorias limitaciones, la actividad física menor que la ordinaria causa disnea, fatiga o dolor anginoso

Clase IV. Pacientes con incapacidad para efectuar cualquier tipo de actividad física sin molestias, pueden presentar síntomas de IC aún en reposo.

Basado en las evidencias disponibles, el mejor esquema terapéutico actual involucra el uso inicial de inhibidores de la enzima de conversión al que se agregan diuréticos de acuerdo a las necesidades del paciente. En una próxima etapa se agregan digitálicos, que podrían administrarse desde el inicio del tratamiento si el paciente presenta además una fibrilación auricular. Conforme avanza la severidad de la enfermedad seguramente habrá que aumentar las dosis de diuréticos e incorporar otros vasodilatadores (nitratos, hidralazina). En esta etapa y de acuerdo a las características de cada paciente puede estar indicado el uso de agentes antiarrítmicos que hayan demostrado aumentar la sobrevida (amiodarona) y agentes anticoagulantes en los que presentan embolias sistémicas con punto de partida en las cavidades cardíacas. Finalmente, el uso de betabloqueantes que ha demostrado utilidad en grupos muy seleccionados, debe quedar reservado exclusivamente para aquellos pacientes que pueden ser controlados minuciosamente por expertos en el tema.

En la IC aguda además de los diuréticos, vasodilatadores y digitálicos puede ser necesario el agregado de otros inotrópicos como la dobutamina, dopamina, amrinona etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith T W. Digitalis. N Engl J Med 1988;318:358-65.
2. The CONSENSUS Trial Stud Group. Effects of enalapril therapy on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;314:1547-52.

3. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. N Engl J Med 1986;314:290-98.

4. Yusuf S, Wittes J, Bailey K, Furberg C. Digitalis-a new controversy regarding an old

5. Colucci WS, Wright R, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. N Engl J Med 1986;314:349-58.

6. Oliveri R, Doval H, Bazzino O. Insuficiencia Cardíaca. Avances en cardiología. Cap I 1979 Ed Impresora y Editora S.A. Bs. As. Arg.

7. Blaustein MP. The cellular basis of cardiotoxic steroid action. TIPS 1985;6:289-92.

8. Cabrera Fischer EI, Chachques JC, Pichel RH. Insuficiencia cardíaca severa. Parte I y II. 1989 Ed Akadia Bs. As. Arg.

9. Braunwald E, Mock MB, Watsom J. Insuficiencia cardíaca congestiva. Parte VI. 1985 Ed InterMédica Bs. As. Arg.

10. Cacharrón J. Insuficiencia cardíaca. Tratamiento farmacológico. Capítulos de Cardiología. Soc Arg de Cardiol 1993;III:331-76.

11. Garguichevich JJ, Ramos JL, Gambarte AJ, Gentile AC, Hauad SD, e investigadores del Estudio Piloto Argentino de Muerte Súbita y Amiodarona. Efectos de la amiodarona sobre la mortalidad en pacientes con miocardiopatía dilatada, baja fracción de eyección y arritmias ventriculares complejas asintomáticas: estudio piloto argentino de muerte súbita y amiodarona (EPAMSA). Rev Fed Arg Cardiol 1993;22:73-80.

12. Martín Luengo C, Arribas Jiménez F, Nieto Ballesteros F, Diego Domínguez M, Cascón Bueno M, Pabon Osuna P, Sal Sánchez-Castillo A. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: hacia una modificación en la historia natural de la enfermedad. Rev Esp de Cardiol 1993;46:131-45.

13. Soler Soler J. Vigencia actual del tratamiento con digital en la insuficiencia cardíaca crónica. Rev Esp Cardiol 1992;45: 531-36.

14. Cohn JN. Mechanisms in heart failure and the role of angiotensin-converting enzyme inhibition. Am J Cardiol 1990, 66:2D-6D.

15. Armstrong PW, Moe GW. Medical Advances in the treatment of congestive heart failure. Circulation 1994;88:2941-52.

16. Kukin ML. Tratamiento vasodilatador y su pervivencia en la insuficiencia cardíaca congestiva crónica. JACC (Ed. Arg.) 1992;1:123-25.

SECCIÓN III:
CAPÍTULO 17:

-DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO Y LA CARDIOPATÍA CORONARIA ATEROESCLERÓTICA.

Dr. P.R. TORALES

Introducción

La angina de pecho es un síntoma de isquemia miocárdica. Se caracteriza típicamente por dolor retroesternal opresivo, a veces irradiado al brazo izquierdo, que aparece con el esfuerzo, de pocos minutos de duración, que calma espontáneamente con el reposo o los medicamentos. Se produce dolor anginoso cuando la demanda miocárdica de oxígeno supera al aporte suministrado por el flujo coronario. La causa más común de angina es la cardiopatía coronaria aterosclerótica. Otras causas que alteran la relación entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno, como la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrofica pueden también presentar angina como manifestación clínica.

En los países desarrollados las enfermedades cardiovasculares son responsables de la mitad de las muertes que se producen anualmente. De estos fallecimientos más de la mitad son consecuencia directa de la cardiopatía coronaria aterosclerótica.

Cuadro 1. Cardiopatía coronaria aterosclerótica.

Formas Clínicas

- * asintomática
- * angina de pecho estable
- * angina de pecho inestable
- * infarto agudo de miocardio
- * muerte súbita cardíaca

La evolución de esta enfermedad está ligada a la presencia de los denominados factores de riesgo. La hipercolesterolemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes, la obesidad y el sedentarismo son algunos de los factores más importantes que, aislados o en conjunto, favorecen marcadamente su desarrollo. A estos factores debemos agregar la personalidad del paciente y pautas culturales que la sociedad impone muchas veces como

requisito de éxito y que, centrados en los bienes materiales, obligan al hombre a una conducta competitiva y agresiva desmesurada.

El tratamiento farmacológico y no farmacológico de la angina de pecho debe apuntar, por lo tanto, a modificar todos los factores involucrados. Está plenamente demostrado por ejemplo, que el descenso en los niveles del colesterol plasmáticos se acompaña de una disminución de la mortalidad de causa cardíaca.

Fisiopatología

La cardiopatía coronaria arteroesclerótica tiene diversas formas clínicas de presentación (Cuadro 1). Muchas veces el infarto agudo de miocardio o la muerte súbita cardíaca constituyen la primera expresión clínica de la enfermedad. Otras puede ser asintomática o manifestarse como angina de pecho estable o inestable.

En este capítulo abordaremos el estudio de las drogas habitualmente utilizadas en el tratamiento de la angina estable e inestable, haciendo referencia también a la variedad vasospástica o angina de Prinzmetal.

El conocimiento de la fisiopatología de estos síndromes clínicos es un requisito indispensable para comprender los mecanismos a través de los cuales las diversas drogas producen sus acciones beneficiosas. Como señalamos la angina de pecho es un síntoma que se produce como consecuencia de la isquemia miocárdica y ésta se produce toda vez que existe un desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno. (Cuadro 2) El objetivo del tratamiento en la angina de pecho consiste en restablecer el equilibrio, ya sea, disminuyendo la demanda miocárdica de oxígeno, aumentando el aporte de oxígeno o por una combinación de ambos mecanismos.

La demanda miocárdica de oxígeno está relacionada directamente con el trabajo cardíaco. Los determinantes mayores del consumo miocárdico de oxígeno son: la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la tensión intramiocárdica. (Cuadro 3)

La tensión intramiocárdica o tensión de la pared se define a través de la Ley de Laplace que dice que la tensión es directamente proporcional a la presión por el radio ventricular e inversamente proporcional al espesor del músculo. La tensión de la pared tiene directa relación con la presión arterial y el volumen ventricular. Toda vez que aumenta la tensión, ya sea por aumento de la presión o del radio ventricular (por aumento del volumen ventricular) aumenta el consumo de oxígeno. Toda vez que aumenta la frecuencia cardíaca o la fuerza de la contracción también aumenta el consumo de oxígeno.

La oferta de oxígeno está determinada por el flujo coronario. Las principales arterias coronarias son: la coronaria derecha y la izquierda que a su vez se divide en descendente anterior y circunfleja. Los principales troncos arteriales tienen un recorrido subepicárdico de donde parten las ramas que llegan al subendocardio.

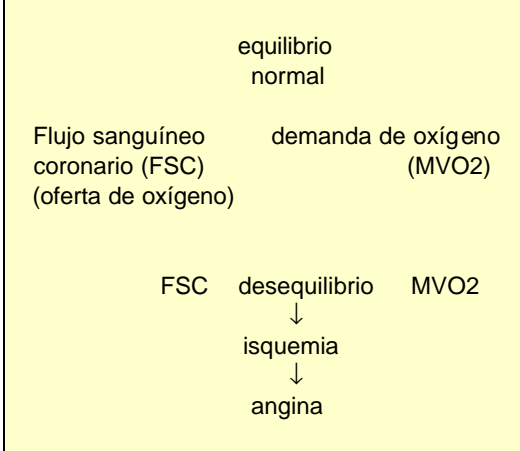
Algunas características del flujo sanguíneo coronario son determinantes para que se produzca isquemia. A diferencia del músculo estriado esquelético, que tiene la particularidad de que en condiciones de esfuerzo máximo puede continuar trabajando en anaerobiosis contrayendo una deuda de oxígeno, que es cubierta durante el reposo, el músculo cardíaco carece de estas condiciones y no puede tolerar una falta de oxígeno durante el esfuerzo. En condiciones normales y aún en reposo el corazón extrae el 75 % del oxígeno disponible por la circulación coronaria.

Como la extracción miocárdica de oxígeno es casi máxima en reposo, todo aumento de la demanda miocárdica sólo puede ser cubierto en el corazón normal por un aumento del flujo sanguíneo coronario (reserva coronaria). Por otra parte el flujo sanguíneo coronario es fundamentalmente diastólico (durante la sístole el flujo es despreciable) y tiene directa relación con la duración de la diástole, la presión diastólica aórtica y la resistencia vascular coronaria.

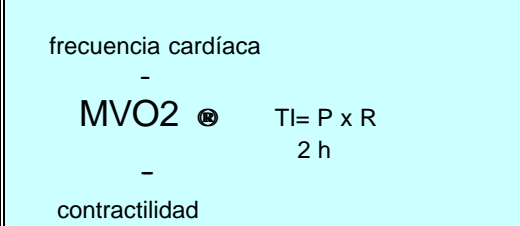
Desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno.

Dado que la angina de pecho se presenta toda vez que se produce un desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno, vamos a analizar ahora, de manera simplificada cuáles son las causas principales que generan este desequilibrio.

Cuadro 2 Patogenia de la isquemia miocárdica. Desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno.



Cuadro 3. Determinantes mayores del consumo de oxígeno miocárdico. TI: tensión intramiocárdica. P: presión ventricular. R: radio ventricular. h= espesor del músculo. MVO2: consumo miocárdico de oxígeno.



Angina de pecho estable

Aunque la producción de isquemia es un proceso multifactorial, la causa principal es una estenosis coronaria ateromatosa que obstruye, en más del 75 % la luz de una o más de las arterias coronarias principales. En estas condiciones un aumento del esfuerzo físico o estados de tensión emocional producen un incremento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad o la tensión de la pared, que aumentan las demandas miocárdicas de oxígeno y producen isquemia al no haber simultáneamente, un aumento del flujo sanguíneo

coronario limitado por la obstrucción coronaria ateromatosa. Esta disminución del flujo puede no ser crítica en el reposo pero sí ponerse en evidencia ante esfuerzos que realice el paciente. Se genera entonces un desequilibrio entre la demanda (aumentada) y la oferta (disminuida) de oxígeno con la consiguiente isquemia.

Angina inestable

En estos pacientes, que también presentan grados variables de enfermedad coronaria aterosclerótica, los episodios de angina son más frecuentes. En general se presentan durante el reposo y sin relación con aumentos previos de los determinantes del consumo miocárdico de oxígeno. En la angina inestable la reducción episódica del flujo sanguíneo coronario es el principal desencadenante de la isquemia miocárdica. En este síndrome clínico la fisura o rotura de la placa aterosclerótica desencadena una serie de cambios locales donde las plaquetas juegan un rol primordial liberando diversos mediadores que producen vasoconstricción y favorecen la agregación plaquetaria y la formación de trombos de plaqueta y fibrina. Estos cambios, que son dinámicos, producen disminución transitoria del flujo sanguíneo coronario.

Angina variante o de Prinzmetal o angina vasoespástica

Estos pacientes presentan isquemia cuando un espasmo localizado en una de las arterias coronarias principales produce una reducción crítica del flujo coronario. En su forma típica el dolor se presenta durante el reposo, muchas veces durante el sueño nocturno, no esta por lo tanto, desencadenada por un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. Estos pacientes pueden tener o no grados variables de enfermedad coronaria aterosclerótica, en su forma clásica es un síndrome clínico poco frecuente.

La causa exacta del espasmo y de los mediadores que participan del mismo no se conocen, han sido involucrados el tromboxano, la serotonina, la noradrenalina y otros mediadores. El ocitócico maleato de ergonovina puede provocar espasmo en los pacientes con angina variante.

Resumiendo: La angina de pecho es un síntoma que se presenta toda vez que exista isquemia miocárdica y ésta se produce cuando hay un desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno. En la angina

de pecho estable el desencadenante es un aumento de las demandas miocárdicas de oxígeno, que no puede ser cubierto por un aumento del flujo sanguíneo coronario, ya que este se encuentra limitado por una obstrucción fija ateromatosa. La angina estable es típicamente una angina de esfuerzo. En la angina inestable y en la forma variante, el desequilibrio se produce por una disminución de la oferta de oxígeno, por disminución transitoria del flujo sanguíneo coronario. En la angina inestable una placa ateromatosa fisurada y las plaquetas de la sangre interactúan para producir vasoconstricción, agregación plaquetaria y trombos de plaqueta y fibrina que disminuyen episódicamente el flujo sanguíneo coronario. En la angina variante o de Prinzmetal, una vasoconstricción localizada provoca una reducción significativa del flujo coronario y desencadena isquemia y dolor anginoso.

DROGAS UTILIZADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO

En la tabla 1 se detallan, los principales grupos de agentes utilizados en el tratamiento de la angina de pecho. Por otra parte, hay que destacar que la angina de pecho y la cardiopatía coronaria aterosclerótica, tienen también como conducta terapéutica, el tratamiento quirúrgico y la corrección de los factores de riesgo, aspectos que serán comentados más adelante.

NITRITOS Y NITRATOS

Origen y química : El nitrito de amilo (nitrito orgánico), es un líquido volátil éster del ácido nitroso, se administra por inhalación y en la actualidad no se lo utiliza más; ha sido reemplazado por los otros agentes que son nitratos orgánicos, ésteres poliólicos del ácido nítrico. La nitroglicerina y el dinitrato de isosorbide son las drogas más utilizadas y pueden ser considerados como los agentes prototipos. La nitroglicerina es un líquido oleoso, fue sintetizado en 1846. El dinitrato de isosorbide sintetizado más recientemente, es un sólido de mayor peso molecular; un producto de su biotransformación hepática el 5-mononitrato de isosorbide que tiene una vida media más prolongada también es utilizado. El tetranitrato de pentaeritritol y el tetranitrato de eritritol prácticamente no se utilizan en la actualidad. Estas drogas reciben el nombre genérico de

nitratos (ya sean nitritos o nitratos) denominación común que utilizaremos en adelante.

Relajación del músculo liso

La acción fundamental y única que tienen los nitratos, es la capacidad de producir la relajación del músculo liso de todo el organismo. No tienen acciones directas sobre el músculo liso cardíaco ni sobre el músculo esquelético. Todas las acciones beneficiosas que se obtienen con su uso, son secundarias a su acción relajante del músculo liso. Hay que destacar por otra parte, que la sensibilidad del músculo liso a la acción de los nitratos, no es la misma, en los diferentes órganos y sistemas. El músculo liso vascular es el más sensible al efecto de estas drogas.

Farmacodinamia. Acciones farmacológicas

Mecanismo de la acción relajante muscular.

Estos compuestos son muy liposolubles, penetran fácilmente en el citoplasma celular donde liberan el ion nitrito (NO₂), que posteriormente es metabolizado a óxido nítrico (NO).

El NO activa la guanilciclase que incrementa la síntesis de guanosina 3',5', monofosfato cíclico (GMP cíclico). El NO reacciona con un receptor, localizado en la enzima guanilciclase, que contiene grupos sulfhidrilos y tioles y en presencia de cisteína como cofactor activa la enzima. El incremento de la síntesis de GMP cíclico activa una proteína-quinasa GMPc dependiente, la que finalmente produce la desfosforilación de la cadena liviana de miosina y la relajación del músculo liso. Durante este proceso, se produce una depleción de Ca⁺⁺ intracelular, ya sea por captación de sus reservorios intracelulares o por salida al espacio extracelular, lo que también contribuye a la relajación del músculo liso.

La tolerancia que se produce con el uso continuado de nitratos, se debería al consumo de los grupos sulfhidrilos o de cisteína.

Acciones sobre el aparato cardiovascular

Como señalamos, el músculo liso vascular es el más sensible a la acción de los nitratos, por ello, los efectos más relevantes de estas drogas se ejercen sobre el aparato cardiovascular.

Por su acción relajante del músculo liso, los nitratos producen vasodilatación en todos los lechos vasculares, el sistema venoso es el más sensible de todos, con dosis mayores también se dilata el sistema arteriolar.

Vasodilatación venosa

La principal acción de los nitratos se ejerce sobre el sistema venoso. Dosis bajas (que no afectan otros músculos lisos) producen venodilatación y aumento manifiesto del lecho de capacitancia (recordar que el territorio venoso contiene más del 80% del volumen sanguíneo).

Como consecuencia de la venodilatación, la sangre se acumula en la periferia, principalmente en los miembros inferiores. La rémora sanguínea, conduce a una disminución del retorno venoso al corazón con menor llenado de ambos ventrículos. La disminución del llenado ventricular, hace descender la presión y el radio ventricular (disminución de la Tensión Intramiocárdica) y por ende el consumo de oxígeno del corazón.

Además, la disminución de la presión y el volumen ventricular, favorece el aumento del flujo sanguíneo en el subendocardio.

NITRITOS y NITRATOS

Nitrito de amilo
Nitroglicerina
Dinitrato de isosorbide
Dinitrato de isosorbide
Mononitrato de isosorbide
Tetranitrato de pentaeritritol
Tetranitrato de eritritilo

ANTAGONISTAS CÁLCICOS

Nifedipina
Diltiazem
Verapamilo

BLOQUEADORES BETA ADRENÉRGICOS

Propranolol
Timolol
Sotalol
Nadolol
Atenolol
Metoprolol
Acebutolol

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Ácido acetilsalicílico

Tabla 1. Principales agentes utilizados en el tratamiento de la angina de pecho

La menor presión de llenado en el ventrículo izquierdo, provoca una caída de la presión capilar pulmonar, mecanismo que explica el efecto beneficioso de los nitratos, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Vasodilatación arterial

Dosis mayores, que las utilizadas para producir venodilatación son capaces de producir relajación arterial y arteriolar, con disminución de la presión arterial sistólica y diastólica y de la resistencia arterial sistémica. La disminución de la presión arterial puede desencadenar reflejos simpáticos, con aumento de la frecuencia cardíaca. El descenso de la resistencia periférica (menor postcarga) también produce disminución del consumo miocárdico de oxígeno. La reducción de la postcarga, favorece el vaciamiento del ventrículo, lo que reduce la presión y el volumen ventricular (disminución de la tensión intramiocárdica, uno de los determinantes mayores del consumo miocárdico de oxígeno).

Algunos pacientes, muy sensibles a las acciones de los nitratos, sobre el lecho arterial y venoso, pueden presentar caídas severas de la presión arterial y compromiso del flujo general sistémico.

Vasodilatación coronaria

Las arterias coronarias también se dilatan por efecto de los nitratos, sobre todo cuando existe un espasmo localizado o un aumento del tono coronario. Principalmente se dilatan los grandes vasos subepicárdicos de conductancia y en menor medida las arteriolas de resistencia. El papel que juega la vasodilatación coronaria en el alivio de la angina de pecho todavía es motivo de controversias. Sin embargo existiría consenso en señalar que la acción vasodilatadora, no sería el mecanismo más importante para aliviar el dolor anginoso en los pacientes con enfermedad aterosclerótica. En la forma variante o vasoespástica típica, la capacidad de relajar el músculo liso de las arterias coronarias, sería sin embargo el mecanismo principal. La vasodilatación coronaria contribuye al efecto final de aliviar la angina y la isquemia, modificando el tono coronario o dilatando zonas estenóticas fijas pero que aún conservan músculo liso en condiciones de relajarse. Además, los nitratos pueden aumentar el flujo sanguíneo en el lecho subendocárdico por reducción de la presión compresiva parietal secundario a una menor presión de llenado ventricular izquierdo.

Cambios en los parámetros hemodinámicos

Como señalamos, los nitratos son potentes dilatadores venosos y arteriales. En dosis bajas, predomina la venodilatación, con dosis mayores, también ocurre dilatación arterial. En consecuencia, luego de su administración se producen cambios en la hemodinamia del paciente. La disminución del retorno venoso, como consecuencia de la venodilatación, produce disminución de la presión pulmonar arterial media y de la presión capilar pulmonar, disminución de la presión y de los volúmenes ventriculares, con disminución del volumen minuto cardíaco. Por su acción sobre el lecho arterial sistémico cae la presión arterial sistólica, diastólica y la resistencia arterial periférica. Todas estas acciones finalmente disminuyen el trabajo ventricular y el consumo miocárdico de oxígeno. La frecuencia cardíaca puede aumentar levemente por mecanismos reflejos secundarios a la disminución de la presión arterial.

Mecanismo de la acción antianginosa.

La angina de pecho se produce toda vez existe un desbalance entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno. La estrategia terapéutica consiste en aminorar la demanda e incrementar el flujo sanguíneo coronario hacia las regiones isquémicas.

Los nitratos alivian la angina de pecho y la isquemia miocárdica porque reducen la demanda miocárdica de oxígeno y también porque mejoran el flujo sanguíneo hacia las zonas isquémicas. La disminución de la demanda miocárdica de oxígeno se produce por disminución de la Tensión Intramiocárdica (Ley de Laplace), éste es el principal mecanismo por el cual los nitratos mejoran la angina.

La disminución de la Tensión Intramiocárdica se produce primordialmente por disminución del retorno venoso, secundariamente también contribuye a éste efecto la disminución de la postcarga por caída de la resistencia vascular sistémica.

Los nitratos pueden también aumentar el flujo sanguíneo coronario hacia las zonas isquémicas, a través de la vasodilatación de las arterias coronarias epicárdicas o de estenosis ateromatosas que aún conservan cierta capacidad de relajación. Son capaces de abolir el espasmo coronario en la angina de Prinz-

metal. Pueden modificar el tono coronario que aumenta en determinadas condiciones en los pacientes con angina. Finalmente pueden aumentar el flujo sanguíneo subendocárdico.

El cuadro 4 resume los mecanismos que en forma aislada o concurrentemente están involucrados en la acción beneficiosa de estas drogas.

DISMINUCIÓN DEMANDA DE O₂	AUMENTO DEL FLUJO SANGUÍNEO
Disminución del retorno venoso	Supresión espasmo coronario
Disminución de la postcarga	Disminución tono coronario
Disminución de la Tensión Intramiocárdica (Ley de Laplace= Presión. Radio/2h)	Aumento flujo subendocárdico
	Vasodilatación coronarias epicárdicas

Cuadro 4. Mecanismos involucrados en la acción antianginosa de los nitratos

Otras acciones farmacológicas

Los nitratos son capaces de relajar la musculatura lisa de todo el organismo. El músculo liso bronquial, del tubo digestivo y de las vías urinarias se relaja por acción de estas drogas. Sin embargo, la sensibilidad de estos tejidos es menor que la del sistema vascular, por lo que los efectos a estos niveles no tienen utilidad terapéutica.

Estas drogas inhiben el metabolismo del ácido araquidónico por un mecanismo no bien conocido y ejercen una acción antiagregante plaquetaria. También pueden incrementar la síntesis de prostaciclina en las células endoteliales de las arterias coronarias.

En vista del papel que juegan los eventos trombóticos mediados por plaquetas, algunos autores postulan, que los efectos antiplaquetarios de los nitratos, constituyen un mecanismo de acción beneficioso de relevancia clínica en los síndromes coronarios agudos. Se necesitan más estudios, para clarificar definitivamente la importancia de este efecto como mecanismo de acción antianginoso.

FARMACOCINÉTICA

La absorción es buena cuando se administran por vía oral, pero un metabolismo de primer pasaje hepático muy intenso hace que la biodisponibilidad de los compuestos sea mínima e impredecible cuando se administra por esta vía. Por este motivo, la vía de elección para la administración de estas drogas es la vía sublingual, que al evitar un paso inicial por el hígado, aumenta marcadamente su biodis-

ponibilidad. Por su elevada liposolubilidad también se absorben cuando se administran por vía transdérmica.

Estas drogas son rápidamente metabolizadas en el hígado por intermedio de la enzima glutatión nitrato orgánico reductasa, también existiría una vía extrahepática de metabolización ligada al lecho vascular tan importante como el hepático, pero aún no conocido totalmente. La vida media es muy breve, 3 a 4 minutos para la nitroglicerina y un poco más para el dinitrato de isosorbide. La duración de la acción es de 3 a 4 horas y participan de la misma los metabolitos activos. La nitroglicerina es degradada a mono y dinitrato de glicerilo metabolitos que conservan cierta actividad relajante muscular. El dinitrato de isosorbide produce dos metabolitos activos, el 2 y el 5 monitrato de isosorbide, este último es tan eficaz como el compuesto original, tiene una vida media más larga de aproximadamente 5 hs. y es utilizado clínicamente ya que presenta una excelente absorción y biodisponibilidad por vía oral. La eliminación final es a través del riñón. La insuficiencia hepática o renal no afectan de manera importante la farmacocinética de estas drogas. La nitroglicerina puede administrarse por vía endovenosa por goteo continuo.

Tolerancia

Uno de los principales inconvenientes que presentan los nitratos es la rápida aparición de tolerancia que se produce con su uso continuado. Esta disminución de los efectos puede comenzar tan pronto como un día después

de iniciada su administración. El mecanismo exacto de la tolerancia todavía resulta controvertido, para algunos se debería a una deplección intracelular de grupos sulfhidrilos o de cisteína, este aminoácido es un cofactor de la enzima guanilato ciclasa que interacciona con el óxido nítrico para relajar el músculo liso. Dado que la célula puede recuperar rápidamente los grupos sulfhidrilos o la cisteína consumida y de esta manera retornar la capacidad de respuesta, se preconiza dejar un intervalo libre de medicación de aproximadamente 12 hs. para permitir la recuperación de las fibras musculares. Esta teoría es avalada por la demostración de que los niveles plasmáticos no se modifican con el uso continuado, lo que descarta la posibilidad de una mayor biotransformación o excreción como causa de la disminución de los efectos. Para otros, la causa radicaría en una expansión del volumen plasmático o bien en mecanismos neurohormonales (activación simpática y del sistema renina-angiotensina) que neutralizarían los efectos vasodilatadores de los compuestos. Existe tolerancia cruzada entre los distintos agentes.

La tolerancia a los nitratos se caracteriza porque aparece y desaparece rápidamente. Este es el motivo por el cual estas drogas conservan su efectividad antianginosa luego de muchos años de uso intermitente durante las crisis dolorosas.

La posibilidad de evitar la tolerancia permitiendo un intervalo libre de medicación, ha originado el concepto de terapia intermitente en los esquemas de administración de estas drogas.

Interacciones medicamentosas

No presentan interacciones medicamentosas de importancia clínica. Pueden asociarse a beta bloqueantes, antagonistas cálcicos, glucósidos cardíacos, diuréticos y otras drogas de acción cardiovascular. Cuando se administran conjuntamente con los mencionados fármacos, debe controlarse la posibilidad de efectos sumatorios sobre la presión arterial.

Efectos indeseables

En general estas drogas son bien toleradas y no presentan efectos indeseables frecuentes ni importantes. La cefalea es el efecto adverso más frecuente. Se debe al aumento de la presión intracraneana secundario a la dilata-

ción de los vasos meníngeos. Con el uso continuado se produce tolerancia y desaparición de esta molestia. La persistencia de la cefalea indica que la droga sigue siendo efectiva y que no hay tolerancia.

Algunos pacientes son muy sensibles a la acción de los nitratos, presentando cuadros de severa hipotensión arterial y disminución del flujo sanguíneo cerebral que incluso, pueden llevar a la pérdida del conocimiento. Este fenómeno ocurre generalmente cuando el paciente se administra la medicación en posición de pie. La hipotensión se debe a una marcada reducción del retorno venoso con caída del volumen minuto concurrentemente con una intensa vasodilatación arteriolar y disminución de la resistencia vascular periférica. Los pacientes deben ser advertidos de esta posibilidad cuando son medicados por primera vez. La hipotensión por nitratos mejora rápidamente acostando al paciente y elevando sus miembros inferiores. Ocasionalmente, este fenómeno de sensibilidad aumentada, impide el uso de en un paciente determinado.

Hay que tener cuidado con la administración de nitratos en los pacientes depleccionados de volumen y deshidratados, en estas circunstancias el efecto hipotensor puede ser acentuado.

La administración de dosis altas por tiempos prolongados pueden provocar metahemoglobinemia. En este trastorno, la piel toma un color similar a la cianosis, si la concentración de metahemoglobina es superior a 1.5 grs/100 ml de sangre. Este efecto secundario puede ser utilizado en la intoxicación por cianuro.

Enrojecimiento de la cara, sensación de calor, náuseas y vómitos, taquicardia refleja pueden presentarse ocasionalmente.

Los nitratos están contraindicados en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad (lipotimia) e hipertensión endocraneal.

Preparados, vías de administración y dosis.

El cuadro 5 resume las formas farmacéuticas, las vías de administración, dosis y el comienzo y la duración de los efectos de los compuestos más utilizados.

En nuestro país el dinitrato de isosorbide por vía sublingual es el compuesto habitualmente

utilizado cuando se necesitan efectos inmediatos.

Fármaco	Dosis	comienzo acción	duración
Dinitrato de isosorbide			
Sublingual	5-15 mg/3 h	3 min	1- 3 h
Oral	10-40 mg/6 h	20-50 min	2-5 h
5 Mononitrato de isosorbide			
Oral	20-40 mg/8-12 h	20-50 min	8-12 h
Nitroglicerina			
sublingual	0.3-0.6 mg/3 h	1-2 min	0.5-2 h
oral	2.5-10 mg/6 h	15-40 min	2-4 h
transdérmica	5-20 mg/24 h	15-60 min	6-8 h
intravenosa	0.02-0.1 mg/min	inmediato	30 min

Cuadro 5. Preparados, vías de administración y dosis de los compuestos más utilizados

El 5 mononitrato de isosorbide por vía oral es recomendado para la profilaxis de la angina de pecho o el tratamiento crónico de la insuficiencia cardíaca. La nitroglicerina por vía sublingual, oral, transdérmica o intravenosa es el agente más utilizado en otros países, en el nuestro sin embargo, los preparados para uso intravenoso o los parches transdérmicos son las únicas formas farmacéuticas que han tenido amplia difusión.

Los parches de nitroglicerina se han popularizado en los últimos años, diseñados para proporcionar protección durante 24 hs., la experiencia ha demostrado sin embargo, que rápidamente se origina tolerancia con pérdida total de sus efectos terapéuticos con el uso continuado. Por este motivo se preconiza retirar los parches

Indicaciones terapéuticas

Estas drogas han demostrado ampliamente su utilidad en el tratamiento de todas las formas clínicas de la angina de pecho y en la insuficiencia cardíaca congestiva.

Angina de pecho

Utilizados desde hace más de 100 años en el alivio de los episodios dolorosos, también han demostrado su utilidad en la profilaxis de las crisis de dolor. La nitroglicerina o el dinitrato de isosorbide por vía sublingual calman el dolor isquémico ya establecido, en un período de dos a cinco minutos. Aumentan significativamente la tolerancia al esfuerzo físico cuando se administran en forma profiláctica. Por lo tanto, cualquiera sea la variedad clínica los nitratos se administran para a) calmar rápidamente los episodios de dolor cuando estos ya se presentaron b) prevenir la aparición de dolor cuando el paciente va a realizar algún tipo de actividad que habitualmente lo produce c) prevenir a largo plazo la aparición de dolor y de isquemia miocárdica.

Como la presentación del dolor anginoso puede ser impredecible hay que instruir al paciente para que siempre lleve consigo comprimidos sublinguales y alertarlos de los potenciales efectos indeseables cuando son medicados por primera vez. También debe recomendarse que no hay que soportar el dolor y esperar que calme espontáneamente, la isquemia miocárdica (que ocasiona el dolor) puede desencadenar arritmias o alteraciones de la función contráctil peligrosas para el paciente.

Las preparaciones de acción más breve por vía sublingual se utilizan para el alivio de las crisis anginosas, los preparados de acción prolongada por vía oral o transdérmica sirven para la profilaxis permanente. El principal inconveniente que presentan los nitratos cuando se administran de manera profiláctica es la aparición de tolerancia, que puede hacer ineficaces a estos compuestos. Numerosos estudios clínicos han demostrado que si se utilizan esquemas terapéuticos con dosis intermitentes, dejando un intervalo libre de medicación, para permitir la recuperación celular de grupos sulfhidrilos, es posible evitar o atenuar marcadamente la aparición de tolerancia. El concepto de terapia intermitente señala que, el dinitrato de isosorbide por vía oral debe administrarse en tres dosis, la primera a las 07 hs. y la última a las 18 hs. El 5 monitrato de isosorbide dos veces a las 07 hs. y a las 15 hs. las formas de liberación prolongada una sola vez por día. Los parches de nitroglicerina o de dinitrato de isosorbide deben retirarse durante doce de las 24 hs. diarias. No se ha demostrado la aparición de tolerancia cuando estas drogas se utilizan por vía sublingual para el alivio de las crisis de dolor (de por sí, este es un esquema de administración intermitente).

Al final del capítulo se hará una reseña del uso de los nitratos en las diversas formas clínicas de la angina de pecho.

<p>Angina de pecho Hipertensión arterial Prevención secundaria post infarto Arritmias cardíacas Miocardiopatía hipertrófica obstructiva Aneurisma disecante de la aorta Estenosis mitral Tetralogía de Fallot Distonía neurocirculatoria Eritromelalgia</p> <p>Cuadro 6. Beta bloqueantes. Usos terapéuticos cardiovasculares.</p>
--

Infarto agudo de miocardio

Durante el infarto agudo de miocardio, los nitratos están indicados para tratar el dolor isquémico, la hipertensión leve a moderada y la insuficiencia cardíaca. Por sus efectos sobre la demanda miocárdica de oxígeno y el flujo coronario, podrían disminuir el tamaño del infarto, al salvar miocardio isquémico en peligro de necrosis y de esta manera, dismi-

nuir la mortalidad postinfarto y mejorar el pronóstico. Sin embargo, no hay información convincente que respalde esta posibilidad.

Insuficiencia cardíaca

Por sus acciones sobre el lecho venoso y arterial, los nitratos disminuyen la precarga y la postcarga, de esta manera disminuyen la presión capilar pulmonar y aumentan el gasto cardíaco. Estos efectos determinan su utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Por su rápido comienzo de acción, son drogas de elección inicial en la terapéutica de las formas agudas de este síndrome clínico. El tratamiento continuado con dinitrato de isosorbide por vía oral ha demostrado mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Más información sobre el uso en esta patología se halla disponible en el capítulo sobre drogas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Otras indicaciones terapéuticas

En la hipertensión pulmonar primaria y secundaria se han utilizado los nitratos para reducir la presión en la arteria pulmonar.

En la hipertensión portal secundaria a la cirrosis se han utilizado con resultado diverso. En el espasmo esofágico pueden tener cierta utilidad. En diversos procedimientos quirúrgicos donde es necesaria una hipotensión controlada se utiliza la nitroglicerina por vía endovenosa.

BLOQUEANTES BETA ADRENÉRGICOS

El cuadro 6 muestra las principales indicaciones terapéuticas cardiovasculares de los beta bloqueantes.

En esta sección analizaremos el rol de los bloqueantes beta en la angina de pecho y el infarto de miocardio, más detalles podrán consultarse en los capítulos sobre sistema nervioso autónomo simpático y drogas antihipertensivas.

El cuadro 7 resume los principales agentes disponibles y sus características principales.

Farmacodinamia

La estimulación simpática del corazón activa los receptores beta de las células miocárdicas, esto provoca aumento de la frecuencia

cardíaca, de la fuerza contráctil y de la velocidad máxima de acortamiento de la fibra muscular; todas estas acciones producen un aumento del trabajo cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno. El aumento de la contractilidad y del volumen sistólico, conducen a una disminución de la presión y del volumen intraventricular, estos cambios reducen la tensión de la pared y el consumo miocárdico de oxígeno (Ley de Laplace $Tl=P \times R/2h$).

El efecto neto de la estimulación simpática sobre el corazón es un aumento del trabajo y del consumo miocárdico de oxígeno.

La angina de pecho se produce toda vez que existe un desbalance entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno. Diversas situaciones pueden aumentar la actividad simpática y por ende el consumo de oxígeno (ejercicio, estrés emocional, digestión de los alimentos etc.) provocando angina de pecho.

Nombre	Liposolubilidad	Metabolismo/excreción	Vida media	Unión proteínas	Dosis
No cardio selectivos					
Propranolol	si	hepático	35 h	90 %	160-120 mg
Timolol	no	renal	4-5h	60%	20-40 mg
Sotalol	escasa	hepático/ renal	15-17h	5%	240-360mg
Pindolol	no	renal	3-4 h	55%	5-15 mg
Cardioselectivos					
Atenolol	no	renal	6-9 h	10 %	100-200
Metoprolol	escasa	hepático	3-7 h	15 %	100-200
Acebutolol	no	hepático/ renal	3-4 h	15 %	400-800
Vasodilatadores					
Labetalol	sí	hepático	5-8 h	90 %	300-600

Cuadro 7. Principales bloqueantes beta, características farmacocinéticas y dosis habituales

En estas condiciones el bloqueo de los receptores beta puede ser de utilidad para aliviar la angina. Los bloqueadores beta adrenérgicos constituyen un conjunto de sustancias que tienen en común la capacidad de bloquear por un mecanismo competitivo (antagonistas competitivos) el efecto de los agonistas beta a nivel de los receptores. Se han sintetizado muchos compuestos que tienen entre si diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas.

Las diferencias farmacodinámicas entre los bloqueadores beta incluyen la selectividad por bloquear uno u otro tipo de receptor (cardioselectividad), la posibilidad de estimular parcialmente los receptores beta (actividad simpaticomimética intrínseca), la actividad estabilizante de membrana (acción anestésica local) el bloqueo de los receptores alfa o la estimulación del receptor beta 2 (acción vasodilatadora).

La selectividad se refiere a la posibilidad que tienen estas drogas de bloquear ambos tipos

de receptores β_1 y β_2 , de bloquear solamente los receptores β_1 (cardioselectivos), de bloquear los receptores β_1 y β_2 o de bloquear los receptores β_1 y estimular los β_2 . En el corazón la mayoría de los receptores son β_1 aunque también existen β_2 . En clínica tiene importancia la selectividad por los receptores β_1 . Debe recordarse sin embargo que la cardioselectividad indica que los receptores β_1 son antagonizados con concentraciones inferiores a las necesarias para antagonizar los receptores β_2 ; los agentes no selectivos antagonizan los receptores β_1 y β_2 en concentraciones similares. La cardioselectividad se pierde con el aumento de la dosis ya que a medida que aumenta la concentración, el agente beta bloqueante comienza a unirse al receptor β_2 .

Algunos bloqueadores beta tienen actividad agonista parcial (actividad simpaticomimética intrínseca). Se unen al receptor e inducen una pequeña estimulación y luego impiden el acceso de los agonistas, bloqueando de esta

manera al receptor. La actividad estabilizante de la membrana es un efecto sobre la electrofisiología cardíaca que no está ligada al bloqueo de los receptores beta, esta acción no tiene mayor relevancia terapéutica.

Angina de pecho

Los beta bloqueantes son eficaces para tratar la angina estable, inestable, mixta, silente y en la prevención secundaria del infarto de miocardio. En el único tipo de angina que no tienen utilidad y están contraindicados es en la angina vasoespástica pura.

Estos agentes producen un aumento de la tolerancia al ejercicio y de la capacidad de trabajo sin presentar dolor en los pacientes con angina de pecho. Todos los beta bloqueantes independientemente de cualquier otra propiedad, son por igual eficaces para mejorar la angina, en pacientes que no tienen otra enfermedad concomitante.

Mecanismo de la acción antianginosa

Estas drogas impiden la aparición del dolor por isquemia miocárdica (angina) primordialmente porque no permiten un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno que se produce normalmente cuando el paciente aumenta la actividad cardíaca (ejercicio, aumento del tono simpático etc.)

Al bloquear los receptores beta del Corazón disminuyen la contractilidad y la frecuencia cardíaca, dos determinantes mayores del consumo miocárdico de oxígeno (MVO₂). La disminución de la demanda de oxígeno es sobre todo evidente cuando el paciente incrementa la actividad física. La disminución de la frecuencia cardíaca prolonga la duración de la diástole, que favorece el flujo coronario en el subendocardio y contribuye al efecto antianginoso.

Por otra parte, puede haber dilatación ventricular secundaria a la disminución de la contractilidad y la frecuencia cardíaca, que aumentan el consumo de oxígeno por aumento del radio ventricular (Ley de Laplace), este efecto puede hacer fracasar el tratamiento en algunos pacientes.

Infarto de miocardio. Prevención secundaria.

Numerosos estudios clínicos han demostrado la utilidad de los beta bloqueantes para reducir la incidencia de infartos letales y no letales y la muerte súbita de origen cardíaco en pacien-

tes que habían presentado un infarto de miocardio. El medicamento es administrado durante la fase aguda del infarto continuando su uso en la etapa alejada.

Farmacocinética

En el cuadro 7 se destacan los principales parámetros farmacocinéticos de los agentes más utilizados. Desde el punto de vista terapéutico la principal diferencia farmacocinética radica en la posibilidad de metabolismo hepático o de excreción renal. El propranolol, timolol y metoprolol son bien absorbidos luego de su administración oral pero sufren un intenso metabolismo de primer pasaje hepático, que disminuye su biodisponibilidad y modifica las concentraciones plasmáticas que varían considerablemente entre los distintos pacientes. El atenolol, nadolol y sotalol son menos absorbidos por vía oral pero son excretados sin cambios por el riñón.

Los compuestos liposolubles, atraviesan la barrera hematoencefálica y ejercen efectos a nivel del sistema nervioso central.

Efectos indeseables

Extensamente utilizados para tratar diferentes afecciones cardiovasculares estas drogas no están exentas de producir efectos adversos relacionados o no con el bloqueo de los receptores beta.

Aproximadamente un 11 % de los pacientes presentan efectos indeseables que limitan o impiden su uso. Náuseas, constipación, impotencia sexual, extremidades frías, fatiga muscular, hipotensión arterial, bradicardia extrema, alteraciones a nivel del sistema nervioso central como depresión, confusión o alucinaciones son algunos de los inconvenientes más frecuentes. De particular importancia reviste la posibilidad de provocar broncoespasmo, insuficiencia cardíaca, bloqueo A-V y de inhibir la respuesta metabólica y circulatoria a la hipoglucemia.

Indicaciones terapéuticas

Salvo en la angina de Prinzmetal donde están formalmente contraindicados, los betabloqueantes son utilizados en todas las formas clínicas de angina y en la prevención secundaria del infarto de miocardio. Cuando se administran estos agentes las dosis deben ser las necesarias para producir un bloqueo efectivo de los receptores beta; esto se produce cuando la frecuencia cardíaca no se incrementa o lo hace muy poco con el aumento de la actividad física del paciente. En la angina

estable pueden utilizarse solos o combinados con nitratos o antagonistas cálcicos. En la angina inestable siempre están asociados a nitratos, aspirina y a veces también con antagonistas cálcicos.

ANTAGONISTAS CÁLCICOS

Trataremos aquí los detalles relacionados con la acción antianginosa de los antagonistas cálcicos; más detalles de la farmacología de estas drogas deben consultarse en el capítulo respectivo.

Los antagonistas cálcicos o bloqueantes de los canales lentos de calcio como también se denominan, constituyen un grupo heterogéneo de compuestos químicos que no tienen una

estructura molecular común. El cuadro 7 señala la clasificación con los prototipos y los agentes más recientemente desarrollados de cada grupo.

Farmacodinamia. Acción antianginosa.

Todos los antagonistas cálcicos son eficaces en el tratamiento de la angina de pecho. Estas drogas tienen en común, la capacidad de disminuir la entrada de calcio al músculo liso vascular, miocardio contráctil y tejido especializado de conducción cardíaco. El mecanismo por el cual disminuyen la isquemia miocárdica y alivian la angina de pecho es mixto, por un lado disminuyen la demanda miocárdica de oxígeno y por el otro aumentan el flujo sanguíneo coronario hacia regiones isquémicas.

Grupo farmacológico	prototipo	otros agentes
Dihidropiridinas	nifedipina nicardipina amlodipina nisoldipina felodipina nimodipina isradipina	nitrendipina
Benzotiazepinas	diltiazem	
Derivados de la papaverina	verapamil tiapamil anapamil	galopamil

Cuadro 7. Clasificación de los antagonistas cálcicos.

La vasodilatación arteriolar y la disminución de la presión arterial reducen la postcarga con lo cual disminuye la demanda miocárdica de oxígeno; contribuyen a este mecanismo la disminución de la contractilidad y la disminución de la frecuencia cardíaca (verapamil y diltiazem). Estos medicamentos también aumentan el flujo sanguíneo coronario hacia el miocardio isquémico por vasodilatación de las arterias coronarias. Son particularmente eficaces para impedir el espasmo coronario y disminuir el tono de estas arterias. La acción vasodilatadora coronaria las convierte en las drogas de elección para el tratamiento de la angina de Prinzmetal o angina variante.

Farmacocinética

El cuadro 8 resume las características farmacocinéticas de los compuestos prototipos. La

nifedipina puede ser administrada por vía sublingual cuando se desean efectos rápidos. Todos los compuestos sufren un metabolismo de primer pasaje hepático que limita su biodisponibilidad. El diltiazem origina por biotransformación el desacetildiltiazem que tiene un 50 % de la actividad farmacológica del compuesto original. El norverapamil es un metabolito activo (20 % de actividad) del verapamil.

Efectos indeseables

En general estas drogas son bien toleradas y los efectos indeseables desaparecen con la suspensión del medicamento. Palpitaciones, cefaleas, mareos, rubor, hipotensión arterial, edema de tobillos, constipación y molestias abdominales pueden presentarse como efectos adversos. La nifedipina es la que produce con mayor frecuencia edema en miembros

inferiores, muchas veces debe sustituirse la medicación por este motivo. El diltiazem y el verapamilo no deben administrarse en pacientes con enfermedad del seno o trastornos de la conducción A-V. Estas drogas están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipotensión arterial o estenosis aórtica.

Usos terapéuticos

Los antagonistas cálcicos son drogas eficaces para el tratamiento de todas las formas

clínicas de la angina de pecho. Por su capacidad para impedir el espasmo coronario son las drogas de elección en el tratamiento de la angina de Prinzmetal, en este cuadro la selección del agente depende de las patologías asociadas y de la tolerancia del paciente a un agente en particular.

	Nifedipina	Diltiazem	Verapamilo
Absorción oral (%)	90	90	90
Biodisponibilidad (%)	10 a 20	30 a 65	10 a 20
Vida media (hs)a	2 a 5	4 a 7	3 a 7
Unión a proteínas (%)	95	85	90
Biotransformación	hepática	hepática	hepática
Excreción	riñón	heces	riñón/heces
Dosis oral (mg/ intervalos)	10-30/6 h	60-120/8 h	80-120/8 h

Cuadro 8. Farmacocinética de los antagonistas cálcicos (prototipos)

Los pacientes con angina de pecho, que además presentan hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o arteriopatía periférica son buenos candidatos para el tratamiento con estas drogas. El diltiazem y el verapamilo pueden ser útiles en los pacientes que presentan episodios de taquiarritmias supraventriculares y tienen angina de pecho.

Los antagonistas cálcicos pueden ser administrados como monoterapia o en terapia combinada con beta bloqueantes y/o nitratos.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Aspirina

En la angina de pecho inestable las plaquetas juegan un rol protagónico importante, en este cuadro un componente dinámico caracterizado por la producción de trombos plaquetarios con vasoconstricción agregada desencadenan isquemia y dolor anginoso. En la última década ha quedado claramente demostrado que el uso de ácido acetilsalicílico, agente que impide la adhesión y la agregación plaquetaria reducen la incidencia de infarto y muerte en estos pacientes.

TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LA ANGINA DE PECHO

Los pacientes con cardiopatía coronaria aterosclerótica y angina de pecho deben recibir instrucciones para modificar los factores de riesgo. La supresión del tabaquismo y la corrección de la hipertensión arterial, las dislipidemias y la diabetes son aspectos importantes de la terapéutica. La actividad física regular y la conservación del peso normal ayudan a modificar el proceso aterosclerótico.

Angina estable:

El tratamiento específico esta destinado básicamente a aliviar rápidamente las crisis de dolor anginoso y a prevenir la aparición de isquemia miocárdica y angina de pecho.

Crisis dolorosas. La nitroglicerina o el dinitrato de isosorbide por vía sublingual constituyen las drogas de elección para solucionar rápidamente los episodios de dolor anginoso. El paciente debe ser instruido para portar permanentemente comprimidos con estos compuestos y para que no trate de soportar el dolor. Cuando se detecten circunstancias que habitualmente desencadenan dolor el paciente debe preventivamente medicarse con nitratos por vía sublingual.

Prevención de la isquemia miocárdica. Los nitratos, betabloqueantes y antagonistas cálcicos han demostrado utilidad para mejorar la tolerancia al esfuerzo y disminuir el número de episodios dolorosos cuando se administran permanentemente a un paciente con angina de pecho. Por la posibilidad de tolerancia los nitratos en general no se prefieren como monoterapia para la prevención de la isquemia miocárdica; éstas drogas se reservan para el alivio rápido de las crisis de dolor. Los betabloqueantes en dosis adecuadas para disminuir la frecuencia cardíaca en reposo y no permitir su aumento con el incremento de la actividad física constituyen drogas de elección para el tratamiento crónico de estos pacientes. Los compuestos cardiosselectivos se prefieren en sujetos diabéticos o con enfermedad obstructiva arterial periférica. En personas con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica hay que ser muy cautos con la administración de betabloqueantes aún los cardiosselectivos; en este grupo es preferible iniciar la terapéutica con antagonistas cálcicos o nitratos. El tratamiento con betabloqueantes no debe ser interrumpido bruscamente por la posibilidad de exacerbar la angina desencadenar infarto de miocardio o muerte súbita (up regulation).

Si hay que utilizar monoterapia con antagonistas cálcicos, son preferibles el diltiazem o verapamilo que disminuyen la frecuencia cardíaca, no así la nifedipina, que puede aumentarla por los reflejos simpáticos que desencadena.

Cuando el tratamiento con una sola droga fracasa o continúan las crisis dolorosas, es recomendable combinar fármacos de distintas clases. La combinación de nitratos y betabloqueantes es racional ya que los dos medicamentos se complementan entre sí. Los nitratos impiden la dilatación ventricular inducida por los betabloqueantes y estos inhiben la taquicardia refleja inducida por nitratos. Por el mismo motivo puede utilizarse la asociación de nifedipina y betabloqueantes. Hay que tener cuidado con la combinación de diltiazem o verapamilo con bloqueantes beta, los efectos sinérgicos deprimiendo la contractilidad y la conducción AV pueden desencadenar insuficiencia cardíaca, bradicardia extrema o bloqueo AV de alto grado.

Hay que seleccionar la clase de medicamento que se va a utilizar en los pacientes que presentan otras patologías, además de la angina.

Individuos con asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica no pueden recibir betabloqueantes. Los cardiosselectivos solo deben utilizarse si la enfermedad es de carácter leve, y en dosis bajas. Estos sujetos deben recibir antagonistas cálcicos combinados o no con nitratos. Si coexiste hipertensión arterial la combinación de un betabloqueante y nifedipina u otra dihidropiridina puede ser muy beneficiosa, si hay alguna contraindicación para los betabloqueantes el diltiazem o verapamilo constituyen opciones válidas. En la diabetes sacarina y la arteriopatía periférica deben preferirse los agentes cardiosselectivos como el atenolol o metoprolol. Estos pacientes son buenos candidatos para los antagonistas cálcicos.

Angina inestable

La fisiopatología distintiva y la gravedad del síndrome obligan a una terapéutica agresiva. El reposo absoluto y la internación en una sala de cuidados intensivos muchas veces son el prerrequisito del enfoque farmacológico. La utilización simultánea de nitroglicerina, antagonistas cálcicos, betabloqueantes y aspirina son necesarios. La nitroglicerina se usa inicialmente por vía endovenosa, el objetivo es conseguir de manera rápida efectos terapéuticos titulando adecuadamente la dosis, 20 a 200 microgramos por minuto pueden ser necesarios; en general los efectos plenos se logran cuando la presión sistólica desciende 15 % con respecto a la basal. Estabilizado el paciente se continúa por vía sublingual u oral. Los restantes agentes se utilizarán siguiendo los criterios generales mencionados para la angina estable. Un párrafo aparte merece la utilización de Ácido acetilsalicílico. Importantes estudios multicéntricos con gran número de pacientes, doble ciego y con control de placebo, demostraron una reducción significativa del riesgo de muerte, infarto o episodios de isquemia recurrente cuando se administró aspirina a los pacientes con angina inestable. La dosis puede oscilar entre 75 y 325 mg diarios, aunque se han ensayado dosis más altas parecen preferibles las más bajas, se conservan los efectos benéficos y disminuyen los adversos.

Finalmente, la terapéutica farmacológica de la angina de pecho debe ser cuidadosamente individualizada en cada paciente. Si el tratamiento fracasa o continúan los síntomas a pesar de un tratamiento adecuado debe plantearse la opción para la angioplastia o la cirugía de revascularización miocárdica.

Bibliografía

- 1.- Esper R: Vasodilatadores coronarios. Cap de Card, Soc Arg de Card II:404, 1991.
- 2.- Gimeno G: Bloqueantes cálcicos y betabloqueantes. Cap de Card, Soc Arg de Card II:391, 1991
- 3.- Gottlieb SO, Flaherty JT: Tratamiento médico de la angina inestable. Clin Card de Nort 1:95, 1991.
- 4.- Abrams J: Nitrates. Medical Clinics of North America 72:1, 1988.
- 5.- Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edit Med Panamericana, Mexico DF, 1991
- 6.- Califano JE: La nueva era de los nitratos. Rev Arg de Card 61:121, 1993.
- 7.- Loscalzo J: Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates. Am J Cardiol 70:18B, 1992.
- 8.- Henry PD: Comparative pharmacology of calcium antagonist: Nifedipine, Verapamil and Diltiazem. Am J Cardiol 46:1047, 1980
- 9.- Stamler JS, Loscalzo J: The antiplatelet effects of organic nitrates and related nitroso compounds in Vitro in Vivo and their relevance to cardiovascular disorders. JACC 18:1529, 1991.
- 10.- Reinsin LH, Schneeweiss A: Tolerancia a los nitratos organicos. Rev. Fed. Arg. Cardiol. 18:101, 1989.
- 11.- Ghio S, Specchia G: Clinical evaluation of calcium-antagonist drugs. J of Cardiovas Pharmacology 20:S71, 1992.
- 12.- Chahine RA, Feldman RL, et al: Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. JACC 21:1365, 1993.
- 13.- Wallentin LC and the research group on instability in coronary artery disease in Southeast Sweden: Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. J Am Coll Cardiol 18:1587, 1991.
- 14.- Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH: Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. J Am Coll Cardiol 19:409, 1992.
- 15.- Parker JD, Farrell B, Fenton T, Parker JO: Effects of diuretic therapy on the development of tolerance during continuous therapy with nitroglycerin. J Am Coll Cardiol 20:616, 1992.

SECCIÓN III

CAPÍTULO 18:

BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO

Torales-Ibañez

INTRODUCCIÓN

El ion Ca^{++} juega un importante papel en muchos procesos biológicos, vitales para el organismo. Su presencia es indispensable para la coagulación de la sangre, el acoplamiento estímulo secreción de las glándulas exocrinas y endocrinas, la liberación de los neurotransmisores en el sistema nervioso, participando también en los procesos de exocitosis. En el tejido muscular el grado de relajación o contracción depende de la concentración intracelular de calcio; sin ion calcio no hay interacción entre la actina y la miosina y por ende proceso contráctil.

Las drogas bloqueantes de los canales de calcio que disminuyen la entrada de calcio en el corazón y en el músculo liso representan el adelanto más importante de la terapéutica cardiovascular de la década del 70. El tratamiento de la angina de pecho, la hipertensión arterial y las arritmias cardíacas se beneficiaron con el uso de estos agentes.

MÚSCULO CARDÍACO. MÚSCULO LISO. PAPEL DEL CALCIO

El ion calcio cumple un papel fundamental en la despolarización eléctrica de la membrana y en el proceso de excitación contracción de la fibra muscular. Para entender la farmacología de los antagonistas cálcicos, se hace necesario repasar los mecanismos básicos involucrados con el calcio, en el músculo liso y en el corazón. En el cuadro 1, se detallan los principales procesos regulados por el calcio, y sus principales manifestaciones fisiológicas.

Músculo liso: Una diferencia importante entre el músculo esquelético y el cardíaco y liso, es que el primero depende únicamente de sus depósitos intracelulares de calcio para iniciar y completar la contracción, a diferencia de la fibra muscular lisa y cardíaca, que requieren de la entrada de una cantidad adicional de calcio para elevar la con-

centración intracelular. Además el ingreso del ion al citoplasma desde el exterior, actúa como un factor de liberación del calcio intracelular depositado en el retículo sarcoplásmico.

Cuadro 1: Procesos regulados por el calcio en el corazón y músculo liso.

Procesos regulados por el calcio	Manifestación fisiológica o fisiopatológica
CORAZÓN	
Despolariz. Nód. SA	Actividad marcapaso
Desp. Nódulo AV	Conducción AV
Contracción	Contractilidad miocárdica
MÚSCULO LISO	
Contracción músculo liso	Resistencia periférica espasmo coronario
Músculo bronquial	Tono broncomotor
Músculo liso G-I	Espasmo esofágico. Motilidad G-I
Músculo genitourinario	Contrac.uréteres -vejiga
Músculo liso uterino	Dismenorrea, trabajo de parto

Debido a que el grado de contracción o relajación del músculo liso vascular esta en íntima relación con el nivel de concentración intracelular de calcio, es importante comprender los procesos que regulan tal concentración.

Las fuentes de calcio desde las cuales este catión puede ser liberado para aumentar la concentración de calcio libre son: los sitios de depósito intracelular o el líquido extracelular. El retículo sarcoplásmico, es la fuente primaria de calcio intracelular relacionado con el proceso contráctil. La membrana celular representa una barrera para la entrada de calcio; cuando la permeabilidad de la membrana aumenta se abren 2 tipos canales de calcio: uno dependiente de la disminución del potencial de la membrana (canal voltaje dependiente-canal lento); otro que es acti-

vado por la acción del agonista del receptor de membrana (canal activado por receptor).

Las sustancias agonistas que causan contracción en el músculo liso vascular lo hacen aumentando la concentración intracelular de calcio ya sea por liberación de calcio de los sitios de depósito intracelular; por aumento de la permeabilidad de la membrana al calcio o por ambos mecanismos.

En el músculo vascular liso los depósitos de calcio intracelular son mínimos debido al pobre desarrollo del retículo sarcoplásmico y por ello estas células son muy dependientes de la entrada de calcio extracelular para mantener la concentración. El nivel del estado contráctil en el músculo liso vascular depende de la concentración de calcio en el citoplasma.

En la fibra muscular lisa la contracción esta regulada por una proteína denominada calmodulina.

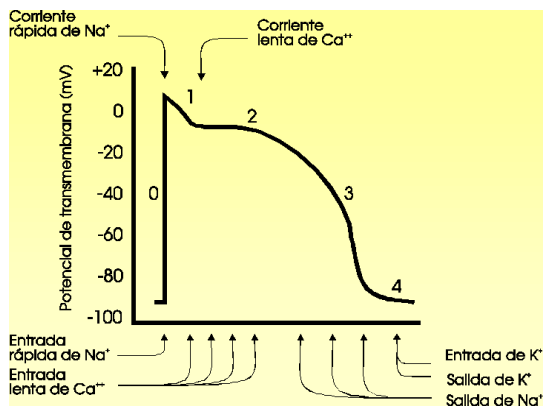


Fig.1

El calcio se une a la calmodulina lo cual permite la unión de la calmodulina a la miosinquinasa de cadena ligera. El complejo calmodulina-miosinquinasa fosforila la miosina determinando la interacción entre la actina y la miosina provocando la contracción. La defosforilación de la miosina por una fosfatasa determina la relajación.

En el músculo liso arterial, contracción es sinónimo de vasoconstricción, aumento de la presión arterial y de la resistencia al flujo sanguíneo.

Músculo cardiaco: La contracción de las células del miocardio puede ser iniciada sin calcio extracelular, pero las reservas de calcio intracelular en la célula miocárdica son limitadas. La entrada de

calcio extracelular a las células miocárdicas es esencial para la interacción de las proteínas que son responsables de la contracción mecánica del corazón.

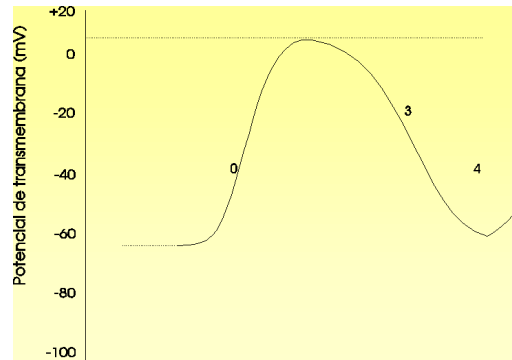


Fig. 2

Las proteínas contráctiles actina y miosina reciben la influencia inhibitoria de la troponina y tropomiosina. La unión del calcio con el complejo troponina tropomiosina anula este efecto inhibitorio permitiendo la interacción de la actina con la miosina. La energía para esta interacción también depende del calcio como activador de la ATPasa de las miofibrillas. Por este motivo las sustancias que facilitan o promueven el ingreso de calcio a la célula muscular cardiaca aumentan la contractilidad miocárdica.

La despolarización eléctrica en el músculo cardiaco se inicia con un rápido ingreso de sodio a través de canales específicos denominados canales rápidos, el ingreso de calcio sigue un ritmo mucho mas lento y tiene lugar durante la meseta del potencial de acción, el calcio pasa a través de la membrana celular por canales denominados canales lentos (operados por voltaje) ya que esto canales se abren y cierran mas lentamente que los canales rápidos. (Fig.1)

Los agentes bloqueadores del calcio afectan el movimiento del calcio en este sitio de la membrana celular.

Debe recordarse que en el músculo esquelético el calcio esta ampliamente almacenado en el retículo sarcoplásmico, el que provee suficiente calcio para iniciar y mantener la contracción, no necesitando por lo tanto, el músculo esquelético de la entrada de calcio extracelular para cada contracción. Por eso los antagonistas cálcicos no ejercen acción sobre el músculo esquelético.

Tabla 2: Farmacología comparativa

	Diltiazem	Nifedipina	Verapamil
Vasodilatación coronaria	+++	+++	++
Vasodilatación periférica	+	+++	++
Contractilidad	↓+	acción refleja ↑	↓+
Frecuencia cardíaca	↓+	acción refleja ↑	↑↑
Nódulo AV (conducción)	↓	---	↓↓

Electrofisiología cardíaca: Como señalamos el calcio participa activamente en la generación del potencial de acción de las fibras cardíacas, ya sea del tejido especializado de conducción como de la fibra muscular contráctil. Las células del nódulo sinusal y las de la porción proximal del nódulo AV (figura 2), presentan un potencial de membrana en reposo menor (-65 mV) por lo que tienen una despolarización mas lenta que le confiere una baja velocidad de conducción. La configuración general del potencial de acción es mas redondeada. Este potencial de acción esta muy influido por la corriente lenta de calcio.

ORIGEN Y QUÍMICA: Son drogas de origen sintético con estructuras químicas diferentes, siendo las drogas prototipos la nifedipina, el verapamilo y el diltiazem. En el cuadro 2 se detallan las principales drogas de cada grupo. La nifedipina es una dihidropiridina, grupo químico del cual derivan muchas sustancias calcio antagonistas. El verapamilo tiene una estructura química similar a la papaverina, mientras que el diltiazem se parece a las benzodiacepinas.

FARMACODINAMIA

ACCIONES FARMACOLÓGICAS. APARATO CARDIOVASCULAR:

Las acciones farmacológicas de los antagonistas cálcicos serán diferentes según se trate de fibras musculares lisas de los vasos, células del tejido especializado de conducción o fibras del miocardio contráctil. Si bien todos tienen como propiedad común su acción vasodilatadora coronaria, tienen distinta selectividad para los restantes sitios de acción. La tabla 2 señala la farmacología comparativa.

Circulación coronaria:

Todos los bloqueantes de los canales de calcio producen relajación arteriolar, vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo coronario. Por este

mecanismo alivian el espasmo y mejoran la isquemia en la angina vasoespástica. Esta acción vasodilatadora coronaria es consecuencia de los efectos de sobre el músculo liso vascular (ver mas adelante)

Estas drogas también han demostrado su utilidad en la angina de pecho estable donde el mecanismo principal no es el espasmo de las arterias coronaria sino la estenosis proximal aterosclerótica que no permite aumentar el flujo sanguíneo coronario ante mayores requerimientos del miocardio.

Cuadro 2:

Dihidropirimidinas	Nifedipina
	Nitrendipina
	Nicardipina
	Nimodipina
	Nisodipina
	Niludipina
Fenilalquilaminas	Verapamilo
	Gallopamil
Benzotiacepinas	Diltiazem
	Fosfedil

Presión arterial:

La disminución de la presión arterial es otra acción característica de los bloqueantes cálcicos. Esta acción hipotensora se debe fundamentalmente a la relajación arteriolar sistémica con vasodilatación que estas drogas producen. De los tres agentes la nifedipina es la más potente como dilatadora arteriolar periférica.

Como consecuencia de la disminución de la presión arterial que se produce con la nifedipina se activa por vía refleja el sistema simpático.

El verapamilo produce disminución de la presión arterial por vasodilatación arteriolar pero su efecto es menor por lo que la respuesta simpática refleja es más atenuada.

El diltiazem también produce vasodilatación arteriolar y disminución de la presión arterial siendo sus efectos menos intensos en comparación con los anteriores.

Mecanismo de acción:

Los bloqueantes cálcicos disminuyen la entrada de calcio en el músculo liso arterial, bloqueando los canales lentos de calcio dependientes de voltaje, la menor concentración intracelular de calcio lleva a una disminución del estado contráctil con la consiguiente vasodilatación arterial.

Corazón. Efecto inotrópico negativo:

El calcio juega también un papel preponderante en el estado contráctil del miocardio, el aumento del calcio citosólico se acompaña de un aumento de la fuerza de contracción cardíaca. Conviene recordar que algunas drogas con efecto inotrópico positivo como los glucósidos cardíacos y los simpaticomiméticos deben su acción a que por distintos mecanismos aumentan la concentración intracelular de calcio. Los antagonistas de los canales de calcio al disminuir la entrada de calcio que se produce durante la meseta del potencial de acción ejercen un efecto inotrópico negativo. En este sentido el verapamilo es una droga que tiene los efectos inotrópicos negativos más definidos. El diltiazem también tiene efectos inotrópicos negativos pero menos importantes. La nifedipina si bien presenta "in vitro" un claro efecto inotrópico negativo, cuando se administra a un paciente sus efectos sobre el corazón se minimizan por la actividad refleja simpática que desencadena.

Farmacocinética de los bloqueantes cálcicos

	Vía oral Dosis diaria en mg	Absorción %	Biodisponibilidad %	Metabolismo Excreción	Ligado a proteínas	t 1/2 plasmática hs.
Nifedipina	30-120	90	65	hepático-renal	90	2,5-5
Verapamilo	240-480	90	10-20	hepático-renal	90	3-4,8
Diltiazem	180-360	90	25-35	hepático-renal	75	4,1-5,6

A continuación se detallan algunos rasgos particulares de cada droga.

El verapamilo tiene un metabolismo del primer paso hepático muy intenso por lo que su biodisponibilidad es baja, algunos de sus metabolitos son activos pero menos potentes. Los pacientes con insuficiencia hepática de cualquier origen tienen aumentada la biodisponibilidad y la vida media por lo que deben disminuirse las dosis en consonancia con el grado de deterioro de la función hepática. Esta droga puede administrarse por vía endovenosa siendo ésta la vía elegida para

Electrofisiología cardíaca. Acciones antiarrítmicas.

En los nódulos sinusal y AV la despolarización depende de una corriente lenta de calcio, por este motivo, otro de los efectos que se observan con los antagonistas cálcicos es la disminución de la frecuencia cardíaca y la velocidad de conducción a nivel nodal. El verapamilo es el que ejerce los efectos más claros sobre el tejido especializado de conducción y son estos efectos la base de su uso en el tratamiento de las taquicardias supraventriculares con mecanismo de reentrada. El diltiazem también tiene efectos sobre la electrofisiología cardíaca aunque de manera menos intensa. La estimulación simpática refleja que desencadena la nifedipina amortigua los efectos directos sobre los nódulos sinusal y AV.

OTRAS ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Los bloqueantes de los canales de calcio disminuyen la contractilidad de la musculatura lisa de todo el organismo aunque sus acciones a este nivel son mucho menos potentes que las que se observan a nivel del aparato cardiovascular.

FARMACOCINÉTICA

En la tabla se detallan las principales características farmacocinéticas.

tratar las taquicardias supraventriculares por reentrada.

El Diltiazem tiene una biodisponibilidad disminuida por un metabolismo hepático del primer paso. Se excreta por el riñón. La vía oral es la habitualmente utilizada con esta droga. Parte de la droga sufre circulación enterohepática. Puede administrarse por vía endovenosa.

La nifedipina tiene la mayor biodisponibilidad por vía oral. También puede ser absorbida completamente por vía sublingual, como es muy sensible no se dispone por vía parenteral. Cerca del 98% de la droga está unida a proteínas plasmáticas.

En el hígado se metaboliza a productos inactivos que se excretan por riñón.

EFFECTOS INDESEABLES

En general las drogas que estamos considerando son bien toleradas, sin embargo algunos efectos indeseables pueden presentarse como consecuencia de la vasodilatación arterial, el inotropismo negativo o de las acciones sobre el automatismo y la conducción del nodo sinusal y AV.

La nifedipina puede provocar hipotensión arterial, edemas en miembros inferiores, cefaleas, mareos, sensación de calor y enrojecimiento en cara y cuello, náuseas, vómitos; rara vez en pacientes con cardiopatía coronaria, puede producir fenómeno de robo de flujo coronario y agravamiento de la angina de pecho.

El verapamilo en un pequeño porcentaje produce enrojecimiento, prurito, mareos, constipación, parestesia, vértigo, edema de miembros inferiores. En pacientes con insuficiencia cardíaca o con trastornos de la conducción AV o con enfermedades del nodo sinusal, deben extremarse los cuidados sobre todo cuando se utiliza la v.i.v. ya que en estos pacientes los efectos sobre el inotropismo y la conducción pueden agravar su situación.

Por sus efectos sobre el corazón, la administración conjunta de betabloqueantes con verapamilo o diltiazem, deberá extremar los cuidados sobre el paciente.

La nifedipina por los reflejos simpáticos que desencadena es la indicada para administrarse junto con beta bloqueantes.

El diltiazem es el que menos efectos colaterales presenta, sin embargo, algunos pacientes pueden presentar cefaleas, mareos, constipación y congestión nasal. Al igual que en el caso anterior controlar al paciente cuando se administre esta droga con betabloqueantes o apacientes con alteraciones sinusales y de la conducción AV.

USOS TERAPÉUTICOS

Angina de Prinzmetal: (angina variante-primaria, vasoespástica)

El espasmo en las arterias coronarias es la causa de la isquemia transitoria de los pacientes con angina de reposo o de Prinzmetal; estos pacientes no tienen un aumento de la demanda de oxígeno del miocardio, el episodio doloroso es producido por una disminución del flujo coronario

secundario al espasmo de las arterias coronarias principales. También el espasmo coronario puede complicar y agravar una angina por aterosclerosis coronaria. Los bloqueantes de los canales de calcio son efectivos en el tratamiento de este tipo de angina. Tanto la nifedipina como el verapamilo y el diltiazem han demostrado su eficacia para producir una remisión de los síntomas. En estos pacientes la frecuencia del dolor, el consumo de nitratos y hospitalizaciones disminuyeron significativamente con el uso de estos agentes. Las dosis diarias utilizadas varían según el compuesto. Nifedipina 40 a 120 mg/día. Verapamilo 240-480 mg/día y el Diltiazem 130-360 mg/día.

Los efectos favorables en este tipo de angina son secundarios a la vasodilatación coronaria que se produce.

Angina de esfuerzo:

Los pacientes con angina de esfuerzo tienen sus síntomas debido a una obstrucción aterosclerótica importante de una o más arterias coronarias. Estas obstrucciones "fijas" limitan la cantidad de oxígeno que puede ser entregado al miocardio en respuesta al aumento de la demanda que se produce con el esfuerzo. Factores dinámicos como el espasmo coronario juegan un papel menos importante en la producción del dolor de estos pacientes. Los bloqueadores de los canales de calcio son eficaces en el tratamiento de la angina de esfuerzo o inducida por el ejercicio. Estas drogas producen un aumento significativo de la tolerancia al esfuerzo con disminución en la frecuencia de episodios de dolor anginoso y del consumo de nitratos. Su efecto benéfico sería debido a una disminución de la demanda miocárdica de oxígeno secundaria a la disminución en la presión arterial, la frecuencia cardíaca o contractilidad que estas drogas pueden provocar.

Los efectos antianginosos de los bloqueantes cálcicos pueden relacionarse con la reducción de los cambios inducidos por el ejercicio en la frecuencia cardíaca, presión arterial o contractilidad miocárdica, lo que lleva a una disminución en la demanda de oxígeno. Las dosis diarias utilizadas son las mismas señaladas para la angina variable.

Hipertensión arterial:

Por su actividad vasodilatadora arterial, los bloqueantes de los canales de calcio son de valor en el tratamiento de la hipertensión sistémica. Se ha postulado también que alteraciones en la cinética del calcio dentro de las paredes del vaso podrían ser importantes en la patogénesis de la hiperten-

sión, lo que daría una base racional para el uso de estas drogas en esta enfermedad. El grado de la disminución de la presión sanguínea está directamente relacionado a la magnitud de la presión arterial (antes del tratamiento) o de la resistencia vascular periférica. En sujetos normotensos el descenso de la presión arterial es de menor magnitud.

Todos los bloqueantes de los canales de calcio pueden utilizarse en el tratamiento de la hipertensión arterial, sin embargo la nifedipina es el más potente vasodilatador arteriolar y lo hace en concentraciones que tienen pocos efectos sobre el corazón.

La nifedipina puede, además, ser utilizada por vía sublingual cuando se desea un descenso rápido de la presión arterial. Estos agentes pueden utilizarse en combinación con otras drogas antihipertensivas, por ejemplo diuréticos y betabloqueantes. En pacientes con cardiopatía coronaria e hipertensión arterial, la combinación de un β bloqueante y un antagonista cálcico provee una base racional del tratamiento. De los 3 antagonistas cálcicos el más utilizado es la nifedipina. La dosis puede variar entre 30 y 120 mg/día en 4 tomas.

Arritmias cardíacas:

Taquicardia paroxística supraventricular. El verapamilo en dosis de 5-10 mg/día por vía endovenosa es la droga de elección en el tratamiento de taquicardias paroxísticas supraventriculares que tienen un mecanismo de reentrada a nivel del nodo AV o conexiones AV anómalas (del tipo de Wolff Parkinson White) el verapamilo también puede ser útil para la disminución de frecuencia ventricular elevada en la fibrilación o aleteo auricular. El diltiazem también es efectivo en las taquicardias supraventriculares por reentrada.

Miocardiopatía hipertrófica:

En pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva, el grado de obstrucción mecánica para la eyección de sangre por el ventrículo izquierdo depende de la fuerza de contracción miocárdica.

Los β bloqueantes que disminuyen el inotropismo han resultado efectivos para el tratamiento de esta enfermedad.

El verapamilo por sus acciones inotrópicas negativas constituye una alternativa de reemplazo a los β bloqueantes en el tratamiento de estos pacientes, 60-120 mg cada 6 horas son las dosis habituales para este tipo de patología.

Otros usos terapéuticos:

Los antagonistas cálcicos también se han utilizado en la profilaxis de la migraña, el vasoespasmismo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea, en el fenómeno de Reynaud, la hipertensión pulmonar primaria. En la circulación extracorporea como integrante de la mezcla cardiopléjica. En la colitis espasmódica, en la insuficiencia cardíaca congestiva como integrante de la terapéutica vasodilatadora.

RESUMIENDO:

- El ion calcio es fundamental para el proceso contráctil del tejido muscular.
- El aumento del calcio intracelular produce un aumento del estado contráctil.
- En el corazón y en el músculo liso la entrada de calcio desde el intersticio es necesario para mantener la contracción ya que los depósitos intracelulares de este catión no son muy importantes.
- En el músculo esquelético los depósitos intracelulares son tan importantes que el ingreso de calcio que se produce con el potencial de acción no es necesario para producir la contracción.
- El pasaje de calcio a través de la membrana celular puede producirse por distintos canales, los canales dependientes de voltaje (canales lentos) y los canales mediados por receptores son los más importantes.
- Los bloqueantes o antagonistas cálcicos disminuyen la entrada de calcio a la célula operando sobre los canales dependientes de voltaje.
- Por la participación más importante que tiene la entrada de calcio extracelular durante el potencial de acción, se comprende las acciones relevantes de los bloqueantes de los canales de calcio en el tejido muscular vascular y en el nodo sinusal y AV.
- La disminución de la entrada de calcio producida por los antagonistas cálcicos conlleva a una disminución del estado contráctil con la consiguiente vasodilatación, aumento del flujo y disminución de la presión arterial.

SECCIÓN III

CAPÍTULO 19:

FARMACOLOGÍA DEL ENDOTELIO VASCULAR:

- FACTOR DE RELAJACIÓN ENDOTELIAL (EDRF)
- ENDOTELINAS
- ATRIOPEPTIDOS
- KININAS

Macín-Valsecia

REGULACIÓN ENDOTELIAL DEL TONO VASCULAR

1-FACTOR DE RELAJACIÓN DEL ENDOTELIO (EDRF): ÓXIDO NÍTRICO

Introducción:

En los últimos años a habido un cambio enorme en el conocimiento sobre el papel que desempeña el endotelio vascular en la regulación cardiovascular. Antiguamente se creía que el endotelio era meramente una barrera mecánica entre la sangre y la pared del vaso. Hoy sabemos que el endotelio es un tejido paracrino muy activo. Ejerce numerosas funciones sobre el sistema circulatorio, las cuales veremos brevemente:

1- En la hemostasis:

Cuando hay una injuria vascular se expone la matriz colágena, se expone el factor de Von Willebrand, activado por trombina y facilita la adhesión y agregación plaquetaria. Además se activa el factor VII estimulando el sistema extrínseco de la coagulación y luego el factor XII y la cascada intrínseca de la coagulación.

2-En la contractilidad:

El endotelio sano regula la contractilidad y promueve la relajación vascular a través de sustancias vasodilatadoras como el factor de relajación del endotelio (EDRF) y las prostaciclina o vasoconstrictoras como endotelinas y tromboxano A₂, como veremos luego.

3-Proliferación celular:

La injuria endotelial puede iniciar el desarrollo de aterosclerosis. Factores de crecimiento liberados por plaquetas, células endoteliales y macrófagos promueven la proliferación y migración de la célula muscular lisa hacia la íntima.

4-Inmunidad e inflamación:

El endotelio es sensible a numerosas citoquinas como el interferón, factor de necrosis tumoral, interleuquinas 1 y 6 . La superficie del endotelio también puede adherir leucocitos polimorfonucleares, monocitos y linfocitos.

5-Transferir distintas sustancias metabólicas desde la sangre a los tejidos.

6-Función metabólica:

Como la de fijar enzimas por ejemplo lipoproteinlipasa (sintetizada por macrófagos y células endoteliales lisas) que hidroliza el di tri acilglicerol , componentes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones . Además tiene receptores de lipoproteínas de baja y alta densidad. Por otro lado las células endoteliales pueden modificar el colesterol LDL haciendo moléculas más fáciles de digerir por los macrófagos. Tienen además receptores para insulina , al igual que otras células.

7-Las células endoteliales tienen en su superficie la enzima convertidora de angiotensina.

8-Inactivan bradiquininas.

El descubrimiento en 1987 de la síntesis del óxido nítrico, por parte de las células

endoteliales posibilitó aclarar la hipótesis puesta en juego desde el 80 sobre la relajación del músculo liso vascular mediada por acetilcolina. Es un potente vasodilatador, modula el diámetro de la pared vascular ante las diferentes alternativas fisiológicas. El EDRF es liberado por diferentes sustancias denominadas vasodilatadores dependientes del endotelio:

- Acetilcolina
- Histamina
- Bradiquininas
- Serotonina
- Sustancia P
- Adenosindifosfato(ADP)
- Adenosintrifosfato(ATP)
- Ionoforo 23187 de calcio
- Factor activador de plaquetas
- Trombina
- Plaquetas
- Fuerza cortante aumentada
- Flujo sanguíneo
- Ejercicio

En presencia de disfunción endotelial, como aterosclerosis, es posible que estos estímulos causen vasoconstricción paradójica. Además de estos efectos vasodilatadores, el EDRF parece inhibir la adherencia de las plaquetas al endotelio.

Origen y química

El EDRF ha sido identificado químicamente como óxido nítrico. Se produce por las células endoteliales y se libera por acción de diferentes mediadores endógenos difundiendo al músculo liso vascular e induciendo vasodilatación

Se libera a partir del aminoácido L-arginina mediante la presencia de una enzima, la óxido nítrico sintetasa. Existe una óxido nítrico sintetasa denominada "constitutiva" porque está continuamente presente en el endotelio, y para actuar requiere calcio y calmodulina. Y una segunda forma de óxido nítrico sintetasa llamada "inducida". Esta enzima aparece en ciertas células cuando son activadas, por ejemplo por una endotoxina. Sus cofactores son diferentes, ya que no necesitan calcio ni calmodulina para generar óxido nítrico y es inhibida por los glucocorticoides. Se cree que se originaría en los macrófagos cuando se activan

por estímulo inmunológico, por ejemplo por bacterias. Su hiperproducción sería la responsable de la hipotensión del shock endotóxico.

La producción de óxido nítrico por cualquiera de estas enzimas puede ser inhibida mediante análogos de la L-arginina.

La vida media es corta, de 5 a 7 segundos, es muy inestable. Es inhibido por el anión superóxido. Las catecolaminas al oxidarse generan superóxido (O₂) que contribuyen a la inhibición del EDRF. La hemoglobina es otro inhibidor de este factor y por tanto de la relajación vascular por inhibición de guanil ciclasa. El azul de metileno es otro inhibidor del EDRF, ya que tiene la propiedad de captar radicales libres como óxido nítrico, y además puede inactivar la guanilciclasa.

Mecanismo de acción

El EDRF induce relajación vascular a través de la generación de GMP cíclico, ligándose al grupo Hem de esta enzima. Las drogas nitrovasodilatadoras actúan liberando óxido nítrico. Algunos nitritos como la nitroglicerina y el dinitrato de isosorbide deben ser metabolizados primero por la célula muscular lisa antes de generar óxido nítrico. Este paso previo requiere dadores de grupos sulfidrilos que al agotarse rápidamente, generan tolerancia. Por el contrario el nitroprusiato de sodio y el Sin-1, que es el metabolito activo de la molsidomina, pueden generar óxido nítrico directamente, sin paso metabólico previo, lo que probablemente explique porque no se observa con ellos la tolerancia que se produce con los ritratos orgánicos.

Acciones farmacológicas e implicancias clínicas

El EDRF desempeña importantes acciones en patologías que afectan los vasos sanguíneos, principalmente arterias. La disfunción del endotelio en lo referente a la producción de este factor puede determinar hipertensión, aterosclerosis, vasoespasmo coronario, interviene además en enfermedades endócrinas (diabetes), alteraciones renales, pulmonares y endotoxemia.

Ateroesclerosis y enfermedad coronaria:

Podemos decir que la enfermedad aterosclerótica vascular es una reacción de la arteria a 3 tipos de daño :

1-Daño tipo I: Que solamente afecta al endotelio. Morfológicamente es normal pero funcionalmente no lo es.

2-Daño tipo II: cuando el endotelio desaparece y el daño es mas profundo y atrae plaquetas que se adhieren al endotelio.

3-Injuria tipo III: Se refiere a una rotura de placa aterosclerótica.

El daño tipo I probablemente ocurre en ciertos lugares en que, geoméricamente hay una gran turbulencia. El endotelio morfológicamente es normal pero funcionalmente no lo es. Las lipoproteínas de baja densidad reconocen a ese endotelio que tiene injuria tipo I, entran y se oxidan . La oxidación de las lipoproteínas da lugar a los siguientes procesos:

-Tres procesos beneficiosos para la arteria:

-Las LDL oxidadas ponen en marcha la síntesis de una proteína del endotelio que atrae monocitos.

-Del endotelio se libera otra proteína, la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP1), que ejerce efecto quimiotáctico a éstas células.

-Factor de maduración de monocitos, los monocitos atraen a las LDL oxidadas y se transforman en macrófagos.

-Y tres efectos nocivos para la arteria:

-La oxidación de las lipoproteínas produce tendencia a la vasoconstricción (por disminución de la liberación del EDRF y sobreproducción de endotelina 1).

-Cuando los macrófagos liberan estos productos oxidados y los radicales libres, producen un daño desde dentro, y

aquí tenemos daño tipo II, que tiende a atraer plaquetas.

-El endotelio dañado, los monocitos en actividad, las plaquetas adhiriéndose al tejido colágeno hacen que se liberen factores de crecimiento lo que produce el inicio de una placa aterosclerótica que es la hiperplasia de la íntima que ha sido precedida por una acumulación de grasa.

Podemos resumir diciendo que en los síndromes coronarios agudos (infarto de miocardio y angina inestable) y en la angina crónica estable es muy importante la participación del tono vasomotor que en arterias coronarias normales produce vasodilatación y en arterias ateroscleróticas produce una respuesta vasoconstrictora paradójica ya sea por disminución de la liberación de sustancias vasodiladoras (EDRF y prostaciclina), o por predominio de sustancias vasoconstrictoras (endotelina y tromboxano A2)

Hipertensión arterial:

La respuesta vasodilatadora a la acetilcolina y a otros agentes relajantes dependientes del endotelio se encuentra reducida. Se ha observado que no existe un único mecanismo fisiopatológico para explicar el deterioro de ésta respuesta. Así en la hipertensión inducida por sal el mecanismo propuesto incluye 2 factores: uno debido a una liberación disminuida de EDRF y otro debido a una menor sensibilidad del músculo liso vascular al efecto de éste factor. Otra teoría postulada es que en presencia de un endotelio dañado existiría una respuesta paradójica a la liberación de sustancias vasodiladoras como acetilcolina.

Insuficiencia cardíaca:

Se ha sugerido que en ésta entidad existiría una alteración en la liberación o síntesis del EDRF.

Angioplastia y EDRF:

El procedimiento de angioplastia de cualquier arteria afecta la fisiología de la pared por actuar sobre un endotelio que ya estaba alterado por la aterosclerosis. Además luego del desinflado del balón en

la zona obstruida se producen fenómenos de reendotelización luego de la remoción de la íntima arterial hay una disfunción que podría estar involucrada en los fenómenos tardíos de vasoespasmo y reestenosis. Existiendo una depresión crónica de las respuestas de relajación de músculo liso de la pared arterial.

Diabetes mellitus:

El mecanismo de desarrollo de la enfermedad vascular en la diabetes es pobremente conocido. Uno de los mecanismos involucrados es el impedimento de la función de relajación normal del endotelio. Se ha responsabilizado a :

-Aldolasa reductasa: Bajo condiciones de hiperglucemia más de un tercio del metabolismo de la glucosa es desviado a otra vía :sorbitol y luego fructuosa. La conversión del sorbitol es limitada por una enzima la aldolasa reductasa, la cual está presente en alta cantidad en las células endoteliales . Habría en pacientes diabéticos inhibición de ésta enzima necesaria para un normal funcionamiento de la célula endotelial.

-Proteinquinasa C , Na⁺ , K ATPasa. El endotelio normal es estimulado por ésta enzima, un impedimento en la célula endotelial explica su actividad reducida en los diabéticos

-Glucosilación avanzada de productos finales, han mostrado inactivación del óxido nítrico in vivo.

Enfermedades pulmonares:

La circulación pulmonar se caracteriza por tener normalmente descenso del tono vascular y ser reactiva a la hipoxia. Pacientes con EPOC frecuentemente desarrollan hipertensión pulmonar secundaria. La hipoxia alveolar prolongada es el mayor determinante del incremento en el tono vascular pulmonar. Recientes ensayos han sugerido que la disfunción endotelial probablemente juegue un rol importante como causante de hipertensión pulmonar crónica.

Riñón:

El óxido nítrico parece tener un rol importante en la fisiología y fisiopatología renal. Bajo condiciones fisiológicas el óxido

nítrico participa en la regulación de la microcirculación glomerular por modulación del tono de la arteriola aferente y relajación del mesangio. También puede contribuir en la regulación de la excreción renal de sodio (natriuresis) y liberación de renina. Una variedad de injurias a ese nivel pueden disminuir la síntesis de óxido nítrico, predominando las sustancias vasodilatadoras como angiotensina II y endotelina. En la sepsis a Gram negativos es estimulada la síntesis de la óxido nítrico sintetasa aumentando la producción de ON quien protege la circulación glomerular manteniendo la perfusión renal y previniendo la trombosis glomerular.

Endotoxemia:

Se ha demostrado que la exposición de varios tipos de células a productos bacterianos conteniendo lipopolisacáridos determina inducción de la L-arginina dependiente de óxido nítrico.

Los lipopolisacáridos inducen a la óxido nítrico sintetasa, llamada inducible , que como dijimos no necesita calcio ni calmodulina para generar óxido nítrico, induciendo la producción de óxido nítrico e hiporreactividad a la noradrenalina. Su hiperproducción sería responsable de la hipotensión del shock endotóxico. Estudios preliminares en pacientes con shock séptico han demostrado que la inhibición de la L-arginina-ON puede restaurar la resistencia periférica a la normalidad.

ENDOTELINAS

Introducción:

Las endotelinas son péptidos vasoconstrictores potentes. Originalmente aislado de células endoteliales de aorta porcina. De un análisis posterior surgió que existen 3 isoformas designadas como endotelina 1, 2 y 3. Estas 3 isoformas son distribuidas ampliamente en numerosos tejidos en diferentes proporciones. Cumplen funciones tales como vasoconstricción, vasodilatación, proliferación de células y acción diurética, entre otras.

Origen y química:

La endotelina esta compuesta por 21 aminoácidos incluyendo 4 residuos de

cisteína formando 2 puentes disulfuro entre ellos. Las 3 isoformas de endotelinas son codificadas por genes diferentes, siendo reemplazados 2 y 6 amino ácidos de endotelina 1 en la 2 y 3 respectivamente. No hay especies diferentes entre isoformas humana, porcina, bovina, de ratas o perros. La estructura de la sarafotoxina de las serpientes venenosas es muy similar a las endotelinas.

Endotelina es producida no solo en células endoteliales sino en otros tejidos como músculo liso, neuronas, mesangio, melanocitos, paratiroides, células amnióticas, pulmón, hígado, bazo, intestino.

Su producción es estimulada por plaquetas, endotoxinas, trombina, ionóforo de calcio, angiotensina, vasopresina, adrenalina, factores de crecimiento (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento epidermal), interleukina 1, factor de necrosis tumoral, insulina, hipoxia y stress.

Receptores

Las endotelinas actúan a través de receptores. Hay 2 subtipos de receptores: ETa y ETb.

El receptor ETa demostró alta afinidad por endotelina 1 y 2 y baja afinidad por endotelina 3.

El ETb muestra igual afinidad por las 3 isoformas de endotelinas.

En las células del músculo liso vascular predominan los receptores ETa, mediando una respuesta vasoconstrictora, existen también, en menor cantidad receptores ETb, cuya estimulación genera vasodilatación.

Mecanismo de acción:

La activación de los receptores ETa y ETb estimula a la fosfolipasa C, ésta a la proteína G, lo que genera inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). El IP3 moviliza gran cantidad de calcio intracelular, generando vasoconstricción.

Endotelina también induce la apertura de canales de calcio operados por voltaje.

Recientemente se demostró además que ET1 estimula canales de cloro de la membrana celular, lo que estimula el IP3, aumentando la concentración de calcio intracelular, lo que induce vasoconstricción importante.

Son también activados varios tipos de canales de potasio.

Endotelina 1 estimula la acumulación de AMP cíclico. La activación del receptor ETa incrementa los niveles de AMPc, mientras el ETb lo disminuye.

También activa a la fosfolipasa A2, resultando en la producción de prostaglandina E2, prostaciclina, tromboxano A2, dependiendo de las células.

Metabolismo:

La endotelina 1 es estable en la corriente sanguínea pero es eliminada rápidamente de la circulación, su vida media es de 7 minutos. Sin embargo luego de la administración intravenosa se observa un efecto vasoconstrictor sostenido, lo que podría deberse a la baja disociación de este polipéptido cuando interactúa con su receptor. Es eliminada por pulmones y riñón.

Acciones farmacológicas e implicancias clínicas:

1-Sistema circulatorio:

Rol de endotelinas en la hipertensión y el vasoespasmo:

-La concentración de endotelina en pacientes hipertensos tiende a incrementarse pero no hay un aumento significativo comparado con sujetos normales. Se observó que los niveles de la misma están aumentados en pacientes con hemodiálisis crónica existiendo una correlación significativa con las cifras de tensión arterial.

-Los niveles de endotelina 1 en pacientes con hipertensión pulmonar primaria y secundaria son altos, sugiriendo que la producción local de la misma puede con-

tribuir a las anomalías vasculares asociadas a éste desorden.

-Endotelina 1 puede ser responsable del espasmo coronario generando angina de pecho en sujetos con arterias coronarias normales.

-Podría jugar un papel importante en el fenómeno de vasoespasmo cerebral siguiendo a una hemorragia subaracnoidea. Las arterias cerebrales son muy sensibles a los efectos de endotelina.

Rol de las endotelinas en la insuficiencia cardíaca:

Como mecanismo de compensación en la insuficiencia cardíaca existe vasoconstricción periférica. Se ha involucrado a la endotelina como uno de los vasoconstrictores responsables de tal acción, los mecanismos por los cuales los niveles de la misma aumentan se deberían a la estimulación por factores hemodinámicos y neurohumorales y a la disminución del clearance y/o metabolismo.

La estimulación crónica por endotelinas puede contribuir al deterioro de la función cardíaca, ya sea por hipertrofia miocárdica o pérdida de miocitos.

Rol de endotelinas en el tejido vascular:

-Se han encontrado niveles aumentados de endotelina 1 en el fenómeno de Raynaud y en la esclerosis sistémica.

-Aterosclerosis, es iniciada por disfunción de las células endoteliales, con un incremento de la permeabilidad al colesterol LDL, con disminución de la síntesis de EDRF y aumento marcado de endotelina 1 (ver Factor de relajación del endotelio), además endotelina 1 podría participar en la proliferación del músculo liso vascular.

2-Sistema endócrino

Rol de endotelinas en el sistema reproductor:

-Niveles de endotelina 1 se hallan aumentados durante el embarazo llegando al nivel máximo durante el parto y disminuyendo a los pocos días después.

-En el útero ocitocina y vasopresina estimulan la liberación de endotelina por el endometrio.

-También es producida por las células del líquido amniótico, así como en la vena y arteria umbilical sugiriendo que intervendría en el cierre de las mismas

-Podría regular el flujo sanguíneo útero placentario, mientras que en la pre-eclampsia es probable que cumpla un efecto contrario.

Rol de endotelinas en el sistema neurohipofisario:

La secreción de hormonas neurohipofisarias es regulada por el sistema nervioso central y glándulas endocrinas periféricas. Además de éstos 2 sistemas el funcionamiento de la hipófisis depende de un sistema neurohumoral autocrino : endotelinas, ya que es importante el número de receptores a ese nivel, modulando la secreción de prolactina, gonadotropinas, tirotrófina, así como un rol en el balance de agua mediando la secreción de hormona antidiurética.

Rol de las endotelinas en otros órganos endócrinos:

-Endotelina es un potente estimulante de la secreción de péptido natriurético atrial por los miocitos cardíacos.

-En las glándulas adrenales se demostró la existencia de endotelinas, actuando en la zona medular estimulan la liberación de catecolaminas y en la zona glomerular la liberación de aldosterona (por efecto directo o indirectamente estimulando a la angiotensina II).

- Se han hallado en los folículos de la glándula tiroidea, pudiendo intervenir en la síntesis hormonal así como en la regulación del flujo sanguíneo local.

-En la glándula paratiroides existen receptores ETa y ETb , pudiendo actuar como modulador de las células de ésta glándula.

3-Aparato respiratorio:

Endotelina 1 es sintetizada en las células musculares lisas del tracto bronquial, siendo uno de los factores responsables del broncoespasmo observado en pacientes asmáticos, ya que se encontró niveles muy elevados en exudados bronquiales después de un episodio agudo de asma.

PEPTIDOS NATRIURETICOS

INTRODUCCIÓN

En 1984 se descubrió el **factor natriurético auricular** (FNA), atriopeptina, péptido natriurético auricular (PNA) o cardionatrina, es una hormona peptídica, sintetizada en las células musculares de la aurícula del corazón y participa en la regulación de la homeostasis hidrosalina. El principal estímulo para su liberación es la distensión de la aurícula derecha por sobrecarga de volumen.

En 1988 fue descubierto el **péptido natriurético cerebral** (BNP) y en 1990 fue identificado el **péptido natriurético tipo C** (CNP), ambos originariamente fueron hallados en cerebro porcino, actualmente se sabe que concentraciones del péptido natriurético cerebral son mucho más altas en corazón que en cerebro. El nombre péptido natriurético "cerebral" es absurdo y habría una tendencia a recomendar el nombre de péptido natriurético tipo B.

En condiciones normales el péptido natriurético es producido por las aurículas, y muy pequeña cantidad por los ventrículos, mientras que el péptido natriurético cerebral es secretado por los ventrículos en una cantidad reducida. En pacientes con insuficiencia cardíaca las concentraciones de BNP se incrementan mucho más que las de ANP. Esta diferencia en la tasa de liberación de éstos péptidos muestra que el BNP es un indicador más sensible de disfunción ventricular izquierda que el PNA.

Los efectos biológicos de PNA y BNP son muy similares. Ambos causan profunda vasodilatación renal, diuresis y natriuresis. Por lo tanto el corazón se comporta como un órgano endócrino, libera hormonas (PNA, BNP, CNP) cuyo órgano blanco primario es el riñón. Su

hallazgo fue un importante avance en la fisiología cardíaca y renal.

El péptido natriurético tipo C, también tiene efecto diurético, natriurético y vasodilatador, es menos potente que el AP y BNP. Sus concentraciones elevadas en el sistema nervioso central hacen pensar que pudiera actuar como neurotransmisor en la coordinación del balance hidrosalino y presión arterial.

BIOSÍNTESIS

La hormona específica llamada atriopeptina, cardionatrina, péptido natriurético auricular o factor natriurético auricular, se sintetiza en los cardiocitos o miocitos auriculares, se almacena en gránulos que contienen un polipéptido precursor (preprohormona) de 151 aminoácidos (aa) en el hombre y de 152 aa en la rata o ratón, la preproatriopeptina. Por clivaje enzimático pierde una secuencia de 26 aa y genera la prohormona atriopeptinógeno de 126 aa. El atriopeptinógeno o proatriopeptina se libera a la circulación y en el corazón hay enzimas específicas que producen el clivaje y forman, por un lado, atriopeptina de 28 aa (AP-28) y son los 28 aa carboxiterminales de la prohormona, y por el otro, el péptido Nterminal de 98 aminoácidos (N-PNA). Ambos circulan en sangre, pero como el clearance del N-PNA se halla reducido, la concentración en sangre es de 10 a 30 veces mayor que las de AP-28. Mientras el AP-28 aumenta en pacientes con insuficiencia cardíaca clínica, el N-PNA se incrementa en forma importante en pacientes con insuficiencia cardíaca subclínica siendo esto un hallazgo de gran valor para detectar pacientes en esta etapa e iniciar tratamiento adecuado. En la actualidad se obtiene AP sintética en forma de péptido natriurético humano (-h-ANP) para estudiar las acciones fisiofarmacológicas de estas sustancias en el hombre.

Se hallaron sitios no cardíacos de síntesis de estas hormonas, como sistema nervioso central, médula adrenal. En el sistema nervioso central se ha postulado que el rol de éstos péptidos sería el control central de varias funciones cardiovasculares, regulando la actividad de vasopresina y angiotensina II por el hipotálamo.

mo y así mantener la homeostasis de los fluidos de la sangre. Pese a que las concentraciones de AP y BNP en el cerebro son mucho más bajas que a nivel cardíaco probablemente tengan un papel como neurotransmisores.

LIBERACIÓN

La estimulación para la liberación a la circulación se hace por incrementos de la presión en la aurícula derecha, como expansión aguda de volumen, inmersión en agua, aumento de la concentración extracelular de sodio, taquicardia o sustancias vasoconstrictoras. Endotelina es un potente estimulante de la síntesis y liberación de ANP por los miocitos cardíacos. La producción de AP por estimulación de endotelinas también es observada en las neuronas diencefálicas así como en el corazón fetal. La expansión aguda de volumen causa simultáneamente liberación de AP, natriuresis y diuresis. El mecanismo preciso que acopla los cambios mecánicos en el músculo auricular a la liberación de AP no se conoce, por analogía con otros sistemas secretorios, se ha postulado que un aumento del Ca^{++} intracelular y/o activación de fosfoinositoles estarían involucrados en la liberación de AP. El inositol trifosfato iniciaría la liberación de calcio de depósitos intracelulares y el diacilglicerol activaría la proteinkinasa C.

RECEPTORES

Los atrio péptidos actúan a través de receptores de superficie. Una vez liberada la AP interactúa con 3 tipos de receptores, 2 de ellos, el NPR-A y NPR-B (también llamados GC-A y GC-B), son proteínas intercaladas en la membrana celular, están acoplados a la enzima guanilciclasa, que al interactuar la AP con los receptores activan la enzima y se estimula la síntesis de GMPc, que actúa como segundo mensajero en el mecanismo por el cual la AP relaja el músculo liso vascular, aunque existirían otros mecanismos adicionales que producirían las acciones renales y cardiovasculares que alteran el metabolismo del agua y sal; el otro receptor, llamado NPR-C, no es selectivo y enlaza AP na-

tural y fragmentos de AP, serviría para enlazar los excesos de AP circulante para su posterior inactivación, previniendo así descensos súbitos de tensión arterial. Este último receptor es bastante abundante en el tejido vascular y no actúa a través de GMP, sino a través de inhibición de adenilciclasa o activación de fosfoinositoles que actuarían como segundos mensajeros.

Los receptores de NPR-A y NPR-B se acumulan densamente en el glomérulo renal, en los túbulos colectores medulares, en las células yuxtaglomerulares, en la vasa recta medular y en la papila, causando natriuresis-diuresis e inhibición de la liberación de renina.

También existen receptores en el SNC, en el área periventricular anteroventral del tercer ventrículo, en el núcleo del tracto solitario y el área postrema (regiones involucradas en la regulación de agua y volumen). También existen receptores en el músculo liso vascular.

No existen todavía antagonistas específicos del receptor de AP, se utilizan anticuerpos monoclonales y policlonales para los estudios de bloqueo de la natriuresis-diuresis producida por éstos agentes.

ALMACENAMIENTO Y CONTROL DE LA SECRECIÓN DE ATRIPÉPTINA

En el núcleo de los cardiocitos o miocitos auriculares se almacenan gránulos secretorios de AP, contienen en su mayor parte la hormona inactiva, para la activación se requiere el clivaje enzimático.

A través de distintas técnicas se pudo hallar AP en otros órganos no auriculares, en cantidades cientos de veces menores como por ejemplo: en ventrículos cardíacos, en hipófisis, en pulmón en aorta abdominal, en adrenales, en el cerebro (en corteza, núcleos del septum, hipotálamo, médula espinal, bulbo olfatorio), se hallaron cuerpos celulares y fibras inmunorreactivas a AP en cerebro medio sobre todo en las regiones involucradas en la regulación cardiovascular (hipotálamo y núcleo periventricular) anterolateral adyacente al tercer ventrículo). La biosín-

tesis y almacenamiento de AP en el SNC sugiere un rol neurotransmisor o neuromodulador central, además de sus acciones de hormona periférica reguladora del balance de líquidos y electrolitos.

La atriopeptina es una hormona auricular que fisiológicamente se libera en forma tónica y continua, sin embargo puede producirse una liberación brusca, con niveles plasmáticos elevados de atriopeptina por numerosos mecanismos, como: dilatación o estiramiento auricular, causado por expansión de volumen o aumento de la presión auricular, como puede ocurrir en la taquicardia auricular o en la insuficiencia cardíaca aguda. Se vio que la infusión intravenosa de solución salina o la inmersión en agua con la cabeza afuera, produce aumento del volumen intravascular e incremento 5-6 veces la presión en la aurícula derecha, produciendo un incremento similar en la liberación de AP. Algunos agentes humorales constrictores pueden también estimular la liberación de AP, como vasopresina o ADH, noradrenalina o angiotensina II, endotelina, probablemente por aumento de la presión auricular. La dieta hipersódica es otro factor que induce aumento de la liberación de AP.

Los mecanismos y factores expuestos producen un aumento de la liberación de AP, con elevación de los niveles plasmáticos, esto conduce a una respuesta natriurética y diurética sumamente importante para la homeostasis del volumen de líquido extracelular.

METABOLISMO

La AP-28 tiene una corta vida media plasmática, aproximadamente 30 segundos. Los riñones tienen una alta capacidad degradadora de péptidos, se observó que los atriopeptidos y sus productos de clivaje son degradados por endopeptidasas en el ribete en cepillo de los túbulos renales.

ACCIONES FISIOFARMACOLOGICAS

1-Acciones renales

Las acciones más importantes de los péptidos natriuréticos ocurren a nivel renal, donde producen un marcado au-

mento de la excreción de agua y sal. El mecanismo por el cual producen diuresis-natriuresis con escasa pérdida de potasio es poco conocido. Los atriopeptidos producen un transitorio incremento del flujo sanguíneo renal, con una prolongada redistribución del mismo hacia la parte media y superior de la corteza, desviando de ésta manera el flujo hacia zonas más pobres en sal.

La infusión de péptidos natriuréticos incrementa la tasa de filtración con una relativa constancia del flujo plasmático glomerular. Todos estos cambios son producidos por dilatación de la arteriola aferente del glomérulo y un leve incremento en el tono de la arteriola eferente. Esto produce un incremento de la presión hidráulica capilar glomerular con incremento del flujo urinario. El aumento del flujo urinario, aumenta la excreción de sodio y agua, con una neta excreción de sodio a nivel del túbulo colector. También se observó que en presencia de atriopeptidos la fuerza de la vasa recta papilar es insuficiente para captar el líquido papilar, produciendo acumulación de sodio en el intersticio, que es reciclado desde los vasos rectos hacia el túbulo colector papilar, aumentando así la concentración de sodio en la luz tubular y su excreción urinaria.

Como vimos existen receptores de AP en el glomérulo y en la papila, se observa un incremento de GMPc en el glomérulo y túbulo colector papilar cuando se administran atriopeptidos, sugiriendo que éstos sitios estarían involucrados en la regulación de volumen y electrolitos por éstos agentes. Fue demostrado que los atriopeptidos no afectan los sistemas de transporte de sodio, como por ejemplo la ATPasa Na-K, son lugares de acción diferentes a los de los diuréticos convencionales.

2-Efectos cardiovasculares:

Los péptidos natriuréticos tienen potente actividad vasodilatadora, pero selectiva para algunos lechos vasculares. Por ejemplo la arteria renal y la aorta son muy sensibles a las acciones relajadoras de AP, mientras que las arterias mesentéricas, coronarias, femoral, vertebral y carótida, responden poco, lo mismo que

las pequeñas arterias y venas. Estos agentes producen disminución de la presión arterial media por vasodilatación periférica selectiva sobre todo a nivel renal (arteriola aferente), ésto conduce a una disminución del gasto cardíaco y a una disminución de la presión arterial, ésto no es un argumento suficiente para su utilización como agentes antihipertensivos como inicialmente se pensó. Estos agentes antagonizan además a sustancias vasoactivas como vasopresina, angiotensina II y noradrenalina.

El efecto vasodilatador se debe a activación de guanilciclase y aumento de GMPc que actuaría como segundo mensajero para la relajación vascular.

Interacciones hormonales:

a) Inhibición de la biosíntesis y secreción de aldosterona :

La interacción mas importante de AP es la inhibición de la biosíntesis de aldosterona, ya sea estimulada por angiotensina II, potasio y ACTH. La inhibición crónica de aldosterona sería importante en la acción natriurética de éstos péptidos, sin embargo es dudoso que la supresión brusca de aldosterona tenga un rol importante en la respuesta natriurética aguda que produce la AP.

b) La AP inhibe la liberación de renina:

Pero solamente en situaciones de hiperreninemia, como ocurre en la anestesia general, en la hipertensión arterial renina dependiente, en la depleción de líquido extracelular o constricción de la vena cava inferior, a través del aumento del GMPc.

c) Regulación de la secreción de vasopresina:

La AP y vasopresina tienen efectos opuestos en la mayoría de los tejidos. La administración intracerebroventricular de AP tiene un efecto diurético, debido en parte a la inhibición de la secreción de vasopresina.

ATRIOPEPTIDOS EN EL HOMBRE:

Los niveles plasmáticos de atrio péptidos varían entre 10 y 70 pg/ml en el hombre y también en otra especie estudiadas. Los niveles plasmáticos aumentan mucho cuando ocurre expansión de volumen intravascular o por aumento de presión en la aurícula derecha, como por ejemplo el aumento del retorno venoso o la hipervolemia producida por infusión salina.

Se observó en niños con enfermedad terminal renal con sobrecarga de volumen que los niveles plasmáticos circulantes fueron el doble que los posdiálisis, sin embargo niños con la misma enfermedad terminal renal, pero normovolémicos, no presentan cambios en los niveles de AP.

En adultos con insuficiencia renal crónica también incrementan los niveles de AP.

En la insuficiencia cardíaca congestiva, están aumentados los niveles de BNP, y en menor proporción AP, y existe una correlación directa entre la severidad de la insuficiencia cardíaca y los niveles circulantes de éstos péptidos. El N-PNA se incrementa en forma significativa mucho tiempo antes de que aparezcan los signos clínicos de insuficiencia cardíaca, y tiende a contrarrestar la hipertrofia del miocardio y de las células del músculo liso vascular.

En la miocardiopatía hipertrófica septal asimétrica se ha visto un incremento marcado del BNP como respuesta de los miocitos a la obstrucción y a la disfunción diastólica .

Como vimos anteriormente, la secreción auricular de atriopeptina se produce por aumento de la presión auricular o por aumento del volumen intravascular. Las taquiarritmias auriculares producen un aumento de la presión en la aurícula derecha y se asocian generalmente con poliuria. Los pacientes con taquicardia paroxística auricular tienen incremento de los niveles de AP circulante, que disminuyen bruscamente cuando cesa la taquicardia.

POTENCIALIDADES TERAPEUTICAS DE LOS ATRIOPEPTIDOS

Los péptidos natriuréticos son potentes diuréticos, natriuréticos y vasodilatadores, así como inhibidores de la secreción de aldosterona. Estas hormonas actúan principalmente sobre el glomérulo y podrían ser útiles en situaciones donde los diuréticos no son efectivos crónicamente, por ejemplo en la injuria renal isquémica. Estas hormonas no producen pérdida de potasio como ocurre con los diuréticos convencionales.

En la insuficiencia cardíaca congestiva es frecuente el compromiso de llenado cardíaco y de la función renal. La administración de éstos péptidos mejora la hemodinamia, al aumentar la tasa de filtración glomerular y disminuir la presión arterial media.

El manejo terapéutico de éstas hormonas en ensayos clínicos ha demostrado acciones benéficas sobre la excreción de agua y sal y la resistencia renal, esto sería útil en la terapéutica crónica de la hipertensión arterial, así como en numerosas enfermedades renales y cardiovasculares. Se investigan análogos de acción más prolongada, también se buscan inhibidores de las enzimas específicas que degrada la AP. También es necesario el descubrimiento del antagonista del receptor de AP, para poder producir estimulación y bloqueo del mismo y conocer más profundamente las acciones fisiofarmacológicas de éstas hormonas.

El descubrimiento de éste péptido con actividad biológica potente, claramente involucra al corazón como un órgano endócrino e identifica una comunicación química entre el corazón y el riñón.

KININAS

INTRODUCCIÓN

La historia de las kininas data desde 1909 en que Abelous y Bardier efectuaron una inyección endovenosa en perros de una fracción de orina humana causando caída de la tensión arterial. Y casi 20 años después Frey estableció que ésta sustancia era responsable de la acción vasodilatadora, era termolábil, no dializable y podría encontrarse además en saliva,

plasma y distintos tejidos. Estudios de Werle y Kraut mostraron una actividad similar en sangre y páncreas, así asumiendo en forma errónea que ésta sustancia era derivada del páncreas se la denominó kaliceína. En 1949 Rocha e Silva le dieron el nombre de bradiquininas debido a su acción similar a la tripsina o el veneno de ciertas serpientes como Bothros Jararaca.

En 1960 se aisló el nonapéptido bradiquinina, y poco después la calidina, deca péptido.

Estos péptidos son autacoides que actúan localmente produciendo dolor, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, y síntesis de prostaglandinas.

BIOSÍNTESIS

La bradiquinina es un nonapéptido, mientras que la calidina, deca péptido, tiene un residuo adicional en la posición amino terminal. Ambas derivan del quinínogeno, el cual es una globulina alfa₂, sintetizada en el hígado y que circula en plasma.

Existen 2 formas de quinínogeno el de alto peso molecular (APM) y el de bajo peso molecular (APM). A partir del **quinínogeno** que actúa como sustrato, por acción de proteasas, **las caliceínas** se libera **bradiquinina y calidina**.

Las caliceínas (kininogenasas) circulan en plasma en estado inactivo y deben ser activadas por otras proteasas. Dos caliceínas actúan sobre el quinínogeno: la caliceína plasmática y la tisular. La caliceína plasmática (proteína de 88.000 Daltons) es sintetizada en el hígado, y circula en sangre como un precursor inactivo, la precaliceína. La precaliceína es convertida en caliceína por acción del factor XII o de Hageman de la cascada de la coagulación, por contacto con superficies de carga negativa como el colágeno, la cual al actuar sobre el quinínogeno (APM) lo transforma en bradiquinina. La caliceína tisular es una proteína de 28.000 Daltons, sintetizada en varios tejidos (riñón glándulas, etc), también se halla en forma de su precursor la precaliceína tisular, regulada por varios factores como aldosterona, en riñón, glándulas salivales y andrógenos, en ciertas glándulas, entre otros. Actúa localmente,

dulas, entre otros. Actúa localmente, sobre el quinínogeno de APM y BPM y lo transforma en calidina.

METABOLISMO

La calidina es casi tan activa como bradiquinina y no necesita transformarse en ésta última para poder actuar. Las kininas son destruidas rápidamente. Su vida media es de 10 a 20 segundos. Es destruida en pulmón por la enzima dipeptidil-carboxipeptidasa o quininasa II o enzima convertidora de angiotensina II, es una enzima poco específica ya que también convierte la angiotensina I en II. En este caso remueve el dipéptido carboxilo terminal anulando la actividad de tipo quinina. Otra enzima que también inactiva a las kininas es la quininasa I o arginina-carboxipeptidasa, eliminando el residuo arginina carboxilo terminal.

RECEPTORES

Las kininas actúan a través de sus receptores, los hay de 3 tipos:

B1: Son mucho más sensibles a los metabolitos de bradiquinina y calidina (des-arg-bradiquinina y des-arg-lis-bradiquinina), produciendo contracción del músculo liso vascular.

B2: La mayoría del los efectos de las kininas son mediados por éstos receptores: vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso y dolor.

B3: sería una posibilidad de que existieran a nivel traqueal, ya que en este sitio no son bloqueados por los antagonistas de los receptores B1 ni B2.

Tanto los receptores B1 como los B2 son regulados por numerosos factores fisiológicos, entre ellos cationes como Mg⁺⁺, Zn, cobalto.

La estimulación de los receptores B1 activa a la fosfolipasa C, aumentando el Ca⁺⁺, mediando la vasoconstricción del músculo liso, mientras que las distintas actividades de los receptores B2 son mediadas por Activación de adenilciclasa que aumenta los niveles de AMPc, activación de la fosfolipasa C quien aumenta

el inositol difosfato, calcio citoplasmático y el diacilglicerol, y activación de fosfolipasa A2.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES

Antagonista de los receptores B1:

Los antagonistas mas selectivos y potentes son des-arg (leu) bradiquinina y des-arg, pudiendo inhibir la respuesta hipotensiva de los metabolitos de la kininas.

Antagonistas de los receptores B2:

Son bloqueados por varios compuestos derivados de la planta brasilera mandevilla velutina.

Inhibidores de caliceína:

Aprotinina. Utilizados en el tratamiento de la pancreatitis aguda y del síndrome carcinoide, actualmente dejado de lado.

ACCIONES FARMACOLOGICAS

Riñón:

Las kininas afectan la composición y el volumen de orina. Aumentan el transporte de cloruros en los conductos colectores. La aldosterona aumentaría los niveles de caliceína renal, sugiriendo de éste modo su papel en la regulación local de la función renal.

Sistema cardiovascular:

La inyección intravenosa causa vasodilatación periférica e hipotensión. Además dilata los vasos sanguíneos del músculo, riñón, vísceras, varias glándulas, al igual que vasos coronarios y cerebrales. También promueven la dilatación de las arterias pulmonares fetales, el cierre del conducto arterioso, y la constricción de los vasos umbilicales.

Shock:

Varios estudios han demostrado la activación del sistema de kininas asociado con shock séptico, anafilaxia y pancreatitis aguda.

Inflamación y dolor

Las kininas intervienen en el mecanismo de la inflamación, por cuanto aumentan la permeabilidad vascular, lo que sumado al aumento de la presión hidrostática produce edema. Además los receptores de bradiquininas en el SNC están ubicados en lugares implicados en la nocicepción, su estimulación genera dolor, por lo que éstas sustancias participan activamente en la respuesta inflamatoria siendo además potentes agentes algéscicos.

Aparato respiratorio

Es muy importante el rol de las kininas en enfermedades del árbol respiratorio, en estados alérgicos participan activamente como en rinitis, episodios de broncoespasmo, angioedema dado su rol en el fenómeno inflamatorio.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Endothelium as a regulator of vascular tone and growth. Supplement to Circulation 1993;87:V1-V81.
- 2-Nabel Elizabeth. Biology of the impaired endothelium. Am.J. of Cardiology 1991; 68: 6C-8C.
- 3-Forrester James. Growth factors in pathogenesis of coronary arterial re-stenosis. Am. J. Cardiology 1991; 68: 24C-33C
- 4-Fuster Valentín. Progresión y regresión de la aterosclerosis: bases moleculares, celulares y clínicas. Supplement to Circulation 1992; 86:III-1, III-117.
- 5-Takeshita Akira. Evidence of impaired endothelium dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. N.Eng.J.of Medicine 1993;328:1659-1664.
- 6-Epstein Stephen. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. Circulation 1992;86:1864-1871.
- 7-Takeda Tadanao. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. Am.J.of Medicine 1990;88:614-618.
- 8-Stephenson J. Autoradiographic localization of receptors in the cardiovascular system. TIPS 1987;8:272-276.
- 9-Hay Douglas. Airway epithelium derived inhibitory factor. TIPS 1990;11:67-69.

- 10-The endothelium: modulator of vascular smooth muscle tone. N. Eng. J. of Medicine. 1988; 319:512-513.
- 11-Nitric oxide as a neuronal messenger. TIPS 1991;12:125-127.
- 12-Flavahan N.A. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction. Circulation 1992; 85:1927-1938.
- 13-Ignarro Louis. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. N. Eng. J. of Medicine 1992;326:9094.
- 14-Sixma. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. Circulation 1992;85:2284-2290.
- 15-Masaki Tomoh. Endothelins: homeostatic and compensatory actions in the circulatory and endocrine systems. 14;256-268.
- 16-Masaki Tomoh. Molecular and cellular mechanism of endothelium regulation. Implications for vascular function. Circulation 1991; 84:1457-1468.
- 17-Masaki Tomoh. Overview: reduced sensitivity of vascular response to endothelin. Circulation 1993;87(Suppl V)V-33—V-35.
- 18-Burnett John. Physiological significance of endothelin. Its role in congestive heart failure. Circulation 1993;87(Suppl V):V-45—V-50.
- 19-Stewart Duncan. Expression of endothelin 1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension.
- 20-Goldie Roy. Endothelin and the respiratory system. TIPS 1993;14:29-31.
- 21-Nakamoto, M; Shapiro J., et al. In vitro and in vivo protective effect of atriopeptin III on ischemic renal failure. J. Clin. Invest. 1987; 78: 698-705
- 22-Ballerman B. Kenneth B., Seidman J., and Brenner B. M. Atrial natriuretic peptide transcription, secretion, and glomerular receptor activity during mineralocorticoid escape in rat. J. Clin. Invest. 1986;78:840-43
- 23-Cody R.J., Atlas S.A., Laragh J.B. et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. J. Clin. Invest. 1986; 78:1362-74
- 24-Frujita T., Ito Y., Noda H., Sato Y. et al. Vasodilatory actions of human atrial peptide and High Ca⁺⁺ Effects in normal man. J. Clin. Invest. 1987;80:832-840

- 25-Cody R.J., Covit A. B., Shaer G.L. et al. Elevated plasma atrial natriuretic factor. *J.Clin. Invest.* 1987;80:670-74
- 26-Genest J. and Cantin M. Regulation of body fluid volume: The atrial natriuretic peptide levels in diabetic rats. *News in Physiol. Scie.* 1986;1:3-5
- 27-Schwab T. R., Edward S. B., Zimmerman R.S., Burnett J.C., Atrial endocrine function in human with artificial hearts. *N.Engl.J. of Medicine* 1985;315:1398-1401
- 28-Ballerman B.J., Brenner B.M., Biologically active atrial peptides. *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 2041-48
- 29-Zeidel Mark. Renal actions of atrial natriuretic peptide: regulation of collecting duct sodium and water transport. *Annu. Rev. Physiol.* 1990;52:747-59
- 30-Needleman, P, Currie M.G., Geller D.M., Cole B.R., Adams S.P. Atriopeptins: potential mediators of an endocrine relationship between heart and kidney. *TIPS* 1984;5:506-9
- 31-Needlemen P., Blaine E., Greenwald J., Michener M., Saper C., Stockman P. and Tolunary E. The biochemical pharmacology of atrial peptides. *Ann. Rev. Pharm. Tox.* 1989; 29:23-54
- 32-Cody R. Atrial natriuretic factors in edematous disorders. *Annu. Rev. Med.* 1990; 41: 377- 88
- 33-Gary S. Francis. Neuroendocrine manifestations of congestive heart failure. *Am. J. Cardiology* 1988; 62: 9A -13A
- 34-Burnett John .Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left ventricular dysfunction. *Lancet* 1993;341:1105-1109
- 35-Plasma concentrations of brain natriuretic peptide :will this new test reduce the need for cardiac investigations. *Br. Heart. Journal* 1993;70:397-398.
- 36-Goeddel David. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86: 1081-1088.
- 37-Sasayama Shigetake. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;88:372-380.
- 38-Theo Thien. Possibility of downregulation of atrial natriuretic peptide receptor coupled to guanylate cyclase in peripheral vascular beds of patients with chronic severe heart Failure. *Circulation* 1993;88:811-12.
- 39-Inagami Tadashi. Molecular forms of atrial natriuretic factor in normal and failing human myocardium. *Circulation* 1993;88:364-371.
- 40-Colman W.Robert. Structure and functions of human kininogens. *TIPS* 1991; 12:272-275
- Bathon Joan and Proud David. Bradykinin antagonists. *Rev. Pharmacol* 1991;31:129-155.

SECCIÓN III

CAPÍTULO 20

DROGAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPOPROTEINEMIAS

S. M. MACIN

Los niveles sanguíneos de colesterol elevados, están relacionados con un riesgo mayor de aterosclerosis y por lo tanto una mayor incidencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular, responsables de la mitad de las muertes en los países desarrollados.

El riesgo de enfermedad coronaria crece progresivamente con los niveles de colesterol, particularmente cuando las cifras plasmáticas superan los 200 mg/dl. Hay evidencias sustanciales de que, al descender los niveles de colesterol, se puede reducir la incidencia de enfermedad coronaria.

Debemos recordar el rol del colesterol en la enfermedad aterosclerótica vascular, se dice que la misma es una reacción de la arteria a tres tipos de daño:

-daño tipo I solamente afecta al endotelio. Morfológicamente es normal, pero funcionalmente no lo es.

-Daño tipo II: el endotelio desaparece, el daño es mas profundo y atrae plaquetas que se adhieren al endotelio.

-Injuria tipo III: se refiere a rotura de una placa aterosclerótica dando lugar a los síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto agudo de miocardio, muerte súbita).

Lo que es importante en el estadio I, es saber cómo comienza la placa aterosclerótica (ATC). La misma comienza por un mecanismo llamado shear stress, en realidad es oscilación de velocidades, en lugares geométricos del árbol arterial donde los vasos se separan o existe una gran angulación, es decir en un lugar la velocidad va muy rápido y al lado la velocidad va muy lenta, y esa turbulencia genera un stress en el endotelio que se caracteriza por una distorsión de la célula endotelial, disminuyendo su vida media, aumentando la permeabilidad de las moléculas de la sangre, y disminuyendo la capaci-

dad de las células endoteliales de sintetizar sustancias vasodilatadoras (prostaglandina λ o EDRF). Este fenómeno disfuncionante aumenta cuanto mayor cantidad de factores de riesgo estén presentes (colesterol, tabaco, hipertensión arterial, etc). Por lo tanto la oscilación de velocidades sumado a los factores de riesgo dan origen a los siguientes fenómenos:

-* Las lipoproteínas de baja densidad ingresan al endotelio (LDL y Lp(a)) y se oxidan,

-* los productos oxidados dan lugar a través de una transcripción genética a la síntesis en la célula endotelial de moléculas que adhieren monocitos (MCP1, MCSF), lo que hace que los monocitos ahora expongan sus receptores especiales que atraen a los productos oxidados,

-* ingresando al monocito, que ahora por definición se llaman macrófagos, y ahora como el macrófago tiene dentro éstos productos oxidados se denomina " célula espumosa " o foam cell.

-* el cual tiende a liberar colesterol a la sangre, gracias al HDL, pero si existe un exceso de grasa en la entrada, que supera al de salida en el vaso,

-* entonces los macrófagos se rompen y éstos productos oxidados con los radicales libres se liberan dentro de la arteria y producen una toxicidad desde dentro que hace que la célula endotelial muera. Y entonces se produce una exposición directa de la célula muscular lisa a las plaquetas, al tromboxano, y a la serotonina, generando vasoconstricción.

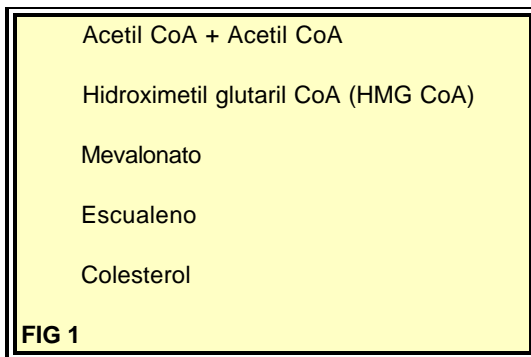
Y el endotelio dañado, los monocitos en actividad, las plaquetas adhiriéndose a una injuria tipo II, cuando el endotelio se ha marchado. Todas estas células liberan factores de crecimiento que producen éste inicio de la placa ATC que es una hiperplasia de la íntima que ha sido precedida por una acumulación de grasa.

Por otra parte no debe olvidarse que el colesterol, es necesario para mantener la fluidez de las membranas de todas las células, que sin el se volverían rígidas, siendo además precursor de la producción de hormonas esteroideas y ácidos biliares.

FISIOPATOLOGIA

El colesterol proviene de 2 fuentes, una tercera parte de los alimentos ingeridos y el resto es sintetizado fundamentalmente en hígado y una pequeña cantidad en intestino.

La síntesis hepática de colesterol comienza con la acetil coenzima A de la cual obtiene todos sus átomos de carbono, luego de una cascada de reacciones se produce la 3 hidroxil-3 metil glutaril-coenzima A (HMG-CoA), que por acción de la enzima reductasa de HMG-CoA produce mevalonato que finalmente va a producir colesterol (figura 1)



Los lípidos plasmáticos son insolubles en medio acuoso sanguíneo. Para ser vehiculizados, son incorporados a estructuras macromoleculares complejas, llamadas lipoproteínas. Estas tienen un centro o núcleo lipofílico formado por lípidos no polares (triglicéridos y ésteres de colesterol), y una superficie o interfase hidrofílica formada por lípidos polares (fosfolípidos y colesterol libre) y proteínas llamadas apoproteínas. El tamaño de las lipoproteínas es variable y su función es transportar grasa de ingesta y/o síntesis endógena hacia los lugares de depósito y/o de catabolismo. Las apoproteínas no solo contribuyen a la solubilización de las grasas para su vehiculización, sino que cumplen funciones específicas:

- 1) Actúan como cofactores de enzimas
 - Apo II: de lipoproteína lipasa
 - Apo A1: de lecitin colesterol acil transferasa. Componente de la LP(a)
 - Apo H: como modulador de LPL

- Apo A II: de la triglicérido lipasa hepática
- 2) Actúan como "ligandos" de las lipoproteínas a los receptores
 - Apo B 100 fija LDL al receptor
 - Apo E : fija remanentes de quilomicron a su receptor hepático y fija partículas con Apo E a receptores para LDL o receptores B-E
 - Apo AI: fija lipoproteínas de alta densidad (HDL) a receptores AI
- 3) Constituyen componentes estructurales de las partículas lipoproteicas
 - Apo B 48 : para la formación de quilomicrones
 - Apo B 100: para la formación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
 - Apo AI: para la formación HDL
- 4) Actúan como intercambiadores de componentes de las lipoproteínas
 - Apo D: transportaría compuestos lipídicos de una lipoproteína a otra.

Las apoproteínas se distribuyen de la siguiente manera:

- Apo A: Se encuentra principalmente en la HDL y quilomicrones.
- Apo B 100: es el componente más importante de las LDL y se encuentra también en las VLDL.
- Apo B 48: es un componente de los quilomicrones.
- Apo C: se distribuyen en quilomicrones, VLDL y HDL.
- Apo E: se encuentran en VLDL, IDL, partículas residuales de quilomicrones y ciertas HDL.

Por ultrafiltración se puede separar 5 grupos o clases de lipoproteínas:

Los Quilomicrones, VLDL, IDL, LDL, y HDL con diferentes tamaños, densidad y composición de lípidos y apoproteínas, desempeñando cada una un papel definido en el transporte de lípidos (Figura II).

Quilomicron: es la lipoproteína de mayor tamaño (750 - 6000 Å) y la más liviana. Se origina en el epitelio del intestino delgado a partir de la grasa proveniente de la dieta. Entra a la circulación sanguínea a través de la vía linfática. Su función primaria es actuar de vehículo de transporte de grasa exógena (triglicéridos, colesterol, vitaminas liposolubles) hacia los tejidos periféricos y el hígado. Contiene apoproteínas B48, A1, Apo E, Apo A2, y Apo A4. Su tamaño varía en función de la magnitud de la ingesta grasa. En condiciones normales se halla presente sólo después de la ingestión de una comida con

grasa y es el responsable de la turbiedad que adquiere el suero en este período. Su pre-

sencia en el plasma en ayunas es anormal.

Fig. II: PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS LP HUMANAS

LP	Electroforesis	densidad	lípidos	Apo	origen	funciones transporte
Q	en origen	0, 95	TR exo	AIV B48	intestinal	TR exo
VLDL	pre-beta	0, 95- 1. 006	TR exo	B 100 CI, E CII	hígado	TR exo
IDL	beta	1. 006-1. 009	C y T exo	B 100 E	VLDL	C endog.
LDL	beta	1. 009-1. 063	C exo	B 100	IDL	C endog.
HDL	alfa	1. 063-1. 210	PI y C	AI, AII, CII, E	hígado, intestino Q y VLDL	remoción colesterol tejidos extrahepáticos

El quilomicron de por sí no es aterogénico, pero la acumulación de su producto remanente, se cree, puede acompañarse de mayor riesgo.

VLDL (Very density lipoprotein, lipoproteína de muy baja densidad) o pre beta lipoproteína. Es mas pequeña que el quilomicron, oscilando su tamaño entre 280 y 750 Å. Contiene Apo B 100 y Apo E. Se genera en el hígado. Es vehículo de transporte de triglicéridos de origen endógeno hacia los tejidos periféricos. Normalmente se encuentra en el plasma en el período posprandial mediato hallándose sólo en pequeña cantidad en ayunas.

El sustrato fundamental para su formación lo constituyen los carbohidratos y el alcohol de la dieta, como así mismo una llegada importante de ácidos grasos al hígado por excesiva lipólisis periférica. En cantidades elevadas enturbia el suero. Su incremento se acompaña de mayor prevalencia de aterosclerosis aunque su papel directo en la aterogénesis es controvertido.

IDL (Intermediate density lipoprotein, lipoproteína de densidad intermedia), proviene del metabolismo de VLDL.

Está compuesta de partes iguales de colesterol y triglicéridos y 20 % de fosfolípidos. Contiene Apo B100 y Apo E. La elevación de IDL predispone a enfermedad ATC coronaria prematura como a enfermedad vascular periférica. Se eleva en la mujer después de la menopausia igualando la incidencia de éstas enfermedades a las del hombre. Su tenor disminuido antes de la menopausia estaría

relacionada a los niveles de estrógenos y por lo tanto a su efecto protector.

LDL (Low density lipoprotein, lipoproteína de baja densidad) o beta lipoproteína. Es una partícula pequeña (210-250 Å) y no enturbia el suero. Contiene Apo B 100. Su formación se realiza en condiciones fisiológicas a partir de VLDL teniendo como paso previo a la IDL. Constituye el principal reservorio de colesterol en el plasma (60-70 %). Está compuesta de un núcleo de colesterol rodeado de una lipoproteína denominada Apo B 100.

Su función primordial es transportar el colesterol sintetizado en el hígado hacia los tejidos periféricos. Es la lipoproteína mas aterogénica cuando se encuentra elevada. Las condiciones que hacen que explique su aterogenicidad son :

- Su pequeño tamaño y por lo tanto fácil penetración.
- Su gran carga de colesterol.
- Su riqueza en Apo B, que facilita su unión con el material intersticial y célula endotelial.

Actualmente se descubrió una nueva lipoproteína la **LP(a)**, con componentes similares a los de LDL (se considera que es una variante genética de ésta última), contiene colesterol, fosfolípidos y Apo B 100. La LP(a) se diferencia de las LDL, por la existencia de una segunda proteína o apolipoproteína A (apo a). Se cree que la apo A se une en forma covalente a la Apo B 100 mediante un único enlace disulfuro. Su valor normal en plasma es menor de 30 mg/dl. Se encontró un alto grado de homogeneidad entre la apo(a) y el plasminógeno, una serin-proteasa plasmática que desempeña un papel fundamental

en el sistema fibrinolítico. Esta serinoproteasa es prácticamente idéntica a la apo(a). Sin embargo en el residuo de arginina donde el activador hístico del plasminógeno y otros activadores escinden el plasminógeno para producir la enzima activa plasmina, la apo(a) contiene serina, lo que la hace resistente a la escisión y activación subsiguiente. Por tanto se considera a la LP(a) como una partícula lipoproteica con un potencial tanto trombogénico como aterogénico. Diversos estudios han sugerido que debido a su similitud estructural con el plasminógeno la PL(a) puede interferir con los procesos relacionados con la generación de plasmina y la lisis del coágulo, además puede competir para la unión del plasminógeno con su receptor de la membrana celular. Además la LP(a) puede atravesar el endotelio e intervenir en el proceso de ATC, como vimos anteriormente.

HDL (high density lipoprotein, lipoproteína de alta densidad) o alfa lipoproteína. Se origina en el hígado, en el intestino y en el catabolismo periférico de los quilomicrones y VLDL. Es muy pequeña (menor de 250 Å). Contiene 30 % de colesterol, 25 % de fosfolípidos, 45 % de proteínas y pequeña cantidad de triglicéridos. Desempeña su papel fundamental en el transporte de colesterol, removiéndolo de los tejidos periféricos. Las mujeres tienen niveles mayores de HDL que los hombres. Se eleva con la administración de estrógenos y con la actividad física. La concentración de HDL presenta una relación inversa con la cardiopatía isquémica, siendo deseables niveles elevados de ésta lipoproteína.

Como señalamos el colesterol y los triglicéridos del plasma son transportados en lipoproteínas. Estas sustancias pueden provenir de la dieta o de la síntesis endógena.

El colesterol y los triglicéridos de la dieta son incorporados en el intestino en forma de quilomicrones (quilomicrón naciente, el cual es rodeado de apoproteína B 48 y otras Apo A en el retículo endoplásmico de la célula, las partículas así formadas se concentran en las vesículas del aparato de golgi y de allí son secretadas a la circulación linfática) y de ésta manera son transportados en la sangre, y en su recorrido los quilomicrones adquieren apoproteínas adicionales (Apo E y diversas Apo C) procedentes de las HDL y pierden Apo A (I y IV). Los quilomicrones modificados así interactúan con lipoproteín lipasa (enzima

fijada a la superficie endotelial del los capilares, tejido adiposo, célula muscular y otros tejidos extrahepáticos) produciendo la hidrólisis de los triglicéridos ingresando los ácidos grasos liberados a las células. A medida que los triglicéridos desaparecen de las partículas, los lípidos de la superficie y las apoproteínas C y A son transferidas a las HDL. Con la pérdida de apo CII (cofactor de la lipoproteín lipasa) se reduce la afinidad de la partícula en cuestión para la lipoproteín lipasa, sin que pueda competir con efectividad frente a otras partículas. Los quilomicrones remanentes son fijados por receptores, que reconocen la Apo E, que junto con la Apo B 48 constituyen la dotación apoproteica de éstas partículas, en la membrana del hepatocito, ingresando a la célula donde libera el colesterol.

El colesterol y los triglicéridos sintetizados en el hígado son liberados en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) La Apo necesaria para la secreción de las VLDL nacentes es la Apo B 100 en lugar de la Apo B 48. Las VLDL que, además de Apo B 100, contienen Apo C y Apo E que intercambia con las HDL, sufren la acción lipolítica de la lipoproteín lipasa y los ácidos grasos liberados se incorporan a los tejidos periféricos. La disminución del tamaño de las partículas que suponen la hidrólisis de triglicéridos se acompaña de pérdida de constituyentes de la capa periférica (fosfolípidos y Apo C que son transferidas a las HDL). Así se forman las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), las cuales ingresan al hepatocito con la participación de la lipasa hepática al perder la casi totalidad de los triglicéridos y apoproteínas, excepto la Apo B 100 se transforman en lipoproteínas de baja densidad(LDL), que contienen el mayor porcentaje de colesterol plasmático. Esta lipoproteína se une a receptores específicos del hepatocito y otros tejidos para ser degradados. Golstein y Brown, ganadores del premio Nóbel, demostraron que estos receptores de LDL son vitales para la incorporación de colesterol a las células. Cuando las células necesitan colesterol para sus necesidades específicas (síntesis de membranas, hormonas, ácidos biliares,) producen receptores de LDL que fijan a esas lipoproteínas y de ésta manera obtienen el colesterol que necesitan. Cuando ya no necesitan colesterol, disminuye la síntesis de receptores y por ende la incorporación de colesterol.

NIVELES DESEABLES DE COLESTEROL

Golstein y Brown definen como nivel apropiado al nivel de colesterol LDL plasmático que permite el óptimo funcionamiento de los receptores LDL y permite a las células disponer de suficiente colesterol para mantener el crecimiento e integridad celular. En diferentes células humanas estudiadas in vitro se ha visto que, a nivel celular, basta con 2, 5 mg/dl de colesterol LDL y, teniendo en cuenta el gradiente de concentración entre el plasma y el líquido intersticial corresponde a unos 25 mg/dl de colesterol LDL circundante. En las poblaciones con un estilo de vida occidental, el colesterol total y el colesterol LDL se elevan luego del primer año de vida, y en el adulto normal llega a superar 5 veces el nivel apropiado, de modo que las primeras alteraciones se producen ya en la infancia y en la adolescencia.

En la siguiente tabla pueden verse los valores deseables de colesterol

Colesterol total	deseable límitrofe elevado	Menos de 200 mg/dl 200-239 mg/dl > o igual 240 mg/dl
Colesterol de LDL	deseable límitrofe de alto riesgo	Menos de 130 mg/dl de 130-159 mg/dl Mayor de 160 mg/dl
de HDL	deseable	Mayor de 40 mg/dl
Triglicéridos	deseable	Menor de 200 mg/dl
Colesterol total/HDL=4. 5 (Índice de Castelli), menor o igual		

Los valores observados se consideran normales para individuos sin patología vascular definida, ya que en aquellos individuos que han padecido un evento vascular (coronario o cerebral), aunque las cifras de colesterol estén por debajo de éstos valores se consideran elevados para éste individuo y merece tratamiento agresivo a fin de modificar dichos valores.

DROGAS UTILIZADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

1-Resinas de intercambio iónico

- * Colestiramina
- * Colestipol

2-Inhibidores de la reductasa de HMG Coa :

- * Lovastatin(Mevlor, Sivlor)
- * Sinvastatina(Socor)
- * Pravastatina(Pravacol)
- * Mevastatina

3-Fibratos

- *Gemfibrozil(Hipolixan, Lopid, Gemfibrozil RO, Gedum 300)
- * Clofibrato (Atromids, Elpi 500)
- * Bezafibrato (Bezalip)
- * Fenofibrato (Procetoken)

4-Acido nicotínico

5-Probucof

6-Ácidos eicosapentaenoico y decosahexaenoico (Regulip)

7-Sustancias antioxidantes: vitamina E y C

Veremos a continuación los prototipos de cada grupo y las diferencias, si existen, entre las distintas drogas.

1-Resinas de intercambio iónico

* Colestiramina, Colestipol

Química:

Estas drogas son ácidos débiles, insolubles en agua, y resistentes a la acción de las enzimas gastrointestinales, no absorbiéndose cuando se administra por vía oral

Mecanismo de acción :

Forman complejos insolubles con los ácidos biliares interrumpiendo la circulación entero-hepática de los mismos. La excreción de los ácidos biliares aumenta entre 3 a 15 veces. Esta pérdida ocasiona un incremento en la síntesis hepática con el consiguiente aumento del catabolismo del colesterol.

Además dado que los ácidos biliares son necesarios para la absorción intestinal de colesterol hay cierta pérdida fecal adicional de esteroles neutros. La pérdida neta de ácidos biliares y esteroles neutros desde el hígado lleva a 2 (dos) cambios compensadores en el metabolismo hepático: un aumento del número de receptores LDL en la superficie celular y un aumento de la actividad de 3 hidroxil-3 metoxil glutaril Coa reductasa, la enzima que controla la síntesis de colesterol. Ambos mecanismos restablecen la homeostasis en el hígado.

do, proporcionando mayor cantidad de colesterol para la conversión en ácidos biliares.

El mayor número de receptores hepáticos de LDL lleva a una mayor captación de LDL desde el plasma, dando como resultado una menor concentración plasmática de LDL ω -lesterol. La efectividad de la resina depende de la capacidad de las células hepáticas de aumentar el número de receptores de LDL

Efectos colaterales:

El más común es la constipación, pudiendo generar bolo fecal y agravar la presencia de hemorroides. Otros efectos gastrointestinales adversos incluyen dolor abdominal, flatulencia, náuseas, vómitos, diarrea. En altas dosis puede ocasionar esteatorrea lo que interfiere con la absorción de vitaminas liposolubles así como de vitamina K, pudiendo por ésta razón existir mayor tendencia al sangrado así como mayor tendencia a la osteoporosis debido a un impedimento en la absorción de vitamina D.

Además puede ocasionar rash en piel y prurito en la lengua y región perianal.

Dosis y vía de administración

:

Estas drogas son administradas por vía oral, y como vimos no son absorbidas sino que se unen a los ácidos biliares y se excretan por materia fecal.

La dosis de colestiramina es de 4-24 mg por día, mientras que el colestipol es de 5-30 mg por día, repartidas en 4 tomas diarias, con las comidas y antes de acostarse.

Las mismas deben ser disueltas en agua o jugo de frutas antes de la ingesta.

Usos terapéuticos:

-Enfermedad cardíaca isquémica:

Trabajos de gran escala como el Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial demostró un descenso en el riesgo de ésta enfermedad en un 19 % , sin embargo en nuestro país no se comercializa.

-Colitis asociada a antibióticos:

La colestiramina se liga a la toxina del *Clostridium difficile* y ha sido sugerida como una alternativa a la vancomicina para el tratamiento de ésta entidad.

-Hiperlipemia familiar:

Ha sido demostrada efectiva en el tratamiento de la hiperlipemia familiar heterocigota ,

gracias al aumento de los receptores LDL en el hepatocito.

-Desórdenes biliares:

Ha sido reportada con efecto benéfico en el tratamiento de la hiperbilirubinemia no hemolítica no obstructiva congénita.

Interacciones con otras drogas:

Las resinas pueden unirse a otros compuestos en el intestino disminuyendo su absorción, tales como cumarínicos, tetraciclinas, fenilbutazona, tiroxina, tiazidas, digoxina, etc.

2-inhibidores de la reductasa de HMG Coa :

Lovastatin:

Química

Estas drogas tienen en su estructura un anillo hexahidronaftaleno con 2 apéndices: un éster metilbutirato y un ácido hidroxilo que puede formar un anillo lactona. Así el lovastatin y sinvastatin tienen un grupo metilo en posición 6, mientras que el pravastatin tiene un grupo hidroxilo en esa posición. Esto hace que las 2 primeras drogas sean lipofílicas y el ciclo lactona es abierto en el hígado por hidrólisis química o enzimática dando origen a un betahidroxiácido que es la forma activa de la droga, mientras que pravastatin es hidrofílico o sea soluble en agua y la droga administrada es la forma activa de la misma y no necesita su modificación.

Mecanismo de acción:

Es un potente inhibidor competitivo de la enzima HMG CoA reductasa (hidroxil metil glutaril coenzima A reductasa), la enzima que controla la biosíntesis de colesterol en el hígado, lo cual a su vez desencadena un aumento compensador de la síntesis de receptores hepáticos de LDL y así disminuye la concentración plasmática de LDL. El lovastatin disminuye el LDL en un 35-42 %, sin afectar los niveles de VLDL ni HDL.

Farmacocinética

La absorción es irregular y es mayor cuando se administra con las comidas. Sufre en hígado un intenso metabolismo de primer pasaje, siendo este el principal sitio de acción. Se dice que la biodisponibilidad de la droga es de un 5 % de la dosis administrada. El 80 % es excretada por bilis y el 10 % por orina. El lovastatin se une fuertemente a las

proteínas plasmáticas, atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria .

La dosis de carga administrada es de 20 a 80 mg/día, una vez alcanzados los valores deseados de colesterol se puede continuar con dosis de mantenimiento de 510 mg/d. Es aconsejable administrarlo a la tarde o noche, y con las comidas, quizás porque el colesterol es sintetizado principalmente a la noche. El pico plasmático ocurre de 2 a 4 horas de administrada . El efecto comienza a verse luego de 2 semanas, con un máximo a las 4 o 6 semanas, desapareciendo el efecto recién al cabo de 4-6 semanas de suspendida la administración de la droga.

Efectos Colaterales:

Los efectos más comunes (2%) se observaron en el tracto gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia). Puede haber aumento de las transaminasas hepáticas, las cuales vuelven a la normalidad una vez interrumpido el tratamiento.

En un 0,5 % se ha descrito miositis, asociado a un aumento de la creatinina fosfoquinasa (CPK), observado fundamentalmente en pacientes que concomitantemente reciben drogas inmunodepresoras, gemfibrozil, ácido nicotínico, y eritromicina. Raramente fue observada rabdomiolisis pacientes con trasplante cardíaco.

Puede haber tendencia a sangrados en pacientes que concomitantemente reciben anticoagulantes orales por su tendencia a ser desplazados de su unión a las proteínas.

No deben ser administradas durante el embarazo por su tendencia a producir malformaciones (anormalidades vertebrales, fístula esófago traqueal, y displasia radial).

Se ha descrito cambios en la agudeza visual y opacidad del cristalino. Sin embargo algunos ensayos dudan de que éste efecto colateral sea producido por ésta droga.

Usos terapéuticos:

-Enfermedad coronaria: Existen trabajos publicados que demuestran regresión de las placas ATC en enfermos tratados con lovastatin.

-Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

Disminuyen notablemente los valores de colesterol cuando se utiliza ésta droga más dieta.

-Diabetes mellitus.

Esta entidad es frecuente que curse con cifras de colesterol elevado, se ha visto que la reducción de los valores de glucemia asociados a el uso de lovastatin mejora las cifras de colesterol.

-Síndrome nefrótico:

Este síndrome es frecuente que curse con cifras elevadas de colesterol y triglicéridos. El uso de lovastatin demostró descenso en los valores de VLDL y LDL.

Interacciones:

Eritromicina, gemfibrozil, agentes inmunosupresores potencian el efecto colateral observado a nivel de músculos. Desplaza a los anticoagulantes de su unión a las proteínas plasmáticas.

3-Fibratos:

Gemfibrozil:

Esta droga reduce fundamentalmente los triglicéridos (45 - 50 %). El colesterol desciende en un 10-15 %, y aumenta el HDL en un 20-26%.

Mecanismo de acción:

No es del todo conocido. Posiblemente actúen inhibiendo la secreción hepática de VLDL . Además inhibe la lipólisis de triglicéridos almacenados en el tejido adiposo y disminuye la captación de ácidos grasos por el hígado. Ambas acciones llevan a un menor aporte de ácidos grasos al hígado, con disminución en la síntesis y secreción de VLDL, y por lo tanto menor cantidad de LDL colesterol en plasma y menor incidencia de eventos aterogénicos.

Farmacocinética:

Es absorbido bastante bien en el tracto gastrointestinal. El pico máximo se obtiene en 1 a 2 horas. La vida media es de 1,5 horas. El 98 % se une a proteínas plasmáticas. El 70 % es excretado por riñón en forma de metabolitos conjugados y el resto por las heces. La dosis recomendada es de 600 a 1200 mg/d.

Efectos adversos:

Puede observarse molestias gastrointestinales leves (náuseas, dolor abdominal). Ha sido relatado disminución de la libido. Puede existir exacerbación de la psoriasis en pacientes tratados con éstas drogas. Mareos y visión borrosa también han sido descritos. Existe una predisposición a la aparición de cálculos biliares. Puede ocurrir aumento de las transaminasas hepáticas.

Usos terapéuticos:

-Enfermedad coronaria: el estudio de Helsinki demostró una reducción del 34 % de eventos cardíacos fatales y no fatales.

Hipertrigliceridemias: Es útil en las dislipidemias asociadas a hipertrigliceridemia, ya que la reducción de los mismos es muy manifiesta.

Interacciones :

Potencia el efecto de los anticoagulantes orales por desplazamiento de su unión a las proteínas

Miopatías se han observado cuando son utilizadas conjuntamente con gemfibrozil y lovastatin.

Clofibrato

Mencionaremos las diferencias con el gemfibrozil.

Así se han descrito miopatías particularmente en pacientes con hipoalbuminemia.

Menos frecuentemente se vio aumento de peso, mareos, cefalea, fatiga, rash cutáneo, prurito, alopecia, impotencia, anemia y leucopenia.

Se ha reportado raramente insuficiencia renal y neumonitis eosinofílica.

Bezafibrato

Puede observarse un descenso en los niveles de glucemia de un 4-10 % en pacientes diabéticos.

Es una droga que está contraindicada en el fallo renal dado que en éstos pacientes la vida media se prolonga de 2 horas hasta 20 horas pudiendo acelerar el deterioro de la función renal.

4-Acido nicotínico:

Es un compuesto derivado de la pteridina. Grandes dosis reducen la concentración de triglicéridos por disminución de VLDL (el descenso se aprecia en 1 a 4 días de administrado, El LDL disminuye mas lentamente en 5 a 7 días de iniciado el tratamiento.

Mecanismo de acción:

No es del todo conocido. Se cree que inhibe la lipólisis en tejidos periféricos, produce menor esterificación de triglicéridos en el hígado y mayor actividad de lipoproteína lipasa.

Efectos adversos:

Ocasiona vasodilatación periférica, con rash cutáneo y eritema.

Disturbios gastrointestinales como dolor epigástrico, náuseas y diarrea.

Raramente ocurre urticaria, angioedema, y brocaespasmo.

Puede ocasionar elevación de las enzimas hepáticas

Farmacocinética:

Es absorbido bastante bien por el tracto gastrointestinal, el pico máximo ocurre a las 2 horas y la vida media es de 2 horas. La dosis recomendada es de 3-6 g/d.

5-Probucol

Química:

Consiste en 2 moléculas de hidroxitolueno butilado. Es altamente hidrófobo.

Mecanismo de acción :

probablemente podría reducir la síntesis de LDL o estimular su catabolismo.

Efectos adversos :

En un 10 % de pacientes ocurren efectos gastrointestinales (flatulencia, dolor abdominal, vómitos). Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad. Pueden existir arritmias cardíacas graves como ser torsión de punta secundarias a QT prolongado, en el ECG.

Farmacocinética:

La absorción en el tracto gastrointestinal es variable e irregular, la mayor parte se excreta por las heces. Se acumula lentamente en el tejido adiposo y puede persistir en grasa por 6 meses o más de suspendida la administra-

ción. la dosis recomendada es de 500 a 1000 mg/d.

Indicaciones:

Dislipidemias familiares homo y heterocigotas.

6-Acido eicosapentanoico y docosahexa-noico:

Se obtienen de aceites de pescados que habitan en aguas fría.

Mecanismo de acción :

Inhiben la síntesis de VLDL, produciendo un descenso de los niveles de triglicéridos. Además compiten con el ácido araquidónico, incluso con la ciclooxigenasa y lipooxigenasa, presentando un efecto antitrombótico atribuido al descenso de tromboxano A2 y aumento de prostaglandina I2 generando por lo tanto vasodilatación y antiagregación plaquetaria.

Efectos colaterales

Grandes dosis pueden ocasionar náuseas y eructos. fiebre mialgias y linfadenopatías han sido descritas.

Algunos pacientes han presentado epistaxis con el uso de éstas drogas.

Parecería una droga útil para el tratamiento de las hipertrigliceridemias sin embargo no hay datos suficientes en la literatura que avalen .

7-Sustancias antioxidantes: vitamina E y C:

Estas sustancia bloquean la oxidación de las LDL una vez ingresadas al endotelio vascular. No existen aún trabajos que autoricen su uso en ésta entidad. Existen 2 trabajos prospectivos (del Instituto Nacional de salud y un estudio europeo) destinados a evaluar el impacto de éstas drogas en la progresión de la enfermedad ATC vascular.

DISLIPOPROTEINEMIAS:

Constituyen un conjunto de afecciones caracterizadas por tener alteraciones en el metabolismo lipídico.

Pueden ser primarias o secundarias a otra enfermedad o dieta no adecuada, ésta última es la más frecuente. Revisten importancia las consecuencias nocivas que pueden ocurrir cuando existen éstos trastornos :la enferme-

dad aterosclerótica prematura y las pancreatitis recurrente. Es sabido que la aterosclerosis es más acentuada en presencia de niveles altos de colesterol, además la evolución de la enfermedad es más rápida.

Todos los estudios epidemiológicos han demostrado una relación positiva entre los niveles de colesterol y cardiopatía coronaria, habiéndose demostrado que el riesgo aumenta con concentraciones crecientes de colesterol. Así con concentraciones mayores de 260 mg/dl, el mismo es 5 a 10 veces superior que con valores por debajo de 200 mg/dl. Uno de los estudios más importantes es el Framingham (primer estudio de investigación de los principales factores de riesgo). Se vio que 1 de cada 15 hombres y 1 de cada 16 mujeres presentaban infarto de miocardio antes de los 60 años, y que ello estaba directamente relacionado con la colesterolemia. Así por cada 1% de elevación del colesterol por encima de 200 mg/dl hubo un 10 % de aumento de cardiopatía coronaria en hombres entre 20 y 40 años. Si se comparan individuos de ambos sexos y de todas las edades, por cada 1 % de ascenso de colesterol hubo un 2 % de incremento de cardiopatía (angina, infarto, muerte súbita, miocardiopatía isquémica).

En animales sometidos a dieta rica en colesterol se ha visto que desarrollan aterosclerosis que retrograda luego de 6 meses de sometido a dieta apropiada y descenso en los niveles sanguíneos de colesterol.

Sabemos que el HDL es un factor protector, cuando los niveles de HDL son bajos, aún con cifras de colesterol total relativamente bajas, el riesgo para cardiopatía isquémica es elevado, ocurriendo lo contrario cuando el HDL es alto.

De allí la importancia de descender los niveles de colesterol, ya que pruebas clínicas demuestran que por cada reducción del 1 % del nivel de colesterol sérico arroja una reducción del 2 % en la frecuencia de enfermedad coronaria.

TRATAMIENTO

Antes de iniciar el mismo se debe considerar y descartar las siguientes entidades:

-Presencia de alguna afección (Diabetes, síndrome nefrótico).

-Ingesta de drogas que alteren los niveles lipídicos (tiazídicos, estrógenos, anticonceptivos hormonales, etc)

-La cantidad de colesterol y grasa saturada consumida.

Por último se debe disponer de por lo menos 2 estudios lipídicos mínimos (colesterol, HDL, LDL, y triglicéridos) antes de comenzar el tratamiento. Para iniciar el mismo y evaluar su posterior eficacia, debe enfocarse el tratamiento en:

A) DIETOTERAPIA

B) FARMACOTERAPIA

A) Dietoterapia

Como regla que reconoce pocas excepciones (hipercolesterolemia familiar, y pacientes que han tenido un evento vascular-coronario o cerebral-) NO se debe comenzar el tratamiento farmacológico sin haber intentado la normalización de las diferentes fracciones lipídicas a través de la dietoterapia por un periodo no menor de 4 meses, resultando de la evaluación posterior, la necesidad o no de la indicación farmacológica.

La dieta es el pilar fundamental del tratamiento del colesterol, si no se hace dieta no tiene sentido la farmacoterapia. Muchos individuos han modificado sus dietas y han obtenido reducciones sustanciales en los niveles de colesterol. Como en la mayor parte de la población el problema del colesterol elevado radica en un exceso de alimentación, la modificación de la dieta es el enfoque más racional para éste problema.

Tres tipos de hábito alimentario contribuyen en forma significativa a mantener el colesterol elevado:

1- Muchos individuos consumen 15 a 20% de sus calorías como ácidos grasos saturados.

2-Existe una alta ingesta de colesterol(350-450mg/dl)

3-Hay un excesivo consumo de calorías que excede el requerimiento calórico y comúnmente causa obesidad.

La modificación en la dieta no debe ser transitorio sino permanente y debe ser tal que el total de calorías ingeridas debe mantener el peso deseado y ser balanceado desde el punto de vista nutricional, distribuyéndose de la siguiente manera:

-Carbohidratos:

50 a 60 % del valor calórico, con predominio de polisacáridos.

-Proteínas:

10 a 20 % del valor calórico

-Grasas:

30 del valor calórico, distribuidas así:

10 % ácidos grasos saturados,

10 % ácidos grasos monoinsaturados,

10 % Ácidos grasos poliinsaturados.

-Colesterol:

100 mg / 1000 calorías, sin exceder 250 a 300 mg/d

-Alcohol:

en caso de consumirlo, no debe exceder 5-ml de etanol/d

Calorías totales:

La obesidad no solo está asociada con un nivel alto de colesterol LDL, sino que es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria. Una recomendación importante es disminuir el aporte calórico para reducir el peso de los pacientes obesos. Al disminuir el peso se puede contribuir a reducir el LDL colesterol y aumentar el HDL. La reducción de peso se verá facilitada con ejercicios programados.

Grasas totales:

No deben exceder el 30 % de las calorías totales.

-Ácidos grasos saturados: deben ser reducidos a menos del 10 % de las calorías totales. Son ricos en ácidos grasos saturados, las grasas animales, (manteca, quesos, leche entera, crema, a de leche, helados, carne vacuna, cerdo). Tres aceites son ricos en ácidos grasos saturados :de palma, maíz, coco.

-Cuando se reducen los ácidos grasos saturados pueden ser reemplazados por ácidos grasos poliinsaturados, sin sobrepasar el 10 % de las calorías totales. Existen 2 tipos de ácidos grasos poliinsaturados : omega 3 y omega 6. El ácido omega 6 mayor es el ácido linoleico. Varios aceites vegetales son ricos en ácido linoleico: aceite de soja, maíz, poroto, girasol. Pero son ricos en calorías totales como todas las grasas y aceites, pudiendo generar sobrepeso.

La mayor parte de los ácidos omega 3 son los aceites de pescado. Los mismos tienen la propiedad de disminuir el tenor de triglicéridos cuando se ingieren en altas dosis.

-El 10 % de calorías totales debe ser provisto por ácidos grasos monoinsaturados, especialmente ácido oleico. Es el mayor ácido graso encontrado en el aceite de oliva, así como en otros vegetales.

-Colesterol. De la dieta no es necesario para el normal funcionamiento del organismo. El exceso de colesterol contribuye a los niveles elevados de colesterol LDL. Las fuentes más ricas son : la yema de huevo, vísceras animales(hígado, cerebro, mollejas)Algunos mariscos son ricos en colesterol(camarones). La carne animal contiene colesterol (vacunos, ovinos, porcinos, , pollo), tanto en los músculos como en la grasa. Por lo que la carne a utilizar debe ser magra y pollo sin piel.

La manteca debe ser reemplazada por margarina, dado su alto tenor de colesterol.

-Proteínas:

Deben contribuir con el 10 % de las calorías totales. El pollo y el pescado son buenas

fuentes de proteínas (desprovisto de grasa), así como la parte no grasa de la leche por lo que los productos lácteos utilizados deben ser descremados. La clara de huevo contiene proteínas, la yema es rica en colesterol. Las nueces contienen proteínas y ácidos grasos no saturados.

-Hidratos de carbono:

Aportan el 50 a 60 % de calorías totales . Cuando se reduce la grasa de la dieta puede ser reemplazada por carbohidratos. Los carbohidratos de la dieta son azúcares simples (mono y disacáridos)

Los hidratos de carbono están presentes en frutas, vegetales, y legumbres (arvejas , porotos), y además contienen vitaminas (A, C, B,) y varios minerales necesarios en la dieta, así como en panes, cereales, arroz, por lo que deben ser incorporados en la dieta.

SECCIÓN III:

CAPITULO 21:

-FARMACOLOGÍA DE LOS BETA BLOQUEANTES

L. A. Malgor

EL RECEPTOR BETA

Es un receptor que forma parte de una numerosa familia de receptores de membrana para hormonas, neurotransmisores, autacoides y drogas. Como otros receptores de membrana, los beta adrenérgicos, se encuentran ligados a proteínas reguladoras-fijadoras de GTP llamadas genéricamente **proteínas G**.

Los receptores beta son de naturaleza proteica (glucoproteínas integrales de la membrana celular), su secuencia de aminoácidos, ha sido determinada, han sido aislados, purificados y sus genes, clonados. Los conocimientos modernos de los receptores adrenérgicos se basan, aún hoy, en los trabajos originales de Ahlquist, quien en 1948 demostró la existencia de dos clases de receptores adrenérgicos, a los que denominó α y β , en base a la potencia de agentes agonistas. En orden de potencia los receptores α , son activados con mayor sensibilidad por la Noradrenalina (NA), luego por la Adrenalina (AD), y finalmente por el Isoproterenol (ISO). Los receptores β , por el contrario, son primariamente activados por el Isoproterenol, luego por Adrenalina, y finalmente con menos sensibilidad por la Noradrenalina.

α : NA > AD > ISO

β : ISO > AD > NA

Esta postulación fue luego corroborada, mediante el estudio de los efectos de antagonistas adrenérgicos, que desencadenan un bloqueo específico de ambos tipos de receptores. La utilización de los antagonistas adrenérgicos, sugirió también la existencia de subtipos de receptores α y β , y la existencia de los receptores presinápticos, de autoregulación.

Los receptores α , fueron clasificados en $\alpha 1$ y $\alpha 2$, pre y post sinápticos. Los $\alpha 1$, son post sinápticos, se acoplan a la fosfolipasa C, y ejercen sus efectos liberando Ca^{++} intracelular principalmente, mediante la acción de los segundos mensajeros, IP3 (inositol trifosfato) y DAG (diacilglicerol). Los receptores $\alpha 2$ post sinápticos, desencadenan un mecanismo de acción similar. Los receptores $\alpha 2$ presinápticos, de autoregulación negativa, provocan una inhibición de la adenilciclase, y disminuyen los niveles de AMPc, cuando se activan, inhibiendo la liberación del neurotransmisor.

Los receptores β , fueron a su vez subdivididos en $\beta 1$ (cardioselectivos), y $\beta 2$ (músculo liso) y últimamente también en $\beta 3$, relacionados con el metabolismo lípido intracelular.

EL RECEPTOR BETA β_1 . Cardioselectivo

Estos receptores se encuentran localizados principalmente en el corazón. Son postsinápticos. Su activación por ISO o AD principalmente, produce un estímulo específico de las propiedades fundamentales del corazón.

a) Aumento de la fuerza de contracción (efecto inotrópico positivo).

b) Aumento de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico positivo).

c) Aumento de la velocidad de conducción (efecto dromotrópico positivo), en aurículas y ventrículos.

Los receptores $\beta 1$ fueron también identificados en el aparato yuxtglomerular y su activación allí produce un aumento de la secreción de renina.

Estructura química: El receptor β , es un monómero proteico de 447 aminoácidos y un PM de 65.000 daltons. En algunas especies, esta molécula da origen a un com-

ponente activo de menor PM (43. 000 d). Se ha demostrado la presencia de puentes de disulfuro, esenciales para el mantenimiento

de la capacidad de enlace químico con los agonistas.

Especificidad v potencia de agonistas adrenérgicos				
Agonistas	α 1	α 2	β1	β2
Noradrenalina	+++	+++	++	+
Adrenalina	++	++	+++	+++
Isoproterenol	-	-	+++	+++
Fenilfedrina	++	-	-	-
Metilnoradrenalina	-/+	+++	-	-
Clonidina	-	+++	-	-
Salbutamol	-	-	+++	+++
Dobutamina	-	-	+++	+

Especificidad de antagonistas adrenérgicos				
Antagonista	α 1	α 2	β1	β2
Prazosin	+++	+	-	-
Fentolamina	+++	+++	-	-
Fenoxibenzamina	+++	+++	-	-
Dihidroergotamina	++	++	-	-
Yohimbina	+	+++	-	-
Propranolol	-	-	+++	+++
Atenolol	-	-	+++	+
Metoprolol	-	-	+++	-
Labetalol	+++	+	++	++

El aumento del automatismo ocurre en el nódulo sinoauricular (marcapaso), en el nódulo A - V, haz de His y fibras de Purkinje, que por sobreestimulación puede originar extrasístoles por aparición de marcapasos ectópicos. El aumento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción, provoca un aumento del consumo de oxígeno y del trabajo cardíaco (aumento del volumen sistólico y volumen minuto).

Los receptores β 1 son estimulados por NA y AD en forma equipotente. También por la dobutamina y dopamina. El ISO, es un agonista total de los receptores beta. Los receptores β 1 son bloqueados selectivamente por los betabloqueantes cardioselectivos : atenolol, metoprolol, y acebutolol. El propranolol es un antagonista total de los receptores β .

EL RECEPTOR BETA 2

Es también postsináptico y sus principales localizaciones son las siguientes:

Músculos lisos: Relajación de músculos lisos en

- Arteriolas (excepto en arteriolas de piel y mucosas, y cerebrales)
- Vénulas
- Bronquios
- Estómago e intestino (motilidad y tono)
- Vesícula y conductos biliares
- Vejiga (detrusor)
- Útero
- Cápsula esplénica

Glándulas bronquiales: menor secreción

Músculo esquelético:

- Aumento glucógenolisis y gluconeogénesis
- Aumento captación de K⁺
- Aumento contractilidad

Hígado:

- Aumento glucógenolisis y gluconeogénesis.

Células beta islotes de Langhergans:

- Mayor secreción insulina.

Estructura química: El receptor β 2, es un dímero compuesto por subunidades de

naturaleza proteica. Posee en total 413 aminoácidos y un PM de 90. 000 daltons.

El receptor β 2 es en general más sensible a la AD que a la NA. En tal sentido, se estima que la AD es 10 a 50 veces más potente que la NA en la activación de los receptores β 2. Estos receptores son activados selectivamente por agentes como el salbutamol, terbutalina, clenbuterol, fenoterol, procaterol, y otros. El procaterol sería el de mayor selectividad.

El ISO es un agonista beta total no selectivo.

Los receptores β 2 son bloqueados selectivamente por la butoxamina y el α -metilpropranolol, que prácticamente no afectan a los receptores beta 1 y por bloqueadores beta totales no selectivos como el propranolol.

EL RECEPTOR BETA 3

Ha sido identificado plenamente y aislado y purificado recientemente. Los receptores β 3 son considerados atípicos porque no son bloqueados, o lo son muy escasamente, por el propranolol y otros bloqueadores beta clásicos. Son 3 a 10 veces más sensibles a NA que a la AD. El ISO también los activa, como a los otros receptores beta.

Los receptores β 3 poseen 402 aminoácidos. Están localizados en tejido adiposo, en los adipocitos. Su activación estimula a lipasas específicas como la triglicéridolipasa, para inducir lipólisis y elevación de la lipemia.

Los tres subtipos de receptores β , han sido purificados, su secuencia de aminoácidos determinada, y sus genes clonados a partir de material humano.

EL RECEPTOR BETA PRESINÁPTICO. AUTOREGULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE CATECOLAMINAS

El receptor β presináptico forma parte, juntamente con los receptores α 2 presinápticos, de un delicado mecanismo de autoregulación de la liberación de catecolaminas en la terminal adrenérgica. Los receptores presinápticos, están localizados en la membrana axonal presináptica. Son autore-

ceptores sensibles a las concentraciones de aminas en el espacio sináptico y modulan, a través de inducción de mecanismos intracelulares, la mayor o menor descarga de neurotransmisores por el estímulo nervioso.

Los receptores beta presinápticos fueron identificados como pertenecientes al tipo β_2 .

El mecanismo de autoregulación de la liberación de NA y catecolaminas en la terminal adrenérgica ocurre de la siguiente manera: Al aumentar significativamente la concentración de NA o AD en el espacio intersináptico, se activan los receptores α_2 presinápticos, que producen una limitación de la disponibilidad del Ca^{++} , necesario para el proceso de la exocitosis, con lo que disminuye la descarga de NA o AD. Los receptores beta 2 presinápticos, son más sensibles a las catecolaminas, que los α_2 , por lo que se activan con la presencia de pocas moléculas en el espacio intersináptico y estimulan la liberación de AD o NA. Estos receptores beta 2 presinápticos también se activan con el ISO y agonistas selectivos beta 2 .

En la membrana axonal presináptica adrenérgica, también existen otros receptores que contribuyen en el mismo proceso autorregulatorio de la liberación de catecolaminas. Así se demostró la existencia de receptores muscarínicos que en la terminal adrenérgica, que disminuyen la liberación de NA cuando son activados. Lo mismo ocurre con receptores para PGE, para histamina, angiotensina, 5-HT, opiáceos, y otros.

La regulación de la liberación de catecolaminas, por el estímulo nervioso, a través de la acción de receptores presinápticos, constituye sin duda un importante mecanismo que modula la actividad del SNA.

Recientemente, el funcionamiento de los receptores presinápticos fue relacionado con la fisiopatología de algunas enfermedades del ser humano. Se ha postulado en tal sentido, que en algunos casos, la AD produce una excesiva activación de los receptores beta 2 presinápticos, que resulta a su vez en una anormal y excesiva descarga de NA y AD, lo que puede desempeñar un rol trascendente en la génesis de la hipertensión esencial. Así mismo, el bloqueo de los receptores beta 2 presinápticos, por los

agentes beta bloqueantes, puede contribuir a explicar el mecanismo de la acción antihipertensiva de estos agentes, ya que la inhibición de la liberación de NA por el bloqueo beta presináptico, puede desencadenar un efecto simpaticolítico permanente, y una acción antihipertensiva útil. Algunas otras drogas, como la α -metil-dopa o clonidina, agonistas α_2 también provocan un efecto simpaticolítico, en este caso activando los receptores α presinápticos, con la consecuente inhibición de la descarga de NA y acción antihipertensiva.

Todos estos mecanismos de autoregulación positivos o negativos, mediados por receptores ubicados presinápticamente, representan un fenómeno general, que opera también en otros diferentes tipos de neuronas. Juegan un rol fisiológico importante, posiblemente también un papel determinante en la fisiopatología de algunas enfermedades y en el mecanismo de acción de diferentes fármacos.

Los mecanismos que desencadenan en la terminal adrenérgica la activación o el bloqueo de los receptores presinápticos, no son bien conocidos, pero es muy probable que esté implicado el efecto de la entrada de Ca^{++} al axoplasma. En tal sentido, la llegada de la onda de despolarización y el potencial de acción, determina en la terminación adrenérgica, la apertura de canales de Ca^{++} dependientes de voltaje.

El ingreso de Ca^{++} es crucial para el desarrollo de exocitosis y la descarga de los neurotransmisores contenidos en la vesícula granular simpática.

Los receptores presinápticos, parecen estar ligados a los canales de Ca^{++} voltaje-dependientes. La activación de los receptores α_2 presinápticos (o el bloqueo de los β_2), inhibe la liberación del neurotransmisor por interferencia con la entrada del Ca^{++} , al axoplasma. El mecanismo íntimo, sería por activación de la fosfolipasa C, vía proteína G, cuando el receptor es activado. La activación de la fosfolipasa, conduce a la formación de DAG (diacilglicerol, segundo mensajero), que a su vez activa a la proteína quinasa C, que ocasiona la fosforilación de los canales de Ca^{++} y su bloqueo.

También puede ocurrir inhibición de la liberación de catecolaminas, por aumento de la

permeabilidad al K⁺ y consecuente hiperpolarización, proceso desencadenado por la activación de los receptores presinápticos.

Una última posibilidad, es una alteración o interferencia entre el incremento del Ca⁺⁺ intracelular y el desarrollo del proceso de la exocitosis, que podría ocurrir por la activación de los receptores presinápticos.

ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES BETA. Mecanismo de acción

La activación de todos los subtipos de receptores beta, desencadena un similar mecanismo de acción mediante el cual, la adenilciclasa ligada al receptor, se activa y cataliza la conversión del ATP en AMPc.

Se puede sumarizar la secuencia de los eventos que ocurren a nivel molecular a raíz de la interacción de un agonista con los receptores beta, en los siguientes puntos:

1. La NA y AD, neurotransmisores o agonistas con afinidad y eficacia se ligan al receptor beta.
2. La formación del complejo receptor - agonista se une e interactúa con una proteína reguladora ligada a los nucleótidos de guanina, llamada proteína Gs (estimuladora).

Las proteínas G están unidas a la superficie interna de la membrana celular. Son moléculas heterotriméricas que poseen dos subunidades α y β -gamma. La subunidad α puede ser estimuladora (PM 42.000 d) o inhibitoria (PM 39.000 d.), lo que determina que la proteína G sea Gs (estimuladora) o Gi (inhibitoria).

3. La constitución del complejo receptor - agonista - proteína Gs, facilita el desplazamiento del GDP por el GTP, y la interacción con la subunidad catalítica de la adenilciclasa, que se activa y promueve la conversión del adenosintrifosfato (ATP) en adenosinmonofosfato cíclico (AMPc).

4. El AMPc intracelular es el segundo mensajero, y activa una proteinkinasa AMPc-dependiente (PKA), que actúa como un receptor citosólico del AMPc. La PKA activada, fosforila enzimas (incluyendo a otras protequinasas) y proteínas intracelulares, que desencadenan los efectos fisiológicos y respuestas farmacológicas.

5. La activación de la proteína Gs, puede también estimular directamente a canales de Ca⁺⁺ voltaje - dependientes, provocando su apertura en músculo cardíaco o esquelético.

La estimulación de los receptores beta - adrenérgicos, desencadena así, numerosos efectos farmacológicos que van, desde la relajación de un músculo liso, el aumento de la frecuencia cardíaca, o varios efectos metabólicos y de secreción glandular, por mencionar solo algunos. Algunos ejemplos de mecanismos de acción conocidos son los siguientes: La respuesta inotrópica positiva a los agonistas beta 1 posiblemente ocurra por fosforilación de proteínas específicas, como la troponina y el fosfolamban y la mayor disposición del Ca⁺⁺ intracelular. En cambio, la relajación del músculo liso, puede ocurrir por aumento intracelular del AMPc, hiperpolarización de la membrana, y disminución o desaparición de los potenciales en "espiga" provocados por la activación de los canales de Ca⁺⁺ voltaje - dependientes. Además la fosforilación de varias proteínas intracelulares, puede producir una reducción del Ca⁺⁺ citosólico, contribuyendo al efecto relajante sobre el tejido muscular liso.

Las acciones de las catecolaminas, sobre el metabolismo hidrogenado (glucogenolisis e hiperglucemia), se deben a la activación de la glucogenofosforilasa hepática, que acelera el paso limitante de la glucogenolisis, que es la conversión del glucógeno a glucosa - 1 - fosfato. La PKA AMPc dependiente, produce una secuencia de fosforilaciones intracelulares que termina con la activación de la glucogenofosforilasa. Además la PKA AMPc dependiente, cataliza también la fosforilación e inactivación de la glucógeno sintetasa, inhibiendo la velocidad de la síntesis del glucógeno a partir de glucosa.

La fosforilación de lipasas específicas, como la triglicérido lipasa, por la PKA AMPc dependiente, determina la activación de estas enzimas, mayor lipólisis, liberación de ácidos grasos libres y aumento de la lipemia.

Algunos mecanismos precisos, son todavía desconocidos y otros son, seguramente más complejos. Los ejemplos mencionados

son una simplificación de una cascada de efectos subcelulares, posiblemente mucho más complicados.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES BETA - BLOQUEANTES

I) Bloqueadores beta 1 - beta 2 (no selectivos).

- Propranolol
- Timolol
- Nadolol
- Pindolol
- Sotalol
- Penbutolol
- Labetalol (también bloqueador α 1).

II) Bloqueadores beta 1 (cardioselectivos)

- Atenolol
- Metoprolol
- Acebutolol
- Esmolol

III) Bloqueadores beta 2

- Butoxamina (sin utilidad terapéutica).

IV) BLOQUEADORES α y β

- Labetalol

Origen y Química de los β Bloqueantes

Son fármacos sintéticos que poseen una estructura química mas o menos similar al ISO. Todos poseen un anillo aromático y un C asimétrico en la cadena lateral, que parece ser importante para el mantenimiento de sus acciones farmacológicas. Todos poseen un grupo amino terminal donde asientan sustituciones. El agregado en este lugar de grupos isopropilo, favorece la unión a los receptores β . La actividad β bloqueante sólo aparece en los isómeros levógiros. Los dextrógiros, son agentes estabilizantes de membrana sin actividad antagonista β . Los β bloqueantes son, en general muy liposolubles.

Farmacocinética:

En general se absorben bien por vía oral. El nadolol, soluble en agua, es posiblemente el que se absorbe en menor proporción, ya que su biodisponibilidad es del 35 %. El propranolol por el contrario, se absorbe casi por completo por vía oral.

Los fármacos β bloqueantes sufren una importante metabolización en su primer paso por el hígado. Por ejemplo sólo el 25 % del propranolol absorbido, pasa a la circulación sistémica debido a su gran metabolización, aunque existen grandes variaciones inter individuales. La administración endovenosa de los β bloqueantes, puede ser peligrosa por esa razón, ya que los mismos aumentan significativamente su potencia ante la falta de rápida metabolización. Por eso en raras ocasiones, el propranolol i. v. usado indiscriminadamente, produjo un edema agudo de pulmón y la muerte del paciente.

Estos fármacos circulan ligados a proteínas plasmáticas, y por su lipofilia, pasan fácilmente la barrera hematoencefálica, penetran al cerebro. la vida media del propranolol es de aproximadamente 4 hs. , pero por su gran volumen de distribución sus efectos son prolongados. El nadolol, es el β bloqueante de vida media más prolongada (10-20 hs) y en consecuencia debe administrarse sólo una vez al día. Además se metaboliza escasamente y se excreta parcialmente inalterado por orina.

El propranolol, es metabolizado a 4- hidroxipropranolol, un metabolito que se excreta por orina, y conserva cierta actividad bloqueante beta. Algunos metabolitos, además de hidroxipropranolol, son también conjugados con ácido glucurónico para su eliminación por vía renal.

ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS BETA - BLOQUEANTES

Las acciones farmacológicas de los bloqueadores de los receptores β y otros simpaticolíticos o de agentes simpaticomiméticos, dependen exclusivamente de las funciones que resultan estimuladas o antagonizadas por los fármacos. Por eso, es indispensable y muy útil para el médico, que va a suministrar este tipo de terapéutica farmacológica, el conocimiento preciso de la ubicación de los receptores β adrenérgicos y las respuestas que se originan en los

órganos efectores, como consecuencia de su activación (ver efectos de la activación de los receptores β_1 ; β_2 y β_3 explicados precedentemente).

El propranolol, bloqueador β_1 y β_2 , no selectivo, es el prototipo de los beta bloqueantes. No posee actividad simpaticomimética intrínseca o agonista parcial, y tiene una afinidad similar por los receptores β_1 y β_2 .

El atenolol, que podría ser el prototipo de los beta bloqueantes cardioselectivos, tiene una afinidad mayor por receptores β_1 que por los β_2 , aunque la selectividad no es absoluta. La incidencia de algunos efectos adversos, como el broncoespasmo y la hipoglucemia, sería menor con el uso de los beta bloqueantes cardioselectivos, pero aún no ha podido confirmarse plenamente estas ventajas clínico-farmacológicas.

Algunos agentes beta bloqueantes poseen cierta actividad simpática intrínseca, de tipo agonista parcial, como el pindolol o el acebutolol, sobre todo cuando se utilizan dosis bajas.

Estos agentes, en teoría, pueden producir menos efectos adversos como una bradicardia profunda, efecto inotrópico negativo intenso, o broncoespasmo, al mismo tiempo que desarrollan otras acciones útiles. Faltan también en este caso, demostraciones clínicas concluyentes.

EFFECTOS CARDIACOS Y VASCULARES

Son poco evidentes en un corazón normal en reposo, pero adquieren importancia cuando se produce una descarga simpática de cierta intensidad, como consecuencia de situaciones fisiológicas o patológicas tales como ejercicio físico, y situaciones de stress intenso.

a. Efecto cronotrópico negativo: Los betabloqueantes reducen la frecuencia cardíaca, sobre todo en la respuesta simpática al ejercicio o el stress, atenuando la taquicardia esperada.

b. Disminución del volumen minuto y flujos sanguíneos: Como consecuencia de la disminución de la frecuencia cardíaca el VM, disminuye. Los flujos sanguíneos de

casi todos los órganos también disminuyen, incluso el flujo coronario, pero no así el flujo sanguíneo cerebral.

c. Efecto inotrópico negativo: Como consecuencia del bloqueo de los receptores β_1 del miocardio, existe una disminución de la contractilidad. Este efecto es poco evidente con las dosis terapéuticas y en personas normales, pero puede ser importante en casos de una insuficiencia cardíaca congestiva, situación en la que el sistema simpático brinda un mejoramiento del rendimiento cardíaco. Los beta bloqueantes, usados indiscriminadamente, pueden desencadenar en insuficiencia cardíaca aguda, o edema agudo de pulmón.

d. Depresión de la conductibilidad, la excitabilidad, el automatismo: Los antagonistas β reducen el automatismo sinusal y la despolarización espontánea de los marcapasos ectópicos generadores de extrasístoles. Estos efectos son similares a los que ejerce la quinidina y pueden resultar peligrosos en casos de sobredosis o intoxicación con betabloqueantes. También producen una disminución de la conductibilidad auricular del nódulo A-V (prolongando el tiempo de conducción A-V), e incrementan el período refractario del nódulo A-V.

Estas acciones farmacológicas, generan efectos antiarrítmicos de utilidad clínica.

e. Consumo de O₂ y trabajo cardíaco: Los betabloqueantes disminuyen la demanda de O₂ del miocardio, sobre todo en la respuesta dinámica al ejercicio o situaciones de stress. También el trabajo cardíaco neto, disminuye en estas circunstancias. La descarga simpática que ocurre en respuesta al ejercicio o el stress, produce normalmente un incremento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad miocárdica, de la presión sistólica y del volumen minuto. En este caso las demandas de O₂ por parte del corazón y los requerimientos metabólicos aumentan, y el flujo sanguíneo coronario se incrementa paralelamente. En enfermos con insuficiencia coronaria y angina de pecho esta respuesta aumentada del flujo sanguíneo coronario, no puede ocurrir en vista del estrechamiento fijo de las coronarias por la presencia de placas ateroscleróticas. Los antagonistas β adrenérgicos, al disminuir la respuesta taquicárdica, el efecto inotrópico positivo, y el aumento de la presión sistólica y el volumen minuto,

producen una mejoría en la relación: aporte y demanda de O₂ cardíaco y un mejoramiento del cuadro clínico.

f. Efectos antihipertensivos: Los beta bloqueantes producen efectos antihipertensivos, y su utilización en la terapéutica de la hipertensión esencial es amplísima. El efecto es de lenta aparición, tomando varios días para ser evidente. Los mecanismos involucrados en esta acción farmacológica de los beta bloqueantes son sin embargo, poco conocidos, mencionándose los siguientes:

1- Reducción del volumen minuto y del rendimiento cardíaco.

2- Disminución de la resistencia vascular periférica.

Aunque los beta bloqueantes no son agentes vasodilatadores, ni debiera esperarse un efecto de este tipo, la administración crónica de los mismos, produce una caída progresiva de la resistencia vascular periférica.

3- Un efecto sobre el SNC, que disminuye el flujo simpático central. La reducción persistente del volumen minuto y la caída progresiva de la resistencia vascular periférica, pueden originar un reajuste de los baro-receptores, y un efecto inhibitorio sobre los centros simpáticos del SNC.

4- Inhibición de la secreción de renina : La activación de los receptores β_2 de aparato yuxtglomerular, produce un aumento de la liberación de renina, efecto que es inhibido por los agentes bloqueadores β adrenérgicos. El propranolol es efectivo para reducir la hipertensión con renina alta, pero otros agentes como el pindolol por ejemplo, carecen de acciones sobre la actividad de la renina plasmática y sin embargo conservan sus acciones antihipertensivas. Por eso, la relación entre la reducción de la renina por los beta bloqueantes y su efecto antihipertensivo aún no resulta claro.

5- Bloqueo de los receptores β_2 , presinápticos. Estos receptores como ya fuera explicado, facilitan la liberación de las catecolaminas al ser activados formando parte de un sistema de autoregulación de la liberación de los neurotransmisores. El bloqueo de los receptores β presinápticos, induciría una menor liberación de noradrenalina y un cierto efecto simpaticolítico. Este meca-

nismo que explicaría, al menos parcialmente la acción antihipertensiva de los beta bloqueantes, aún está en evaluación.

A pesar de lo confuso que resulta aún el análisis de los mecanismos de la acción antihipertensiva de los beta bloqueantes, que puede ser la resultante de la suma de todas las propuestas, su utilización clínica es sumamente amplia, como agentes aislados, o en combinación con otras drogas y su eficacia en esta terapéutica plenamente reconocida.

EFFECTOS BRONQUIALES

La activación de los receptores β_2 del músculo liso bronquial, produce relajación muscular y broncodilatación. Esta acción farmacológica, ha determinado el uso de los fármacos agonistas β_2 para el tratamiento del asma bronquial.

El bloqueo de estos receptores por los agentes beta bloqueantes, puede provocar broncoconstricción y agravación del cuadro asmático o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En ocasiones, este efecto adverso ha provocado la muerte del paciente, por lo que su indicación en los casos mencionados debe ser evaluada cuidadosamente por el médico que prescribe el beta bloqueante, aunque se trate de bloqueador β_1 cardiosselectivo, o un agente con actividad agonista parcial, ya que la selectividad no es absoluta.

EFFECTOS METABÓLICOS

Las catecolaminas, sobre todo la adrenalina, por activación de los receptores β_2 de los hepatocitos, inducen hiperglucemia, por estímulo a la glucogenolisis. Este efecto forma parte de un mecanismo regulador, ya que ocurre en respuesta a la hipoglucemia producida por insulina o por otros mecanismos. Por eso, la administración de bloqueantes beta adrenérgicos a pacientes diabéticos, insulino-dependientes (y también a pacientes con terapéutica hipoglucemiante oral) debe ser sumamente cuidadosa. Los signos de alerta de la hipoglucemia, como la taquicardia, resultan inhibidas por los β bloqueantes. En tal sentido, se han descrito crisis hipertensivas, a raíz de la combinación de hipoglucemia y bloqueo

beta, ya que el elevado y progresivo incremento de la liberación de adrenalina que se produce en respuesta a la hipoglucemia, termina por activar a los receptores α_1 , con producción de vasoconstricción arteriolar e hipertensión. La hipoglucemia a su vez, no puede corregirse porque los receptores β_2 se encuentra bloqueados.

Los beta bloqueantes también producen una atenuación de la hiperlipemia, que puede producirse por activación de los receptores β_3 . Este efecto lipolítico ocurre por activación de lipasas específicas y liberación de ácidos grasos libres, por agonistas β . Los beta bloqueantes, se oponen a estas acciones, pero por otra parte, se ha descrito también una moderada elevación de los triglicéridos y disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), por la administración de estos agentes.

OTRAS ACCIONES FARMACOLOGICAS

PERFILES FARMACOLOGICOS DE LOS BETA BLOQUEANTES

Fármaco	Selec-tividad	Activ. sim-paticomi-mética intrínseca	Vida media (horas)	Biodisponi-bilidad %	Dosis orales (mg/d)
Propranolol	0	no	3-5	90	40-80
Pindolol	++	no	3-4	75	5-10
Nadolol	0	no	10-20	35	40-80
Timolol	0	no	3-5	50	20-40
Atenolol	0	si	7-8	50	50-100
Metoprolol	0	si	3-4	40	100-200
Acebutolol	+	si	2-4	40	400-800

Acción estabilizante de membrana

Se observa con el uso de algunos β bloqueantes, con dosis altas. Es una acción anestésica local y que puede producir una disminución de la velocidad de despolarización en la célula miocárdica, por inhibición de la conductancia del Na^+ , a través de las membranas. Esta acción, puede contribuir en el desarrollo de las acciones antiarrítmicas y antiagregante plaquetario que demuestra el propranolol en altas dosis. Su significación, es aún oscura, ya que existen β bloqueantes que poseen buenas ac-

Ojos: Los bloqueadores adrenérgicos β , aplicados localmente en las conjuntivas, inhiben la producción del humor acuoso y disminuyen la presión intraocular. El mecanismo de esta acción farmacológica no es conocido, pero ocurre sin afectar la actividad de los músculos lisos de la pupila, ni la acomodación del cristalino. En este sentido aventajan a los agonistas colinérgicos, que sí producen miosis y usados crónicamente, daño en la visión. Usualmente se utiliza una solución de Timolol en solución al 0, 25 - 0, 50 % para colirio.

Ansiedad: Los beta bloqueantes tienen también una acción ansiolítica, principalmente cuando la génesis de la ansiedad se relaciona con un exceso de actividad simpática. En este caso reducen también el temblor, las palpitaciones, y la taquicardia, que se puede producir paralelamente.

ciones antiarrítmicas y sin embargo, no poseen el efecto estabilizante de membrana.

Actividad simpaticomimética intrínseca o agonista parcial

Algunos β bloqueantes, poseen en dosis bajas un efecto agonista parcial, que en ocasiones puede ser útil para reducir algunos efectos adversos. Por ejemplo el pindolol, el acebutolol provocan una menor reducción de la frecuencia cardíaca y menor vasoconstricción por sus efectos agonistas parciales, en comparación con el propranolol. El oxprenolol, también agonista parcial,

puede incrementar ligeramente la frecuencia cardíaca en reposo, pero la disminuyen durante el ejercicio.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS BETA-BLOQUEANTES

Indicaciones cardiovasculares

a. Hipertensión arterial: Los β bloqueantes son útiles para el tratamiento de todas las formas clínicas de hipertensión arterial, sólo en la hipertensión leve, o en combinación con otros fármacos antihipertensivos en la hipertensión moderada o grave. En tal sentido, la combinación con un diurético tiazídico resulta en un efecto antihipertensivo aditivo. El efecto puede ser aún mayor, si se lo combina además con un vasodilatador. Se ha mencionado que la combinación de un β bloqueante, un diurético y el minoxidil (potente vasodilatador musculotrópico) controla la presión arterial, aún en pacientes resistentes a otros regímenes antihipertensivos.

Los β bloqueantes no ocasionan habitualmente retención de agua y Na^+ . también se ha demostrado que en pacientes hipertensos fumadores, estos agentes producen una menor acción antihipertensiva. En tal caso los antagonistas β_1 selectivos poseen una mejor respuesta terapéutica .

Los β bloqueantes reducen el flujo sanguíneo renal en forma inmediata, pero este efecto desaparece o se atenúa significativamente en tratamientos prolongados.

El efecto antihipertensivo se desarrolla lentamente, siendo evidente al cabo de 23 semanas de tratamiento. El mecanismo de la acción antihipertensiva como fue explicado precedentemente, es complejo y se relaciona con la reducción del gasto cardíaco, la inhibición de la liberación de renina, un mecanismo central que tiene que ver con un reajuste de los baroreceptores , y un efecto simpaticolítico central y la inhibición presináptica de la liberación de NA.

b. Angina de pecho : Los β bloqueantes son útiles agentes terapéuticos para el tratamiento de la angina de pecho aterosclerótica o de esfuerzo. No son útiles en la angina vasoespástica o de Prinzmetal, y por el contrario pueden agravar este tipo de

angina por incremento de la vasoconstricción coronaria, por liberación α .

El mecanismo básico de la acción antianginosa de los fármacos β bloqueantes, es la reducción del consumo de O_2 por el miocardio, en reposo y durante el ejercicio especialmente. La disminución del consumo de O_2 , ocurre por la disminución de la frecuencia cardíaca, por el efecto inotrópico negativo y la reducción de la presión arterial, principalmente de la presión sistólica. También fue observado, un incremento del flujo sanguíneo sub endocárdico ocasionado por la reducción de la frecuencia cardíaca y en consecuencia una mayor duración de la diástole y mayor tiempo de perfusión coronaria eficaz.

Los β bloqueantes, también inhiben la agregación plaquetaria y reducen el aumento de la viscosidad sanguínea, mejoran el metabolismo cardíaco (por reducción de la lipólisis y la captación de ácidos grasos, que aumentan el consumo de O_2) y aumentan el consumo de glucosa y lactato por el miocardio. El efecto ansiolítico de los β bloqueantes, puede también ser útil en el tratamiento de estos pacientes.

Los β bloqueantes, pueden asociarse con nitro vasodilatadores (que son más útiles en las crisis anginosas) y con antagonistas de los canales de Ca^{++} . En este caso debe vigilarse la presencia de una buena función ventricular. Los efectos son aditivos, aumentando la acción antianginosa de cada fármaco por separado

c. Arritmias cardíacas : Los β bloqueantes, son agentes antiarrítmicos de la Clase II en la clasificación de Vaughan Williams. Previenen los efectos arritmógenos de las catecolaminas y reducen las incidencias de la muerte súbita en el post - infarto de miocardio.

El mecanismo de la acción antiarrítmica ocurre por disminución del automatismo del nódulo sinusal, de las fibras de Purkinje, y de los focos ectópicos, sobre todo cuando la frecuencia está incrementada por las catecolaminas. El umbral de fibrilación aumenta y disminuye la conductibilidad cardíaca. Todos los β bloqueantes causan un significativo aumento del período refractario efectivo del nódulo sinusal y A-V, siendo éste el principal mecanismo de la acción antiarrítmica

A Través del desarrollo de los mecanismos de acción mencionados, los β bloqueantes son útiles principalmente para el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares, como la fibrilación o el aleteo auricular y la taquicardia paroxística supraventricular, incluso la del síndrome de Wolf- Parkinson-White. También en la extrasistolia auricular y para el tratamiento de taquicardia sinusal en pacientes simpaticotónicos.

Los β bloqueantes, son también útiles en algunas arritmias ventriculares como en la extrasistolia ventricular asociada al ejercicio o el stress emocional intenso, y en arritmias ventriculares de la cardiopatía isquémica. No son sin embargo útiles para el tratamiento de arritmias ventriculares complejas de causa orgánica.

Como dijimos, los β bloqueantes son efectivos para reducir la mortalidad por arritmias y el reinfarto posterior a un infarto agudo de miocardio, durante el año siguiente al primer infarto. Esto fue demostrado en ensayos clínicos controlados con timolol (10 mg, 2 veces por día); propranolol (60 -80 mg 3 veces por día) y metoprolol (100 mg 2 veces por día).

Finalmente el propranolol y otros β bloqueantes anulan o inhiben las arritmias inducidas por digitálicos.

Estos agentes pueden usarse en combinación con quinidina.

d. Infarto de miocardio: Varios ensayos clínicos, han demostrado que los β bloqueantes, administrados durante las primeras horas de un infarto agudo de miocardio, a veces por vía i.v. (principalmente atenolol y metoprolol), reducen la mortalidad inmediata y previene las recidivas y el reinfarto en administraciones prolongadas durante el primer año posterior al infarto (timolol, propranolol, metoprolol). Ello ocurriría posiblemente por el efecto antiarrítmico de los β bloqueantes, por una menor demanda de O₂, por incremento del flujo sanguíneo cardíaco y reducción de los ácidos grasos libres en el plasma.

e. Miocardiopatía obstructiva hipertrófica: Los β bloqueantes, pueden controlar las palpitaciones, la taquicardia, el dolor anginoso, y la muerte súbita por fibrilación que

los pacientes con esta patología, padecen con frecuencia. Ello puede ocurrir por una mejoría del gradiente de presión a lo largo del tracto de salida, facilitando el vaciado ventricular que se encuentra, dificultado por la hipertrofia del septum. Los β bloqueantes deben ser administrados crónicamente vigilando cuidadosamente las dosis.

f. Otras indicaciones cardiovasculares:

Siguiendo pautas precisas acerca de la utilización de un razonable sentido común farmacológico y de los efectos cardiovasculares de los β bloqueantes cuyo conocimiento es indispensable y conveniente para el ejercicio de una correcta terapéutica farmacológica, estos agentes pueden ser utilizados en numerosas patologías como las siguientes:

- Enfermedades de la válvula mitral como el prolapso mitral (inhibiendo las arritmias) y la estenosis.

- Aneurisma disecante agudo de la aorta: para inhibir el aumento de la frecuencia cardíaca, reducir la fuerza de contracción miocárdica y el volumen minuto.

- Feocromocitoma: Los β bloqueantes pueden reducir las arritmias provocadas por el exceso de actividad simpática. Deben ser utilizados en combinación con α bloqueantes a fin de anular la liberación α que ocurriría si se utilizan aisladamente los β bloqueantes.

- Intoxicación digitálica: para inhibir las arritmias, que por estímulo del automatismo, son inducidas por los digitálicos.

- Síndrome del Q-T largo, tetralogía de Fallot, Estenosis y Atresia pulmonar.

- Para inhibir la respuesta hipertensiva como respuesta a maniobras terapéuticas como la intubación endotraqueal, endoscopias y otras situaciones.

II. INDICACIONES NO CARDIOVASCULARES

a. Hipertiroidismo:

En el hipertiroidismo existe una hipersensibilidad cardíaca a las catecolaminas. Ello ocurre por un aumento del número y la den-

sidad de los receptores β adrenérgicos del miocardio, provocados por las hormonas tiroideas T3 y T4 desarrollan un marcado efecto inotrópico positivo, que se desarrollan por un incremento de la expresión del gen que codifica la síntesis de la cadena pesada de α miosina (de mayor velocidad contráctil que la β miosina) y un estímulo a la Ca^{++} -ATPasa de la miosina.

La hipertrofia ventricular izquierda, que se observa en el hipertiroidismo, se relaciona posiblemente con un incremento de la síntesis proteica o/y el aumento del trabajo cardíaco.

Los β bloqueantes, por sus acciones farmacológicas específicas, pueden controlar los signos y síntomas cardiovasculares del hipertiroidismo, siendo especialmente útiles para el tratamiento de el ataque agudo o "tormenta tiroidea". También se ha postulado que los β bloqueantes inhiben la conversión periférica de T4 -T3, efecto posiblemente ajeno al bloqueo β , pero de evidente beneficio en el hipertiroidismo.

b. Glaucoma:

El timolol en solución oftálmica al 0.25 - 0.50 %, es útil para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. La disminución de la presión intraocular ocurre por inhibición del ritmo de producción del humor acuoso. El timolol y otros β bloqueantes, no afectan o la hacen escasamente las reacciones de acomodación ocular. Debe destacarse que el timolol, administrado como colirio puede absorberse ampliamente, alcanzar concentraciones plasmáticas elevadas y desarrollar efectos adversos propios de estos agentes.

c. Profilaxis de la migraña:

La migraña es una enfermedad vascular cerebral, caracterizada por cefaleas intensas, unilaterales, pulsátiles, que se intensifican con la actividad física y se asocia con náuseas, vómitos, anorexia, fotofobia, y fonofobia. El propranolol, el timolol, y el metoprolol, son efectivos como agentes preventivos de la migraña.

d. Estados de ansiedad y pánico:

En casos de hiperactividad simpática, puede producirse un estado intenso de ansiedad

con temblores, palpitaciones, insomnio y tensión nerviosa. Esta situación puede ocurrir en situaciones especiales como en días previos a los exámenes escolares, o en personas que deben actuar en público (discursos, músicos, conferencistas, etc) y otras situaciones similares. Incluso pueden desarrollarse estados de pánico o gran temor ante estas situaciones. Los β bloqueantes, el propranolol, principalmente, pueden reducir una tranquilización útil para superar las mismas.

e. Otras indicaciones:

Los β bloqueantes pueden ser útiles para aliviar los síntomas que se desencadenan en casos de abstinencia alcohólica (incluso el delirium tremens) o a otras drogas toxicomaníacas, o en intoxicaciones con cocaína y anfetamina. En general, son fármacos coadyuvantes útiles para reducir los efectos de la descarga adrenérgica que se producen en dichas situaciones.

Los β bloqueantes son también útiles para el tratamiento del temblor esencial o de la enfermedad de Parkinson (coadyuvante) y de la esquizofrenia.

También pueden tener aplicación coadyuvante en patologías como el hiperparatiroidismo, el insulinoma, el shock hemorrágico o por endotoxinas, el cólico ureteral, colon espástico, diarreas y parto laborioso.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS BETA BLOQUEANTES

Los efectos adversos de los bloqueadores de los receptores β adrenérgicos son similares para todos estos fármacos y dependen casi exclusivamente de acciones que se desarrollan con una intensidad elevada.

Estos efectos son predecibles, y deben ser buscados cuidadosamente. Por eso es indispensable que el médico que prescribe los β bloqueantes, conozca con cierta profundidad la farmacología de los bloqueantes beta, ya que algunos de los efectos adversos pueden ser graves y ocasionalmente mortales.

Analizadas en conjunto las reacciones adversas, son generalmente moderadas, y afectan a un 15-20%. Ejemplo de estas reacciones son la: bradicardia, fatiga, sín-

tomas leves de insuficiencia cardíaca, extremidades frías, trastornos del sueño, broncoespasmo y alteraciones en la tolerancia a la glucosa.

Los β bloqueantes, nunca deben ser suprimidos bruscamente después de administraciones crónicas. En tal caso puede desarrollarse un síndrome de supresión grave, con síntomas principalmente cardiovasculares incluida muerte súbita, exacerbación de la angina de pecho, hipertensión severa y otros.

La mayoría de los efectos adversos pueden ser evitados a través de una cuidadosa selección de los pacientes y la elección de β bloqueantes adecuada.

I- Reacciones adversas Cardiovasculares

a. Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

Los β bloqueantes pueden desencadenar una ICC en pacientes con síndrome de insuficiencia incipiente, o agravar una ICC clínicamente manifiesta. En pacientes con una función miocárdica inotrópica deteriorada el sistema simpático adrenérgico brinda un estímulo crítico a la función contráctil. Los niveles plasmáticos de Na en estos pacientes se encuentran elevadas en forma proporcional al deterioro de la función inotrópica, de tal manera que la administración de los β bloqueantes, al anular ese apoyo pueden agravar el cuadro, o precipitar un edema agudo de pulmón.

El uso de β bloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca, o agonista parcial (acebutolol, pindolol, oxprenolol), podrían causar una menor reducción de la actividad contráctil, pero este efecto no ha sido totalmente demostrado por lo que deben ser administrados con las mismas precauciones que los demás.

La IC desencadenada por los β bloqueantes puede ser tratada con diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión o vasodilatadores.

b. Bradicardia:

Los β bloqueantes, pueden desarrollar una bradicardia sinusal, proporcional a las dosis, por liberación de la actividad parasimpática. Los agonistas parciales, desarrollan

menos bradicardia que los bloqueantes puros. La bradicardia, aún aquella de cierta intensidad (50-60 latidos/min.), generalmente preocupa más al médico que al paciente ya que usualmente es bien tolerada.

c. Arritmias:

Los β bloqueantes producen una disminución de la conductibilidad, sobre todo el tiempo de conducción A-V y pueden provocar ocasionalmente bloqueos A-V de distintos grados. El tratamiento crónico con propranolol, ha producido algunas veces una arritmia caracterizada por ritmo sinusal normal alternando con bloqueo A-V completo. Los β bloqueantes con actividad agonista parcial, producen menores efectos sobre la conductibilidad. El sotalol, en determinadas circunstancias puede ser arritmógeno.

d. Hipotensión:

El efecto hipotensor de los β bloqueantes puede alcanzar en ocasiones gran intensidad. Es un efecto adverso raro y que en general ocurre en casos de terapéutica múltiple, con dosis altas de atenolol por ejemplo y que supone interacciones con otras drogas.

e. Angina de pecho;

La agravación de la angina de pecho vasoespástica (Prinzmetal) puede ocurrir por efecto de los β bloqueantes, al inhibirse la vasodilatación mediada por los receptores β_2 y liberarse el efecto α_1 vasoconstrictor. Ocasionalmente, el dolor anginoso puede desencadenarse por la gran reducción de la frecuencia y del volumen minuto, que puede generar una reducción importante de la perfusión coronaria.

f. Efectos vasculares periféricos;

La sensación de extremidades frías, la aparición o agravación del fenómeno de Raynaud o la agravación de varias arteriopatías periféricas (ateroescleróticas, claudicación intermitente, gangrena diabética, etc), puede ser el resultado del tratamiento con β bloqueantes. Las vasculopatías periféricas severas, son una contraindicación absoluta para el uso de β bloqueantes, por las graves complicaciones que pueden dar origen.

g. Fatiga física y reducción de la capacidad para realizar ejercicios físicos :

Es uno de los efectos adversos más frecuentes de los β bloqueantes (ocurre en el 20% de los pacientes aproximadamente). Se caracteriza por la aparición de cansancio fácil ante el esfuerzo físico y prolongada sensación de fatiga posterior.

El mecanismo de la producción de este efecto adverso no es bien conocido. Posiblemente se relacione con la disminución del trabajo cardíaco, del volumen minuto, una disminuida perfusión sanguínea muscular y efectos sobre el metabolismo intermedio y la contracción muscular.

II. REACCIONES ADVERSAS RESPIRATORIAS

El bloqueo de los receptores β_2 de los músculos lisos bronquiales, es una acción no deseada pero que se halla ligada a la farmacología de los β bloqueantes y que puede provocar un incremento de la resistencia de las vías aéreas y broncoespasmo.

Los pacientes con asma bronquial pueden agravar seriamente su enfermedad respiratoria por la administración de β bloqueantes, incluso con aquellos fármacos como el timolol, que se administran por vía conjuntival. En un paciente asmático, el efecto broncoespasmódico puede ocurrir aún administrando β bloqueantes cardioselectivos. En realidad, la cardioselectividad puede ser considerada dosis - dependiente, de tal manera que con dosis suficientes, estos agentes pueden bloquear todos los receptores β . Además en un paciente asmático es factible observar una hipersensibilidad a los efectos broncoespasmódicos de fármacos, alérgenos, y otras situaciones (frío, ejercicio, etc).

Aún en pacientes que nunca han padecido asma bronquial o bronquitis crónicas a repetición, los β bloqueantes pueden producir broncoespasmo o aumento de la resistencia aérea bronquial, aunque no es un efecto adverso frecuente. Más raramente, se han descrito, como complicaciones respiratorias de los β bloqueantes una reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2 , que puede generar un efecto sinérgico

grave con la administración conjunta de morfina por ejemplo.

Fibrosis pulmonar y reacciones pneumoníticas y pleuríticas, han sido descritas como efectos adversos infrecuentes con el uso del practolol, acebutolol y pindolol.

III. REACCIONES ADVERSAS EN EL SNC

En su conjunto son efectos indeseables poco frecuentes. Los β bloqueantes muy lipofílicos como el propranolol y el oxprenolol, podrían producir mayores acciones sobre el SNC por su mayor pasaje a través de la barrera hematoencefálica que los hidrofílicos (Atenolol, nadolol, por ejemplo), pero este supuesto no ha sido demostrado con claridad .

Se ha observado el desarrollo de depresión psíquica, o la agravación de una depresión preexistente, situación que debe ser especialmente evaluada . También síntomas psicopatológicos menores, como trastornos del sueño, alucinaciones visuales o auditivas, cambios del humor o afectivos, cansancio mental, o algunos más graves como un síndrome esquizofrénico- simil confusión, alucinaciones severas, desorientación, miotonias, diplopia episódica, y hasta un síndrome de miastenia gravis con atenolol.

Los β bloqueantes también fueron involucrados en trastornos psicomotores (mala performance en tests específicos) de tal manera se ha recomendado cuidados especiales en la conducción de automotores o el manejo de complejas maquinarias, cuando estos agentes son administrados crónicamente y sobre todo si se usan dosis elevadas.

IV) EFECTOS ADVERSOS ENDOCRINOS Y METABÓLICOS

Reacciones hipoglucémicas pueden ocurrir por la administración de β bloqueantes, incluso en pacientes normales desde el punto de vista metabólico. El efecto se relaciona con el bloqueo de los receptores β_2 de los hepatocitos, cuya activación normalmente produce glucogenólisis e hiperglucemia. Forma parte del mecanismo regulador del metabolismo hidrocarbonado por acción de adrenalina, principalmente la

hipoglucemia puede ser grave con pérdida del conocimiento, sobre todo en pacientes tratados con β bloqueantes, que padecen un ayuno prolongado o ejercicios físicos intensos.

Los β bloqueantes son también capaces de enmascarar los signos y síntomas de alarma por hipoglucemia. El bloqueo β no permite el desarrollo de taquicardia, palpitaciones, y temblores inducidos por adrenalina, en casos de hipoglucemia. La adrenalina, aumenta en su secreción por la hipoglucemia pero el bloqueo de los receptores β enmascara la respuesta al stress. La elevada secreción de adrenalina, que puede alcanzar niveles grandes, es capaz de desencadenar una crisis hipertensiva, por activación alfa1, en estos pacientes. Los β bloqueantes también retardan la recuperación de una hipoglucemia producida por insulina o hipoglucemiantes orales.

Existen evidencias crecientes acerca de que los β bloqueantes producen un incremento de los triglicéridos plasmáticos y una reducción del colesterol HDL, que puede tener relación con el desarrollo de la acción aterosclerótica (angina de pecho, hipertensión arterial, infarto, arteriopatías isquémicas, etc). Los β bloqueantes también han sido incriminados en un aumento de la incidencia de obesidad, tendencia a hiperkalemia, hiperuricemia. Como el propranolol inhibe parcialmente la conversión T4-T3, aumentando la conversión a T3 reversa inactiva, se presume puede provocar alteraciones en la función tiroidea como enmascaramiento de una crisis tiroidea.

V) EFECTOS ADVERSOS DIVERSOS

Se ha descrito el desarrollo de trombocitopenia, agranulocitosis, y anemia aplásica, como raros efectos adversos de los betabloqueantes. También náuseas, constipación o diarreas, y fibrosis retroperitoneal. Trastornos en la función sexual como impotencia, pérdida o disminución de la libido y problemas en el mantenimiento de la erección, también han sido observados con la terapéutica β bloqueante.

Otros efectos poco frecuentes son erupciones de tipo alérgicos (urticaria, exantema, eczemas), alopecia, síndrome lupus eritematoso y artropatías.

PATOLOGIAS QUE REPRESENTAN UN RIESGO PARA LA TERAPÉUTICA β BLOQUEANTE

- Insuficiencia cardíaca congestiva no tratada o incipiente. -
- Bloqueo A-V. -
- Infarto agudo de miocardio que evoluciona con insuficiencia cardíaca, bradicardia o hipotensión severa. -
- Asma bronquial EPOC. -
- Diabetes insulino-dependiente. -
- Situaciones de stress con incrementadas secreción de adrenalina. -
- Bradicardia, hipotensión. -

Síndrome de supresión de los β bloqueantes

La supresión brusca del tratamiento con β bloqueantes, sobre todo si la terapéutica es prolongada puede producir un síndrome de supresión cuya sintomatología más frecuente es la siguiente:

- Severa exacerbación de una angina de pecho. -
- Síntomas de isquemia coronaria. -
- Infarto agudo de miocardio. -
- Taquicardia y arritmias severas. -
- Palpitaciones. -
- Sudoración. -
- Temblores. -
- Hipertensión de rebote. -
- Muerte súbita. -

Los síntomas de la supresión brusca de β bloqueantes se relacionan con hipersensibilidad adrenérgica de rebote. - El fenómeno puede ocurrir por "up regulation" o regulación en ascenso de los receptores β adrenérgicos. - Se ha demostrado, luego de 8 días de administración de propranolol un incremento de 50% de la densidad de los receptores β en la membrana celular de linfocitos humanos, y se ha postulado que lo mismo puede ocurrir con otras células que poseen los mismos receptores. - Creada ésta situación, la brusca supresión de los β bloqueante determina la aparición de hipersensibilidad adrenérgica capaz de producir los signos y síntomas mencionados. -

Por lo expuesto, es recomendable suspender o discontinuar la administración de β bloqueantes progresivamente, con una β -

ducción de un dosaje lenta, en el plazo de 12-14 días hasta la eliminación. -

Intoxicación o sobredosis con β bloqueantes

La sobredosis de β bloqueantes es doble de observar más frecuentemente que una severa intoxicación. Los síntomas dependen de una exageración de sus acciones farmacológicas:

- Bradicardia severa. -
- Bloqueo A-V en distintos grados. -
- Insuficiencia cardíaca congestiva. -
- Edema agudo de pulmón. -
- Arritmias ventriculares. -
- Broncoespasmo. -
- Hipoglucemia. -
- Convulsiones. -Coma. -Muerte súbita. -

Tratamiento de la sobredosis: Debe llevarse a cabo en casos severos, previa evaluación de la sintomatología presente y la posterior respuesta farmacológica. Las drogas a utilizar para el tratamiento de la sobredosis con β bloqueantes surgen del conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos en juego. - Pueden ser los siguientes:

- Isoproterenol
- Glucagón
- Atropina
- Dobutamina
- Diazepam (Anticonvulsivante)
- Marcapaso transvenoso transitorio

Las dosis son variables. El paciente debe ser tratado en salas de cuidados intensivos evaluando la respuesta farmacológica permanentemente. La hemodiálisis o la diuresis forzada no están indicadas, ya que los β bloqueantes son drogas liposolubles con elevada unión a las proteínas plasmáticas, lo que dificulta el incremento de su eliminación con dichos procedimientos.

Interacciones entre drogas y β bloqueantes

a. Interacciones farmacocinéticas:

La absorción de los β bloqueantes puede dificultarse con las comidas, ampicilina, hidróxido de aluminio y otros antiácidos. Posiblemente tengan poca significación clínica.

Las interacciones a nivel del metabolismo son más importantes. Debe tenerse en cuenta que el propranolol, oxprenolol, metoprolol, timolol, por ejemplo son eliminados principalmente por metabolismo hepático. Inductores enzimáticos como el fenobarbital, la rifampicina, la fenitoína y el tabaquismo, incrementan la metabolización de estos agentes, y disminuyen su concentración plasmática.

Por el contrario, la cimetidina y aparentemente las fenotiazinas (clorpromazina y derivados), y otros neurolepticos inhiben el metabolismo del propranolol, labetalol, y metoprolol, incrementando su disponibilidad plasmática y potenciando sus efectos. Severa hipotensión puede ocurrir en casos de terapéutica múltiple con propranolol y haloperidol.

El flujo sanguíneo hepático también puede alterar el metabolismo de los β bloqueantes. Por ejemplo en casos de cirrosis hepática, el flujo sanguíneo se afecta, disminuye y se desarrolla un "shunt" o desvío portal - sistémico por lo que el metabolismo hepático se afecta, incrementándose los niveles plasmáticos del propranolol, y otros β bloqueantes potenciándose sus efectos. La hidralazina (antihipertensivo) al disminuir el flujo sanguíneo hepático, puede producir un efecto similar.

Interacciones farmacodinámicas

Son efectos que pueden predecirse. Por ejemplo el propranolol y los β bloqueantes, anulan las acciones de las aminas simpaticomiméticas, justamente por sus acciones antagonistas del receptor β .

Los agentes parasimpaticolíticos, como los anticolinérgicos (atropina y derivados), o los antidepresivos tricíclicos que poseen este efecto, antagonizan la bradicardia de los β bloqueantes. Esta interacción puede ser útil para el tratamiento de la sobredosis con β bloqueantes.

Efectos aditivos pueden observarse (y muchas veces es el efecto buscado) con el uso conjunto de β bloqueantes y antihipertensivos como los diuréticos tiazídicos, reserpina, inhibidores de la enzima de conversión, y bloqueantes de los canales de Ca^{++} . Cuando el propranolol se administra conjuntamente con antiarrítmicos como la

fenitoína, lidocaína, quinidina, procainamida, o verapamilo, los efectos cardíacos se incrementan, y pueden ser peligrosos. El propranolol, puede potenciar efecto bradicardizante de los digitálicos, por lo que debe vigilarse la respuesta en casos de administraciones conjuntas.

Acciones aditivas similares, se desarrollan con el uso de agentes colinérgicos como los ésteres de la colina y la neostigmina. Altas dosis de β bloqueantes, propranolol por ejemplo, potencia la acción de bloqueadores neuromusculares del grupo de la α Tubocurarina, posiblemente por acción estabilizante de membrana.

La administración de β bloqueantes y drogas vasoconstrictoras como los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotoxina) resulta en una potenciación de la acción vasoconstrictora de estos agentes, por falta de modulación β_2 , vasodilatadora. Dolor, cianosis y complicaciones vasculares periféricas, pueden ser las consecuencias de esta combinación.

La combinación conjunta con agentes antiinflamatorios analgésicos no esteroideos (AINES, indometacina) puede reducir el efecto antihipertensivo de los β bloqueantes, posiblemente por anulación del efecto vasodilatador renal de las prostanglandinas. -

INTOXICACIÓN O SOBREDOSIS CON β BLOQUEANTES

- Bradicardia severa. -
- Bloqueo A-V en distintos grados. -
- Insuficiencia cardíaca congestiva. -
- Edema agudo de pulmón. -
- Arritmias ventriculares. -
- Broncoespasmo. -
- Hipoglucemia. -
- Convulsiones. -
- Coma. -
- Muerte súbita. -

Síndrome de supresión de los β bloqueantes

- Severa exacerbación de una angina de pecho. -
- Síntomas de isquemia coronaria. -
- Infarto agudo de miocardio. -
- Taquicardia y arritmias severas. -
- Palpitaciones. -
- Sudoración. -
- Temblores. -
- Hipertensión de rebote. -
- Muerte súbita. -

SECCIÓN III

CAPÍTULO 22

FARMACOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA. ANTICOAGULANTES, ANTITROMBÓTICOS Y AGENTES TROMBOLÍTICOS

M.Valsecía

Hemostasia y trombosis

La **hemostasia** consiste en una serie de mecanismos destinados a detener la pérdida de sangre de los vasos sanguíneos dañados. La hemostasia tiene tres pasos principales:

1. Vasoconstricción
2. Adherencia o activación plaquetaria,
3. Formación de fibrina.

La activación plaquetaria y la formación de fibrina dan lugar a la formación del tapón hemostático que bloquea la salida de sangre y detiene la hemorragia.

La **trombosis** es la formación no deseada de un tapón hemostático o trombo en el interior de los vasos sanguíneos o el corazón. Es una situación patológica, generalmente asociada a enfermedades arteriales, éstasis de sangre en venas o en aurículas cardíacas. El **trombo** que se forma in vivo debe distinguirse del **coágulo sanguíneo**, que puede formarse en sangre estática in vitro. Un coágulo es amorfo y tiene una trama difusa de fibrina donde están atrapadas todas las células sanguíneas. El **trombo** posee una estructura distinta:

- Una **cabeza** blanca, firme, friable, que consta de plaquetas y leucocitos en una red de fibrina.

- Una **cola** roja, gelatinosa, con una composición semejante al coágulo sanguíneo.

El **trombo arterial**, generalmente asociado a la **ateroesclerosis**, tiene un gran componente de cabeza-leucocito-fibrina, su formación puede producir retraso o interrupción del flujo sanguíneo, con isquemia o muerte (infarto) del tejido afectado.

El **trombo venoso**, suele producirse en venas normales con flujo enlentecido, consta de una pequeña cabeza y una gran cola que corre en la dirección del flujo. Una parte del trombo puede romperse y formar un **émbolo** que si proviene de venas periféricas puede alojarse en pulmo-

nes y si proviene del corazón puede alojarse en el cerebro. En cualquier caso, bloquea los vasos sanguíneos y puede producir lesión del órgano que irrigan.

Coagulación sanguínea (formación de fibrina)

La sangre coagula por la transformación del fibrinógeno soluble en fibrina insoluble. Más de una docena de proteínas plasmáticas interactúan en cascada. La cascada de la coagulación es una cascada enzimática proteolítica, que consta de XIII componentes, los factores I-XIII.

-Los precursores inactivos son activados en serie, cada uno da lugar al factor siguiente.

-La última enzima, la **trombina**, derivada de la protrombina (II), convierte el fibrinógeno soluble (I) en una red insoluble de fibrina donde quedan atrapadas las células de la sangre formando el coágulo.

-Existen dos vías en la cascada:

Vía intrínseca: todos los elementos están presentes en la sangre.

Vía extrínseca: algunos elementos no se encuentran en la sangre.

-Las dos vías producen activación del factor **X**, el cual convierte la **protrombina en trombina**.

-El calcio y un fosfolípido con carga negativa son necesarios para los 3 pasos enzimáticos finales:

- a)Factor IX (v.intrínseca) sobre el X
- b)Factor VII (v.extrínseca) sobre el X
- c)Factor X sobre el II.

-Las plaquetas activadas aportan los fosfolípidos con carga negativa, al adherirse al lugar de la lesión, focalizando la formación de fibrina.

-La coagulación sanguínea está controlada por inhibidores enzimáticos como:

La **antitrombina III** que es una globulina α_2 , es uno de los inhibidores más importantes porque no solo neutraliza la trombina, sino todas las serinoproteasas de la cascada: Xa, IXa, XIa y XIIa. El cofactor II de la heparina, solo inhibe la trombina. El endotelio vascular libera heparan sulfato y heparina, los 2 son cofactores de la antitrombina III. La macroglobulina α_2 y la antitripsina α_2 son otros inhibidores que también actúan en este proceso. El inactivador de C1 del complemento también inhibe algunos factores de la coagulación y existen además, inhibidores de XIa y de Xa. Otro sistema que previene la coagulación no deseada es la proteína C, una enzima dependiente de la vitamina K plasmática, que se transforma en una serinoproteasa por acción de la trombina, en presencia de la **trombomodulina**. La proteína C activada inhibe la coagulación y estimula la fibrinólisis y es importante para la regulación de estos fenómenos.

Mecanismos anticoagulantes normales

Generalmente la activación plaquetaria y la coagulación no se producen en el interior de un vaso sanguíneo intacto. La trombosis no se produce en un endotelio vascular normal porque existen mecanismos que la previenen. La **prostaciclina** o prostaglandina I_2 (PGI_2), sintetizada por células endoteliales, inhibe la agregación plaquetaria. La **antitrombina** es una proteína plasmática que inhibe los factores IXa, Xa y la trombina. Los proteoglicanos **heparán sulfato** que se encuentran en la superficie endotelial son cofactores de la antitrombina. La **proteína C** activada, es una enzima plasmática, que en combinación con la proteína S (cofactor no enzimático Gla) degrada los factores Va y VIIIa disminuyendo la formación de trombina y factor X. La proteína C solo es activada por la trombina en presencia de trombomodulina (proteína de membrana de las células endoteliales). Del mismo modo que la antitrombina, la proteína C ejerce sus efectos anticoagulantes en endotelios intactos.

Tanto la vía intrínseca como extrínseca deben estar intactas para que se desarrolle una hemostasia adecuada.

El **tiempo de tromboplastina parcial (PTT)** mide la eficacia del sistema intrínseco y el **tiempo de protrombina** mide la eficacia del sistema extrínseco.

Fibrinólisis (trombolisis)

Cuando se activa el sistema de la coagulación intrínseco también se activa el sistema fibrinolítico o disolvente del coágulo por medio de diferentes mecanismos. El principal mecanismo se basa en la formación de **activadores del plasminógeno** a partir de enzimas precursoras que pueden provenir del endotelio o de células fagocíticas. El **plasminógeno** es una betaglobulina sérica que se deposita en las hebras de fibrina en el interior del trombo. Los activadores del plasminógeno difunden al trombo escinden la unión Arg-Val del plasminógeno y la transforman en **plasmina** (fibrinolisisina). La plasmina es similar a la tripsina, actúa sobre los enlaces Arg-Lys, digiriendo no solo la fibrina sino también el fibrinógeno y otras proteínas sanguíneas (factores II, V y VIII). El segundo mecanismo de la fibrinólisis involucra la activación de la **proteína C** por la trombina.

El sistema plasminógeno-plasmina en el plasma tiene su actividad rápidamente controlada, tanto en la inhibición de la plasmina como de la activación del plasminógeno, sin embargo en el trombo, el sistema plasminógeno-plasmina está destinado a tener una actividad reforzada y sostenida debido a que: la plasmina es activada cuando existe relación espacial próxima con uno de sus sustratos, la fibrina. La reacción parece, al menos inicialmente independiente de inhibidores plasmáticos (fig.1)

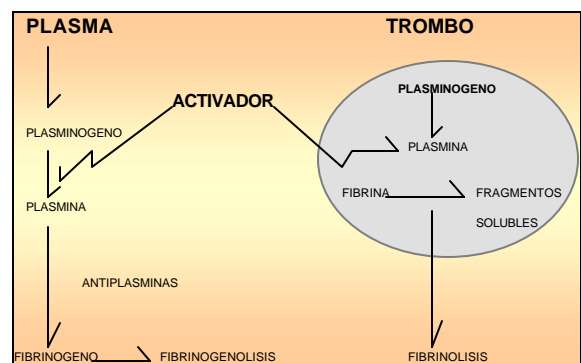


Fig. 1: Activación del plasminógeno en el plasma y en un trombo

El plasminógeno existiría en una forma bifásica. En los trombos, el activador del plasminógeno activa al plasminógeno y produce una fibrinólisis selectiva, independientemente de lo que acontece en el plasma.

En el plasma, debido a la presencia de inhibidores o a una menor cantidad de activador de plasminógeno se produce una activación menor o lenta del plasminógeno evitando signos de proteólisis en plasma.

En circunstancias normales el activador es liberado temporalmente a la circulación y e-fuerza la capacidad de disolver coágulos al activar el plasminógeno sin provocar en plasma las consecuencias de una proteólisis generalizada. La disolución del trombo preformado o del depósito de fibrina es lenta, ya que el activador debe difundir hacia el coágulo o ser absorbido y producir la lisis progresivamente.

La enzima principal del sistema fibrinolítico es la **plasmina**, encargada de la degradación de la fibrina. Actúa sobre el fibrinógeno y la fibrina, dando productos de degradación. También actúa sobre factores V, VIII y fragmentos C1, C2 y C5 del complemento.

La activación farmacológica del **plasminógeno** se denomina activación exógena y permite la lisis terapéutica de los trombos.

La plasmina se forma de la proenzima inactiva plasminógeno por acción de activadores del plasminógeno.

Hay dos clases de activadores de plasminógeno, uno es el **activador de plasminógeno tisular** (t-PA) sintetizado y liberado por células endoteliales; y responsable de la lisis del coágulo en los vasos. El otro tipo es el **activador de plasminógeno urinario**, (uPA) originalmente hallado en orina humana. Este activador es sintetizado por las células endoteliales y también por células epiteliales, monocitos, fibroblastos y células decoduales. Estas células poseen un receptor para uPA, permitiendo que la proteólisis de plasmina sea pericelular.

La regulación de la fibrinólisis se realiza por la producción y secreción de estos activadores e inhibidores específicos. La plasmina circulante libre es rápidamente inactivada por el inhibidor específico **alfa-2-antiplasmina** (α_2 AP) y el t-PA forma un complejo con el inhibidor-I del activador de plasminógeno (t-PAI-1) que también es liberado por células endoteliales.

El aspecto bioquímico de la fibrinólisis y los efectos terapéuticos de las drogas trombolíticas en las enfermedades vasculares oclusivas como infarto agudo de miocardio (IAM), trombosis cerebrovascular y trombosis venosa que predis-

pone al embolismo pulmonar, son temas de intensos estudios. La **fibrinólisis** es un fenómeno fisiológico que opera constantemente en el sistema de la coagulación asegurando el flujo sanguíneo a órganos y tejidos.

Características del t-PA y PAI-I

Activador de plasminógeno tisular (t-PA):

t-PA es sintetizado por células endoteliales. Las células de un melanoma humano se utilizan para la producción de t-PA. La activación del plasminógeno por t-PA se aumenta en presencia de fibrina. t-PA con plasminógeno y fibrina forman un complejo trimolecular.

Inhibidor del activador de plasminógeno 1 y 2 (PAI-1 y 2)

La existencia en plasma de un inhibidor específico de activadores de plasminógeno ha sido demostrada en cultivos de células endoteliales. La regulación de la actividad de PAI-1 no es muy clara, se sabe que pueden estimular su liberación en cultivos celulares endotoxina, trombina, TGF, interleukina 1, FNT, glucocorticoides. Los estímulos fisiológicos son desconocidos.

PAI-2 no se halla en plasma, salvo en los últimos meses del embarazo. Ha sido purificado de placenta humana, pero se sabe hoy que es producido por monocitos-macrófagos. Su importancia ha sido reconocida en la regulación del crecimiento tumoral.

Edad: Es sabido que la incidencia de enfermedades trombóticas incrementa con la edad. La actividad fibrinolítica está presente en la sangre tempranamente en la vida fetal. El plasminógeno se ha detectado en la sangre de embriones. Pero la concentración de plasminógeno es baja en los recién nacidos, aproximadamente el 50% del valor del adulto. Hay estudios que sugieren incrementos en varios factores de la coagulación con la edad. El inhibidor de la activación de plasminógeno incrementa y el activador de plasminógeno activado disminuye con la edad, lo cual se correlaciona con la alta incidencia de enfermedades trombóticas con la edad.

Sexo: Se ha demostrado que la incidencia de enfermedades trombóticas es menor en la mujer. Posiblemente por las diferencias endocrinas entre el hombre y la mujer. La incidencia de enfermedades cardiovasculares es menor en la mujer premenopáusica que en la posmenopáusica. Se ha demostrado que los niveles de antígeno t-PA son más altos en el hombre que en

la mujer, y en las mujeres incrementa gradualmente con la edad, llegando a los mismos niveles del hombre a los 60 años.

Fluctuación circadiana: Existe variación circadiana en la incidencia de ACV, infarto de miocardio y muerte súbita.

Los datos de diferentes análisis revelan una mayor incidencia de dolor de infarto de miocardio entre las 6 de la mañana y las 12 del mediodía. El tono vascular más alto en la mañana fue implicado en la mayor incidencia de infartos de miocardio. La posibilidad existe, ya que hay alta coagulabilidad y baja actividad fibrinolítica en la mañana. Fearnley y colaboradores notaron la variación circadiana de la actividad fibrinolítica demostrando que la actividad fibrinolítica es considerablemente más alta en la tarde. Muchos estudios posteriores demostraron estos resultados. El análisis de los componentes fibrinolíticos indican que la actividad de tPA aumenta desde las 9 de la mañana hacia las 3 de la tarde. Similares variaciones circadianas fueron reconocidas en pacientes con angina de pecho. Se cree que la mayor actividad fibrinolítica en la tarde es debida a una disminución en la liberación de PAI-1 por las células endoteliales y no por un aumento de la liberación de t-PA.

La alta coagulabilidad en la mañana puede ser debida a la alta actividad de las plaquetas. El contenido de serotonina de las plaquetas es alto en la mañana y disminuye a la tarde. La serotonina de las plaquetas causa contracción de músculos lisos vasculares, lo cual podría ser la causa del alto tono vascular en la mañana.

Alcohol, tabaco y stress mental: En estos últimos tiempos hay gran interés en los estudios epidemiológicos que relacionan factores de riesgo con arteriosclerosis y enfermedad vascular oclusiva. Estudiando los efectos de la ingestión de alcohol sobre la fibrinólisis, Morgagni encontró hiperfibrinólisis en bebedores pesados, Meade y col. demostraron que la actividad fibrinolítica estuvo aumentada en consumidores habituales de cantidades moderadas de alcohol. Varios estudios epidemiológicos demostraron una correlación negativa entre consumo de alcohol y enfermedad cardíaca isquémica fatal. Este rol preventivo del etanol ha sido atribuido a un incremento en la concentración de HDL en el plasma y a una disminución de la agregabilidad plaquetaria.

La ingestión de 250 ml de whisky no produce cambios en los parámetros fibrinolíticos como t-PA o PAI-1 plasmáticos si se comparan con otro grupo de pacientes que toman té. La actividad de plaquetas incluyendo captación de serotonina fue inhibida inmediatamente después de la ingestión de alcohol. La acción protectora del alcohol contra enfermedad coronaria parece ser debida no a una hiperfibrinólisis sino a un aumento de los niveles de HDL y a una inhibición significativa de las funciones plaquetarias como adherencia, agregación y liberación de tromboxano A₂.

En varios estudios que comparan grupos de fumadores pesados se demostró una disminución de la actividad fibrinolítica. Los estudios de fumadores a corto plazo indican que la actividad de PA y PAI incrementan después de fumar un cigarrillo. Incrementa principalmente el antígeno de t-PA. También incrementan los niveles de noradrenalina que se relacionarían con aumento de la liberación de t-PA después de fumar un cigarrillo.

Se demostró que el stress físico y psíquico pueden influenciar la actividad de la coagulación. Se demostró que un 50% de pacientes incrementan la actividad fibrinolítica cuando toman premedicación previa a una operación. El miedo sería el factor que influencia la fibrinólisis. Se usaron test de venopuntura y examinación médica para medir la fibrinólisis, y se confirmó que el miedo fue el factor que aumenta la fibrinólisis, posiblemente a través de cambios en el sistema simpático. Los cambios en el sistema fibrinolítico revelan disminución en la liberación de PAI-1 de las células endoteliales. Es posible que el stress mental aumente la actividad fibrinolítica por disminuir los niveles plasmáticos de PAI-1.

Ejercicio: Muchos grupos han demostrado un aumento de la fibrinólisis utilizando una amplia variedad de ejercicios. Recientemente se empleó un método de test de bicicleta ergométrica, y se demostró el aumento en la fibrinólisis debido a un aumento en el activador de plasminógeno. El mecanismo de inducción de fibrinólisis por el ejercicio es poco conocido. Se propuso a la estimulación adrenérgica como responsable de la liberación de activador de plasminógeno. Se hicieron mediciones y se vio que cuando aumenta la frecuencia del pulso aumenta la liberación de activador de plasminógeno en forma paralela al aumento de trabajo, en cambio el aumento de catecolaminas se produce después de un ejercicio exhaustivo.

Cuando se utilizan betabloqueantes solo se bloquea parcialmente la respuesta al activador de plasminógeno, mientras que se anula totalmente la liberación de factor de Von Willebrand desde las células endoteliales. Se sugiere que la fibrinólisis inducida por el ejercicio no es mediada por receptores beta adrenérgicos. Excepto los cambios en el factor activador de plasminógeno después del ejercicio, se observaron pocos cambios de fibrinógeno y plasminógeno plasmáticos.

Emoción y trastornos del estado de ánimo:

Algunas evidencias sugieren que los trastornos en la regulación del ritmo circadiano pueden ser de importancia primaria en la fisiopatología de la depresión. Se ha reportado que los pacientes con trastornos afectivos tienen más alta probabilidad de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. En la depresión mayor se observó un impacto negativo sobre la aparición de enfermedades cardiovasculares. Los pacientes con neurosis o con depresión tienen bajos niveles plasmáticos de t-PA. Los niveles plasmáticos de PAI-1 libre y del complejo t-PA-PAI-1 son más bajos de los normales en la depresión. Los pacientes depresivos y neuróticos tienen menor liberación de PAI-1 por las células endoteliales. Los resultados de estos estudios muestran aumento de la actividad fibrinolítica y no concuerdan con las evidencias epidemiológicas que identifican a la trombogénesis como causa de enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

Nutrición y peso corporal: Muchos datos sugieren que la lipemia inhibe la fibrinólisis, aunque el mecanismo por el cual la grasa produce inhibición no ha sido aclarado.

En la lipemia hay quilomicrones en plasma los cuales tienen actividad antifibrinolítica. La beta-lipoproteína, que aumenta después de la ingestión de grasas, también tiene actividad antifibrinolítica. Hamsten demostró que el aumento de triglicéridos plasmáticos produce un aumento de concentración plasmática de PAI-1. Cuando hay altos niveles de triglicéridos los VLDL causan la liberación de PAI-1 en cultivos de célula endoteliales. Se hicieron estudios en voluntarios que comieron 50-100mg de manteca a las 8,30 de la mañana y se midieron la actividad fibrinolítica y agregabilidad plaquetaria, PAI-1 aumenta significativamente 2 horas después y la respuesta plaquetaria al ADP o colágeno es inhibida. Los resultados sugieren que la lipemia por sí misma es trombogénica con respecto a la fibrinólisis, pero antitrombótica con respecto a

la agregabilidad plaquetaria. Probablemente la presencia prolongada de lipemia cause aterosclerosis, la cual podría causar trombosis.

Hay consenso general que la obesidad disminuye la actividad fibrinolítica. Hay una relación inversa entre peso corporal y actividad fibrinolítica en personas normales. La reducción de la fibrinólisis en gente obesa puede ser debida a una disminución en los niveles plasmáticos de t-PA. La fibrinólisis fue reducida no solo en reposo sino también durante el ejercicio en la obesidad. La restricción en la dieta demostró incrementar la actividad fibrinolítica tanto en sujetos normales como en obesos.

Embarazo y puerperio: La fibrinólisis disminuye durante el embarazo. Esta disminución comienza a las 12 semanas y continúa hasta las 26 semanas donde hace una plateau, probablemente debido a dificultades en la síntesis y liberación de t-PA habría una disminución de la fibrinólisis durante el embarazo.

Durante el parto, a pesar del intenso trabajo físico y el stress mental la actividad fibrinolítica permanece baja, la fibrinólisis incrementa bruscamente después del nacimiento, este incremento comienza antes de clampar el cordón umbilical y antes cuando la placenta todavía está in situ, al separar la placenta aumenta más la fibrinólisis.

Los niveles de t-PA son altos después que comienza el pa. El incremento de t-PA en el postparto indican que la separación de la placenta podría ser parcialmente responsable de los altos niveles de t-PA en la circulación al dañar el endotelio del lecho vascular placentario.

Fibrinólisis en fisiología: El sistema fibrinolítico está involucrado en la remoción de coágulos producidos por injuria vascular. Facilita la recanalización de vasos sanguíneos. Los coágulos sanguíneos no son formados solamente en el sitio de la injuria vascular, sino también en placas ateromatosas, llevando a la trombosis. Las investigaciones clínicas se han centrado en los efectos terapéuticos de agentes trombolíticos como la streptokinasa, u-PA y t-PA. Recientes progresos en la tecnología han sintetizado t-PA recombinante y scu-PA (prouroquinasa). El t-PA es muy específico de la fibrina. Otros agentes como streptokinasa y u-PA tienen acciones no discriminatorias entre fibrina y fibrinógeno. La degradación del fibrinógeno por

streptokinasa o u-PA es considerada un efecto no deseado del mecanismo fibrinolítico.

La activación de plasminógeno en plasma también resulta en la depleción de inhibidores como alfa-2-antiplasmina que sería responsable del sangrado por la pérdida de la regulación de la actividad de la plasmina.

AGENTES TROMBOLÍTICOS. CONCEPTOS GENERALES

Terapéutica fibrinolítica

Existen varias razones que van imponiendo esta modalidad terapéutica como tratamiento de rutina en el infarto agudo de miocardio (IAM). Los estudios clínicos importantes, con gran número de pacientes, controlados y planificados metodológicamente han ido demostrando la superioridad de la terapéutica fibrinolítica sobre la terapia convencional del IAM, ya que se han traducido en una disminución significativa de la mortalidad intrahospitalaria y alejada.

La terapéutica trombolítica es un avance importante en el tratamiento del IAM, pero todavía existen cuestionamientos que no han sido resueltos, por ejemplo:

- Incrementar el porcentaje de reperfusiones coronarias.
- Reducir el riesgo de hemorragias severas o impredecibles hemorragias neurológicas (si bien el índice es bajo 0,2 a 0,5%)
- Obtener la dosis óptima del trombolítico a usar.
- Valorar si los nuevos agentes antitrombóticos como la hirudina son superiores a la heparina, ya que podrían mejorar la inactivación de la trombina fijada a la fibrina en el trombo neutralizando la trombogenicidad de las lesiones trombóticas intracoronarias.

En nuestro país solo alrededor del 20-30% de IAM son tratados en menos de 6 horas, las causas son varias: no disponibilidad de las drogas, desconocimiento del tratamiento o temor a sus complicaciones, conducta tardía, etc.

La elección del mejor fibrinolítico, lo mismo que el costo-riesgo-beneficio del tratamiento aún no están del todo clarificadas.

AGENTES FIBRINOLÍTICOS O TROMBOLÍTICOS

Como vimos, la cascada fibrinolítica comienza al mismo tiempo que la cascada de la coagulación, lo que provoca la formación de plasmina, una enzima que digiere la fibrina.

En la actualidad se dispone de varios agentes fibrinolíticos o trombolíticos:

a) Trombolíticos inespecíficos

- Estreptokinasa
- Urokinasa

b) Trombolíticos tromboespecíficos

- Activador tisular de plasminógeno recombinante o alteplasa (rtPA)
- Anistreplasa (APSAC) complejo acilado estreptokinasa-plasminógeno.
- Prourokinasa o UK de cadena única (ProUK o scuUK)

c) Nuevos trombolíticos

En etapas de investigación:

- Hirudina recombinante
- Inhibidores de la trombina
- Inhibidores del factor Xa y del complejo factor VII-factor tisular
- Anticuerpos al receptor de fragmentos plaquetarios de glicoproteína IIa/IIIa
- Bloqueadores del receptor de tromboxano A2 y serotonina
- Trombomodulina recombinante y proteína C activada.

Varios agentes promueven la formación de plasmina a partir del plasminógeno, por ejemplo la estreptokinasa, rtPA, urokinasa y el APSAC.

ACTIVADOR DE PLASMINÓGENO TISULAR RECOMBINANTE O ALTEPLASA (rt-PA)

Alteplasa o rt-PA es una sustancia biosintética (originada por DNA recombinante) de la enzima t-PA (activador de plasminógeno tisular) es un agente trombolítico. La droga se prepara en cultivos de células de ovario de hamster usando la tecnología del DNA recombinante. Estas células han sido modificadas por el agregado de plásmidos que incorporan genes de síntesis de t-PA humano, obtenidos de la línea celular de melanoma humano. La molécula formada tiene la secuencia de aminoácidos idéntica a la del t-PA, con posibles pequeñas diferencias en las moléculas de carbohidratos.

El t-PA contiene 2 cadenas, una pesada y una liviana, esta última contiene el sitio activo o

catalítico que convierte el plasminógeno en plasmina.

En la molécula del rt-PA existen secuencias de aminoácidos similares a otras proteínas, como el plasminógeno, fibronectina o el factor de crecimiento epidermal. En ausencia de fibrina el rt-PA tiene muy poca afinidad por el plasminógeno, por lo que no se activaría la fibrinólisis sistémica, sin embargo en el sitio de formación del trombo, la fibrina se une al plasminógeno circulante y activa los sitios de unión para el activador tPA (o rt-PA si se usa exógenamente) provocando que la afinidad de éste por el plasminógeno sea 470 veces mayor que en plasma circulante. La propiedad que distingue al rt-PA de otros activadores del plasminógeno como estreptokinasa o UK, es que su actividad enzimática se potencia enormemente en presencia de fibrina. La plasmina así formada en la superficie del trombo tiene ocupados sus sitios de unión para la lisina y sus sitios activos, por lo que la alfa-2-antiplasmina ve muy dificultada su acción sobre la plasmina circulante, de ahí que la inactive rápidamente.

Farmacocinética de rt-PA

El t-PA está presente en la circulación en bajas concentraciones (5-10 ng/ml), la concentración plasmática puede expresarse en µg, ng por ml o U.I. Su vida media inicial en plasma es de 4-6 minutos y la final de 41-50 minutos. Se metaboliza principalmente en hígado, se deben regular las dosis en hepatopatías, también se metaboliza en células endoteliales. Luego de su degradación los metabolitos son excretados por orina. El aclaramiento puede ser modificado por cambios en la glicosilación de la molécula que es diferente para el t-PA de 2 cadenas (el utilizado en los primeros estudios) o el de 1 cadena (el recientemente aprobado para uso humano, también llamado Alteplase).

Luego de su administración los efectos farmacológicos sobrepasan su vida media, ya que persisten durante varias horas, se vio que los productos de degradación provenientes de la fibrina entrecruzada aumentan rápidamente luego de la infusión i.v. de rt-PA llegando a un pico de más de 5000 ng/ml en aproximadamente el 80% de pacientes, si se miden estos productos a las 7 horas, continúan elevados lo que refleja una capacidad de unión del rt-PA a la fibrina y una actividad lítica prolongada.

El rt-PA es inhibido por el PAI-1 (inhibidor de la activación de plasminógeno específico) y por la

α_2 antiplasmina (inhibidor directo de la plasmina).

El PAI-2 (de macrófagos y placenta) inhibe más el tPA de 2 cadenas que el de una cadena.

El t-PA no solo activa el plasminógeno en la superficie de la fibrina sino también en ausencia de ella, a medida que aumenta su concentración en plasma aumenta su actividad fibrinogenolítica. La especificidad es entonces relativa y no absoluta. En el IAM se utiliza el t-PA en infusión rápida (100mg en 90 minutos) el nivel plasmático de t-PA aumenta 1000 veces con respecto al fisiológico, produciéndose activación variable del sistema fibrinolítico. A concentraciones muy altas de t-PA el plasminógeno circulante será transformado en plasmina, ésta degradará el fibrinógeno, los factores V y VII y se alterará la función de las plaquetas. Las determinaciones plasmáticas darán disminución de fibrinógeno, plasminógeno, α_2 antiplasmina, aumento de productos de degradación del fibrinógeno, la evaluación de esta situación demostrará la intensidad de la fibrinólisis sistémica, se llama a esta situación **estado lítico**.

Se hallaron diferencias interindividuales probablemente por diferencias catabólicas hepáticas. La concentración plasmática depende de la dosis infundida.

Usos

- Trombosis de arterias coronarias e IAM.
- Prevención de la reoclusión después de la trombolisis.
- Tromboembolismo pulmonar
- Trombos intracoronarios suboclusivos en pacientes con angina inestable
- Intraocularmente para disolución de fibrina después de cirugía ocular.
- Se usó en algunos niños con trombosis de la vena cava, aorta o arterias periféricas sin complicaciones de hemorragias. También se usó en un chico con tromboembolismo pulmonar, vía arteria pulmonar se administró una dosis de 0,1 mg/kg de rt-PA por 11 hs.

Efectos indeseables

El principal es la hemorragia. Las contraindicaciones absolutas son la hemorragia activa interna y las enfermedades cerebrovasculares. Las contraindicaciones relativas son los procedimientos que requieren la formación del coágulo como la cirugía, trauma grave reciente.

El rt-PA no es considerado inmunogénico. No se han hallado serias reacciones alérgicas al

agente. Se pueden producir arritmias ventriculares asociadas a la reperfusión. rt-PA puede producir náuseas, vómitos, hipotensión y fiebre. Estos efectos normalmente son referidos por pacientes con IAM y pueden no atribuirse a la droga.

ESTREPTOKINASA (SK)

Es una proteína de 47000 daltons de PM producida por estreptococos beta hemolíticos, capaz de promover la trombolisis. No posee actividad enzimática intrínseca, estimula el paso de plasminógeno a plasmina indirectamente, formando un complejo 1:1 con el plasminógeno, produciendo un cambio conformacional que expone el sitio activo del plasminógeno originando SK-plasmina que también es activador del plasminógeno. Dentro de este complejo la estreptokinasa se va degradando lentamente a fragmentos menores. La plasmina puede existir como complejo con SK o en forma libre y por ser una proteasa puede degradar a la SK, al plasminógeno o a la plasmina. La SK genera 10 veces más plasmina in vivo que la urokinasa comparando unidad a unidad. Debido a su fácil obtención y bajo costo es el agente más difundido y utilizado.

Farmacocinética

Es necesario administrar por vía i.v. una dosis de carga (250.000 UI, 2,5 mg) para superar los anticuerpos plasmáticos existentes dirigidos contra esta proteína, por infecciones previas por estreptococos. La vida media de SK, una vez agotados los anticuerpos, es de 80 minutos. El complejo SK-plasminógeno no es inhibido por la alfa 2 antiplasmina. Los niveles de anticuerpos difieren entre pacientes, pero este factor tiene poca importancia clínica cuando se administran altas dosis como las usadas en la trombolisis coronaria en la actualidad.

La SK es fuertemente antigénica, la repetida administración de la droga puede formar anticuerpos que disminuyen el efecto de la misma y que pueden causar reacciones alérgicas, rara vez anafilaxia y fiebre. Los anticuerpos antiSK perduran por 46 meses por lo que no se recomienda una nueva terapia por este tiempo.

Efectos indeseables

Semejantes a rt-PA, fundamentalmente complicaciones hemorrágicas, también son importantes las reacciones alérgicas, hipotensión y arritmias.

La estreptokinasa se presenta en ampollas que contienen 250.000, 750.000 y 1.500.000 UI de proteína.

UROKINASA (UK)

La UK es enzimática y actúa como un estimulante directo del paso de plasminógeno a plasmina ejerciendo su acción de hidrólisis sobre el plasminógeno sin necesidad de fibrina. La UK se obtiene de cultivos de células embrionarias renales humanas, también puede hacerse por la tecnología del DNA recombinante. No es antigénica. Se presenta en ampollas que contienen 250.000UI. Tiene una vida media de 15 minutos y es metabolizada por el hígado. Se administra una dosis de ataque de 1000 a 4500 U/kg seguidos por infusión continua de 4400 U/kg por hora durante un período variable. En la actualidad el interés por la UK es limitado ya que tiene las desventajas de otros trombolíticos: como la SK carece de especificidad para la fibrina y puede inducir un estado lítico sistémico y es tan costosa como el rt-PA.

La **prourokinasa** es una proteína monocatenaria precursora de la UK, en la que se transforma para actuar. Es selectiva para los coágulos fijándose a la fibrina antes de la activación, actualmente se encuentra en investigación. La explicación del mecanismo tromboespecífico aún no se sabe totalmente, se sabe que en el plasma hay un inhibidor de la fibrinólisis, llamado inhibidor C1 que impide el paso de proUK a UK, lo cual evitaría la activación sistémica del plasminógeno. En el trombo la fibrina se une al plasminógeno y mediante los activadores se forma lis-plasmina que es un potente estimulante del paso de proUK a UK. De este modo se formaría mayor cantidad de UK alrededor del trombo.

APSAC o ANISTREPLASA

Es un complejo equimolecular covalente entre el plasminógeno y SK en el que su centro catalítico está protegido por un grupo p-anisiloil. Esta acilación es la causa de la inactividad del complejo, debiendo deacilarse progresivamente en el organismo para que se liberen los complejos plasminógeno-SK, esto ocurre tanto en la circulación sistémica como en el trombo. El grupo acilo es hidrolizado in vivo permitiendo que el complejo se fije a la fibrina antes de su activación, esto confiere cierta especificidad con respecto a los coágulos durante el proceso fibrinolítico. Sin embargo cuando se administra en bolo, a las dosis recomendadas para la trombolisis coronaria (30U) se produce una fibrinólisis sistémica pronunciada. Puede administrarse en

una sola dosis intravenosa durante 4-5 minutos y su actividad fibrinolítica dura 4-6 hs.

TOXICIDAD HEMORRÁGICA DE LA TERAPIA TROMBOLÍTICA

El mayor efecto adverso de la terapia trombolítica en el tratamiento del IAM, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar es la hemorragia. El riesgo hemorrágico inducido por UK, APSAC, rt-PA es similar al de SK.

La terapia trombolítica a corto plazo (como en el IAM) es más segura que la prolongada (como en TVP o TP). El riesgo de hemorragias fatales aumenta cuando más largo el tratamiento. El sangrado más intenso con los trombolíticos ha sido en el sitio de la venopuntura o en la inserción del catéter arterial. Un mayor incremento de hemorragias se observó en pacientes bajo procedimientos invasivos (cateterismo, angiografía coronaria)

En un estudio reciente de ensayos clínicos usando procedimientos no invasivos en IAM, la incidencia de grandes hemorragias fue menor:

a) Pacientes tratados con SK

GISSI: 0,3% con 5860 pacientes

ISIS-2: 0,5% con 8592 pacientes

GISSI-II: 1% con 6199 pacientes

International trial: 0,9% con 10396 pacientes

b) Pacientes tratados con anistreplase:

International trial: 0,6% con 10372 pacientes

La incidencia de complicaciones hemorrágicas es mucho mayor con dosis altas de SK en el tratamiento de TVP. Altas dosis (3.600.000U/día) de SK por 2-3 días tienen un 10% más de complicaciones hemorrágicas. En estos casos la mortalidad es mayor que con la terapia profiláctica convencional con heparina.

HIRUDINA RECOMBINANTE

La formación de trombos plaquetarios en el sitio de la disrupción de la placa aterosclerótica suele ser causa frecuente de síndromes coronarios agudos y de oclusión arterial abrupta después de la angioplastia transluminal percutánea. La retrombosis después de la trombolisis se basa en un mecanismo similar pero además resulta de la alta trombogenicidad del trombo residual. La aspirina y la heparina disminuyen el riesgo de oclusión trombótica pero no lo eliminan.

La hirudina es el residuo-65 del péptido anticoagulante de la sanguijuela *Hirudo medicinalis*,

se enlaza a la trombina con alta afinidad y especificidad. Inhibe solamente la trombina que induce agregación plaquetaria, la respuesta a otros agonistas permanece intacta. La efectividad de la hirudina como agente antitrombótico ha sugerido un rol pivot de la trombina en la fisiopatología de la trombosis arterial. La hirudina se halla en intensa investigación clínica como agente alternativo a la heparina para la prevención y tratamiento de la trombosis y como adyuvante para la trombolisis. Se hicieron estudios clínicos de seguridad y eficacia comparados con heparina en pacientes con angina estable que fueron sometidos a angioplastia coronaria, se vio que puede tener mejor perfil anticoagulante que heparina (Circulation, pag.2058-2066, noviembre 1993)

La trombina activa los factores V y VII de la coagulación, promueve su propia generación, convierte el fibrinógeno soluble en fibrina e induce enlaces cruzados de fibrina. Además la trombina activa la agregación plaquetaria y contribuye a la formación de trombos por diferentes vías.

La **hirudina recombinante** (CPG39 393) es un congener de la hirudina, sustancia que se aísla de la saliva de la sanguijuela *Hirudo medicinalis*. Este anticoagulante específico y potente, es un inhibidor irreversible de la trombina, tiene una vida media de 23 horas. El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) se correlaciona bien con los niveles plasmáticos de hirudina. No se observaron efectos indeseables con la terapia de hirudina. La función hepática no muestra afectación. No se observaron anticuerpos antihirudina luego de 2 semanas de administración, tampoco fue afectada la cantidad de plaquetas.

Aunque poco frecuente, la oclusión trombótica coronaria aguda, puede ser una complicación seria de la angioplastia, que se ha asociado al efecto traumático del balón sobre la pared vascular. La injuria arterial inducida por el balón puede exponer estructuras subendoteliales, incluso colágeno y material de la placa aterosclerótica y genera células debridadas que activan el sistema de la coagulación. La completa inhibición de la trombina puede prevenir la formación de trombos ricos en plaquetas, los cuales se asocian con un aumento del riesgo de reestenosis. La hirudina recombinante (CGP39 393) podría administrarse en forma segura a pacientes con angina estable que han sido seleccionados para angioplastia coronaria transluminal

percutánea. (Circulation, Vol.5, Nro.5, 2015-2021, noviembre de 1993)

FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

Los fármacos anticoagulantes inhiben la fase plasmática de la coagulación, ya sea actuando sobre la síntesis hepática de factores (anticoagulantes orales) o impidiendo la actuación de factores ya formados (heparinas)

La coagulación no deseada se produce generalmente en las enfermedades tromboembólicas.

Los fármacos para corregir la coagulación no deseada son:

- Anticoagulantes orales: **dicumarol, warfarina** y compuestos relacionados.
- **Heparinas**

Los anticoagulantes han sido la forma standard para el tratamiento de la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar por más de 40 años. La heparina es generalmente utilizada para los procesos agudos y los anticoagulantes orales para la prevención de recurrencias y el manejo crónico. Ambas formas de terapia son efectivas.

Fase plasmática de la coagulación: Se implican diferentes etapas con intervención de los factores de la coagulación:

a) Formación de protrombinasa que se puede realizar por la vía extrínseca o intrínseca. La intrínseca comienza con la reacción de contacto (superficie rugosa o fibras de colágeno del subendotelio) que activan al factor X, se produce luego una reacción en cascada, y el factor XIIa interacciona con el XI dando XIa, el XII forma con el XIa un complejo que en presencia de calcio o magnesio activan el IX.

En el sistema intrínseco el IXa y el VII en presencia de calcio activan el X. se forma luego un complejo con el Xa, el V y fosfolípidos y Ca⁺⁺ llamado **protrombinasa** que es capaz de transformar la protrombina en trombina. El factor Xa es importante en la acción proteolítica, si falta es imposible transformar la protrombina en trombina. El V es indispensable para la velocidad de la reacción.

En la vía extrínseca los procesos son más rápidos y simples, la interacción del factor III con el VII en presencia de calcio origina un complejo que activa el factor X. La protrombinasa sería el camino final común de la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación.

ANTICOAGULANTES INYECTABLES: HEPARINAS

En 1916, un estudiante de medicina J.McLean, investigando sustancias coagulantes procedentes de diversos tejidos, encontró accidentalmente una sustancia que retardaba considerablemente la coagulación, tanto in vitro como en inyección i.v. en solución 1:100000. En 1918 Howel y Holt consiguieron extraer este agente, y le dieron el nombre de heparina, por ser el hígado el lugar donde mayor cantidad encontraron.

La heparina se encuentra en la mayoría de los tejidos del organismo humano, existiendo concentraciones elevadas en hígado y pulmones. Se almacena en las granulaciones de mastocitos y basófilos.

Factores de la Coagulación:

I (inactivo)	Fibrinógeno
Ia (activo)	Fibrina
II (inactivo)	Protrombina
IIa (activo)	Trombina
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

b) Formación de trombina

c) Síntesis de fibrina

d) Inhibidores endógenos de la coagulación

La heparina es un mucopolisacárido de PM alrededor de 16,000 daltons, compuesta por unidades de glucosamina sulfatada y ácido D-glucurónico, conectados por enlaces glucosídicos, posee una carga eléctrica altamente negativa lo que le permite unirse a sustancias de carácter básico como la protamina, azul de

toluidina, hexadimetrina, etc. capaces de metabolizar a la heparina, ocasionando la pérdida de actividad anticoagulante. El ácido sulfamídico y los residuos sulfato son los responsables de la actividad anticoagulante, o sea que a medida que aumenta el número de átomos de azufre en los distintos prototipos de moléculas sintetizadas aumenta el poder anticoagulante.

Mediante degradaciones enzimáticas despolimerizantes puede fraccionarse la molécula de heparina, se necesita la presencia de un pentasacárido para no perder la acción farmacológica. De esta forma se pueden formar todas las secuencias fraccionarias que se deseen: penta, hexa, octa-sacáridos, pero siempre conservando la secuencia mínima del pentasacárido mencionado.

Tipos de heparina

Con el nombre de heparinas se encuentran 3 tipos de compuestos:

a) **Heparina clásica o no fraccionada (HNF)**, que corresponde a la descripción química de la heparina de 16,000 daltons.

b) **Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)**. Están formadas por las distintas fracciones de HNF que pueden obtenerse químicamente. Poseen generalmente un PM que va desde 2,500 hasta 8,000 daltons. Existen. Según el método químico de obtención hay varias HBPM como: enoxaparina, tedelparina, nadroparina, logiparina, OP-2123, CY-222. (tabla 1)

Tabla 1: Principales heparinas de bajo PM

Nombre	PM
Enoxaparina	3,500 - 5,500
Tedelparina	4,000 - 6,000
Nadroparina	4,000 - 5,000
Logiparina	4,900
OP-2123	3,500 - 5,000
Sandoz CH 8140	4,500 - 8,000

c) **Heparinoides (HP)**: Son polisacáridos sulfatados de estructuras químicas muy diversas, algunos son semisintéticos, otros se extraen de tejidos animales, poseen acción antitrombótica relacionada con el mecanismo de acción de las HNF y HBPM. Las más importantes son: Heparan sulfato, dermatán sulfato, pentosán sulfato.

Mecanismo de acción antocoagulante de las heparinas:

Las heparinas no fraccionadas (HNF) ejercen su efecto anticoagulante acelerando la formación

de los complejos moleculares entre antitrombina III (AT-III) y las serinas-proteasas de la coagulación, entre las que se destacan los factores II, IX, X, XI y XII y la plasmina y calicreína. Aunque la trombina (factor IIa) y el factor Xa poseen mayor porcentaje de unión e importancia clínica.

La HNF modifica alostéricamente a la AT-III en sus residuos de arginina, sitios donde se une la trombina. Los sitios serina activos de la trombina interaccionan con los restos de arginina de los complejos HNF en 1,000 veces la velocidad de unión con la trombina. Una vez que la trombina ha sido inactivada, la HNF se libera del complejo ternario y puede unirse a otra molécula de AT-III, degradándose los complejos antitrombina III-trombina por el sistema retículo endotelial.

La unión entre trombina y heparina es de tipo electrostático y depende de la longitud de la molécula de heparina, cuando más larga, mayor capacidad tiene la trombina de difundir a su través y unirse a la AT-III. Por otro lado la AT-III se une al factor Xa formando un complejo, la HNF se une a la AT-III, incrementando la velocidad de su actuación, pero no se une al factor Xa, por lo que la longitud de la molécula de HNF no influye en la mayor o menor inactivación de dicho factor Xa. La HNF con un PM un poco mayor a 5,000 daltons puede comenzar a activar la unión de la trombina-AT-III y Xa-AT-III, y al ir incrementando el PM se facilita cada vez más la unión con la trombina, respetando la del Xa.

Considerando las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), un preparado que solo contiene un pentasacárido de 1,700 daltons, no modifica la unión AT-III-Xa, inactivándose de igual forma, pero no puede unirse a la trombina, presentando una acción específica. En general esta acción se mantiene hasta PM de 6,000-8,000 daltons, si bien la relación anti-Xa/ anti IIa se equilibra progresivamente, al ir aumentando el PM, de tal forma que el pentasacárido tiene una relación de 5, la medida de la HBPM es de 3-4 y la HNF tiene un valor de 1.

Estas diferencias entre HNF y HBPM, originan que las primeras prolonguen el tiempo de coagulación (inhibición de la trombina) mientras que las segundas lo hacen en mucho menor medida, incrementándose la inhibición del factor Xa plasmático por ambos tipos de heparinas. Es por eso que a las HNF se las llama **anti-coagulantes** y a las HBPM se las llama **anti-trombóticas**. Esta diferencia conceptual se

basa en que las HBPM, al no potenciar la inhibición de la trombina, ésta se puede acumular allí donde sea necesaria una hemostasia fisiológica, ejerciendo un efecto inhibitor en el componente principal de la protrombinasa, por lo que disminuye el poder multiplicador de la cascada de la coagulación desde sus orígenes. Aunque todavía no se hallan correlaciones claras entre este mecanismo y los resultados clínicos.

Con respecto a los heparinoides (HP) el heparán sulfato actúa del mismo modo de que las HNF, pero el dermatán sulfato y el pentosán sulfato actúan principalmente a través del cofactor II de la heparina. (CH-II).

Otras acciones de las heparinas:

Acción lipolítica: Las heparinas producen una liberación de lipoproteínlipasa y triglicérido lipasa hepática produciendo un efecto lipolítico. Esta acción corresponde fundamentalmente a las HNF y el pentosán sulfato, siendo muy débil para las HBPM.

Acción sobre plaquetas: Las HNF producen una activación de la función plaquetaria mediada por IgG mediante la cual se aumenta la unión plaqueta-endotelio y se modifican los mecanismos de activación intraplaquetarios (AMPc y prostanoides). Las HBPM no tiene este efecto y entre los heparinoides, el pentosán polisulfato es el único que ejerce este efecto.

Acción sobre la fibrinólisis: En algunos estudios se han demostrado efectos estimulantes de las HBPM sobre la fibrinólisis, pero aún faltan confirmaciones.

Características farmacológicas de las heparinas

Las heparinas no se absorben por vía oral, por eso la vía de elección es la parenteral, la vía i.v. es para la heparina sódica y la subcutánea para la cálcica (1 dosis c/12 hs) y las HBPM (1 dosis c/12 o 24 hs, según los casos). Recientemente se ha intentado la absorción intestinal de las HBPM mediante la formación de liposomas multilaminares con HBPM, *lipoheparina*, y también por formación de complejos de HBPM con bases orgánicas con la finalidad de crear heparina hidrófoba mediante la formación de pares iónicos, en estas dos formas se comunicaron niveles de heparinemia capaces de inhibir la actividad plasmática del factor Xa, semejantes a los que se obtienen con la administración parenteral. Todavía son necesarios grandes estudios clínicos para concluir que la heparina puede administrarse por vía oral.

En la sangre se unen a proteínas, desaparecen rápidamente de la circulación, debido a su alta tasa de eliminación renal y su rápida unión a las células endoteliales.

Las HBPM presentan diferencias farmacocinéticas con respecto a las HNF, por ejemplo: mejor absorción desde el tejido celular subcutáneo (biodisponibilidad del 87-98%), eliminación renal más lenta, independientemente de la dosis (mecanismo no saturable) y menor unión a células endoteliales, todo esto determina una vida media plasmática de casi el doble de las HNF.

Efectos indeseables de las heparinas

Hemorragia: Es la complicación más frecuente de las HNF, por su acción antitrombótica. El riesgo de hemorragia, principalmente postraumática, se multiplica en individuos mayores de 60 años, en alcohólicos crónicos o en personas con insuficiencia renal. Las HBPM poseen menor incidencia de hemorragias en dosis anticoagulantes con respecto a las HNF (1000 UI/h por viv en infusión continua), se han descrito índices de sangrado similares a las HNF en dosis profilácticas (2500-5000 UI/12 hs s.c. de heparina cálcica). El tratamiento del sangrado por HNF consiste en la administración de protamina.

Trombocitopenia: La activación de las plaquetas origina un desgaste de trombocitos circulantes, además de la posible lisis celular originada por la interacción con IgG. Las personas con antecedentes de trombocitopenia por HNF deben recibir antiagregantes plaquetarios en forma conjunta para evitar el consumo periférico. Las HBPM no han mostrado esta acción.

Osteoporosis: Se ha relacionado con una mayor reabsorción ósea, debido a un estímulo de la colagenasa, dependiendo más de la dosis que de la duración del tratamiento o del tamaño de la molécula por lo que las HBPM también pueden presentar este efecto.

Necrosis dérmica: es rara, se relaciona con una interacción antígeno-anticuerpo en el sitio de la inyección, asociada a un acúmulo de plaquetas activadas.

Inhibición de la producción de aldosterona: Se puede producir con dosis muy altas (más de 20.000 UI por día) originando una hiperpotasemia.

Control del efecto anticoagulante

Para el control del efecto de las HNF se suele utilizar el **tiempo parcial de tromboplastina activada**, se aconseja que los valores sean 2-2,5 veces más prolongados de los normal. Este

test no discrimina entre el efecto antitrombínico y el anti-Xa, fundamental para las HBPM. Para ello se suele medir la **actividad plasmática anti-Xa** mediante sustratos cromogénicos.

Indicaciones y dosis de las heparinas

Prevención de la trombosis venosa profunda postoperatoria: Toda cirugía mayor de 30 minutos, y cuya duración en cama después de la operación sea mayor de 5 días, se considera como de riesgo trombotico venoso. Ciertos tipos de cirugías, como las ortopédicas, o ciertos tipos de pacientes como los obesos, cancerosos, inmovilizados ya sea permanentes, en cama o en sillas, etc. se consideran de alto riesgo trombotico. La movilización precoz, o los métodos físicos de medias elásticas en las extremidades inferiores son armas con las que el cirujano trata de disminuir estos riesgos. En la actualidad se utilizan profilácticamente las heparinas, desde 2 horas antes de la cirugía, ya sea las HNF en bajas dosis (5000 UI/8-12 hs) o las HBPM cuyas dosis recomendadas se observan en la tabla 2.

Tabla 2: Dosis recomendadas de heparinas.

Indicación	Dosis	Equivalencia en UI anti-Xa
Profilaxis TVP	Postoperatorio: Riesgo moderado	
HNF	5000UI/12h	
Enoxaparina	20 mg/día	2000
Tedelparina	18 mg/día	2500
Nadroparina	7500 U/día*	3100
Logiparina	3500 U antiXa/día	3500
Profilaxis TVP@	Riesgo alto	
HNF	5000UI//8hs	
Enoxaparina	40mg/d	4000
Tedelparina	36mg/d	4500
Nadroparina	10500 U/d*	4500
Logiparina	3500U anti Xa / día	3500
Trat.TVP HNF	10a20.000UI más 30-40000 UI/día	
Heparinización post-trombolisis HNF	1000 UI/h x 24 hs	

(*) Unidades anti-Xa del Inst. Francés Choay.

(@) El trata. debe durar 6-7 días

Las HNF en dosis profilácticas han logrado disminuir aproximadamente el 50-60% del ries-

go en la cirugía ortopédica o en la de muy alto riesgo, alcanzándose casi un 75% en la de riesgo moderado. Las HBPM no muestran diferencia respecto a los resultados de las HNF en la dosificación profiláctica.

TVP no quirúrgica: (que no sean susceptibles de tratamiento trombolítico). La administración de 7-10 días de heparina debe continuarse con anticoagulantes orales.

Prevención de la reestenosis postangioplastia coronaria: Los antiagregantes plaquetarios son los agentes que se administran para evitar una retrombosis coronaria postangioplastia, la heparina terapia debe hacerse antes, durante o después de la angioplastia (24-48hs).

Tratamiento del tromboembolismo pulmonar: El TP es consecuencia del transporte de un émbolo formado en una TVP del árbol vascular pulmonar. En estos casos se requieren altas dosis de heparina i.v. (10.000-20.000 UI, más 30.000 - 40.000 UI/24 horas) y luego se pasa a anticoagulantes orales.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio: Sobre todo cuando éste se realiza mediante trombolisis, se perfunden por v.i.v. 1.000 UI/hora de HNF durante 24 hs., inmediatamente después del agente trombolítico.

Tratamiento de oclusiones arteriales periféricas: Para evitar la extensión de la lesión trombotica (cola coagulativa del trombo), y también después del tratamiento principal que es trombolítico y quirúrgico.

Coagulación intravascular diseminada: La heparina evita que se consuma trombina, controlando en forma paradójica la hemorragia.

La Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNNE ha participado de un estudio Nacional Multicéntrico sobre la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP). Dicho estudio se realizó en conjunto con otras Cátedras de Farmacología del país con la coordinación del Grupo Argentino para el Uso Racional del Medicamento (GAPURMED) y con la supervisión del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital del Vall'Hebron de la Universidad Autónoma de Barcelona (España) bajo la dirección del Profesor Dr. Joan M. Laporte.

En Corrientes se estudiaron 93 pacientes de los servicios de Cirugía General, Traumatología y Clínica Médica, del Hospital Escuela de la Fa-

cultad de Medicina de la UNNE General José Francisco de San Martín. Se realizó un corte vertical en un día determinado y se mantuvo la observación de los pacientes por 15 días.

Los resultados demuestran que 47 pacientes estuvieron en situación de riesgo de padecer TVP ya que poseían las condiciones para ello. De estos pacientes solamente 2 recibieron heparinas profilácticamente.

De los restantes en situación de riesgo, 2 de ellos hicieron trombosis pulmonar grave debiendo ser tratados en terapia intensiva, lo que sin duda demuestra el desarrollo de TVP posiblemente en un número elevado de los pacientes en situaciones de riesgo. (Cátedra Farmacología Facultad de Medicina UNNE, 1994)

El diseño del estudio fue del tipo **indicación** (factores de riesgo) - **prescripción** (práctica de la profilaxis), la recolección de datos fue **prospectiva**. Los pacientes se identifican mediante un corte transversal y se recogió la información anterior al corte desde el ingreso del paciente y posterior seguimiento hasta el cierre del estudio.

En este estudio se recogieron los datos de pacientes internados en los servicios de Medicina Interna, Cirugía, Obstetricia y Traumatología y Ortopedia, ingresados en estos servicios el día de la recolección de datos. La duración del seguimiento de los pacientes es de 15 días o hasta el alta de los mismos.

Centros Intervinientes de la República Argentina:

Centro	Lugar	Servicio evaluado	Nº de pacientes
1	La Plata	Clín-Cirug-Ortoped	73
2	La Plata	Clínica	84
3	La Plata	Obstetricia	195
4	Córdoba	Obstetricia	70
5	Corrientes	Clín-Cirug-Ortoped	82
6	Mendoza	Clínica-Cirugía	120
TOTAL			624

Servicios Evaluados:

Obstetricia	265 Pacientes
Clínica Médica	182 “
Cirugía General	105 “
Ortopedia y Traumatología	72 “
TOTAL	624

Metodología:

Se evaluaron los siguientes aspectos:

- 1-Presencia de factores de riesgo para desarrollar TEP
- 2-Utilización de heparina
- 3-Contraindicaciones para el uso de heparina
- 4-Utilización de otras medidas profilácticas

Los pacientes fueron clasificados en 4 grupos:

- 0:** Paciente sin riesgo para desarrollar TEP
- 1:** Paciente con riesgo bajo para desarrollar TEP
- 2:** Paciente con riesgo moderado para desarrollar TEP
- 3:** Paciente de riesgo elevado

Factores de riesgo para desarrollar TEP:

- 1-Ligados al paciente :
 - Edad mayor de 40 años
 - Obesidad (sobrepeso mayor del 20 %)
 - Inmovilización mayor de 4 días
 - Embarazo
 - Puerperio
- 2-Ligados a trastornos de coagulación o del sistema venoso:
 - Varices con insuficiencia veosa profunda
 - Antecedentes de TVP
 - Antecedentes de TEP
 - Trombofilia: Déficit de antitrombina III, Prot. C o S, Ac. antifosfolipídicos, anticoagulante lúpico.
 - Tratamiento reciente con dosis altas de estrógenos.

3-Ligados a traumatismos o cirugía:
 Cirugía mayor (general, ginecológica, cesárea, urológica, cardiorácica, neurológica, extremidades inferiores).
 Cirugía mayor por neoplasia abdominal
 Cirugía ortopédica mayor (pelvis, cadera, extremidades inferiores)
 Traumatismo mayor (pelvis, cadera, extremidades inferiores)
 Grandes quemados (mayor 20% de superficie corporal)

4-Ligados a enfermedades clínicas:
 Neoplasias (especialmente abdominales o metástasis)
 Cardiopatías (insuficiencia cardíaca, IAM, pericarditis)
 Parálisis extremidades inferiores, incluidos los ACV.

RESULTADOS OBTENIDOS

ANALISIS GLOBAL: 624 pacientes

Insuficiencia respiratoria crónica
 Sepsis
 Síndrome nefrótico. Anasarca.
 Enfermedad inflamatoria intestinal
 Hipoproteinemias
 Hemoglobinuria paroxística nocturna
 Policitemia

Grupo de riesgo para desarrollar TEP

Riesgo bajo: Grupo I : 5%, no requiere profilaxis con heparina porque no disminuye el riesgo de TEP

Riesgo moderado: Grupo II: 5 al 40%, deben recibir profilaxis con heparina

Riesgo elevado: Grupo III: más del 40%, deben recibir profilaxis con heparina

Factor de riesgo	n	%
Edad mayor de 40 años	291	47
Embarazo	254	41
Cirugía > 30 minutos	181	29
Inmovilización > 4 días	168	27
Obesidad	111	18
Várices	66	11
Neoplasia	52	8
Deshidratación	33	5

Grupo de riesgo	n	%
Grupo 0	213	34
Grupo I	76	12
Grupo II	198	32
Grupo III	137	22
Grupo 0-I	289	46
Grupo II-III *	335	54

*Requiere profilaxis con heparina

CONCLUSIONES GENERALES

- 1- Se observó una subutilización de heparina en la profilaxis del TEP. El 46% de los pacientes evaluados presentaron riesgo moderado o elevado para desarrollar TEP, los factores de riesgo prevalentes fueron: Edad mayor de 40 años, embarazo, cirugía mayor, inmovilización mayor de 4 días, obesidad, várices y neoplasias, con una diferente distribución para cada especialidad.
- 2- Los pacientes con mayor riesgo para desarrollar TEP pertenecieron a los servicios quirúrgicos (ortopedia y traumatología 85%; cirugía general 82%, clínica médica 56%, obstetricia 37%)
- 3- Se utilizó alguna medida profiláctica en el 61% de los pacientes con riesgo moderado o elevado

de TEP. Heparina solo se utilizó en el 38% de los casos.

4- Se observó un comportamiento muy heterogéneo en la utilización de heparina en los diferentes servicios y hospitales evaluados.

5- La indicación prequirúrgica de la heparina también mostró disparidad de criterio: 6% de uso en cirugía, 50% en ortopedia y 100% en obstetricia.

6- El 9% de los pacientes presentó contraindicación formal para el uso de heparina, pero ello no tuvo correlación con la subutilización observada.

Los resultados generales del Estudio Multicéntrico se centralizaron el **GRUPO ARGENTINO PARA EL USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO**

(GAPURMED) y fueron presentados en la 3ª Reunión Nacional del GAPURMED, realizada en de Paso de la Patria, Corrientes, los días 30 de junio, 1 y 2 de julio de 1994. Dicha Reunión fue organizada por la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNNE.

ANTICOAGULANTES ORALES

Los anticoagulantes orales cumarínicos, dicumarol (o bishidroxicumarina) y warfarina, también llamados agentes antivitaminas K se descubrieron en la década del 20, cuando granjeros de la planicie de Dakota y del Canadá observaron que el ganado vacuno moría de graves hemorragias cuando se alimentaba de un trébol dulce en descomposición. En 1943 se aisló de ese trébol la bishidroxicumarina o dicumarol como principio activo que originaba las hemorragias. En 1948 se introdujo un congéner más potente, la warfarina, que fue utilizado como base de raticidas, ya que las ratas son especialmente sensibles a estos agentes y mueren por hemorragias intestinales graves.

CLASIFICACIÓN AGENTES ANTICOAGULANTES ORALES

Cumarinas

- 4-Hidroxicumarina
- Warfarina sódica
- Fenprocumón
- Acenocumarol
- Dicumarol

Indandionas

- Indán-1,3-diona
 - Anisindiona
 - Fenindiona
-

Se han sintetizado numerosos anticoagulantes orales derivados de la 4-bishidroxicumarina y del compuesto relacionado indan-1,3-diona, los derivados de la cumarina son los más usados. Las indandionas prácticamente no se utilizan debido a la alta incidencia de efectos colaterales, tales como reacciones de hipersensibilidad graves.

Mecanismo de acción: Los anticoagulantes orales antagonizan a la vitamina K. Varios de los factores proteínicos que están involucrados en la coagulación dependen de la vitamina K como cofactor para su activación (factores II, VII, IX y X).

Estos agentes bloquean la gamma-carboxilación de varios residuos de glutamato en protrombina y de los factores II, VII, IX y X y las proteínas anticoagulantes C y S. El bloqueo produce moléculas incompletas que son biológicamente inactivas en la coagulación. El tratamiento con warfarina o dicumarol produce factores de la coagulación inactivos por la pérdida de cadenas laterales γ -carboxiglutámicas que son necesarias para el enlace de calcio y y subsecuente actividad. Los anticoagulantes orales bloquean la regeneración de la vitamina K reducida, produciendo un déficit funcional de esta vitamina. A diferencia de la heparina, los efectos anticoagulantes de la heparina no son observados hasta 8-12 horas después de la administración. Los efectos anticoagulantes de los cumarínicos pueden revertirse con vitamina K, aunque este efecto recién es observado después de 24 horas.

Farmacocinética

Absorción y distribución: Las sales sodicas de warfarina se absorben rápido y completamente por vía oral. El alimento puede retardar la absorción, pero no afecta la cantidad absorbida. La droga se enlaza en un 99% a albúmina plasmática, impidiendo su difusión al LCR. Las drogas con alta afinidad por los sitios de unión como las sulfonamidas pueden desplazar a los anticoagulantes orales y producir incremento de la actividad por aumento de la droga libre en plasma. El efecto comienza a aparecer a las 12-16 horas y finaliza a los 4-5 días.

Metabolismo y excreción: Los fármacos se metabolizan por medio de oxidasas de función mixta, los metabolitos de la warfarina son inactivos y después de ser glucuronoconjugados se excretan en la orina y las heces. Tiene una vida media de 40 horas.

Atraviesan la placenta y pasan la leche materna, esto se debe tener en cuenta ya que el recién nacido se encuentra en alto riesgo or una síntesis inadecuada de vitamina K. Se han descrito casos de mortinatos y de malformaciones congénitas cuando se utilizan en el embarazo.

La acción de los anticoagulantes orales debe controlarse por su efecto sobre el **tiempo de protrombina**, que es el tiempo que tarda en coagularse el plasma tratado con oxalato, después del agregado de calcio y la tromboplastina standar de referencia. Los resultados se expresan como una proporción entre el tiempo de protrombina del paciente y el de un control. La

dosificación se ajusta generalmente para un tiempo de protrombina 24 veces el valor normal.

Efectos adversos

-Trastornos de la coagulación: La principal reacción adversa es la hemorragia, (especialmente gastrointestinal) por eso es importante controlar el efecto anticoagulante. El sangrado menor puede ser controlado con la retirada de la droga y la administración oral de vitamina K₁, si el sangrado es severo requiere grandes dosis de vitamina K por vía i.v., sangre entera, plasma o concentrado plasmático de factores de la coagulación para parar la hemorragia.

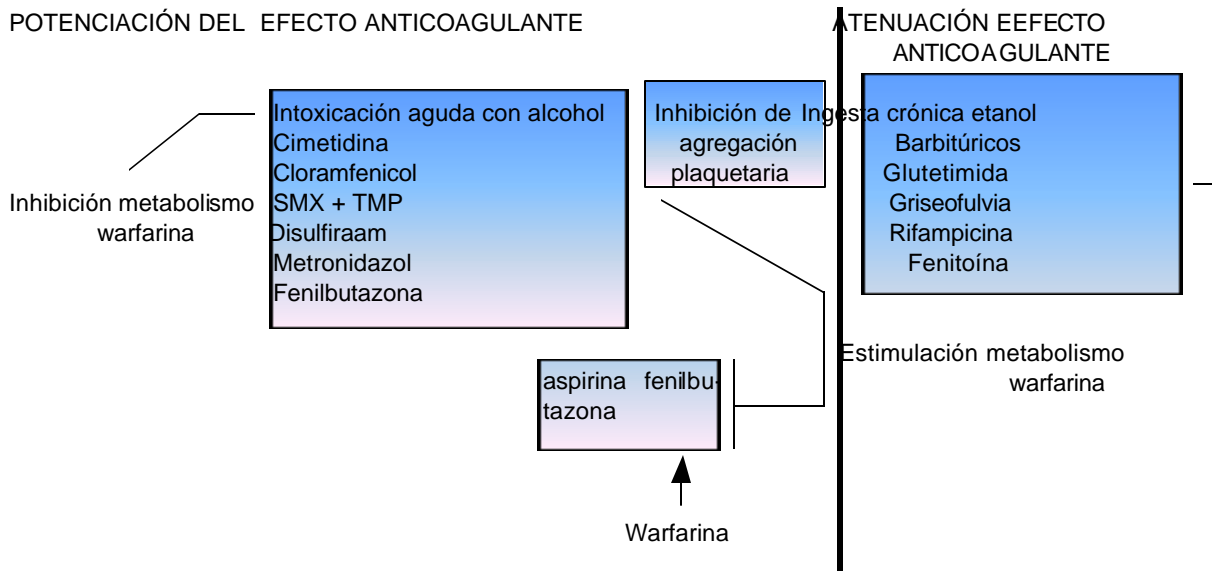
-Embarazo: Cuando son utilizados por la embarazada en el primer trimestre puede producirse un síndrome que se caracteriza por hipoplasia nasal y calcificaciones epifisarias punteadas. Pueden producirse anomalías del SNC cuando se utilizan en el segundo y tercer trimestre. Puede producirse hemorragia fetal y muerte intrauterina incluso aunque los valores de tiempo de protrombina oscilen dentro del rango terapéutico, los cumarínicos **no deben administrarse en el embarazo.**

-Las dosis excesivas pueden causar reacciones cutáneas y púrpura y raras veces manchas necróticas de la piel.

Interacciones entre drogas

Numerosas drogas pueden interactuar con los agentes cumarínicos potenciando o antagonizando sus efectos. Pueden interferir con la reabsorción de la droga, la producción intestinal y la reabsorción de vitamina K₂, y la reabsorción de vitamina K₁ presente en los alimentos, además pueden interactuar en los sitios de unión de la droga a las proteínas plasmáticas y por cambiar el metabolismo de la droga a nivel microsomal hepático. La competición por la vía metabólica, por ejemplo citocromo P450, puede llevar a un aumento de la acción anticoagulante. A los pacientes tratados con otras drogas o que se les debe retirar otra droga se les debe monitorear cuidadosamente el tiempo de protrombina y evitar cambios importantes en el tratamiento ya que un tratamiento intenso puede llevar a una excesiva tendencia al sangrado y uno de insuficiente intensidad puede llevar a una recurrencia de la enfermedad tromboembólica.

Drogas que afectan el efecto anticoagulante de warfarina



Factores que incrementan el efecto farmacológico de los anticoagulantes orales:

Los estados de enfermedad también pueden influenciar el estado hipoprotrombinémico del paciente e influenciar la respuesta al anticoagu-

lante, por ejemplo: la deficiencia de vitamina K, la enfermedad hepática que dificulta la síntesis de los factores de la coagulación, estados hipermetabólicos en los que aumenta el catabolismo de los factores K dependientes (fiebre y tirotoxicosis), pueden aumentar la respuesta a anticoagulantes orales.

Los antibióticos de amplio espectro como las tetraciclinas, disminuyen la flora intestinal que normalmente sintetiza la vitamina K₂, este efecto generalmente tiene poca significación clínica salvo que exista una dieta deficiente en la vitamina.

Muchos fármacos interactúan con los anticoagulantes orales y pueden aumentar sus efectos:

- Los antiagregantes plaquetarios como la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos pueden provocar graves hemorragias si se administran conjuntamente. No solo impiden que las plaquetas actúen en la formación de fibrina sino que inhiben la formación del coágulo de plaquetas agregadas en el primer paso de la hemostasia.
- Los agentes que desplazan de sustratoportadores plasmáticos a los anticoagulantes producen un incremento de droga libre y un efecto facilitador hiperprotrombinémico. Estos agentes son: Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), sulfas, hidrato de cloral, ácido etacrínico.
- Los fármacos inhibidores del sistema enzimático microsomal hepático, retardan el metabolismo del dicumarol: Salicilatos, d-sulfiram, cloramfenicol, tiamfenicol, imipramina, cimetidina, metronidazol.

Factores que disminuyen el efecto farmacológico de los anticoagulantes orales:

Una dieta rica en vegetales (espinacas, acelga, alcauciles) aporta vitamina K que puede competir con los anticoagulantes orales.

Los fármacos que inducen las enzimas microsomas hepáticas (barbitúricos, rifampicina) aumentan la degradación de los anticoagulantes orales y disminuyen su vida media. Los anticonceptivos orales disminuyen el efecto hipoprotrombinémico por un mecanismo no totalmente esclarecido. Los anticonceptivos orales con estrógenos pueden alterar el equilibrio de la sangre hacia la hipercoagulabilidad, incluso en ausencia de anticoagulantes orales.

Este efecto podría deberse a un aumento de los factores de la coagulación o a una disminución del nivel de antitrombina III.

Indicaciones

-Procesos tromboticos venosos: sobre todo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, después de los 45 primeros días en los cuales se administra heparina intravenosa.

-Infarto agudo de miocardio: Estudios clínicos amplios demuestran que el éxito terapéutico es similar con los anticoagulantes orales y con los antiagregantes plaquetarios, por lo que se recomiendan estos últimos por ser más inocuos.

-Prevención de embolias cerebrales: en personas con válvulas cardíacas protésicas. En estos casos están indicados de por vida, incluso asociados a antiagregantes plaquetarios.

Otros anticoagulantes orales

Dicumarol: Fue el primero en ser aislado y utilizado en clínica, aunque actualmente se utiliza poco debido a su lenta e irregular absorción y la alta frecuencia de efectos colaterales gastrointestinales. Su acción comienza a los 1-5 días y su efecto persiste 2-10 días después de suspendido.

Fenprocumón, acenocumarol y etilbiscumacetato: El fenprocumón tiene una vida media más prolongada que la warfarina (5 días), un comienzo de acción más lento y una acción más prolongada (7-14 días). Se administra en dosis de mantenimiento diarias de 0,75 a 6 mg. El acenocumarol tiene una vida media más corta (10-24 hs), efecto más rápido sobre el tiempo de protrombina y una duración más corta (2 días). La dosis de mantenimiento es de 1-8 mg/día.

El etilbiscumacetato es de difícil manejo, y aunque las dosis se administren en forma fraccionada por su corta vida media (2-3 hs) la anticoagulación es poco estable.

Aplicación Clínica de los agentes anticoagulantes:

Los anticoagulantes se utilizan en el tromboembolismo venoso: La heparina para acción a corto plazo y los anticoagulantes orales para la terapia a largo plazo.

FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS

Las plaquetas han sido implicadas en la patogénesis de muchos trastornos vasculares, como angina inestable e infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares, así como isquemia mesentérica y de miembros. La significativa morbilidad y mortalidad asociada con estos síndromes ha llevado a la rápida evaluación de los agentes antiplaquetarios en numerosos ensayos clínicos para estudiar su acción en la prevención primaria y secundaria. Un reciente metaanálisis de 25 de estos ensayos clínicos demostró la eficacia del tratamiento antiplaquetario en reducir la mortalidad en un 15% y en un 30% los eventos vasculares no fatales.

CLASIFICACIÓN DE ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

1. Fármacos que interfieren la vía del fosfoinositol/tromboxano

- a- Inhibidores de cicloxigenasa
 - Aspirina
 - Otros AINEs
- b- Inhibidores de tromboxano sintetasa
 - Daxosiben
 - Ditazol
 - Picotamida
 - Ridogrel
- c- Fármacos que modifican la composición de fosfolípidos de membrana
 - Dieta rica en ácido linoleico y eicosapentaenoico
- d- Antagonistas del receptor de tromboxano
 - Picotamida
 - Ridogrel

2. Fármacos que estimulan AMPc

- a- Estimulantes de adenilciclase
 - Ciprostene, Carbaciclina
 - Iloprost, Prostaglandina E1
- Incrementadores de adenosina:
 - Dipiridamol
- b- Inhibidores de fosfodiesterasa
 - Dipiridamol
 - Mopidamol

3. Fármacos que actúan a otros niveles

Ticlopidina, Pentoxifilina, Sulfinpirazona, Dextranos, Bloqueantes de canales de calcio, antioxidantes (vitaminas E y C)

ASPIRINA

La aspirina (ácido acetyl salicílico) es el prototipo de agentes antiagregantes plaquetarios, ejerce sus efectos antitrombóticos porque acetila en forma irreversible la enzima cicloxigenasa, impidiendo la síntesis de tromboxano A₂, dificultando la secreción y agregación plaquetaria. La aspirina es el agente menos costoso y más estudiado de este grupo. Todos los AINEs pueden inhibir la cicloxigenasa plaquetaria, pero la inhibición irreversible por acetilación le confiere a la aspirina una duración de acción más prolongada con dosis mínimas.

La aspirina se absorbe rápidamente cuando se administra por vía oral y se alcanzan concentraciones plasmáticas en una hora. Los efectos de la aspirina sobre la función plaquetaria aparecen en una hora y permanecen afectando a la plaqueta por toda su vida (7-10 días), ya que son fragmentos celulares sin núcleo y no pueden sintetizar nueva cicloxigenasa.

Los efectos tóxicos de la aspirina en general son dosis-dependientes, por esta razón existen numerosos estudios clínicos tratando de encontrar la menor dosis de aspirina con capacidad antitrombótica. Las complicaciones mayores con el uso de aspirina corresponden a distress GI, pérdida de sangre oculta a través de aparato GI y riesgo de hemorragias. Pueden producir interacciones adversas con anticoagulantes orales.

Aunque muchos ensayos clínicos han utilizado 325 mg de aspirina por día, los datos recientes sugieren que 80 mg/día son efectivos como antitromboxano y mantienen la producción de prostaciclina por el endotelio vascular, la cual contribuye al efecto antiagregante y vasodilatador.

Angina inestable: Ensayos clínicos bien controlados demostraron claramente un beneficio en pacientes con angina inestable: un 50% de reducción del riesgo de infarto de miocardio

y muerte súbita. Se utilizó aspirina en dosis de 325 mg a 1300 mg en estos estudios.

La terapia se inició dentro de las primeras horas de los síntomas y se continuó por 12 semanas a 8 meses (Lewis, et al, 1983; Theroux et al, 1988). Más de 2000 pacientes se estudiaron en este ensayo. En otros estudios, el agregado de sulpinpirazona no proveyó efectos beneficiosos adicionales (Cairs et al, 1985).

Prevención secundaria del infarto de miocardio: Numerosos estudios han investigado la eficacia de la aspirina en la prevención del reinfaarto de miocardio luego del evento tromboembólico inicial (Revisados por el Antiplatelet Trialist's Collaboration, 1988). Los datos obtenidos involucran a más de 10.000 pacientes que demostraron una reducción tanto en la recurrencia como de la muerte cardiovascular en pacientes que tomaban aspirina.

Ataques de isquemia transitoria (TIAs) y stroke o accidente cerebrovascular (ACV):

La aspirina es el tratamiento de elección para la profilaxis del stroke en pacientes con TIAs, aunque los ensayos que comparan la aspirina con ticlopidina en esta afección sugieren que la ticlopidina puede ser más efectiva. La eficacia de la aspirina se basa en 2 ensayos clínicos largos que hallaron que los pacientes que reciben aspirina después de experimentar un ataque de isquemia transitoria (TIA) tienen aproximadamente un 50% de reducción de accidentes cerebrovasculares y muertes relacionadas al stroke (Canadian Cooperative Study Group, 1978, Bousser et al, 1983, Revisado por Antiplatelet Trialist's Collaboration, 1988). El primer estudio demostró efectos benéficos de la aspirina en pacientes de sexo masculino solamente, Bousser halló efectos benéficos tanto en varones como en mujeres. La FDA de EEUU (Food and Drug Administration) aprobó esta indicación para la aspirina basada en la dosis de 1300 mg/día que fuera utilizada en estos estudios; un ensayo inglés comparó las dosis de 1300 mg versus 300mg/día y halló similares efectos benéficos en la prevención del stroke, con menores efectos gastrointestinales adversos. (UK-TIA Study Group, 1988)

Los ataques de isquemia transitorios debidos a enfermedad vascular responden mejor a la aspirina que los debidos a enfermedad vertebrobasilar. La aspirina también se utiliza luego de endarterectomía de la carótida (Fields y col.

1988). La aspirina no demostró ser eficaz en pacientes con stroke completo.

Prevención Pirmaria del IM: Dos ensayos clínicos muy largos estudiaron cuando la aspirina podría prevenir primariamente el IM en pacientes sanos, pero las conclusiones fueron opuestas. Un estudio norteamericano reportó que 325 mg de aspirina día por medio puede reducir en un 44% el IM; este efecto benéfico fue observado para pacientes de 50 años de edad o mayores (Phisician's Health Study Research Group, 1989). El uso de aspirina fue asociado a un no estadístico riesgo de accidente cerebrovascular. Por otro lado, un ensayo clínico británico demostró no producir beneficios en la prevención del IM con 500 mg/día de aspirina (Peto y col, 1988). Este último estudio tiene pocos sujetos reclutados y utilizó una dosis alta de aspirina, probablemente esas sean la causa que explica la falta de beneficios. Muchos médicos utilizaron los resultados del Ensayo Americano para justificar los pacientes sanos pero con riesgo coronarios que fueron tratados. (Field et al, 1988).

Infarto agudo de miocardio: El ISIS-2 trial (1988) también ensayó los efectos de aspirina sola versus placebo en pacientes con infarto agudo de miocardio. El grupo que recibió aspirina (162 mg/día) experimentó un 23% de reducción en la mortalidad vascular sin un riesgo de hemorragia incrementado. El mismo estudio identificó beneficios si se agregada estreptokinasa en estos pacientes.

Enfermedad vascular periférica: Un ensayo clínico randomizado evaluó la actividad antiplaquetaria de la aspirina para prevenir la progresión de la enfermedad vascular periférica en pacientes con enfermedad vascular preexistente. Se administró aspirina (330 mg/día) y aspirina (330mg/día) más dipiridamol (75 mg/día) y se comparó con un grupo con placebo. La combinación de agentes antiplaquetarios fue efectiva en retardar la progresión de la enfermedad arterial oclusiva.

Otros AINEs: (analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos): como indometacina, ibuprofeno, ácido mefenámico, piroxicam pueden inhibir la agregación plaquetaria, pero sus efectos difieren en potencia y duración de acción ya que son inhibidores reversibles de la cicloxigenasa, además no se ha podido demostrar en la clínica su eficacia en la profilaxis de la trombosis.

DIPIRIDAMOL

Este agente antiplaquetario ha sido estudiado solo y en combinación con aspirina para profilaxis y tratamiento de numerosas enfermedades vasculares arteriales.

El dipiridamol ejerce sus efectos antiplaquetarios por inhibir en parte la fosfodiesterasa que degrada al AMPc, el incremento de AMPc potencia la actividad antiplaquetaria de la prostaciclina o PGI₂ que se sintetiza y libera en las paredes vasculares. El dipiridamol también inhibe la captación de adenosina por la plaqueta, de este modo se acumula adenosina que se une a los receptores de membrana en la plaqueta y aumenta los niveles de AMPc en la plaqueta (Fitzgerald, 1987)

El dipiridamol tiene su concentración plasmática pico a la 1-2 horas de la administración oral. La vida media es de cerca de 10 horas.

El dipiridamol fue aprobado en EEUU como terapia coadyuvante de la warfarina en la prevención de complicaciones de enfermedades tromboembólicas en reemplazo valvular. La dosis recomendada es de 75 - 100 mg 4 veces por día. Estudios posteriores demostraron beneficios con la utilización de dipiridamol en pacientes con enfermedad vascular periférica, bypass coronario y en las angioplastias. El dipiridamol también parece ser útil en la prevención del stroke o infarto de miocardio.

Los efectos colaterales de dipiridamol consisten en trastornos gastrointestinales, mareos y cefalea.

SULFINPIRAZONA

Este agente es un inhibidor reversible de ciclooxigenasa. En los diferentes estudios no ha demostrado beneficios como monoterapia o como coadyuvante de la aspirina en la profilaxis de enfermedad coronaria o en ataques transitorios de isquemia. No está probada su utilidad como agente antitrombótico.

PROSTACICLINA Y ANÁLOGOS

La prostaciclina o PGI₂ es un potente antiagregante plaquetario, capaz de desagregar plaquetas. Su mecanismo de acción al unirse al receptor en las plaquetas produce un incremento de AMPc, facilitando el paso de calcio hacia los depósitos interiores. Efectos semejantes produce la PGE₁, se han sintetizado análogos

de PGI₂ como la cabaciclina, illoprost y ciprostone tratando de preservar al máximo el efecto antiagregante y minimizando la acción vasodilatadora, estos agentes se hallan todavía en estudios clínicos. También se halla en estudios un análogo de PGE₁, el epoprostenol, que es más potente pero ejerce efectos vasculares además de antiplaquetarios, por lo que produce una intensa vasodilatación.

Recientemente se ha descubierto *El octabimato* es una nueva sustancia no prostanoide agonista del receptor plaquetario de prostaciclina, que no posee efectos vasculares.

TICLOPIDINA

Es un inhibidor plaquetarios que está siendo evaluado en numerosos ensayos de eficacia en pacientes con trastornos vasculares y tromboembólicos.

Mecanismo de acción. La ticlopidina bloquea los receptores plaquetarios para fibrinógeno e impide la interacción plaquetaria con el factor von Willebrand. El efecto primario de la ticlopidina sobre la función plaquetaria es la inhibición del ADP que produce agregación y además previene la expresión del receptor de fibrinógeno. La ticlopidina también modifica la respuesta de las plaquetas a otros agonistas, incluyendo ácido araquidónico, colágeno, adrenalina e ionoforos de calcio, induciendo un defecto "trombasténico".

La ticlopidina no tiene efectos sobre la actividad de ciclooxigenasa plaquetaria o la generación de tromboxano.

Se absorbe aproximadamente un 90% por vía oral alcanzando una concentración máxima a las 1-3 horas de su administración. Su efecto antiagregante comienza al segundo día de su administración pero no cesa hasta 9-10 días después de suspender el tratamiento. Luego de su administración oral se recupera aproximadamente el 60% de una dosis en orina y un 25% en las heces.

Efectos sobre la hemostasia: La ticlopidina es un potente inhibidor de la función plaquetaria. Voluntarios que recibieron ticlopidina han producido una prolongación del tiempo de sangría de 2 a 5 veces, efecto que es mucho mayor que el producido por los antiplaquetarios. La activación plaquetaria, medida por la liberación de serotonina, malondialdehído y producción de

tromboxano A₂ y enlace de fibrinógeno a las plaquetas, es marcadamente reducida cuando se ponen en contacto con ticlopidina. El mayor efecto es la inhibición de la agregación inducida por ADP, produciendo inhibición de las 2 vías de la agregación, la primaria y la secundaria. Este efecto comienza a los 1-2 días y el pico máximo ocurre a los 5 días de la administración. Otro efecto antitrombótico de la ticlopidina es la reducción plasmática de fibrinógeno y la disminución de la viscosidad de la sangre (Palaretti et al., 1988)

Indicaciones: Las indicaciones exactas para la ticlopidina aún no han sido establecidas. Se ha estudiado en numerosos trastornos cardiovasculares: Enfermedad vascular periférica (diabética y aterosclerótica), angina, infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, y en injertos vasculares protésicos. Todavía falta determinar cuando la ticlopidina tiene eficacia en estos trastornos y cuando es superior a los agentes antiplaquetarios existentes.

Enfermedad vascular periférica: La ticlopidina parece ser más benéfica en pacientes con enfermedad vascular periférica no diabéticos (síndromes de claudicación, fenómenos de Raynaud, úlceras de pie).

Enfermedad cardíaca: No tiene acciones beneficiosas en pacientes con angina crónica estable. Los pacientes con infarto agudo de miocardio que recibieron ticlopidina, normalizaron la actividad plaquetaria y redujeron la medida del infarto. Sin embargo no hay datos que demuestren que la ticlopidina reduce la mortalidad por IM o que sea superior a otros antiplaquetarios.

Enfermedad cerebrovascular: La mayoría de los estudios de ticlopidina se centralizaron en la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes de alto riesgo. Los beneficios de la ticlopidina fueron evidentes tanto en hombres como en mujeres, se estudiaron más de 4000 pacientes con enfermedad cerebrovascular, pudiendo ser esta una de las principales indicaciones de este agente.

Prótesis vasculares: Numerosas situaciones clínicas involucran a las prótesis vasculares en eventos trombóticos. Se ha utilizado ticlopidina para mantener permeabilidad vascular. Se demostró eficacia en pacientes con shunt arteriovenosos. Los estudios en que se usó ticlopidina para prevenir la oclusión en bypass aortocoronario o injertos vasculares protésicos obtuvie-

ron resultados variables, dependiendo del material protésico empleado.

Enfermedad de las células en hoz: Dos estudios controlados con placebo tomaron la frecuencia de crisis de dolor o la mejoría en el estado cardiopulmonar como parámetros para evaluar la ticlopidina, en estos casos parece tener eficacia ya que la disminución de la viscosidad de la sangre por este agente parece ser el mayor beneficio en esta patología.

Dosis: Los estudios recientes recomiendan 250 mg de ticlopidina 2 veces por día en enfermedades cerebrovasculares, recordando que pueden pasar varios días hasta que aparezca la máxima inhibición de las plaquetas.

Efectos indeseables: A diferencia de otros antitrombóticos la producción de hemorragias parece ser un problema menor con ticlopidina. Los efectos adversos más frecuentes son trastornos gastrointestinales (náuseas, diarrea) y rash cutáneo. Menos comunes pero más graves pueden ser las toxicidades hematológicas, como neutropenia y agranulocitosis. Otros efectos descritos son anomalías en los test de función hepática y aumento de las concentraciones séricas de colesterol.

La administración conjunta con aspirina produce un efecto antiplaquetario sinérgico sin inducir un aumento de la tendencia a hemorragias. Los corticoides pueden revertir el tiempo de sangría prolongado producido por ticlopidina.

OTRAS DROGAS ANTIPLAQUETARIAS

Dos agentes bajo intensa investigación son inhibidores de tromboxano sintetasa y antagonistas del receptor de tromboxano A₂.

Comparado con aspirina, que inhibe la producción de tromboxano A₂ y otras prostaglandinas, el **daxoxiben, ditazol, picotamida y ridogrel**, son inhibidores de la tromboxano sintetasa e inhiben selectivamente la producción de tromboxano A₂ sin afectar la de prostaciclina, no han demostrado mayor eficacia que la aspirina. (Fiddler and Lumley, 1990)

Los antagonistas del receptor de TXA₂ (BM 13177; GR 32191) parecen tener mayor actividad antitrombótica que la aspirina.

La **picotamida** y el **ridogrel** actúan inhibiendo la tromboxano sintetasa y antagonizando el

receptor de TXA_2 , estos agentes necesitan estudiarse ya que existen razones teóricas que sugieren que serían superiores a todos los antiplaquetarios existentes. (Gresele y col. 1991)

Nuevos agentes antiplaquetarios: El rol de las interacciones plaqueta-plaqueta y plaqueta-pared vascular en las enfermedades tromboticas arteriales ha sido bien establecido y se han desarrollado numerosos agentes antiplaquetarios como antagonistas de receptor de TXA_2 , anticuerpos monoclonales contra el receptor de fibrinógeno, e inhibidores sintéticos del receptor del factor de von Willebrand. En estudios animales se vio que los anticuerpos monoclonales contra el receptor de fibrinógeno previenen la reoclusión luego de la terapia trombolítica.

Los péptidos sintéticos derivados del veneno de víbora que inhiben el receptor de fibrinógeno, tienen potente actividad antiplaquetaria en estudios en animales de experimentación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akikazu Takada y Yumiko Takada. The physiology of the fibrinolytic system. Japanese Journal of Physiology, 43, 1-19, 1993.

-Melmon and Morelli's, Clinical Pharmacology, Basic Principles in therapeutics. 3a. ed. 1992

-Rang y Dale. Farmacología, 1ra. edición, 1993.

-Velazquez. Farmacología. 14 edición. 1992

-Goodman y Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8a. edición. 1990.

-Goth, Farmacología Médica, 13 edición, 1992

-Harvey-Champe; Pharmacology, Lippincott's Illustrated Reviews, 1992.

-Zoldheyi P. et al. Recombinant hirudin in patients with chronic, stable coronary artery disease. Circulation, Vol.5, Nro.5, 2015-2021, noviembre de 1993

-Arjan A. van den Bos et al. Safety and efficacy of recombinant hirudin (CGP 39 393) versus heparin in patients with stable angina undergoing coronary angioplasty. Circulation, Vol.5, Nro.5, 2058-2067, noviembre de 1993)

-Katzung, B. Basic and Clinical Pharmacology, 5ta. edición 1992.

Smith y Reynard, Farmacología, 1ra. edición 1993.

Collen, D. Lijnen H.. Molecular mechanism of thrombolysis implications for therapy. Biochem. Pharmacol. 40:177-186, 1990.

SECCIÓN IV

CAPÍTULO 23:

FARMACOLOGÍA DE LOS GLUCOCORTICOIDES SUPRARRENALES.

Malgor-Valsecia

ASPECTOS MORFOLÓGICOS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL:

Las glándulas suprarrenales están ubicadas en el espacio retroperitoneal, cerca del polo superior de los riñones. Estas glándulas contienen dos órganos endócrinos separados: a) **La médula suprarrenal:** que segrega catecolaminas, principalmente adrenalina y b) **La corteza suprarrenal:** que produce los corticoides.

Ambos órganos endócrinos difieren en sus funciones, en la manera en que la producción de sus hormonas es controlada y en su origen embriológico. Comparten sin embargo algunas interrelaciones, como por ejemplo el riego sanguíneo. La circulación arterial proviene de las arterias diafragmáticas, aorta abdominal y renal. Luego de una red sinusoide capilar, la sangre venosa drena por una sola vena formando un sistema **porta intraadrenal**, que va desde la corteza a la médula suprarrenal. De esa manera las hormonas corticales, principalmente la hidrocortisona, pasan primero por la médula que las recibe en una mayor concentración que la circulación general y los demás órganos y tejidos. Esta disposición favorece las influencias que pueden ejercer los corticoides sobre la médula. El cortisol por ejemplo, modula la secreción de adrenalina, ya que es capaz de inducir síntesis proteica en la médula. Así, induce la síntesis de la enzima fenil-etanol-amina-metiltransferasa, que cataliza la conversión de noradrenalina en adrenalina, principal hormona de la médula suprarrenal.

La corteza suprarrenal está formada histológicamente por tres partes que, de afuera hacia adentro son: a) **La zona glomerular:** constituida por cordones celulares plegados y replegados sobre sí mismos, aparentando glomérulos.

b) **La zona fasciculada:** en la que los cordones celulares continúan en forma rectilínea separados unos de otros por los vasos sanguíneos, dispuestos en forma radiada.

c) **La zona reticular:** donde los cordones celulares forman un retículo sobre cuyas mallas se disponen los capilares sanguíneos.

Los cordones celulares están formados por células epiteliales con características diferenciales en cada zona. El **cortisol** es segregado en la zona fasciculada, la **aldosterona** en la zona glomerular y los **androcorticoides** en la zona reticular.

BIOSÍNTESIS DE LOS CORTICOIDES SUPRARRENALES:

En la corteza suprarrenal no existen reservas o depósitos de hormonas preformadas y disponibles para ser liberadas, los procesos de síntesis son permanentes y el ritmo de éstos procesos establece la intensidad de su secreción.

A partir del colesterol la corteza suprarrenal sintetiza dos clases de corticosteroides:

I) **Corticosteroides de 21 átomos de carbono:** Son las hormonas más importantes y las responsables de las funciones endócrinas de la corteza suprarrenal. Son los glucocorticoides (GCC), principalmente el cortisol o hidrocortisona, y los mineralocorticoides: la aldosterona como prototipo.

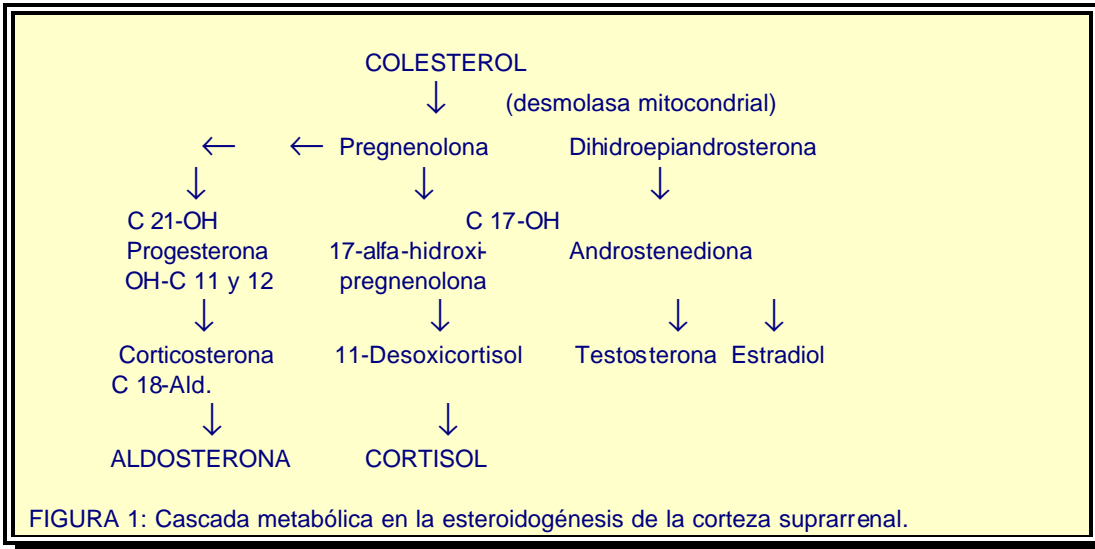
II) **Corticoides de 19 átomos de carbono:** Son andro y estrocorticoides, principalmente la dihidroepiandrosterona, de débil acción androgénica. Posiblemente también se segreguen pequeñas cantidades de testosterona y estradiol pero en proporción muy escasa.

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 es el precursor obligado en la síntesis de los corticosteroides. Aunque la corteza suprarrenal puede sintetizar el colesterol a partir del acetato, la mayor parte del mismo, aproximadamente el 80% es de procedencia exógena. Las reacciones enzi-

máticas ocurren con la participación de oxidasas de función mixta (hidroxilasas de esteroides) en las mitocondrias y en el retículo endoplásmico de las células de la corteza, con la participación del citocromo P

450, oxígeno molecular y el sistema NADPH (fosfato de nicotinamida-adenina-dinucleótido reducido), como dador de electrones.



La serie de reacciones enzimáticas que se llevan a cabo a partir del colesterol, pueden esquematizarse de la siguiente manera:

1) Supresión de la cadena lateral del colesterol por oxidación y formación de **pregnenolona** con participación de la enzima desmolasa.

2) La hidroxilación de la pregnenolona en C 17, produce 17-alfa-hidroxipregnenolona, que luego de otras varias reacciones da origen a la **hidrocortisona o cortisol**.

3) La 17-alfa-hidroxipregnenolona, también da origen al andrógeno **di-hidro-epiandrosterona**, por supresión, vía oxidación de la cadena lateral y pérdida de dos carbonos. Este corticosteroide por sucesivas reducciones puede originar testosterona y estradiol, en pequeñas cantidades.

4) Finalmente la pregnenolona también da origen a la **aldosterona**. La pregnenolona por oxidación en C 21 produce **progesterona**, y esta por hidroxilación en C 11 y C 12 origina **corticosterona**. El agregado de un grupo aldehído en C 18, origina la aldosterona.

La adrenocorticotrofina hipofisaria (ACTH), regula y mantiene la secreción del cortisol, activando la enzima adenil-ciclase en las células epiteliales de la zona fasciculada y reticular principalmente. El AMPc, cuya producción aumenta por la acción de la adenilciclase, incrementa la esteroidogénesis por varios mecanismos, no todos ellos conocidos. La activación de al adenilciclase se produce previa estimulación de un receptor específico de membrana para la ACTH. El AMPc formado estimula el primer paso en el proceso biosintético, que es el clivaje oxidativo de la cadena lateral del colesterol, activando la enzima desmolasa, y la formación de pregnenolona. Este constituye el proceso limitante de la esteroidogénesis, ya que producida la formación de pregnenolona, este sustrato queda disponible para la acción del resto de las enzimas mitocondriales que intervienen en la esteroidogénesis.

Como dijimos, la corteza suprarrenal no tiene mecanismos para el almacenamiento o depósito de las hormonas. Por lo tanto el aumento de la síntesis se acompaña de aumento de la secreción.

La producción y secreción de **aldosterona** puede estimularse en la zona glomerular directamente por bajas concentraciones de sodio, altas concentraciones de potasio y

por la ACTH. La angiotensina II y III son también importantes factores en la regulación de la secreción de aldosterona. Existen receptores específicos en las células corticosuprarrenales para la angiotensina II y III (esta última es un heptapéptido) que al estimularse incrementan la secreción de aldosterona. Se estima que en condiciones fisiológicas el cortisol es secretado en una cantidad de 20 mg. por día, y la secreción de aldosterona es de 0,12 mg diarios. Además existe un ritmo diurno en la secreción de corticosteroides. Por ejemplo, el **cortisol** aumenta marcadamente su secreción durante el sueño, alcanzando el máximo nivel antes del despertar, en las primeras horas de la mañana, luego disminuye progresivamente hasta alcanzar un nivel mínimo al final de la tarde (ritmo circadiano).

ESTRUCTURA QUÍMICA Y NOMENCLATURA DE LOS GLUCOCORTICOIDES:

Los corticoides suprarrenales derivan del ciclopentanoperhidrofenantreno, por lo que son llamados esteroides. La hidrocortisona posee 21 átomos de carbono. En su estructura se distinguen 4 anillos denominados A, B, C, y D (fig. 2) que no están en un solo plano en el espacio, de tal manera que la orientación de los grupos unidos a los anillos es de gran importancia en su actividad biológica.

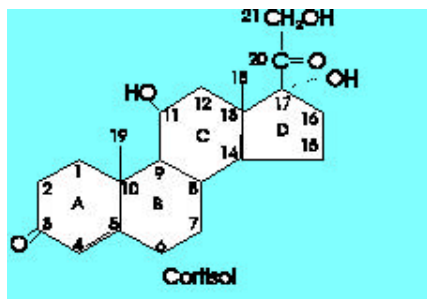


FIGURA 2: Estructura química de la Hidrocortisona o Cortisol.

Los grupos metilos en C18 y C19, el grupo hidroxilo en C11 y la cadena lateral a partir de C17, se proyectan por encima del grupo esteroide y son designados beta. El grupo hidroxilo en C17 se proyecta por debajo del plano esteroide y es denominado alfa, esquematizándose dicha unión con línea de puntos. Es de destacar la gran importancia en la actividad biológica que tiene el grupo cetona en C3 en combinación con la doble ligadura entre C4 y C5. En la nomenclatura química formal, los corticosteroides son

designados como derivados del androstano o pregnano. Las dobles ligaduras se esquematizan como con un número pequeño que indica en que lugar está ubicada la doble ligadura. De ésta forma, el cortisol es designado: 11-17-21 trihidroxi-pregнено-3-20-diona. El conocimiento esquemático de éstas referencias químicas tiene importancia, sobre todo en lo referente a los glucocorticoides, porque con muy pequeñas modificaciones en la actividad farmacológica.

RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA:

La cortisona fue el primer corticoide utilizado por sus acciones antiinflamatorias. Sin embargo los efectos colaterales referentes a la retención de sodio, efectos metabólicos, tales como una reducción en la tolerancia a los carbohidratos y otros indujeron a tratar de sintetizar nuevos esteroides con propiedades antiinflamatorias incrementadas, y las propiedades farmacológicas indeseables disminuidas. En general se ha conseguido un incremento marcado en la actividad antiinflamatoria con una evidente disminución de las acciones sobre la retención de sodio y agua; sin embargo las acciones sobre el metabolismo hidrocarbonado y proteico parecen seguir caminos similares, paralelos. Teniendo en cuenta los cuatro anillos que componen el núcleo corticoide, se han realizado las siguientes modificaciones sintéticas o semisintéticas:

ANILLO A; La presencia del grupo cetónico en C3 y la doble ligadura entre C4 y C5 son **imprescindibles para la actividad farmacológica**. La introducción de una doble ligadura entre C1 y C2 (deshidrogenación) produce un marcado incremento en la actividad antiinflamatoria, originándose la **Prednisona** y **Prednisolona**.

ANILLO B: La metilación en C6, en posición alfa, incrementa las propiedades antiinflamatorias y glucocorticoides, y disminuye la acción sobre el metabolismo hidrosalino (Metilprednisolona). La fluoración en C6 o en C9, incrementa todas sus acciones farmacológicas. Si la fluoración se produce en la molécula de Prednisolona, la actividad antiinflamatoria y glucocorticoide (GCC) aumenta grandemente, desapareciendo prácticamente la actividad mineralocorticoide (Triamcinolona, etc F en C9).

ANILLO C: La presencia de una función OH en C11 es indispensable para el mantenimiento de las acciones antiinflamatorias y GCC, pero no es necesario para el mantenimiento de las funciones mineralocorticoides, como por ejemplo en el caso de la Desoxicorticosterona.

ANILLO D; La metilación en C16 o la hidroxilación aumenta marcadamente la potencia antiinflamatoria (Parametasona, Triamcinolona, Dexametasona, Betametasona, etc). La presencia de un grupo hidroxilo en C17, en posición alfa, es indispensable para el mantenimiento de las acciones antiinflamatorias de todos los corticoides.

En definitiva, las modificaciones más importantes a la estructura química de la hidrocortisona, que tienden a incrementar la actividad antiinflamatoria y disminuir las acciones mineralocorticoides son las siguientes:

a) **Deshidrogenación:** Doble enlace entre C1 y C2 (Prednisona y Prednisolona), deshidrogenación de la cortisona e hidrocortisona respectivamente.

b) **Metilación:** En C6 (Metilprednisolona) o en C16 (Meprednisolona).

c) **Fluoración:** En C6 (Fluprednisolona, Parametasona, Flucortolona), estos dos últimos también metilados en C16. Fluoración en C19 (Triamcinolona, Dexametasona, Betametasona), éstos dos últimos también metilados en C16. La Fluocinolona y la Flumetasona son fluorados en C6 y C9 al mismo, siendo el último metilado en C16.

d) **Cloración:** La beclometasona, posee un sólo halógeno, el C1 en C9.

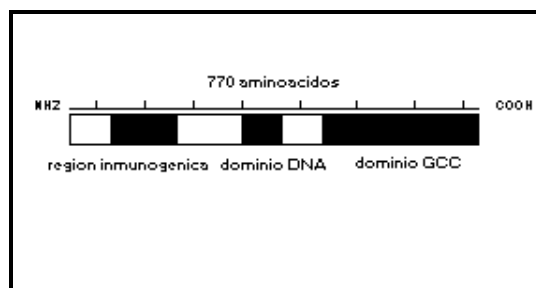
MECANISMO DE ACCIÓN:

Los glucocorticoides ingresan a la célula por difusión pasiva, y se enlazan al receptor intracelular, formando el complejo esteroide-receptor. El receptor de GCC es un polipéptido de cadena simple de 777 aminoácidos y de aproximadamente 90.000 daltons de P.M. Este receptor está presente en la mayoría de las células de mamíferos. El DNA complementario del gen del receptor está localizado en el cromosoma 5. El receptor de GCC está dividido en 3 dominios funcionales: 1) un dominio enlazador de esteroides carboxi-terminal; 2) un dominio enlazador de DNA en el centro de la molécula, el cual es homólogo al dominio enlazador de DNA del receptor de todas las hormonas esteroides y tiroideas así como del oncogene erbA y 3) un dominio amino-terminal, llamado *dominio inmunogénico*, cuya función es desconocida. Este dominio representa el 45-

50% de los aminoácidos de la molécula del receptor y podría contribuir a la especificidad del receptor de esteroides en la transcripción de genes.

Una vez que se une el GCC al receptor se produce un cambio conformacional que se llama *transformación o activación*. En este cambio hay una pérdida de una proteína del receptor llamada proteína 90 de shock térmico (HSP 90, o heat shock protein 90, que es sintetizada por bacterias y mamíferos en condiciones de shock térmico o de otro tipo) y se pierden también otras proteínas intracelulares, se produce la dimerización del complejo y la traslocación al núcleo. Se considera que la liberación de esta proteína de función desconocida es importante para la transformación del receptor y que el complejo esteroide-receptor llegue al núcleo y reaccione en forma efectiva con la cromatina nuclear. El complejo dímero interactúa con la cromatina nuclear con genes específicos y modula su transcripción. La secuencia de DNA en la región regulatoria de genes que responden a los GCC donde actúa el complejo esteroide-receptor se llama *elementos que responden a GCC* (glucocorticoid-responsive elements o GREs). Los efectos específicos de los GCC sobre las funciones celulares son ejercidos por un incremento o disminución en la síntesis proteica final. Así la transcripción y síntesis de proteínas específicas resulta estimulada por los corticoides. El efecto de tipo anabólico ocurre en numerosos órganos y tejidos (hígado por ejemplo), sin embargo en otros tejidos, como por ejemplo el linfóide, el efecto final es catabólico, inhibitorio, sugiriendo la síntesis de proteínas inhibitorias responsables de los efectos catabólicos.

Las hormonas o drogas de naturaleza química esteroide poseen receptores específicos intracelulares. Por lo tanto los GCC para interactuar con dichos receptores deben atravesar las membranas, lo que pueden hacer fácilmente por su liposolubilidad.



El receptor citoplasmático para los grupos GCC es de naturaleza proteica y la unión origina la formación de un complejo **esteroide-receptor**. Esta unión origina un cambio conformacional en la proteína receptora que permite que el complejo esteroide-receptor ingrese al núcleo donde se une a la cromatina nuclear.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES:

a) METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO:

La administración de los GCC, estimula la gluconeogénesis, la glucogénesis, y eleva la glucosa y el piruvato sanguíneos (acción hiperglucemiante de los glucocorticoides). El incremento de la gluconeogénesis ocurre a partir de las proteínas principalmente. Debido al efecto antianabólico de la hidrocortisona, aumentan los aminoácidos plasmáticos, siendo desviados desde los tejidos, sobre todo músculo estriado, al hígado donde son en gran proporción transformados en glucosa. También puede ocurrir aumento del glucógeno hepático y una menor utilización periférica de la glucosa. La administración de altas dosis de GCC, por períodos de tiempo prolongado, es capaz de desencadenar un estado **diabético** (diabetes metacorticoidea), que se caracteriza por un aumento de resistencia a la insulina. En los pacientes diabéticos, la administración de GCC puede agravar el cuadro clínico, por lo que el médico tratante debe proceder con cautela, utilizando los métodos de control adecuados. En el hígado, inducen la síntesis de las enzimas que intervienen en la gluconeogénesis y en el metabolismo proteico. La movilización de aminoácidos desde tejidos periféricos hacia el hígado, acción catabólica, puede producir efectos patológicos indeseables, que deben evaluarse. Este sería el origen de la **osteoporosis** que pueden provocar los GCC, por reducción de la matriz ósea proteica y pérdida consecutiva de calcio. El mismo mecanismo, movilización periférica de aminoácidos, puede originar el típico adelgazamiento de la piel, la disminución de la masa muscular (miopatía corticoidea), la atrofia linfóidea y el balance negativo de nitrógeno.

Por lo tanto, los GCC estimulan la glucogénesis hepática, inhiben la síntesis periférica de proteínas y estimulan la síntesis de proteínas enzimas en el hígado como la gluco-

sa 6 fosfatasa, fructuosa 6 difosfatasa y fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa.

b) METABOLISMO PROTEICO:

Los GCC disminuyen la utilización de los aminoácidos para la síntesis proteica (efecto antianabólico) aumentando la desaminación y conversión de los aminoácidos en glucosa (gluconeogénesis). Aumenta la excreción urinaria del nitrógeno, observándose, un balance negativo del mismo. Debido a estas alteraciones del metabolismo proteico, pueden ocurrir, como dijimos, modificaciones patológicas en el sistema muscular (miopatía y disminución de la masa muscular), o en los huesos (osteoporosis por reducción de la matriz proteica y pérdida de calcio posterior). Por acción de los GCC, la eliminación de ácido úrico, aumenta, pudiendo gracias a este efecto ser de utilidad en el tratamiento de la gota.

c) METABOLISMO LIPÍDICO:

La oxidación, síntesis, movilización y depósito de la grasa, es influenciada por los GCC. La administración crónica de estos agentes produce un síndrome de hiperfunción suprarrenal o de Cushing, que se caracteriza por alteraciones en la distribución de los lípidos, que se depositan sobre la unión cervico dorsal de la columna (jiba de búfalo), en la fosa supraclavicular, y en la mejilla (cara de luna llena), también en hígado y en tronco; pero por otra parte disminuyen en las extremidades. Los GCC ejercen una acción "permisiva" en los procesos de lipólisis provocado por otras hormonas, pero tienen escasa o nula actividad lipolítica por sí mismos. Esta acción permisiva se ejerce claramente en la lipólisis de los triglicéridos, provocada por agentes adipocinéticos como las catecolaminas, por ejemplo, o péptidos de la adenohipófisis. La respuesta lipolítica al AMPc, que estos agentes estimulan, resulta influenciada por los GCC. Las células grasa de tejido subcutáneo de brazos y piernas son sensibles a los GCC y a la acción movilizadora de las catecolaminas. La lipogénesis se inhibe porque la entrada de glucosa a la célula es bloqueada por los GCC. Por otro lado el tejido subcutáneo del abdomen y de la almohadilla dorsal, sufre lipogénesis cuando se administran GCC.

METABOLISMO DE AGUA Y ELECTROLITOS:

En la insuficiencia suprarrenal crónica, o enfermedad de Addison, se observa una

pérdida de sodio corporal, con hiponatremia, hiperkalemia, disminución del líquido extracelular, y deshidratación celular. Esto se debe principalmente a un aumento de la pérdida renal de sodio por falta de cortisol. Los túbulos renales reabsorben prácticamente, todo el sodio filtrado en el glomérulo (99,5%) en condiciones normales. Las hormonas corticoadrenales, tienen gran influencia en el mantenimiento de un normal metabolismo de agua y electrolitos, siendo la aldosterona el agente hormonal más potente en tal sentido. Los GCC especialmente la hidrocortisona, producen retención de sodio y agua, y promueven excreción de potasio e hidrógeno. El aumento de la reabsorción de sodio se debe a una acción renal directa, como en el caso de la aldosterona que produce un aumento de la síntesis de enzimas ribosomales que intervienen en la reabsorción tubular de sodio. La prednisona y prednisolona, poseen una débil acción mineralocorticoide si se comparan con el cortisol, que sin embargo se pone en evidencia en tratamientos prolongados. La dexametasona, betametasona, y triamcinolona, poseen una acción retenedora de sodio casi nula, en dosis terapéuticas aisladas.

Los GCC, disminuyen también la absorción de calcio en la mucosa intestinal, ya que antagonizan a la vitamina D, aumentando su excreción renal. El balance negativo de calcio que pueden así provocar se refleja en la utilidad terapéutica que pueden tener los GCC en las hipercalcemias.

2 ACCIONES SOBRE APARATO CARDIOVASCULAR:

Las acciones más importantes de los GCC, sobre el aparato cardiovascular, están relacionadas con la excreción de sodio, retención de líquidos, y la posibilidad de la producción de edemas, efecto mineralocorticoide de los GCC. Un efecto colateral indeseable, que puede ocurrir con la terapéutica indiscriminada de estos agentes, es la hipertensión arterial. En el síndrome de hiperfunción suprarrenal, en el hiperaldosteronismo primario (por adenoma productor de aldosterona), en la enfermedad de Cushing, o en la hiperplasia adrenal congénita, uno de los síntomas más graves es la hipertensión arterial.

En la patogenia de la hipertensión arterial, la función de la corteza suprarrenal, ha sido frecuentemente involucrada. Actualmente se

acepta que la corteza suprarrenal jugaría un rol permisivo en la hipertensión arterial, ya que la retención de sal principalmente, o los mismos efectos mineralocorticoides, sensibilizarían a los vasos sanguíneos a la acción de agentes vasoactivos presores como las catecolaminas o la angiotensina II. Además en la enfermedad de Cushing, la concentración de renina plasmática, es frecuentemente alta.

Por ello en pacientes hipertensos, o en insuficientes cardíacos o con angina de pecho, la administración de GCC, debe realizarse prudentemente, ya que la retención de sal y líquidos, puede contribuir a agravar el cuadro preexistente.

3- ACCIONES SOBRE LA FUNCIÓN MUSCULAR, EL SISTEMA ÓSEO Y PIEL:

El mantenimiento de las funciones normales del músculo esquelético, requiere un normal funcionamiento corticosuprarrenal, tanto en la enfermedad de Addison (hipofunción crónica suprarrenal), como en el síndrome de Cushing, o en el hiperaldosteronismo primario, la función muscular resulta afectada seriamente.

La administración indiscriminada de GCC, puede ocasionar un balance negativo de nitrógeno, movilización de aminoácidos para contribuir a la gluconeogénesis, hipopotasemia, y retención de sal y líquidos. Estas acciones mantenidas crónicamente, son las responsables de la **miopatía metacorticoidea**, caracterizada por debilidad muscular proximal en brazos, piernas, hombros, y pelvis; fatiga y pérdida de masa muscular. La aparición de una miopatía es una clara indicación para el retiro del tratamiento.

Una administración excesiva, puede también inducir alteraciones del metabolismo del calcio y consecuentemente osteoporosis y fracturas de vértebras (sobre todo lumbares), por compresión. Ello puede ocurrir por la movilización de aminoácidos de la matriz proteica del hueso, y por inhibición de los osteoblastos. Además los GCC, inhiben la absorción intestinal de calcio y aumentan su excreción renal, lo que determina un aumento de la secreción de paratohormona que a su vez activa la función de los osteoclastos. Los huesos con estructura trabecular, son los más afectados. La osteoporosis es tam-

bién una indicación de supresión del tratamiento.

En la piel, y como consecuencia de tratamientos prolongados, puede observarse atrofia y aparición de estrías rojizas, en abdomen y parte superior de los muslos. La acción antianabólica, la acción sobre fibras colágenas y fibroblastos de la dermis, así como el aumento de la fragilidad capilar producen estos efectos sobre la piel.

4- ACCIONES SOBRE LA HEMATOPOYESIS Y LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS:

Estas acciones de los GCC, se encuentran claramente interrelacionadas con sus efectos antiinflamatorios, antialérgicos, inmunosupresores, y sobre las respuestas inmunitarias. En tal sentido serán considerados tratando de evitar repeticiones.

Los GCC, producen un aumento del número de glóbulos rojos circulantes y de las células eritroides medulares. Producen también una disminución de los linfocitos, eosinófilos, monocitos, y basófilos circulantes, y un aumento de los neutrófilos.

Glóbulos rojos: El efecto eritropoyético es indirecto, previa estimulación de la producción renal de la Eritropoyetina por los GCC. En ratas normales infundidas por vía intravenosa continua durante 8 hs. con dexametasona, se demostró un rápido y marcado incremento del número de células eritroides de médula ósea, y de los reticulocitos circulantes. Estos efectos eritropoyéticos fueron totalmente suprimidos en ratas con nefrectomía bilateral (el riñón es el órgano primario en la producción de eritropoyetina), o en ratas normales a las que previamente se les administró anticuerpos a eritropoyetina (Malgor, L.A y col.; Hormone research, 5:269, 1974). El efecto eritropoyético, también fue observado en cultivos de células eritroides medulares (CFUe), de 48 hs. de duración y en ratas anémicas con IRC. (Malgor, L.A. y col.; Acta physiol. et. Pharmacol. Latinoam. N 3 , vol. 37, 1987). Se sugiere también la existencia de una acción permisiva de los GCC, incrementando las acciones de la Eritropoyetina sobre las células eritroides, además de su acción estimulante de la producción renal de esta hormona.

Linfocitos: En el hombre la administración de GCC, produce una linfocitopenia transitoria (máxima a las 46 hs, retornando a lo

normal a las 24 hs.). Este efecto ocurre principalmente por una redistribución de los linfocitos, que pasan a otros compartimientos extravasculares, por la acción GCC, la linfocitopenia ocurre a expensas de los Linfocitos T de larga vida, que son los que sufren una redistribución y disminución, saliendo del "pool" recirculante intravascular. Por este mecanismo los GCC, desarrollan parcialmente sus acciones inmunosupresoras y previenen el rechazo de injertos, ya que la redistribución afecta a los linfocitos T sensibilizados con alloantígenos. Los GCC producen una evidente acción linfólítica, sobre tejido linfoide y linfocitos de ratas y ratones (especies corticóide-sensibles). Esta acción lítica, no se observa en el hombre sobre linfocitos normales. Las células de la leucemia linfoblástica aguda, de algunos linfomas y de otras neoplasias linfoides, sufren sin embargo una acción lítica por efecto de los GCC, resultando destruidas tal vez, por un mecanismo análogo al desencadenado sobre el tejido linfoide de los roedores. Esta acción linfólítica de los GCC. determina su indicación en varios procesos malignos del sistema linfoide del ser humano.

Monocitos macrófagos: Los GCC. producen una disminución de monocitos-macrófagos. La monocitopenia es transitoria y ocurre por redistribución principalmente. Los GCC, producen también una disminución de la capacidad de adherencia de los monocitos-macrófagos, de su circulación y de su capacidad fagocitaria y de citotoxicidad. Los monocitos participan activamente en la formación del granuloma inflamatorio, como el que se forma en la TBC, conteniendo bacilos de Koch. Por ello los GCC. pueden contribuir, si su empleo es indiscriminado, a la diseminación o reactivación de una TBC, originalmente controlada.

Eosinófilos: La eosinopenia que provocan se debe también a una redistribución, pasando estas células a espacios extravasculares, como el pulmón o el bazo. En los estados alérgicos se produce una eosinofilia por un incremento de la entrada de eosinófilos desde los espacios extravasculares hacia los vasos sanguíneos y también por un aumento de salida de eosinófilos de la médula ósea. Esto ocurre por la acción de quimiotácticos que atraen eosinófilos, como el factor quimiotáctico de eosinófilos en la anafilaxia, algunas linfoquinas, factores deri-

vados del complemento, leucotrienes y la histamina, que también posee actividad quimiotáctica para eosinófilos.

Los GCC, además de provocar una redistribución, también inhiben la acumulación local de eosinófilos y la quimiotaxis en general. También inhiben su capacidad de adherencia, la entrada desde los tejidos y la salida desde médula ósea.

Basófilos: Los GCC disminuyen el número de basófilos circulantes. Posiblemente debido a su pequeño número, se sabe poco de la cinética de los basófilos circulantes, por lo que el mecanismo de acción de los GCC sobre éstas células, no ha sido aún aclarado suficientemente.

Neutrófilos: Los GCC producen un aumento transitorio de neutrófilos circulantes (neutrofilia). Ello ocurre por los siguientes mecanismos:

- a) Disminución de su adherencia al endotelio, impidiendo su acumulación en el área inflamada.
- b) Aumento de la salida de neutrófilos de la médula ósea hacia la circulación.
- c) Prolongación de la vida media de los neutrófilos.

La inhibición de la acumulación de los neutrófilos en el área inflamada es posiblemente uno de los mecanismos más importantes de la acción antiinflamatoria de los GCC.

5. ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA

Es posiblemente la acción de mayor trascendencia de los GCC y la que genera su amplia utilización la que origina su efecto beneficioso en numerosas patologías y también la que es capaz de desencadenar verdaderos **Desastres terapéuticos** (iatrogenia medicamentosa, patología farmacológica) cuando su uso es irracional o indiscriminado.

La acción antiinflamatoria de los GCC es evidente a nivel **Macroscópico**, disminuyendo rápidamente el rubor local, el calor, el dolor y la tumefacción, signos clásicos fundamentales de la inflamación. Son también evidentes a nivel **microscópico**, disminuyendo la acumulación de líquidos en el área inflamada (edema), el depósito de fibrina, la dilatación capilar, la migración de leucocitos al área inflamada y la actividad fagocítica. También se inhiben, las manifestaciones tardías de la inflamación (proliferación capi-

lar y de fibroblastos, depósito de colágeno y más tarde la cicatrización).

Debe considerarse como fundamental el concepto que los GCC son agentes **paliativos y nunca curativos**. La inflamación es un signo o un síntoma que ocurre en respuesta a la acción etiológica de una noxa determinada. Actúan siempre sobre el efecto, la inflamación y no sobre los agentes etiológicos. De ahí que su acción sea paliativa o supresora, y no curativa. Así, los glucocorticoides pueden suprimir la inflamación que acompaña un proceso infeccioso, pero como no actúan sobre el agente bacteriano o viral, la infección puede progresar rápidamente agravando el cuadro preexistente. De la misma manera una úlcera péptica puede avanzar significativamente y perforarse o producir una hemorragia digestiva grave, sin producir signos clínicos importantes por la acción antiinflamatoria paliativa. Estos ejemplos deben servir para inducir un manejo prudente y farmacológicamente racional de los GCC, ya que pueden ponerse en peligro la vida de los pacientes de no tenerse en cuenta ese concepto fundamental.

Mecanismo de la acción antiinflamatoria: Los efectos antiinflamatorios de los GCC, son complejos y dependen de varios efectos sobre factores humorales y celulares. La acción más importante de los GCC en la inflamación, posiblemente sea la capacidad de estos agentes de inhibir la movilización o el reclutamiento de neutrófilos y monocitos macrófagos en el área inflamada. Esto ocurre principalmente porque los GCC inhiben o **bloquean los efectos del MIF** (factor inhibidor de la migración de macrófagos), producido por los linfocitos activados (previamente sensibilizados a un antígeno). No inhiben la producción sino los efectos del MIF, permitiendo la migración de los macrófagos y su falta de acumulación en el sitio de la inflamación.

Por otra parte los GCC **inhiben la producción de PAF** (factor activador de plasminógeno) también liberado por los linfocitos activados en la inflamación. El PAF, que es una enzima, convierte el plasminógeno en plasmina o fibrinolisisina, produciendo una hidrólisis de la fibrina y posiblemente de otras proteínas, con lo que facilitan la entrada de los leucocitos al área inflamada. Al inhibir el MIF y el PAF no sólo impiden su

acumulación o aglutinación, sino también el acceso directo al sitio de la inflamación.

Los GCC también producen efectos, interfiriendo en el enlace o unión de diferentes factores a sus receptores celulares. Por eso, aunque la producción de factores quimiotácticos continúe normalmente, los GCC impiden la interacción entre el factor quimiotáctico específico y la célula (los neutrófilos por ejemplo).

La producción de anticuerpos (Ac), principalmente IgG, (75% del total de Igs del suero) no es afectada por los GCC. Solamente en el caso de dosis altas y durante un tiempo prolongado, puede comprometerse la síntesis de Ac por el aumento de la catabolía proteica, pero no por una acción directa. Los GCC pueden en cambio, interferir, **inhibiendo la unión o el enlace del Ac o el complemento con la célula blanco y al receptor Fc para Igs**. Estos receptores están en la superficie celular de linfocitos, monocitos-macrófagos y otras células. Los macrófagos que poseen receptores para IgG, en la porción Fc, son llamados "macrófagos armados", puesto que dichos receptores constituyen el arma que tienen estas células para desarrollar las acciones citotóxicas. En la unión de estos receptores con el Ac o el complemento, es donde se manifiestan los efectos de los GCC.

Los GCC finalmente, inhiben la formación de prostaglandinas (PGs), leucotrienes (LTs) y la liberación de histamina. Estos son importantes mediadores de la inflamación, el dolor y la fiebre. Los GCC inhiben la **enzima Fosfolipasa A2** (en realidad inducen la síntesis de una proteína inhibidora de fosfolipasa A2). En la cascada metabólica que termina con la síntesis de las PGs LTs es necesaria la acción de la fosfolipasa A2 que actúa sobre los fosfolípidos de las membranas celulares para liberar **ácido araquidónico**. Sobre el ácido araquidónico actúa la **ciclooxigenasa** para iniciar la formación de PGs y la **lipooxigenasa** que inicia la síntesis de los LTs.

El leucotrieno B4 (LTB4) es un potente quimiotáctico para neutrófilos. Los LTC4 y LTD4 son los componentes de la sustancia de reacción lenta en la anafilaxia (SRS-A) y son potentes vasodilatadores y broncoconstrictores.

A su vez las PGs y tromboxanos son importantes mediadores del dolor y la inflamación. Al inhibirse la acción de la fosfolipasa A2 por la acción de los GCC, todas estas sustancias proinflamatorias no se producen o lo hacen escasamente.

Los GCC también **inhiben la liberación de histamina** (degranulación de los mastocitos). Esta acción posiblemente sea medida por un incremento de AMPc celular que producirían los GCC (acción demostrada en leucocitos humanos). Es un hecho reconocido que todo aumento de AMPc en el mastocito, disminuye la liberación de histamina. Debe también considerarse como un mecanismo suplementario, que el aumento de AMPc también puede potenciar las acciones de las catecolaminas (sobre todo las mediadas por receptor beta), acción ésta permisiva, opuesta a los efectos de la histamina y leucotrienes.

Todos estos efectos contribuyen, sin duda, en los complejos mecanismos antiinflamatorios de los GCC y son de gran importancia para el desarrollo de sus efectos antiinflamatorios.

6 TEJIDO LINFOIDES Y RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS:

Los GCC son agentes utilizados en inmunosupresión. Son útiles en algunos trastornos inmunológicos y ayudan a evitar el rechazo inmunológico de injertos. Su mecanismo de acción es también complejo. No tienen efecto sobre la producción de Ac que juegan un rol importante en los procesos inmunológicos y alérgicos (IgG e IgE), ni alteran el título de Ac circulantes. Tampoco inhiben la unión antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), pero sí previenen la reacción inmunológica inflamatoria que se desencadena.

El efecto global de los GCC sobre las reacciones inmunológicas consiste en **inhibir las manifestaciones de hipersensibilidad retardada**, inmunoreacciones mediadas por células. Como vimos, los GCC disminuyen la disponibilidad de linfocitos y monocitos-macrófagos en las reacciones de hipersensibilidad retardada. No poseen acción lítica celular, como ocurre en otras especies animales (salvo células neoplásicas de leucemias agudas linfoblásticas o linfomas), sino que impiden el reclutamiento de leucocitos hacia la zona de contacto con el antígeno

sensibilizante, tampoco impiden el desarrollo de las células inmunes o de linfocitos ante la presencia de antígenos, ni la producción de linfocinas como MIF, PAF, etc. Se oponen en cambio a los efectos de éstos mediadores, interfiriendo en la unión de estas sustancias con sus receptores celulares de superficie específicos. (ver mecanismo de acción antiinflamatoria).

En resumen, los siguientes mecanismos de los GCC contribuyen en el desarrollo de sus efectos inmunosupresores:

- a) Linfocitopenia: principalmente a expensas de linfocitos T, por redistribución de los mismos.
- b) Interferencia en la interacción entre anticuerpo (IgG) y/o complemento con la célula blanco, por alterar el receptor celular de superficie.
- c) Inhibición de la liberación y/o producción de algunas linfocinas (MIF, PAF) necesarias para el reclutamiento de las células involucradas en la reacción inflamatoria.
- d) Inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos-macrófagos, inhibiéndose la capacidad fagocitaria.
- e) Interferencia de las interacciones celulares entre linfocito-monocito macrófago, impidiéndose la activación de los últimos.

7 ACCIONES ANTINEOPLÁSICAS DE LOS GCC:

Como ya mencionáramos, los GCC poseen una acción lítica sobre ciertas células neoplásicas, principalmente en leucemias agudas linfoblásticas, linfomas y algunos otros tumores linfáticos.

En leucemias linfoblásticas agudas los GCC pueden inducir remisiones prolongadas y en combinación con otros agentes antineoplásicos han incrementado la posibilidad de que dichas remisiones se mantengan indefinidamente.

La actividad antineoplásica en tejidos linfoides podría estar relacionada con la presencia de receptores anormales o fragmentos de receptores citosólicos a GCC, conocidos como **merorreceptores**; en dichas células las interacciones GCC-merorreceptor podría originar una respuesta anómala y el efecto de resistencia celular a los GCC.

Los GCC pueden también provocar una e-gresión tumoral en carcinomas de mama metastásicos (15% de los pacientes). En éste caso su mecanismo parece relacionar-

se con la existencia de receptores estrogénicos en los tumores sensibles y la supresión de la síntesis de andro y estrocorticoides (vía ACTH) por la administración de GCC.

8 ACCIONES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Los GCC poseen manifiestas acciones sobre el SNC. Los pacientes con enfermedad de Addison padecen de apatía, depresión, irritabilidad y en algunos casos desencadenan una psicosis franca que se corrige con la terapéutica corticoidea.

Los pacientes que reciben corticoides, frecuentemente responden con una elevación del humor, a veces euforia, insomnio, inquietud e incremento de la actividad motora. En algunos casos puede observarse depresión psíquica o reacciones psicóticas. Todas éstas alteraciones son reversibles y desaparecen cuando se suspende la administración de GCC. Alteraciones del EEG, reducción de amplitud y frecuencia de las ondas alfa principalmente, pueden también observarse.

9 ACCIONES SOBRE EL TEJIDO CONJUNTIVO Y ENFERMEDADES DEL COLÁGENO:

Los GCC tienen una acción supresiva frente a las enfermedades del colágeno, que son un grupo de padecimientos, que tienen en común la degeneración fibrinoide de las fibras colágenas, de los fibroblastos y sustancia fundamental del mesénquima, de etiología desconocida y generalmente determinadas. Las más comunes enfermedades del colágeno, son el lupus eritematoso disseminado, la periarteritis nudosa, la dermatomiositis, la esclerodermia, artritis reumatoidea, etc.

Los glucocorticoides inhiben el depósito de colágeno, disminuyendo la rapidez de los procesos de granulación y cicatrización de las heridas.

Las acciones de los GCC sobre el tejido conjuntivo y colagenopatías, estarían relacionadas con sus acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras.

10 ACCIONES SOBRE EL APARATO DIGESTIVO:

Los GCC, sobre todo en dosis altas, estimulan la secreción gástrica, con producción

aumentada de ácido clorhídrico y pepsina. La producción de una úlcera gastroduodenal, es una de las reacciones indeseables que pueden ocurrir a través del mecanismo mencionado. La función secretoria gástrica, es por lo tanto, un importante factor a considerar, cuando sea necesaria la terapéutica corticoidea. El síndrome ulceroso puede llegar a ser una contraindicación o determinar la instalación de un tratamiento antiulceroso mucho más severo en pacientes que deben además recibir GCC.

El mecanismo de la acción estimulante de la producción de jugo gástrico, por los GCC, no es bien conocido. Las células parietales de la mucosa gástrica, posee numerosos receptores, cuya activación produce aumento de la secreción de ácido clorhídrico, y pepsina: receptores M1, H2, G, (de gastrina) , delta (de encefalinas y endorfinas). Poseen también un receptor para PGs, cuya activación, por el contrario, inhibe la secreción de ácido clorhídrico y pepsina, y estimula la secreción de mucus. Esta secreción posee una definida capacidad citoprotectora sobre la mucosa gástrica. Así, estas acciones, se deben a la PGE2, que al activar los receptores mencionados ejerce acciones citoprotectoras y de disminución de la secreción ácida. La PGI2, también es importante, ya que mantiene o aumenta el flujo sanguíneo local.

Los GCC, al inhibir la fosfolipasa A2, inhiben la formación de ácido araquidónico y bloquean la síntesis de PGs. Se postula que al inhibirse la síntesis de PGE2, desaparece este factor inhibitorio modulador de la secreción de ácido clorhídrico y pepsina, disminuye o se anula, la secreción mucosa citoprotectora y se estimula la producción de un síndrome ulceroso gástrico.

11- ACCIONES SOBRE EL CRECIMIENTO:

Los GCC, sobre todo en administraciones prolongadas y con dosis altas, son capaces de retardar o interrumpir el crecimiento corporal. Su mecanismo no es bien conocido, presumiéndose una influencia importante, relacionada con el incremento de la catabolia proteica, de la interferencia con el metabolismo cálcico, la catabolia de la matriz ósea proteica, y sobre el cartílago epifisario.

12- ACCIONES SOBRE EL SISTEMA ENDOCRINO:

La administración de GCC, produce por retroalimentación negativa una supresión de ACTH, provocando hipotrofia o atrofia de la corteza suprarrenal, sobre todo en sus zonas reticular y fascicular, que están bajo el control de ACTH. El grado de atrofia puede ser grave, si se administran dosis moderadas o altas por más de 2-3 semanas.

La secreción de hormona melanocito estimulante es también inhibida, por los GCC, y la función tiroidea, puede ser ligeramente disminuída, por una acción directa a nivel tiroideo. La función de la glándula paratiroidea, puede ser afectada secundariamente. En forma experimental fue demostrado que la absorción intestinal de calcio, resulta disminuída en la terapéutica con hidrocortisona, pudiendo ocasionar una hipocalcemia y una hiperfunción paratiroidea, secundaria. La gonadotropina puede también ser inhibida, y en la mujer es posible observar una pérdida de la libido, alteraciones menstruales, amenorrea, e incluso virilización.

PRINCIPALES GLUCORTICOIDES

- Hidrocortisona o cortisol (Solu- Cortril, Hidrocortisona)
- Prednisona (Deltisona, Meticorten)
- Prednisolona
- Metilprednisona o Meprednisona (Deltisona B, comp.; Solumetrol, amp.).
- Metilprednisolona (Medrol, Depomedrol).
- Triamcinolona (Ledercort)
- Dexametasona (Decadrón)
- Betametasona (Celestone)
- Cortivazol (Idaltin)
- Beclometasona (Propavent) aerosol.
- Budesonide (tópica, aerosol)
- Fluocinolona (Synalar).crema.
- Flumetasona (Locorten).
- Fluocortolona (Ultracurt).
- Deflazacort (Azacortid)
- Fluticasona (Flixonase) (tópico, aerosol)

La elección del preparado, depende de la indicación terapéutica y la afección que padece el paciente. La hidrocortisona o cortisol, es el principal GCC, secretado fisiológicamente, por la corteza suprarrenal. Posee intensa actividad antiinflamatoria, y también apreciable acción mineralocorticoide.

La Prednisona y prednisolona, son de actividad antiinflamatoria, varia veces superior a la hidrocortisona, pero poseen aún un evidente grado de actividad mineralocorticoide.

La metilprednisolona, es ligeramente más potente que la prednisolona, y casi no posee actividad mineralocorticoide. Similar actividad posee la triamcinolona, pero carece prácticamente de acción mineralocorticoide. La dexametasona y la betametasona, son, dentro de los GCC,

los más potentes antiinflamatorios, estando exentos de actividad mineralocorticoide.

	Dosis mg equivalencia	Potencia GCC	Potencia MNC	t ^{1/2} (min.)
acción corta				
cortisol	20	1	2	90
cortisona	25	0.8	2	80-118
ac. inter-media				
prednisona	5	4	1	60
prednisolona	5	4	1	115-200
triamcinolona	4	5	0	30
metilprednisolona	4	5	0	180
larga acción				
dexametasona	0.5	25-50	0	200
betametasona	0.6	25-50	0	300

POTENCIA RELATIVA DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Tabla 1

Corticoide	Potencia antiinflamatoria relativa	Potencia mineralocorticoide relativa
Hidrocortisona o cortisol	1	1
Prednisolona	4	0,8
Metilprednisolona	5	0,5
Triamcinolona	5	0
Dexametasona	25	0
Betametasona	25-30	0

DOSAJE COMPARATIVO:	
Dosis antiinflamatoria equivalentes.	
Hidrocortisona:	20 mg.
Prednisona:	5 mg.
Prednisolona:	5 mg.
Metilprednisolona:	4 mg.
Triamcinolona:	4 mg.
Dexametasona:	0,75 mg.
Betametasona:	0,60 mg.

FARMACOCINÉTICA (absorción, transporte, metabolismo, excreción)

La hidrocortisona y sus congéneres, sintéticos y semisintéticos, se absorben bien cuando se los administra por vía oral. Las sales solubles de hidrocortisona, (succinato sódico), dexametasona, betametasona (fos-

fato sódico), y otros corticoides sintéticos también se absorben rápidamente cuando se los utiliza por vía intramuscular, llegando al torrente circulatorio en pocos minutos, pudiendo utilizarse también la vía intravenosa. Los ésteres insolubles, acetatos, y acetona, se utilizan en suspensión acuosa,

para retardar la absorción y prolongar su acción terapéutica. La aplicación local en los espacios sinoviales es también factible. En su forma tópica, los GCC, son utilizados en terapéutica dermatológica. Aunque se absorben por piel, sobre todo cuando se realizan curas oclusivas, es sumamente raro que se observen signos de hipercorticismo administrados por esa vía. Aplicados en la conjuntiva, y sobre la córnea, ejercen acciones locales pasando además al humor acuoso.

Una vez absorbidos, los GCC, circulan en plasma en dos formas: unidos a proteína (90 % y más), y libre. La proteína por la que tienen mayor afinidad es la alfa globulina, llamada transcortina. Cuando la transcortina se satura, se unen a la albúmina, y también a la alfa 1 glucoproteína ácida.

La Beclometasona, es un GCC de acción local, se lo utiliza exclusivamente en aerosol, vía inhalatoria, para el tratamiento crónico del asma bronquial; o en la mucosa bucal para el tratamiento de la rinitis alérgica. Su absorción a través de las mucosas respiratorias es muy escasa o nula y por lo tanto carece prácticamente de acciones sistémicas. En la rinitis, especialmente, la beclometasona, desarrolla una acción descongestiva, posiblemente por acción directa o por su efecto permisivo, potenciando las acciones de las catecolaminas.

En tratamientos crónicos, la beclometasona por su efecto inmunosupresor local, puede originar el desarrollo de infecciones a pseudomonas, o candidiasis orofaríngea, por ejemplo, cuya evolución puede ser peligrosa, por lo que debe vigilarse estrechamente al paciente en tal sentido.

Todos los GCC activos tienen una doble ligadura entre C4 y C5 y un grupo cetónico en C3. La reducción de ese doble enlace y la reducción del grupo cetónico por hidroxilación da origen a los tetrahydroderivados (Tetrahydrocortisol y Tetrahydrocortisona, para el cortisol y cortisona respectivamente). En el hígado principalmente y también en el riñón, se combinan a través del grupo hidroxilo de C3, con ácido glucurónico o sulfatos, formándose ésteres soluble que se excretan fácilmente por la orina. Los tetrahydroderivados pueden sufrir también reducción en C20, (transformándose el cortisol en cortol y la cortisona en cortolona), formando los 17-hidrocorticosteroides, que son meta-

bolitos sin actividad corticoidea. La oxidación de los corticoides a nivel del hidroxilo del C17, origina los 17-cetoesteroides, metabolitos de nula actividad corticoidea y muy débil actividad androgénica.

La vía de excreción más importante es la urinaria. Los GCC sintéticos son metabolizados y excretados en forma similar.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS GCC.

1. Terapéutica de sustitución:

a) Insuficiencia suprarrenal crónica: (enfermedad de Addison) :requiere el empleo combinado de hidrocortisona (5-15mg, 3 veces/día) y un mineralocorticoide potente (desoxicorticosterona).

b) Insuficiencia suprarrenal aguda: usualmente de causa suprarrenal local, puede también ocurrir por patologías de la hipótesis o por la supresión brusca de la terapéutica corticoidea de dosis moderada o alta.

El paciente requiere por venoclisis agua, sodio, cloruros, glucosa e hidrocortisona. La dosis de cortisol puede ser de 100mg cada 8 horas.

c) Hiperplasia adrenal congénita: Enfermedad familiar en la que existe deficiencia congénita de una o más de las enzimas necesarias para la síntesis de los GCC (la más frecuente es la falta de la enzima 21- hidroxilasa). La terapéutica sustitutiva, debe realizarse con cortisol, y a veces con un mineralocorticoide.

d) Insuficiencia suprarrenal secundaria: por hipopituitarismo, por enfermedades hipofisarias o por hipofisectomía. Hidrocortisona y algunas otras hormonas, como tiroxina, por ejemplo, pueden ser necesarias.

2- enfermedades reumáticas: Los GCC, actúan como agentes paliativos, merced a una acción antiinflamatoria intensa, pero no son drogas curativas. Son de utilidad en el tratamiento de las artritis reumatoidea, de la osteoartritis, y de la carditis reumática.

3- Enfermedades renales: El síndrome nefrótico, en niños sobre todo, es efectivo tratado con GCC. El plan de tratamiento, y la dosificación dependen sobre todo de la respuesta al tratamiento, sobre todo en lo referente a la proteinuria, el nivel plasmático de las albúminas y la persistencia de los edemas. Se utilizan los GCC sintéticos.

4- Enfermedades alérgicas:

Asma bronquial: Sobre todo en el estado de mal asmático refractario a otras drogas y en el acceso agudo de asma bronquial. La beclometasona tiene indicaciones especia-

les en su uso crónico. Se administra localmente por inhalaciones de aerosoles, conteniendo el GCC.

Reacciones alérgicas agudas: incluido el shock anafiláctico, edema angioneurótico, broncoespasmos graves, etc. (uso combinado con adrenalina, antihistamínicos, y medicación sintomática).

Dermatosis alérgicas: como urticarias, dermatosis tópica eczematosas, dermatitis por contacto.

5- Enfermedades de la piel:

El desarrollo de preparados de uso local o tópico, ha permitido la utilización de los corticoides, en numerosas afecciones de la piel, como en: la dermatitis exfoliativa, lesiones eczemáticas y otras. También en afecciones que cursan con prurito, como en la psoriasis. En algunas dermatosis mortales como el pénfigo, por ejemplo, la administración de GCC, puede salvar la vida del paciente, y mejorar el pronóstico.

6- Enfermedades del colágeno: En el lupus eritematoso disseminado, y en la peri-artritis nudosa, la terapéutica con GCC, puede inducir remisiones en la evolución de dichas enfermedades. En la dermatomiositis, y en la esclerodermia, forman parte de la terapia múltiple combinada actuando especialmente sobre los procesos inflamatorios de dichos padecimientos.

7- Enfermedades oculares:

Se utilizan con frecuencia en afecciones que cursan con inflamación (blefaritis alérgica, uveítis, coroiditis, iritis, conjuntivitis no infecciosa ni viral). El tratamiento prolongado puede sin embargo, inducir incremento de la presión intraocular, sobre todo en pacientes con glaucoma.

Están contraindicados en la queratitis herpética, porque pueden ocasionar opacidad permanente de la córnea, y un empeoramiento de la enfermedad. Su uso indiscriminado puede ser también peligroso en conjuntivitis virales, bacterianas, o por hongos. En estos casos la contraindicación surge de sus acciones inmunosupresoras.

8- Leucemias y enfermedades hematológicas:

El tratamiento usual de las leucemias, incluye junto con los agentes antineoplásicos, a los GCC. Los resultados son notables, sobre todo en las leucemias linfoblásticas agudas, y en algunos linfomas.

También demostraron su utilidad en las anemias hemolíticas agudas, en la púrpura trombocitopénica idiopática y algunas leucemias crónicas, como las linfocíticas.

9- Edema cerebral:

En casos de edema cerebral sobre todo de etiología neoplásica (tumores cerebrales primitivos o metastásicos), se han utilizado en forma empírica, no se ha demostrado eficacia en ensayos clínicos controlados.

10- Enfermedades hepáticas:

El tratamiento con GCC, mejora notablemente el pronóstico de la **necrosis hepática subaguda**, en la hepatitis crónica activa (con reacción negativa con el antígeno de superficie de la hepatitis), en la hepatitis alcohólica, y en la cirrosis no alcohólica de la mujer. En los casos de cirrosis no alcohólica, pero con ascitis, el tratamiento con GCC, es ineficaz, lo mismo que en cirrosis en varones.

11- Otras indicaciones:

Colitis ulcerativa crónica (colitis ulcerosa). Tratamiento del shock. Gota. Sarcoidosis. Parálisis facial periférica, y otras afecciones neurales que cursan con inflamación.

Drogas que bloquean la esteroidogénesis suprarrenal:

En 1948 se demostró que un compuesto similar al DDT, el 2, 2 bis (clorofenil) 1 dicloroetano (DDD, producía atrofia de la corteza suprarrenal, causando también necrosis y disminución marcada de la excreción de los 17- hidrocorticoides urinarios en el perro. Este hallazgo demostró la posibilidad de realizar una suprarrenalectomía farmacológica de innegables ventajas sobre la quirúrgica, lo que estimuló la investigación para sintetizar otros compuestos. Estos agentes, pueden potencialmente ser utilizados en la enfermedad de Cushing, sobre todo cuando se produce por carcinoma, y en otras hiperfunciones suprarrenales. También cuando sea necesaria la suprarrenalectomía en casos de carcinoma de mama o próstata. El DDD produce con frecuencia efectos tóxicos (vértigo, convulsiones, trastornos hepáticos, etc.), por lo que su uso no se ha generalizado.

Metirapona: Este derivado 2 metil 1- bis (3 piridil) propanona, es capaz de bloquear la síntesis de esteroides, reduciendo rápidamente la producción de hidrocortisona. Inhibe la enzima 11-beta- hidroxilasa, sufriendo los productos de la esteroidogénesis una desviación de corticosterona y cortisol a desoxicorticosterona y 11- desoxicortisol. También se reduce la secreción de aldosterona. Aunque tiene escasa toxicidad, no ha resultado útil la metirapona, en el tratamien-

to de la hiperfunción suprarrenal, porque su efecto desaparece en pocos días.

Anfenona: 3, 3 bis (p-aminofenil), 2 butano, es otro derivado inhibidor de la esteroidogénesis. Bloquea la hidroxilación en C11, C17, y C21; disminuye la secreción de aldosterona y de hidrocorticoides. Produce sin embargo hipertrofia de la corteza suprarrenal, por acumulación de lípidos en células de la zona fascicular y reticulada. La frecuencia de efectos colaterales indeseables (trastornos gastrointestinales, somnolencia, metahemoglobinemia, alteraciones de la función hepática o tiroidea), es alta. La inhibición de la secreción de aldosterona, es el fundamento del empleo de la anfenona B, como diurético; y natriurético, en pacientes con cirrosis y ascitis. En general su acción tóxica, prácticamente impide su empleo en clínica.

Aminoglutetimida: Es otro inhibidor de la síntesis de corticoides. Inhibe la conversión del colesterol en 20- alfa- hidroxicolesterol, primer paso en la esteroidogénesis. Se la ha usado en tumores adrenales funcionantes, con hipersecreción de cortisol.

Todos estos agentes inhibidores de la biosíntesis de corticosteroides, solo pueden obtenerse para uso clínico experimental.

Las drogas que se emplean en clínica, para disminuir el colesterol plasmático, tipo clofibrato y similares, no perturban la esteroidogénesis, ya que el efecto es pequeño, y no afectan la disponibilidad del colesterol para los procesos de síntesis de los esteroides.

TOXICIDAD Y EFECTOS COLATERALES INDESEABLES DE LOS GCC:

Los efectos indeseables de los GCC, pueden dividirse en dos categorías:

1-Síndrome de supresión de los GCC:

Puede desencadenarse una insuficiencia suprarrenal aguda, si se realiza una brusca supresión de la terapéutica corticoidea. Ocurre solamente en pacientes tratados en períodos prolongados y con dosis altas. Existe un síndrome de supresión, caracterizado por: fiebre, mialgias, altralgia, reacciones parenquimatosas, malestar general, etc., muy similar a una reacción de rebote del padecimiento básico, muchas veces muy difícil de distinguir de una verdadera reactivación de una artritis reumatoidea o reumatismo poliarticular agudo. Lo indicado en estos casos es restituir el tratamiento y

suspender la terapéutica posteriormente con una reducción gradual de la dosis.

2- Complicaciones debido al uso continuado de los GCC: Estos efectos son el resultado de sobredosificación y se deben a una extensión de las acciones de los GCC.

a.Alteraciones del metabolismo de agua y electrolitos: Puede observarse el desarrollo de una alcalosis hipopotasémica e hipoclorémica, retención de sodio y agua y aparición de edemas . Los corticoides sintéticos: triamcinolona, dexametasona, betametasona, etc., prácticamente carecen de actividad mineralocorticoide en dosis terapéuticas, por lo que se deben utilizar preferentemente en tratamientos crónicos. Si se desarrollan estas acciones debe administrarse potasio, dieta hiposódica, y diuréticos.

b. Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono; La aparición de diabetes franca, en pacientes con terapéutica corticoidea, es una complicación factible de observar, dependiendo de la reserva de insulina del páncreas y de los antecedentes diabético- hereditarios del paciente.

El tratamiento de esta complicación, debe efectuarse con insulina y dieta adecuada con cantidades grandes de proteína. La presencia de diabetes, no es un impedimento para el tratamiento con GCC, si el paciente lo necesita, y el médico tratante conoce las acciones farmacológicas de estos agentes, debiendo en estos casos equilibrarse las dosis de insulina y GCC.

c. Alteraciones del metabolismo proteico: Como consecuencia del efecto anti-anabólico y del balance de N negativo, pueden presentarse las siguientes complicaciones:

Miopatía esteroide: Caracterizada por debilidad muscular y atrofia de los músculos de la cadera, glúteos, muslos y brazos. Es una complicación seria y una indicación de suspender el tratamiento. La recuperación es lenta y puede ser incompleta.

Osteoporosis: Debido a una disminución de la formación de la matriz ósea por los efectos catabólicos y el balance negativo de Calcio. Frecuentemente la osteoporosis frecuentemente origina fracturas vertebrales, por compresión. Es también una complicación seria.

d. Susceptibilidad a las infecciones: La administración de GCC, incrementa la susceptibilidad , y disminuye la resistencia a las infecciones por bacterias, virus, hongos, y protozoarios. Esto ocurre como resultado

de la supresión o disminución de la respuesta tisular a las infecciones, tales como las reacciones vasculares, la exudación de leucocitos, y la fagocitosis. Por ello ciertos procesos latentes, pueden activarse o infecciones localizadas pueden generalizarse, como la TBC, por ejemplo. En estos casos debe administrarse junto con los GCC, la terapéutica antiinfecciosa específica, controlando las dosis, y el desarrollo de la infección.

e. Úlcera gastroduodenal: Es una complicación frecuente en la terapéutica corticoide prolongada. La perforación de una úlcera preexistente puede ocurrir. Cuando sean necesarias dosis altas de GCC, deben efectuarse los controles pertinentes, establecer una dieta adecuada, y el agregado de agentes antiulcerosos.

f. Alteraciones mentales: Son frecuentes las alteraciones psiquiátricas leves como nerviosismo, insomnio, alteraciones del estado de ánimo, etc. También pueden ocurrir trastornos más graves como psicosis del tipo maníaco-depresivo, o esquizofrenia, o depresiones graves con tendencia suicida. Estos padecimientos se observan con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes psiquiátricos previos y pueden representar una intensificación de las alteraciones de la personalidad preexistentes. Pueden sin embargo, aparecer en pacientes sin antecedentes psiquiátricos previos. En todos los casos el tratamiento debe disminuirse o suspenderse. La recuperación de la psicosis desarrollada, es espontánea, pero puede demorar varios meses hasta llegar a la normalidad.

g. Alteraciones de la función sexual: Puede haber disminución de la libido, y en las mujeres dismenorrea o amenorrea. Se revierte al suspender el tratamiento.

h. Cicatrización de las heridas: Debido a la disminución de los procesos de granulación, los GCC, pueden demorar la cicatrización de las heridas. En intervenciones quirúrgicas el cierre debe ser cuidadoso, y aséptico y las suturas deben permanecer por un tiempo más prolongado; en el caso del gran quemado, debe tenerse especial cuidado.

i. Hipercoagulabilidad de la sangre: Los GCC, pueden incrementar los procesos de coagulación y aparición de complicaciones tromboembólicas, especialmente en pacientes con padecimientos previos similares. En ellos, puede ser necesaria la instalación de una terapéutica profiláctica anticoagulante,

con control previo del tiempo de coagulación y protrombina.

j. Síndrome iatrogénico de Cushing: El desarrollo de signos y síntomas de hiperfunción suprarrenal es frecuente en pacientes que reciben GCC, en dosis altas y en tratamientos prolongados. Puede observarse plétora y redondeamiento de la cara, cambios en la distribución de los lípidos, aumento del crecimiento del vello fino del organismo, adelgazamiento de la piel, pérdida de su elasticidad y aparición de estrías, etc.

Estas alteraciones indican importantes efectos metabólicos como consecuencia del uso de estos agentes.

PRINCIPIOS DE UTILIZACIÓN DE GLUCOCORTICOIDES

A partir de la experiencia acumulada en la utilización de glucocorticoides se han extraído por lo menos 6 principios terapéuticos:

- 1- Para cualquier enfermedad y cualquier paciente la dosis efectiva es empírica y debe ser reevaluada periódicamente a medida que varía el estadio de la enfermedad.
- 2- Una sola dosis de GC, incluso elevada, carece de efectos nocivos.
- 3- Si no existen contraindicaciones específicas, unos pocos días de tratamiento no producen efectos nocivos, salvo si las dosis son suprafarmacológicas.
- 4- Cuando el tratamiento se prolonga (semanas- meses), aumenta la incidencia de efectos adversos.
- 5- A excepción de la insuficiencia suprarrenal, la administración de corticoides no es curativa, solo **paliativa** debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.
- 6- La interrupción abrupta de la terapia prolongada con dosis elevadas de corticoides se asocia con un riesgo elevado de insuficiencia suprarrenal, que puede poner en peligro la vida del paciente.

En forma práctica podemos decir que cuando los GC deben administrarse por tiempos prolongados, se debe indicar la dosis menor que permita obtener el efecto deseado (se debe ajustar en forma empírica)

Cuando el objetivo es aliviar síntomas como por ejemplo en la artritis reumatoidea, la dosis inicial debe ser baja y se debe incrementar hasta que las molestias se reduzcan a niveles tolerables. No buscar el alivio total. Cuando la terapia está dirigida contra una patología que implica riesgo mortal (pénfigo), la dosis debe ser elevada para controlar la crisis. Si no mejora, la dosis debe duplicarse o triplicarse.

Cuando una enfermedad potencialmente letal es controlada con altas dosis de GC, la reducción debe hacerse gradualmente y con estrecho control del paciente y evaluación de los riesgos de la terapia y de la enfermedad.

Según algunos autores se puede lograr un potente efecto antiinflamatorio con mínimos efectos metabólicos indeseables, adminis-

trando GC en dosis elevadas y en días alternos, en lugar de múltiples dosis diarias. Esto es útil en algunas enfermedades pero no en todas. Con días alternos de terapia, el grado de supresión de la hipófisis y la corteza suprarrenal es mínimo, no están indicados en este caso los esteroides de acción prolongada.

SECCIÓN IV:

CAPÍTULO 24:

FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO FARMACOLOGÍA DEL ASMA BRONQUIAL

M. Valsecia- L. Malgor

INTRODUCCIÓN FISIOPATOLÓGICA

Aunque el asma es una enfermedad reconocida desde la antigüedad y de relativa alta incidencia todavía existe una falta de claras definiciones clínicas respecto de su fisiopatología. Es por eso que aún hoy no existe una hipótesis unificada que explique completamente la etiopatogenia y la fisiopatología del asma bronquial que posibilite la aplicación racional de la terapéutica farmacológica.

Recientemente se ha aceptado la hipótesis de que el asma bronquial es una enfermedad básicamente inflamatoria de las vías aéreas, reversible, crónica y que cursa con un cuadro de hiperreactividad bronquial (HRB) que ocasiona broncoconstricción y que puede ser prevenida y es tratable farmacológicamente.

Clínicamente el asma puede ser definido como un cuadro de disnea intermitente. Fisiológicamente es un cuadro obstructivo reversible de las vías aéreas y farmacológicamente un cuadro broncoconstrictivo que responde al tratamiento con fármacos β_2 agonistas.

El cuadro de HRB puede ponerse en evidencia en tests diagnóstico-terapéuticos que demuestran una exagerada respuesta constrictora del músculo liso bronquial a dosis bajas de agentes como la histamina o la metacolina. En la fisiopatología intervienen elementos figurados de la sangre, factores humorales, y autacoides y mediadores químicos. Los mastocitos juegan un rol muy importante en la respuesta a la interacción antígeno-anticuerpo (Ag-IgE). Los mediadores químicos liberados, algunos bien conocidos y otros sospechados son las prostaglandinas, importantes en la génesis del proceso inflamatorio, los leucotrienes sobre todo el LTD4 y LTB4, que

son agentes quimiotácticos de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos. También es importante el factor activador plaquetario (PAF) y la liberación de acetilcolina y algunos neuropéptidos como la sustancia P y la neuroquinina A que provocan broncoconstricción y aumento de la permeabilidad capilar y por lo tanto edema e incremento de las secreciones. La descamación epitelial inducida por la inflamación y por la acción de proteasas de eosinófilos es también un importante factor ya que además de la pérdida de las funciones del epitelio como barrera para infecciones y otras agresiones exógenas deja también expuestos los nervios sensoriales que por reflejo axónico incrementan la broncoconstricción y las secreciones.

CLASIFICACIÓN DE DROGAS ANTIASMÁTICAS

A-DROGAS BRONCODILADORAS

1-Agonistas β_2 adrenérgicos:

! *Salbutamol o Albuterol (Ventolin)

*Salbutamol o albuterol (Ventolin)

Salmeterol (Abrilar) (dura 12 hs, útil en asma nocturno)

Fenoterol (Berotec)

Terbutalina (Bricanyl)

Procaterol (Bron Novo)

Clembuterol (Bronq-C)+

Isoproterenol (Zantril)+ (no selectivo)

+ alta incidencia de efectos colaterales

2-XANTINAS : Oral o parenteral.

*Teofilina anhidra (Drilyna)

Teofilina etilendiamina (Aminofilin)

3-ANTIMUSCARÍNICOS (Inhalatorios)

*Bromuro de Ipratropium (Atrovent)

4-BLOQUEANTES CÁLCICOS (Vía inh/oral o parenteral), inhiben la contracción inducida por ejercicio, frío, etc.

Nifedipina (Adalat)

B-DROGAS ANTIINFLAMATORIAS

1-CORTICOIDES:

Vía inhalatoria:

*Beclometasona (Propavent)

Budesonide (Neumotex)

Fluticasona (Flixotide)

Flunisolida (Flunitec)

Vía sistémica: (oral-i.v. -i.m)

*Dexametasona (Decadrón)

Betametasona (Celestone)

Prednisona (Deltisona)

2- ESTABILIZADORES DE MASTOCITOS

o Cromonas:

Cromoglicato disódico (Intal -inhalatorio)

Nedocromil (Tilade)

AGENTES ANTILEUKOTRIENES:

Antagonistas del receptor LTD4

Zafirlukast (Accolate) v.o. 2dosis/d

Montelukast 1dosis/d/ oral

Inhibidores de lipoxigenasa

Zileuton

El avance en el conocimiento de la fisiopatología del asma ha permitido importantes adelantos en la terapéutica farmacológica. Así por ejemplo se están desarrollando inhibidores específicos de la formación de leucotrienes, tromboxanos y antagonistas del PAF, adenosina y otros mediadores químicos.

A-DROGAS BRONCODILATADORAS

1-AGONISTAS β_2 ADRENÉRGICOS: El prototipo de estos agentes es el **salbutamol**, los agonistas β_2 adrenérgicos son los más efectivos broncodilatadores. Fue comprobado que en las vías aéreas del hombre y en los mastocitos solo hay receptores β_2 , por ello **NO** se justifica el empleo de agentes no selectivos sobre dichos receptores como el ISOPROTERENOL, que en cambio puede producir mayor incidencia de efectos colaterales, sobre todo cardiovasculares, aunque se utilice la vía inhalatoria.

Como vimos anteriormente en la clasificación el grupo de agentes β_2 selectivos y con actividad broncodilatadora incluye a: Salbutamol, terbutalina, fenoterol, procaterol y salmeterol.

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción molecular de estos agentes es ahora bien comprendido. La estimulación

del receptor β_2 en el músculo liso alveolar lleva a la activación de la enzima adenilciclasa con aumento del AMPc intracelular, esto lleva a la activación de la enzima **proteinkinasa A**, esta enzima inhibe la fosforilación de la miosina y disminuye la concentración de Ca^{++} iónico intracelular, llevando a una relajación.

Los agonistas β_2 relajan los músculos lisos de las vías aéreas desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales, actuando como antagonistas funcionales y protegiendo contra cualquier agente broncoconstrictor, también inhiben la liberación de mediadores de los mastocitos en las vías aéreas y la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas colinérgicas de las vías aéreas.

Los β_2 agonistas no inhiben la respuesta retardada a los alérgenos ni la subsecuente hiperreactividad bronquial. El tratamiento a largo plazo con estos agentes no disminuye la hiperreactividad bronquial (HRB) y en algunos casos puede causar incremento "rebote" de la misma cuando se suspende el tratamiento, esto podría deberse a que los β_2 agonistas no inhiben a los macrófagos ni a los eosinófilos, que serían las células involucradas en estos fenómenos.

Efectos farmacológicos y usos terapéuticos:

El prototipo de los β_2 agonistas inhalatorios es el salbutamol, posee una acción rápida (minutos) y sus efectos duran 3 a 6 hs en el asma no severo. La biodisponibilidad es semejante en casi todos los β_2 agonistas, salvo el salmeterol que posee una vida media de 12 horas y estaría indicado en el tratamiento de los síntomas nocturnos.

El efecto broncodilatador por vía oral es dependiente de la concentración plasmática, su acción comienza a los 30 minutos y dura 3-6 horas. La administración oral no es conveniente debido al incremento de efectos colaterales.

2 mg de salbutamol por vía oral son equivalentes a 200 μ g de salbutamol por vía inhalatoria.

En resumen, los β_2 agonistas **inhalatorios** estarían indicados para el alivio rápido de la broncoconstricción y constituyen el tratamiento de elección para las exacerbaciones agudas del asma. También previenen la broncoconstricción producida por el ejercicio y otros estímulos.

Actualmente se acepta que en el tratamiento a largo plazo los agonistas β_2 deben asociarse a otros antiinflamatorios inhalatorios (beclometasona, cromoglicato), para tratar el componente inflamatorio responsable de la hiperreactividad bronquial.

Efectos colaterales No son frecuentes cuando se utilizan los β_2 agonistas por vía inhalatoria, sin embargo pueden aparecer cuando se utilizan por vía oral o en nebulizaciones. Los efectos colaterales más comunes son temblor, taquicardia y palpitations. Para estos efectos suele desarrollarse tolerancia con la administración crónica, pero **NO** para los efectos broncodilatadores. A dosis altas, estos agentes pueden producir hipopotasemia, menos frecuentemente pueden observarse arritmias, aunque es difícil relacionar las mismas con la muerte súbita que ocasionalmente pueden padecer los enfermos asmáticos. La terapéutica con β_2 agonistas debe ser prudente y controlada médicamente.

2-XANTINAS: Teofilina

La teofilina posee menores efectos broncodilatadores que los agonistas β_2 adrenérgicos. Aunque ha sido droga de primera línea en el tratamiento del asma, actualmente se la introduce en el tratamiento como un "broncodilatador *adicional*". No se usa por vía inhalatoria, puede administrarse por vía oral o i.v. como por ejemplo la aminofilina en el asma agudo severo. Algunos derivados de la teofilina como la difilina, oxtrifilina son menos potentes, más tóxicos y no tienen ventajas en la absorción ni en la biodisponibilidad.

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción antiasmático es desconocido. Inicialmente se pensó que el efecto broncodilatador era debido a inhibición de fosfodiesterasa con incremento de los niveles de AMPc, sin embargo se demostró que se necesitan altos niveles plasmáticos que exceden el rango terapéutico de 10-20 mg/l. Se propuso otro mecanismo de acción, como el bloqueo de receptores A_1 de

adenosina, que tampoco ocurre en las dosis terapéuticas y además la emprofilina que es un potente broncodilatador derivado de la teofilina no bloquea los receptores de adenosina. Otro probable mecanismo de acción sería la inhibición de la liberación de calcio y de catecolaminas.

La teofilina a diferencia de los agonistas β_2 adrenérgicos, inhibe la respuesta tardía a los alérgenos, sugiriendo esto una acción antiinflamatoria que inhibiría el edema submucoso de la respuesta tardía, pero no previene la hiperreactividad bronquial por exposición a alérgenos o en pacientes con asma. Tampoco inhibe la liberación de mediadores de los eosinófilos, que son proteínas básicas tóxicas para las células epiteliales de los bronquios.

Efectos farmacológicos y usos terapéuticos: Debido a los menores efectos broncodilatadores de la teofilina y la relación efectos adversos/efectos terapéuticos y las numerosas interacciones con otras drogas, la indicación de este agente ha sido limitada al tratamiento de las crisis nocturnas de broncoespasmo, que no alcanzan a ser controladas con agonistas β_2 inhalatorios u orales. También se indican en las **crisis asmáticas severas** para prevenir la fatiga muscular del diafragma e incrementar la fracción de eyección del ventrículo derecho. En niños que tienen dificultad para utilizar los inhaladores (2-5 años) se puede utilizar teofilina. También pueden indicarse para disminuir la disnea de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en los raros casos de apnea prolongada de los lactantes de pre-término.

Efectos colaterales El mayor problema de la terapéutica con teofilina es el desarrollo de efectos colaterales. La medición de niveles plasmáticos podría ser útil para hallar la dosis óptima, pero no es práctica; aunque algunos pacientes con concentraciones plasmáticas óptimas también desarrollan efectos colaterales. Los más comunes son náuseas, vómitos, cefaleas. Los efectos más serios son las arritmias y las convulsiones que se observan con dosis elevadas o por interacciones con otras drogas. Fueron descritas recientemente anomalías del EEG y trastornos del aprendizaje en niños que reciben teofilina crónicamente.

Interacciones farmacológicas Algunos factores son capaces de incrementar los niveles plasmáticos de teofilina hasta niveles tóxicos, como ocurre en infecciones virales, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, ancianos, obesos. También pueden ocurrir interacciones por administración conjunta con otros agentes como eritromicina, cimetidina, ciprofloxacina y otras quinolonas, anticonceptivos orales.

Otros factores hacen necesario aumentar la dosis, debido a un clearance aumentado como por ejemplo en los fumadores o en niños cuando se utilizan agentes antiépilepticos como fenobarbital o fenitoína que son inductores enzimáticos.

La combinación de Teofilina + $\beta 2$ estimulantes NO es sinérgica en el asma.

3-ANTIMUSCARÍNICOS

Las drogas anticolinérgicas se usaron por mucho tiempo en la terapéutica del asma, pero sus efectos indeseables eran numerosos. La aparición de derivados cuaternarios de atropina como el BROMURO DE IPRATROPIUM que no se absorbe hacia la circulación han renovado el interés por estas drogas.

Mecanismo de acción: Los agentes anticolinérgicos bloquean los receptores muscarínicos en el músculo liso bronquial, inhibiendo el tono vagal y bloqueando el reflejo colinérgico broncoconstrictor, produciendo así broncodilatación. En las vías aéreas predominan los receptores muscarínicos M3, pero el Ipratropium no es selectivo para este tipo de receptor. El desarrollo de nuevos agentes bloqueadores selectivos M3 sería de mayor utilidad terapéutica.

Estos agentes solo inhiben el componente broncoconstrictor de las terminales colinérgicas (en cambio los agonistas $\beta 2$ adrenérgicos inhiben la broncoconstricción independientemente del factor espasmógeno involucrado). Por ello los antimuscarínicos son menos efectivos que los agonistas $\beta 2$ en el tratamiento del asma crónico. Sin embargo los dos tipos de agentes pueden ser igualmente efectivos en la enfermedad pulmonar obstructiva

crónica (EPOC), donde el tono vagal es el único elemento reversible.

Efectos farmacológicos y usos terapéuticos: Los antimuscarínicos se pueden utilizar combinados con agonistas $\beta 2$ adrenérgicos. El comienzo del acción del ipratropium es más lento (1 hora), pero su acción es más prolongada que los $\beta 2$ agonistas (8 horas). El ipratropium es más útil en pacientes con síntomas bronquíticos y en exacerbaciones del asma pero siempre combinado con estimulantes $\beta 2$.

Efectos colaterales: Los efectos anticolinérgicos sistémicos como: sequedad bucal, visión borrosa y retención urinaria no ocurren con el bromuro de ipratropium porque se absorbe muy poco. Puede ocurrir sequedad de mucosa en las vías aéreas, de poca importancia. Ocasionalmente puede causar broncoespasmo cuando se utiliza por nebulización, debido a los aditivos como el cloruro de benzalconio o a la hipotonicidad de la solución.

4-BLOQUEANTES DE LOS CANALES CÁLCICOS

Estos agentes producen un efecto espasmolítico sobre la musculatura lisa bronquial, inhiben la broncoconstricción producida por el ejercicio, pero no modifican el tono basal bronquial, ni la degranulación de mastocitos pulmonares, y son poco efectivos en la broncoconstricción inducida por metacolina, histamina o alérgenos. Estos agentes representan un nuevo enfoque en el tratamiento del asma, no son drogas de primera línea, pero son útiles en pacientes anginosos con hiperreactividad bronquial y en los que, están contraindicados los β bloqueantes y los β estimulantes.

B- DROGAS ANTIINFLAMATORIAS

Debido a que la **inflamación** tiene un rol central o importante en la patogénesis del asma, es importante el uso de agentes antiinflamatorios en las vías aéreas respiratorias como los corticoides o el cromoglicato, que son drogas que no poseen efecto broncodilatador inmediato, pero alivian los síntomas inmediatamente.

1-CORTICOIDES

Los corticoides son muy efectivos para bloquear o suprimir la inflamación produci-

da por el asma, pero su indicación por vía sistémica debe ser cautelosa por la gran cantidad de efectos adversos que producen. La aparición de corticoides **inhalatorios** ha sido uno de los mayores avances en los últimos años, permitiendo utilizar esteroides inhalatorios como drogas de primera línea en la terapéutica del asma crónico. Los esteroides por esta vía pueden contribuir a controlar la enfermedad sin producir, en general, efectos sistémicos o supresión adrenal.

En las exacerbaciones se utilizan corticoides por vía sistémica (oral o parenteral), en cortos periodos en dosis equivalentes a 30 mg/día de metilprednisolona; (0.17 a 0.25 mg/kg/d de betametasona) en crisis severas se pueden utilizar dosis mayores como 60-80 mg de metilprednisolona o equivalentes.

Mecanismo de acción y efectos farmacológicos: El mecanismo de acción no se conoce bien, pero los corticoides actúan en varios componentes de la respuesta inflamatoria en el asma. A diferencia de los β_2 agonistas adrenérgicos, los corticoides no inhiben la liberación de mediadores de los mastocitos de pulmón, pero sí inhiben la liberación de mediadores de macrófagos (MIF) y eosinófilos (proteínas básicas irritantes epiteliales). Esto explicaría por que los corticoides no bloquean la respuesta celular inmediata a alérgenos. La reducción de la hiperreactividad bronquial es gradual, lo mismo que la respuesta celular tardía, pudiendo tardar más de tres meses en algunos casos.

Los esteroides por inhalación son más efectivos que por vía oral para disminuir la hiperreactividad bronquial, esto sugiere una acción sobre las células en la luz de las vías aéreas. La administración inhalatoria crónica también disminuye la respuesta inmediata a alérgenos y previene el asma inducido por ejercicio. Estos efectos benéficos podrían deberse a una disminución de mastocitos en las vías aéreas, debido a una reducción de interleukina 3 (IL3) que es una linfocina trófica de los mastocitos. Los esteroides también disminuyen la formación de otras citocinas que son importantes en el asma.

Se vio que los esteroides reducen el aumento brusco de permeabilidad vascular (leakage) causado por mediadores inflamatorios en las vías aéreas, posiblemente por

un efecto directo sobre las células endoteliales. Los esteroides también inhiben el flujo de células inflamatorias en el pulmón, después de la exposición a alérgenos y reducen la eosinofilia que se produce en sangre periférica. Además los corticoides inducen la síntesis de una proteína, la **lipocortina o macrocortina**, esta proteína inhibe la síntesis de fosfolipasa A2, llevando a una reducción de la producción de prostaglandinas y leucotrienos que son importantes mediadores de la inflamación como vimos.

Los corticoides pueden prevenir el desarrollo de **tolerancia** a los agonistas β_2 adrenérgicos en tratamientos crónicos, debido a que son capaces de revertir la **down regulation** del receptor β_2 pulmonar, posiblemente por incrementar la transcripción de la proteína receptora.

Indicaciones terapéuticas: Los esteroides por vía inhalatoria han probado ser uno de los mayores avances en el manejo del paciente asmático. La beclometasona es activa inhalatoriamente y puede controlar la enfermedad sin producir en general efectos sistémicos ni supresión suprarrenal en dosis farmacológicas recomendadas. Los esteroides por inhalación se utilizan 2-4 veces por día, aproximadamente 500 $\mu\text{g}/\text{día}$.

Debido a que la inflamación tiene un rol central en el asma, los esteroides inhalatorios pasaron a ser drogas de 1ª línea en el asma crónico.

Los esteroides por vía oral o parenteral solo son necesarios en las crisis severas y en los estados de mal asmático. En estos casos la droga más utilizada es la prednisona o la prednisolona o la betametasona.

Efectos colaterales Son escasos los efectos colaterales que aparecen con la corticoterapia inhalatoria. Generalmente ocurren en dosis altas y por efecto inmunosupresor local: Por ejemplo puede aparecer candidiasis orofaríngea, disfonía y ocasionalmente infecciones graves a pseudomonas u otros agentes infecciosos. En niños las dosis bajas de esteroides inhalatorios son efectivas, pero dosis altas 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ pueden producir supresión suprarrenal. Es por ello que en los niños a veces es preferible otra terapia antiinflamatoria.

toria al comienzo, como por ejemplo cromoglicato disódico.

Los esteroides por vía sistémica (oral o parenteral) producen efectos colaterales conocidos como: osteoporosis, aumento de peso, diabetes metacorticoidea, hipertensión arterial, miopatías, trastornos psiquiátricos, estrías atróficas de piel.

En forma práctica podemos decir que cuando los GC deben administrarse por tiempos prolongados, se debe indicar la dosis menor que permita obtener el efecto deseado, es decir controlar el asma.

Cuando el objetivo es aliviar síntomas que implican riesgo mortal como por ejemplo en crisis severas de asma o en el estado de mal asmático, la dosis debe ser elevada para controlar la crisis. Si no mejora, la dosis debe duplicarse o triplicarse. Una sola dosis de GC, incluso elevada, carece de efectos nocivos.

La interrupción abrupta de la terapia prolongada de corticoides se asocia con un riesgo elevado de insuficiencia suprarrenal, que puede poner en peligro la vida del paciente. La reducción debe hacerse gradualmente y con estrecho control del paciente.

2-CROMONAS

Cromoglicato disódico:

Este agente utilizado en aerosol puede prevenir y controlar el asma, en muchos pacientes, aunque es menos efectivo que los esteroides inhalatorios.

Mecanismo de acción: No se conoce completamente. Este agente inhibe la degranulación de los mastocitos, por ello bloquea la respuesta inmediata a alérgenos o al ejercicio y también la respuesta posterior de hiperreactividad bronquial, las evidencias experimentales sugieren que el cromoglicato además puede actuar sobre otras células inflamatorias como macrófagos y eosinófilos y también es capaz de inhibir respuestas neurales mediadas por bradikinas en las fibras C sensoriales de las vías aéreas.

Efectos farmacológicos y usos terapéuticos:

El cromoglicato protege contra varios estímulos broncoconstrictores directos como el ejercicio. No es efectivo en todos los pacientes, pero es común que

los niños padezcan asma predominantemente alérgico y respondan mejor que los adultos a este agente. Es una droga antiinflamatoria de primera línea en niños: se utilizan en general, 2 mg en aerosol o 20 mg en polvo inhalatorio; 4 veces al día, debido a que posee pocos efectos colaterales. Como vimos anteriormente los esteroides inhalatorios son más efectivos en adultos y por ello son de elección en estos pacientes.

Efectos colaterales: son muy raros y poco frecuentes. El cromoglicato es bien tolerado incluso en niños muy pequeños. El efecto colateral más común es debido a la **irritación** que produce el polvo al ser inhalado, esto es menos frecuente cuando se utiliza aerosol en lugar de polvo inhalatorio.

Las recientes investigaciones enfatizan el componente inflamatorio del asma, esto hace importante la terapia antiinflamatoria y se prefiere la vía inhalatoria, ya que con menor dosis los agentes actúan más rápido y con menos efectos adversos.

De acuerdo con todos los conceptos emitidos precedentemente se puede llegar a la conclusión de que el asma es en realidad una enfermedad multifacética que tiene numerosas alternativas fisiopatológicas. Por ejemplo un grupo de pacientes puede padecer un asma intermitente mediado por el fenómeno alérgico y la presencia de anticuerpos que desencadenan broncoespasmo. En ellos es terapéuticamente útil evitar el contacto con alérgenos y la administración de broncodilatadores o cromoglicato. En otro grupo de pacientes asmáticos se puede observar una condición inflamatoria bronquial como mecanismo fisiopatológico principal del cuadro bronquial. En estos la administración de corti-

SEVERIDAD DEL ASMA	DROGA
Asma inducido por ejercicios	β2 agonistas o Cromoglicato
Asma inducido por IgE	β2 agonistas o Cromoglicato evitar alérgenos
Asma intermitente simple	β2 agonistas o Cromoglicato
Asma crónico	Beclometasona o Cromoglicato y β2 agonistas si se requiere
Asma dependiente de corticoides sistémicos cuando son requeridos	Corticoides inhalados β2 agonistas y corticoides
Asma potencialmente fatal	Corticoides sistémicos e inhalados permanentes

coides antiinflamatorios es esencial para su control terapéutico. Otro grupo de pacientes puede padecer la forma más severa de enfermedad asmática que puede llamarse **Asma potencialmente fatal**.

Estos pacientes requieren un tratamiento intensivo y un estrecho control médico ya que en general los episodios de asma grave son recurrentes.

DROGAS BRONCODILADORAS AGONISTAS BETA 2 ADRENÉRGICOS

ASPECTOS POSITIVOS	ASPECTOS NEGATIVOS
Son los broncodilatadores más eficaces. Acción inmediata por vía inhalatoria. Mínima tolerancia con el uso prolongado Produce inhibición de la degranulación mastocitaria. Los de vida media prolongada como el salmeterol pueden usarse en el asma nocturno.	No inhiben la respuesta inflamatoria tardía. No disminuyen la HRB. La suspensión brusca puede incrementar la HRB. Vida media de 3-5 hs (usar c/4-5 hs). Efectos colaterales: taquicardia, hipokalemia, hipotensión aparecen con la vía sistémica (oral o parenteral).

TEOFILINA (oral,i.v., i.m., supositorios)

ASPECTOS POSITIVOS	ASPECTOS NEGATIVOS
Posee efectos inotrópicos sobre músculos respiratorios, haciéndolos resistentes a la fatiga en las crisis severas	Efecto broncodilatador débil. La dosis terapéutica es cercana a la tóxica. Su concentración es afectada por múltiples factores: Insuficiencia cardíaca, hepática, drogas como eritromicina, quinolonas, cimetidina, incrementan su concentración en plasma. No actúa sobre la iHRB, ni sobre los mastocitos. Efectos adversos: arritmias, convulsiones, reflujo gastroesofágico, anomalías EEG y trastornos del aprendizaje.

IPRATROPIUM (Inhalatorio)

ASPECTOS POSITIVOS	ASPECTOS NEGATIVOS
Útil en enfisema bronquial crónico con tono vagal aumentado. Escasos efectos adversos	Efecto broncodilatador débil y selectivo, sobre broncoconstricción por reflejo colinérgico (raro en asma humano). No actúa sobre células inflamatorias, ni neuropéptidos.

CORTICOIDES (Inhalatorios, oral, parenteral)

ASPECTOS POSITIVOS	ASPECTOS NEGATIVOS
Inhalatorios son de 1ª línea en el asma crónico (no severo ni mal asmático) suprimen la inflamación, a largo plazo disminuyen los mastocitos por inhibir la linfocina estimulante del crecimiento mastocitario. Inhibe el MIF y factor quimiotáctico de eosinófilos. Inhibe la síntesis de Pgs, Lts y PAF. Inhibe la liberación de mediadores de macrófagos y eosinófilos, no así de mastocitos a corto plazo.	No es broncodilatador, la disminución de la hiperreactividad bronquial demora de 1-3 meses, la respuesta es dosis dependiente. Efectos colaterales: Inhalatorios: disfonía, candidiasis orofaríngea, raramente pseudomonas. Sistémicos: A dosis altas y por T prolongado: osteoporosis, aumento de peso, retención hidrosalina, hipertensión, diabetes, miopatía, fragilidad de la piel, cataratas, etc.

CROMOGLICATO (inhalatorio)

ASPECTOS POSITIVOS	ASPECTOS NEGATIVOS
De primera elección en niños, pocos efectos adversos	Menor efectos que esteroides en adultos

Aplicaciones clínicas de antagonistas del receptor de leucotrienes (LTD4) :

ZAFIRLUKAST MONTELUKAST

El Zafirlukast (Accolate, comp. oral) es un antagonista selectivo del receptor de leucotrienes, efectivo para el tratamiento del asma bronquial, se ha ensayado por vía

oral en dosis de 20 mg 2 veces al día y en dosis inhaladas 400 mcg habiendo reducido el asma inducido por ejercicio.

Mecanismo de acción: Zafirlukast es un potente antagonista competitivo, reversible del receptor **LTD₄**, (También puede bloquear el receptor C4 y el E4, Smith et al, 1990; Makker et al, 1993, Florez, Farmacología Humana 1998)

Existen escasos datos farmacocinéticos de Zafirlukast, niveles plasmáticos máximos ocurren 2-4 hs después de una dosis oral y persisten 12 hs, se recupera en orina sin cambios.

Es un agente bien tolerado. Se han relatado potenciales efectos adversos luego de la administración oral como: cefalea, somnolencia, faringitis, rinitis, gastritis, elevación de enzimas hepáticas, y exacerbación del asma.

Recientemente se han comunicado 6 casos a la FDA del síndrome de **Churg-Strauss**, probablemente producidos por zafirlukast. Con síntomas inespecíficos como fiebre, dolor muscular, anorexia y pérdida de peso. Las alteraciones pulmonares en general dominan el cuadro clínico. Los pacientes pueden experimentar vasculitis primariamente en los pulmones. Se observan manifestaciones cutáneas como púrpura y nódulos cutáneos y subcutáneos. También se pueden producir un daño mayor de órganos incluso la muerte. Los análisis de laboratorio indican una intensa eosinofilia, con más de 1000 cel/ul. (se debe tratar corticoides, si no remite con ciclofosfamida-prednisona en días alternos)

Aplicaciones clínicas: El zafirlukast oral ha demostrado eficacia en el manejo del asma, reduciendo los síntomas y la necesidad de beta agonistas, tiene eficacia comparable al cromoglicato de sodio. Aunque se necesita experiencia para determinar cual es su lugar en la terapéutica del asma y otras enfermedades (enfermedades cutáneas no alérgicas y alérgicas)

El zafirlukast, un antagonista del receptor de los leucotrienos, es modestamente efectivo para el tratamiento de mantenimiento del asma leve a moderada. Si se toma con alimentos disminuye notablemente la biodisponibilidad. Puede tener interacciones problemáticas con otros fármacos (probablemente porque inhibe la

metabolización de otros fármacos, como warfarina y corticoides; por otro lado la terfenadina, eritromicina, teofilina inhiben la metabolización de zafirlukast). Los corticoides inhalados siguen siendo el tratamiento de elección>

Otro antagonista del receptor de leucotrienos el **montelukast** recientemente aprobado estaría ensayándose en niños menores de 12 años, en los estudios se incluyen niños de 2 a 12 años de edad.. Se administra una sola vez al día vía oral.

El **montelukast** es un antagonista del receptor de leucotrienos recientemente aprobado por la FDA (food and drugs administration) para prevención y tratamiento del asma en una sola toma diaria, para adultos y niños mayores de 6 años. Ha sido estudiado para el control crónico del asma no para el alivio de síntomas o episodios agudos. Siendo modestamente efectivo para el tratamiento de mantenimiento del asma ligera a moderada. (Pediatric News 32(4):1, 1998. © 1998 International Medical News Group) Montelukast, es la tercer droga aprobada como antagonista de leucotrienos, y es la primera en ser aprobada para chicos entre **6 y 14 años**. Aún no se han completado estudios en niños de 5 años o menores. Las otras 2 el zileuton y el zafirlukast solo fueron aprobadas para pacientes mayores de 12 años. Montelukast está siendo fuertemente promovido en USA tras su aprobación por la FDA.

Los corticoides inhalados siguen siendo el tratamiento de elección. Los modificadores de leucotrienos como montelukast serían una *alternativa* en situaciones en que los padres se rehusan a administrar a los chicos esteroides inhalatorios, el agregado de montelukast podría reducir la dosis de esteroides inhalatorios y potencialmente eliminar el uso de los esteroides.

La aprobación de esta droga fue basada en un estudio de 8 semanas de duración sobre 336 chicos de 47 centros de EEUU y Canadá, de 6-14 años de edad., quienes tenían una historia de asma intermitente o persistente. Después de 8 semanas mostraron mejoría en el volumen expiratorio forzado (FEV1), 8.7% versus 4.2% in pacientes con placebo, así como en la calidad de vida.

Montelukast fue administrado en tabletas masticables al acostarse (201 chicos vs 135 con placebo) Todos los chicos usaban salbutamol a demanda.

Al final de este estudio, los pacientes tratados con montelukast experimentaron una reducción del 12% del uso diario de beta 2 agonistas, comparado con un incremento del 8.2% en los que tenían placebo. También hubo reducción en las exacerbaciones. La mejoría con montelukast fue "no espectacular", es decir en el rango de mejoría del cromoglicato.

También hubo una reducción en el uso de esteroides inhalados y en la broncoconstricción inducida por el ejercicio en chicos de 6 a 14 años.

Los efectos colaterales observados en este ensayo clínico fueron debilidad, dolor de estómago, diarrea, mareos, cefalea o dolor bucal.

Conclusión:

Este agente es una herramienta farmacológica más para el tratamiento del asma. Su lugar en la terapéutica aún no ha sido totalmente establecido, debido a que se necesitan estudios que determinen su efectividad y seguridad en el tratamiento a largo plazo del asma en pediatría. Los modificadores de leucotrienos como montelukast son "antiinflamatorios razonables", aunque aún no se conoce la historia completa de sus acciones antiinflamatorias, por lo que aún no son drogas de primera línea para el tratamiento del asma.

Los corticoides inhalados siguen siendo el tratamiento de elección, los esteroides pueden prevenir cambios irreversibles en la función pulmonar

ASMA

INTERMITENTE: Los pacientes presentan episodios de enfermedad interpuestos con extensos períodos libres de síntomas. Los episodios son comúnmente disparados por infecciones respiratorias virales o por una exposición transitoria a un alérgeno o irritante ambiental.

CRÓNICA: Los pacientes experimentan síntomas diarios y si no se realiza un tratamiento continuo, carecen de períodos libres de síntomas.

ESTACIONAL (ALÉRGICA): Los pacientes experimentan síntomas diarios durante la inhalación de alérgenos estacionales. Es más común al principio de la primavera y al fin del otoño. Los alérgenos varían dependiendo el área geográfica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. -Serafin, . "Fármacos utilizados en el tratamiento del asma" en Goodman y Gilman, Ed. Médica Panamericana. 9ª edición. 1996.
2. -Bousquet J., Michel F.B. "Epidemiology and treatment of asthma: The European View" en Annals of the New York Academy of Sciences, pag. 15, 1991.
3. -Page C.P. "Platelets and asthma" en Annals of New York Academy of Sciences, Pag 38, 1991.
4. -Lichtenstein L. and Bochner B. "The role of Basophils in Asthma" en Annals of the New York Academy of Sciences, pag. 48, 1991.
5. -Calhoun, W.Sedgwick, J. and Busse W. "The role of eosinophils in the Pathophysiology of Asthma" en Annals of the New York Academy of Sciences, pag. 62, 1991.
6. -Williams T.J., Das A., von Uexkull C. and Nourshargh S. "Neutrophils in asthma" en Annals of the New York Academy of Sciences, pag. 73, 1991.
7. -Morrison K.J., Vanhoutte, P.M. "Airway Epithelial Cells in the pathophysiology of Asthma" en Annals of the New York Academy of Sciences, pag. 82, 1991.
8. -Piper, P.J., Conroy D.M., et al "Leukotrienes and inflammatory lung diseases" en Annals of the New York Academy of Sciences, pag. 112, 1991.
9. -Barnes J.P. "A new approach to the treatment of asthma" The New Engl. J. of Medicine, Vol. 321, N°22, pag. 1517-1527, 1989.
10. -Burrows B., Lebowitz M. "The β -agonist dilemma" The N.Engl.J. of Medicine. Vol. 326, N°8, pag.560-563, feb.1992.
11. -Spitzer W., Suissa S. et al "The use of β -agonist and the risk of death and near death from asthma" The N.Engl.J. of Medicine, Vol.326, N°8, pag:501-507, feb.1992.
12. -Reed C. "Aerosol steroids as primary treatment of mild asthma" . The N.Engl.J. of Medicine, Vol.325, N°6, pag:425-426, aug.1991.
13. -Garland L.The pharmacology of airway hyperreactivity" . TIPS, 338-340, aug.1984.
14. -Persson C. "Cromolinate, plasma exudation and asthma" TIPS, vol8, 202-203, june 1987.
15. -Ingram R. "Asthma and airway hyperresponsiveness". Ann.Rev.Med.vol.42, pag 139-150, 1991.
16. -Barnes P. and Chung F. "Questions about inhaled β_2 -adrenoceptor agonists in asthma". TIPS, Vol 13, pag. 20-23, january 1992.

GUIA EEUU e INGLATERRA PARA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL ASMA (1997)

Indicación	Tipo de droga	Ejemplos	Usos específicos
Control a largo plazo del asma	Corticoides inhalatorios	Beclometasona, budesonide, flunisonide. fluticasona, triamcinolona	Usados para prevenir síntomas a largo plazo, revierten la inflamación y disminuyen la necesidad de los corticoides por vía oral
	Corticoides orales	Metilprednisolona, prednisolona, prednisona	Usados para rápido control de asma persistente controlado inadecuadamente y para revertir la inflamación
	Beta agonistas de larga acción	Salmeterol inhal. salbutamol oral	Asociados a la terapéutica antiinflamatoria para controlar los síntomas a largo plazo (especialmente síntomas nocturnos) y prevención de broncoespasmo inducido por el ejercicio . No deben ser usados para el tratamiento de los síntomas agudos.
	Estabilizadores de los mastocitos	Nedocromil Cromoglicato sodio	Usados para la prevención de síntomas a largo plazo y como profilaxis de exposición al ejercicio o a alérgenos conocidos
	Metilxantinas	Teofilina	Usado para controlar síntomas a largo plazo, especialmente síntomas nocturnos
Alivio rápido de síntomas	Antagonistas de leucotrienes	Zafirlukast zileuton	Usados para control y prevención de síntomas a largo plazo en asma persistente moderado en pacientes mayores de 12 años de edad
	β-ag, inhal. corta acción	Biteltorol, pirbuterol salbutamol, terbutalina	Usados para alivio rápido de síntomas y como profilaxis del broncoespasmo inducido por el ejercicio
Tratam. Exacerbaciones	Anticolinérgicos	Bromuro de ipatropio	Usado para revertir el broncoespasmo agudo
	Corticoides orales	Metilprednisolona, prednisolona, prednisona	Usados para prevenir la progresión de exacerbaciones moderadas a severas

MANEJO DEL ASMA SEGÚN ESTADIOS DE ENFERMEDAD

Categoría de la enfermedad	SINTOMAS				Tratamiento diario y prolongado
	Frecuencia	Actividad física	Exacerbaciones	Nocturnos	
Intermitente LEVE Estadio 1	=< 2/semana	no se afecta entre las exacerbaciones	Infrecuentes con FEV normal entre exacerbaciones	2 episodios/ mes	No necesita medicación diaria
Persistente LEVE Estadio 2	>2/semana	Puede estar afectada	Ocasional	>2 episodios/ mes	dosis bajas de corticoides inhalatorios o/ estabilizadores mastocitos o/teofilina o/antagonistas LTs
Persistente Moderada Estadio 3	Diaria	Alguna limitación	> = 2 episodios/semana	1 episodio/ semana	dosis medias de corticoides inhalatorios o/ dosis medias de corticoides inhalatorios + β-agonistas inhal de larga acción y cuando sea necesario: dosis media/alta de corticoides inhal + broncodilatador de acción prolongada
Persistente Seve- ra Estadio 4	Continua	Limitada	Frecuente	>=2 episodios/semana	dosis alta de corticoides inhal. + broncodilatador larga acción + corticoides VO tiempo prolongado

SECCIÓN IV:
CAPÍTULO 25:

FARMACOLOGÍA DE LA DIABETES
I.INSULINAS
II.HIPOGLUCEMIANTES ORALES
Malgor-Valsecia

FARMACOLOGÍA DE LA DIABETES

La insulina y los hipoglucemiantes orales, son un grupo de drogas de utilidad en el tratamiento de la diabetes mellitus o sacarina.

La diabetes es una enfermedad crónica, de etiología aún no claramente conocida: **generalmente hereditaria, caracterizada por una predisposición genética recesiva**, y que consiste, en esencia, en una **alteración global del metabolismo**, especialmente demostrable a nivel del metabolismo hidrocarbonado, debido primariamente a una deficiencia absoluta o relativa de insulina. La diabetes, se caracteriza básicamente por la existencia de **hiperglucemia y glucosuria**, y en su evolución provoca también importantes alteraciones del metabolismo de las proteínas, lípidos y electrolitos.

En los últimos años, se ha hecho evidente un incremento en la incidencia de la diabetes en el mundo. En la República Argentina se realizaron varias encuestas de prevalencia en varias localidades como: Rosario (1965), Santa Fe (1965), Salta (1969), Avellaneda (1975), San Martín, Pcia. de Buenos Aires (1977). Estas encuestas coinciden con otras anteriores y posteriores, que demuestran una frecuencia de diabetes del 6%, en mayores de 20 años, comparable con cifras de otros países del mundo. Está también demostrado que la mitad de los diabéticos, ignora que padece la enfermedad, con lo que la prevención y detección de diabéticos, adquiere gran trascendencia sanitaria, ya que la aplicación de un correcto tratamiento, adecuado a la forma clínica de diabetes, controla la enfermedad y permite una expectativa de vida a los individuos normales. En cambio, la carencia de una terapéutica apropiada, acorta significativamente el tiempo medio de vida de los diabéticos, disminuyendo también su calidad de vida.

CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA DE LA DIABETES (O.M.S. National Diabetes Data Group U.S.A.)

La diabetes, se clasifica fisiológicamente en las siguientes formas clínicas, cuyo conocimiento, es necesario y útil, para la aplicación de una terapéutica apropiada.

1-Diabetes Mellitus insulino-dependiente: (DMID), o Tipo I:

Antes llamada diabetes infanto-juvenil (15-20 % de los casos). Aparece en la infancia y adolescencia (edad máxima en aparecer 11-13 años), con tendencia a la cetoacidosis, lábil metabólicamente, por lo que para compensarla es imprescindible el tratamiento con insulina. Es habitual el comienzo de esta forma clínica de diabetes entre los 10-13 años, y la mayoría tiene un diagnóstico confirmado antes de los 20 años. Frecuentemente los pacientes presentan hiperglucemia extrema, cetosis y sintomatología alarmante (polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de pelos, fatiga, etc.). El páncreas endócrino de estos pacientes, no produce insulina, por lo tanto no hay insulina plasmática. La ausencia del péptido conector y proinsulina en plasma indican la falta de actividad secretoria de las células beta de los islotes de Langerhans. A veces se produce un retorno de las funciones de las células beta, con secreción de insulina y una mejor tolerancia de los hidratos de carbono, pero es siempre un episodio esporádico y pasajero. En la DMID, plenamente establecida, las funciones de las células beta, terminan por desaparecer totalmente. En todos los casos, solo existe una marcada reducción de las células beta de los islotes, en tanto que la masa de las células alfa, células D, y células PP, de los islotes de Langerhans, no parecen modificarse en la DMID. Esta forma clínica de diabetes podría también originarse o relacionarse con infecciones virales. En las necropsias de pacientes con DMID, suele observarse la presencia de "insulitis", con infiltrado in-

flamatorio del tejido insular. Se ha incriminado el desarrollo de dicho cuadro a virus como el Coxsackie B y al de la parotiditis y existen otros virus diabetógenos como el de la encefalomiocarditis N, varios reovirus que inducen la aparición de una diabetes tipo I en roedores. Estos virus también infectan directamente las células β de los islotes, en cultivos celulares, causando lisis y muerte celular.

La DMID puede ser también una enfermedad autoinmune. En tal sentido se ha demostrado en un alto porcentaje de pacientes (sobre todo al inicio de la enfermedad) la presencia de anticuerpos contra células β que se fijan a la superficie celular. Estos anticuerpos producen lisis de las células β en cultivos en presencia de complemento, lo que es compatible con lo que puede ocurrir "in vivo".

Lo más importante sin embargo es el fuerte campo genético-hereditario como causa de la DMID, demostrable en todos los casos. Los componentes extragenéticos mencionados demuestran una heterogeneidad en la patogenia de esta forma clínica y su complejidad etiológica.

2- Diabetes Mellitus NO insulino-dependiente (DMNID), o Tipo II:

Esta forma clínica, es también conocida como diabetes tardía o diabetes estable del adulto. Raramente evoluciona hacia la cetoacidosis, y a menudo se acompaña de obesidad. En los islotes de Langerhans, existen células beta funcionales, por lo que en plasma se detecta la presencia de insulina y péptido C. En este tipo de diabetes, en general, existe un aumento de la masa de células alfa, y no existen alteraciones de las células D, y PP. Las células beta, son aparentemente normales, sin embargo la respuesta secretora de insulina ante estímulos normales (administración de glucosa por ej.), es irregular y generalmente disminuída. Podrían existir alteraciones funcionales de los **glucoreceptores** de las células beta, que determinan el funcionamiento anómalo de las mismas. También se ha demostrado el desarrollo de resistencia a la insulina de diverso grado. En la DMNID, existe también frecuentemente un aumento de la secreción de glucagon por las células alfa del islote; los mecanismos de autoregulación de la secreción de glucagon, también se deterioran. por ej., la supresión de la

liberación de glucagon por la hiperglucemia, no funciona normalmente sobre todo en la cetoacidosis.

El criterio para establecer el diagnóstico de esta forma clínica se basa en los siguientes hallazgos: 1)Glucemia de ayuno mayor de 140 mg/dl, por lo menos en dos ocasiones diferentes y 2)Curva de tolerancia a la glucosa que, en cualquiera de los tiempos determinados para el control de la glucosa en sangre (30, 60 o 90 minutos), alcanza o excede 200 mg/dl. Últimamente se ha postulado que la alteración de la curva de tolerancia a la glucosa pero con glucemia de ayuno normal, tiene solo una relativa importancia ya que muchos de estos pacientes no desarrollan hiperglucemia de ayuno aún luego de largos períodos, ni tampoco los signos y síntomas clásicos de la diabetes.

En este tipo de diabetes, se ha detectado frecuentemente, una alteración de la función y número de los receptores celulares de la insulina. Por "regulación en descenso" (down regulation), el número de receptores es dinámico, se autorregula con la insulinemia existente. En general, a mayor cantidad de insulina circulante, hay un menor número de receptores. En la DMNID, y también en la obesidad, parece haber un menor número de receptores asociados a hiperinsulinemia.

3- Diabetes Mellitus NO insulino dependiente en jóvenes:

Forma clínica poco frecuente de diabetes estable, en jóvenes. Se caracteriza por la forma de comienzo con síntomas leves, como una diabetes del adulto, pero que aparece en jóvenes. Ante estímulos, el páncreas endócrino responde con secreción insulínica, aunque retardada y disminuída frecuentemente, de tal manera que existe insulina circulante en plasma. Esta forma clínica, tiene poca tendencia a la cetoacidosis, y puede ser controlada con hipoglucemiantes orales, dieta, terapia, y ejercicios físicos. Para ser considerada como tal, ésta forma clínica de diabetes, debe aparecer antes de los 25 años, tener más de 2 años de evolución, y ser controlada clínicamente sin insulina.

Diabetes Mellitus asociada a genopatías o trastornos genéticos: Estas formas de diabetes son consideradas secundarias a una enfermedad genética- hereditaria, que

constituye la enfermedad primaria. La alteración metabólica que acompaña a síndromes como el Lawrence Moon - Bield, o a la distrofia miotónica, ataxia de Friedreich, síndrome de Prader - Willi, tesaurismosis y otros padecimientos determinados genéticamente . Son poco frecuentes.

4- Diabetes secundaria:

Otras formas de diabetes secundaria se presentan como consecuencia de varias pancreatopatías: pancreatitis aguda y crónica, pancreatectomías subtotales, tumores pancreáticos. El páncreas endócrino, se altera marcadamente, como consecuencia de la pancreatopatía de base.

Las diabetes secundarias o **endocrinopatías**, como la que acompaña a la acromegalia, enfermedad de Cushing, hipertiroidismo, son en realidad diabetes que aparecen en esas circunstancias, ante el trastorno endócrino que actúa como factor desencadenante. Se interpreta que la diabetes, se desarrolla en pacientes predispuestos genéticamente, y que la endocrinopatía solo provoca la eclosión metabólica.

Lo mismo puede decirse de las **diabetes iatrogénicas** por administración indiscriminada de fármacos como los glucocorticoides, hormonas tiroideas, diuréticos tiazídicos, etc., en la que la diabetes primaria, se desencadena por la administración del fármaco. Al igual que las endocrinopatías la diabetes solo eclosiona en pacientes predispuestos.

5- Diabetes Mellitus gestacional:

Es una forma clínica que aparece en la gestación, en el segundo, o tercer trimestre, y que debido a las características tan particulares, de la enfermedad, que afecta a la madre y al feto, puede ser considerada una forma clínica propia. Se desencadena en una madre con predisposición genética para la diabetes. Ocurre un aumento de las complicaciones perinatales, y mortalidad fetal. Después del parto, un tercio de las diabéticas del embarazo desarrollan una DMNID.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Es complejo, e incluye medidas terapéuticas, farmacológicas, y no farmacológicas.

Los objetivos generales del tratamiento son básicamente los siguientes:

1. Corregir las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.
2. Corregir el dismetabolismo general, proteico, lipídico e hidroelectrolítico.
3. Mantener un correcto estado de nutrición del paciente.
4. Evitar las complicaciones de la diabetes.
5. Facilitar una vida plena.

Las medidas terapéuticas antes mencionadas, son las siguientes:

1- Tratamiento dietético: Es la base fundamental del tratamiento. Se estima, que aproximadamente la mitad de los pacientes diabéticos, podrían conseguir un correcto control metabólico simplemente con un régimen adecuado. La prescripción del régimen dietético, debe ser realizada por el médico, y ajustada a las necesidades metabólicas de cada paciente. El objetivo primordial, es mantener el peso corporal del paciente, muy próximo a su peso teórico ideal. El **valor calórico** total del régimen, es un dato elemental. Se calcula que la dieta debe proporcionar, 25 calorías por Kg. de peso, para pacientes de vida sedentaria, 30 calorías, para pacientes de vida ligera; 35 calorías para actividad moderada, y 40 calorías por Kg. para pacientes con actividad intensa. En cuanto a la proporción de los distintos principios alimentarios, la tendencia actual, es la de proporcionar un porcentaje de hidratos de carbono, similar a lo que recibe la persona normal, reduciendo el aporte graso, en especial las grasas saturadas, y el colesterol. El régimen dietético, y la reducción de un excesivo peso corporal, son medidas fundamentales en la diabetes tipo II.

2- Ejercicio físico: Constituye otra medida no farmacológica fundamental, en el paciente diabético. El esfuerzo físico controlado, incrementa la utilización de glucosa por el músculo, y mejora la sensibilidad hística a la insulina. En enfermos insulino dependientes, los ejercicios físicos, mejoran la absorción de la insulina de los depósitos hísticos subcutáneos. La actividad física, es importante en todos los diabéticos, pero los mismos deben programarse especialmente en forma individualizada para cada enfermo, a fin de evitar posibles

hipoglucemias que pueden sobrevenir en las prácticas físicas y deportivas.

3- Educación sanitaria: Es otra medida de gran importancia, el paciente debe conocer su enfermedad, sus causas, la fisiopatología de la diabetes, y las complicaciones que pueden aparecer como consecuencia de los descuidos en la terapéutica, el médico tratante, tiene la misión fundamental de informar y enseñar al paciente los aspectos mencionados, y como detectar rápidamente signos y síntomas alarmantes referentes a reacciones de hipoglucemia o hiperglucemia. El paciente debe saber como determinar básicamente una glucosuria, el manejo de la insulina o los hipoglucemiantes orales, los regímenes dietéticos, y otras medidas complementarias a fin de alcanzar el objetivo N 5: Facilitar una vida plena y feliz.

4- Las medidas farmacológicas: se relacionan básicamente con las insulinas y los hipoglucemiantes orales .

INSULINAS

Las acciones de la **insulina** son complejas, al igual que sus mecanismos de acción, aún no completamente dilucidados. El desarrollo de algunos de sus efectos, se lleva a cabo, en solo algunos minutos (oxidación de la glucosa), mientras que otras acciones necesitan varias horas, como la incorporación de la timidina al DNA, estímulo de la síntesis proteica.

Las acciones de la insulina, pueden clasificarse en dos grandes grupos: a) acciones de crecimiento (estímulo de la síntesis de DNA), y b) Acciones metabólicas.

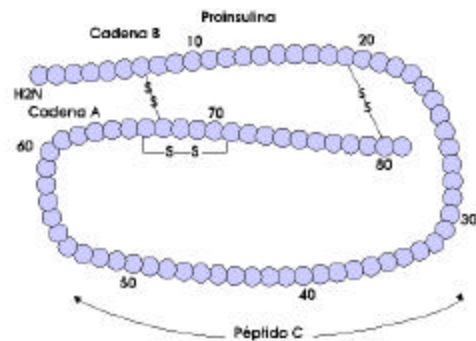
También pueden clasificarse estas acciones, en aquellas que significan : a Estímulo al transporte de nutrientes (aminoácidos, glucosa, iones), a través de las membranas celulares y b Modulación de la actividad de enzimas intracelulares que intervienen en los procesos metabólicos más importante

QUÍMICA

La insulina es un polipéptido de peso molecular 5800, compuesto por dos cadenas de aminoácidos, que en total tienen 51 aminoácidos. La **cadena A**, tiene 21 aminoácidos, y la **cadena B 30 aminoácidos**. Ambas cadenas se encuentran unidas por

2 puentes de disulfuro ubicados entre los aminoácidos A-7/ B-7, y A-20/ B-19. Además la cadena A, tiene también un puente interno de disulfuro entre los aminoácidos A-6/ A-11. La integridad de la molécula es indispensable para ejercer las acciones farmacológicas. Las cadenas A o B, separadas luego de la destrucción enzimática de los puentes de disulfuro, carecen completamente de acciones farmacológicas . Los aminoácidos de las posiciones B-22 y B-30, son indispensables para el mantenimiento de las acciones metabólicas de la insulina. Las acciones de crecimiento, se relacionan con los aminoácidos A-4; A-20, A-21, B-10, B-13, y B-26.

BIOSÍNTESIS: La síntesis de la insulina, se lleva a cabo en los islotes de Langerhans, del páncreas. En el islote, se han distinguido, por lo menos cuatro tipos celulares: **células alfa:** secretoras del glucagon pancreático (también es producido por las células argentafines de la mucosa gastrointestinal). **Células beta:** productoras de insulina, **Células D:** secretoras de la somatostatina pancreática, que inhibe a la hormona del crecimiento, la secreción de insulina, glucagon, renina, gastrina, secretina, pepsina, y colecistoquinina. La somatostatina, también se produce en hipotálamo, cerebro, médula, ganglios, y mucosa gastrointestinal. **Células PP:** secretoras del polipéptido pancreático.



La insulina se sintetiza en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso de las células beta de los islotes, como **preproinsulina**, que tiene 109 a.a. Este precursor pierde enzimáticamente algunos aminoácidos, y se transforma en **proinsulina** de 83 aminoácidos de cadena única en espiral. La proinsulina, se transforma en **insulina** en el aparato de Golgi de las células beta, por un proceso enzimático,

dando lugar a la **insulina** y a un **péptido conector o péptido C** de 32 aminoácidos, que se acumula en gránulos secretorios ligados al Golgi, en el citoplasma celular. Los gránulos que contienen cantidades equimoleculares de insulina y péptido C, son liberados por **exocitosis**, con participación del calcio como activador de los microtúbulos y K, y Zn. La proinsulina posee una serie de acciones similares a la insulina. El péptido C, en cambio carece de acciones, desconociéndose su rol fisiológico. Tanto la proinsulina (en pequeñas cantidades), como el péptido C, circulan en el plasma sanguíneo. La insulina circula en plasma formando dímeros o hexámeros, los que se separan en moléculas individuales para **unirse al receptor**, el más importante de la insulina, activa un receptor de membrana en la célula beta, el **glucorreceptor**. En general, todos los agentes que activan el AMPc intracelular, ya sea por activación de la adenilciclasa (glucagon, **estim. beta**), o por inhibición de la fosfodiesterasa (sulfonilureas, teofilina), estimulan la secreción de insulina.

Receptores de la insulina

El receptor de la insulina (R), es una glucoproteína de la membrana celular, de PM 360 000, cuya función primaria es el reconocimiento e interacción con la insulina. Tienen una estructura similar a las inmunoglobulinas, y están constituidas por dos subunidades alfa (PM 125. 000) y dos subunidades beta (PM 90. 000 aproximadamente). Estas subunidades se disponen en forma simétrica. Las subunidades alfa se ligan entre sí por puentes de disulfuro, en tanto las subunidades beta, también, a través de puentes de disulfuro, se unen a cada subunidad alfa.

En el R de insulina existiría un componente de elevado PM, regulador de la **afinidad** (o dominio de la afinidad), que estaría dado por la subunidad alfa y un componente de bajo PM constituido por la subunidad beta, responsables de la eficacia o la actividad intrínseca del complejo R-insulina. Luego de la interacción de la insulina con las subunidades alfa, ocurre una movilización o desplazamiento lateral de los R, que conduce a una agregación de los mismos, fenómeno indispensable para el desarrollo de la acción biológica de la insulina. En la **agregación**, se unen tam-

bién algunos receptores libres, no ligados a insulina, posiblemente activados por la hormona por un contacto previo.

Si no se produce la agregación, la unión de la insulina al R, es lábil, reversible, puede ser desplazada por competición. En cambio luego de la agregación, la unión se vuelve irreversible. Aunque el mecanismo íntimo de la agregación de R, no se conoce bien, parece ser evidente que ocurre un gasto de energía.

Luego de la agregación el complejo R-insulina sufre la **INTERNALIZACIÓN** o **endocitosis**. Este proceso ocurre solo en lugares especiales de la célula, llamados "hoyos tapizados o revestidos" (coated pits), con una proteína llamada **clatrina**. Estos sitios de la membrana carecen de colesterol lo que disminuye la rigidez de la membrana. En el interior, el complejo R-insulina (complejo agregados), que incluso incluye un trozo de membrana celular, forma una unidad citoplasmática llamada **receptosoma**, que se liga al aparato de Golgi, el que luego se convierte en lisosoma. En el proceso, la insulina desencadena su acción fisiofarmacológica, y es degradada por proteólisis, el R, libre de insulina, es devuelto a la membrana celular.

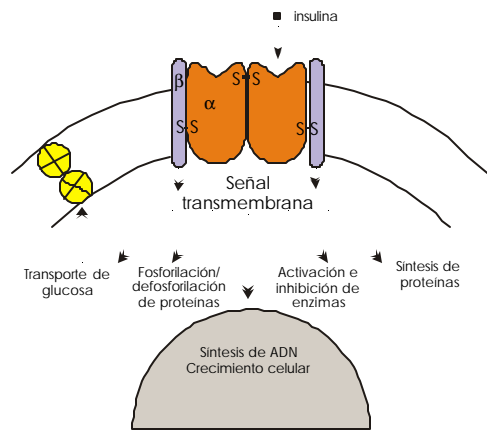
Los R de insulina, son sintetizados en el retículo endoplásmico celular, son organizados en el aparato de Golgi y mediante mecanismos similares a proteínas liberadas por células, se desplazan y ubican en la membrana celular. Otros, como vimos, vuelven también a la membrana, manteniendo su número y función apropiados.

Se ha postulado que las acciones de la insulina podrían desarrollarse gracias a la activación o participación de un mediador intracelular. Así se sugirió que la insulina podría causar una inhibición de la adenilciclasa y **disminución de AMPc** intracelular. Algunas acciones de la insulina podrían tener este origen.

También el GMPc (guanosina monofosfato cíclico), fue considerado como un posible mediador de la insulina, y el catión Ca^{++} , desencadenante de numerosos procesos biológicos por su entrada o salida de las células. Pero aún no fue posible demostrar con certeza la participación de los media-

dores mencionados en el mecanismo de acción de la insulina.

Recientemente fue aislado un péptido pequeño de PM 1000- 1.500, que aparece en las células como un producto de la proteólisis parcial del R de insulina. En los procesos de internalización, movilización y posterior reinstalación del receptor en la membrana, se producirían también la reparación del R, con recuperación del péptido perdido. Este péptido sería el mediador de varias funciones intracelulares de la insulina como estímulo a desfosforilaciones (activación de ciertas fosfatasa, o a fosforilaciones (activación de quinasas) de sustratos específicos.



De cualquier manera no todos los efectos de la insulina necesitan la presencia de un mediador específico. Así por ej. el incremento del transporte de hexosas, glucosa en particular, a través de la membrana ocurriría por estímulo de transportadores de glucosa ubicados en el interior de la membrana, por la insulina. La oxidación de la glucosa tampoco necesita de un mediador específico.

Regulación de los receptores de Insulina

La actividad de los receptores y su interacción con la insulina son en general regulados por la misma insulina. Por ej. el aumento de la concentración plasmática de insulina disminuye el número de receptores a la insulina, como ocurre en la obesidad; (down regulation) mientras que el descenso produce el fenómeno inverso (up regulation).

El ayuno prolongado produce un aumento de afinidad de los receptores de la insulina y también aumento del número de los

FACTORES QUE REGULA LA SECRECIÓN DE INSULINA

ESTIMULAN	INHIBEN
Glucosa	Diuréticos tiazídicos
Fructuosa	diasóxido
Aminoácidos	Beta bloqueantes
Acidos grasos	
Estimulantes	Estimulantes alfa
Beta 2 adrenérgicos (salbutamol)	adrenérgicos: Nora-
Sulfonilureas	drenalina, etilfedrina
Agonistas colinérgicos	somastostatina
Estimulación vagal	Colchicina
Teofilina	Manoheptulosa
Pancreatina	Insulina
Secretina	Vagotomía
Glucagon	Deoxiglucosa
Prostaglandinas	

mismos.

Cuando los cambios del nivel plasmático de insulina ocurren rápidamente (administración de glucosa i.v.) se producen modificaciones en la afinidad del receptor a la insulina. Si los cambios se producen lentamente, se modifican parcialmente el número de R celulares.

Factores Insulino-símiles de crecimiento: "Insulin-like Growth Factors" (ILGFs):

Son un grupo de polipéptidos similares a la insulina que interaccionan con receptores específicos, propios, desencadenando acciones relacionadas con el crecimiento, como aumento de la síntesis de DNA. También son capaces de interaccionar con el R de insulina, aunque con menor afinidad. Los diferentes factores han sido individualizados:

- ILGF-1(insulin-like growth factor -1)
- ILGF-2(insulin-like growth factor-2)
- Somatomedina A y C
- NGF (nerve growth factor)
- EGF (epidermal growth factor)

La insulina según se ha sugerido, produciría acciones de crecimiento interaccionando con los receptores específicos de los IGFs y a su vez éstos reproducirían los efectos metabólicos de la insulina interaccionando, no con sus propios receptores, sino con el receptor de insulina.

Resistencia a la insulina.

Se define como tal a la situación por la que un paciente requiere 200 U.I. de insulina o más para controlar su metabolismo. Es un fenómeno complejo, frecuentemente multicausal, cuyo límite (200 UI) fue establecido empírica y arbitrariamente. En tal sentido se ha estimado que un adulto normal produce 30-40 UI de insulina diariamente para cubrir sus necesidades. Por eso es necesario aclarar que dicho límite no es racional farmacológicamente ni fisiológicamente, ya que la resistencia a la insulina ocurre en situaciones variadas y con mayor y menor intensidad.

La resistencia a la insulina puede ser **primaria**, es decir aquella relacionada exclusivamente con alteraciones de la insulina, de su producción o por dificultades con los receptores o en los efectos post-receptor intracelulares. También puede ser **secundaria**, provocada en tal caso por otras patologías concurrentes.

La diabetes tipo II del adulto, no insulino dependiente, se caracteriza por la presencia de **resistencia primaria a la insulina** y por **una alteración funcional de las células beta de los islotes**, que ocasiona una respuesta menor, disminuída, ante el estímulo secretor de la glucosa.

La resistencia primaria a la insulina puede ocurrir a su vez por múltiples causas como ser:

a) Alteraciones de los mecanismos pre-receptor: Presencia de anticuerpos anti-insulina (cuya incidencia ocurre por el uso de insulinas no humanas, bovinas o porcinas); por metabolización acelerada o anormal de la insulina, o por la secreción de una insulina químicamente anormal.

b) Alteraciones a nivel del receptor: Como autorregulación negativa anormal y disminución marcada del número de e-

ceptores, o la existencia de anticuerpos antirreceptor.

c) Alteraciones de los mecanismos

postreceptor: Que producen modificaciones de los mecanismos efectores o de las vías metabólicas desencadenadas por la insulina.

La resistencia primaria a la insulina es aceptada actualmente como el principal mecanismo fisiopatológico de la diabetes tipo II.

La **resistencia secundaria** a la insulina aparece como consecuencia de la existencia de enfermedades graves, que interfieren con una función metabólica normal o con las acciones o la producción de insulina. La resistencia puede ser aguda o crónica y estar originada en graves infecciones como TBC miliar, gangrenas, endocarditis bacterianas, septicemias, pielonefritis crónicas y otras.

También puede observarse resistencia a la insulina en varias endocrinopatías que cursan con niveles secretorios elevados de hormonas hiperglucemiantes: acromegalia, Cushing, hipertiroidismo, feocromocitoma, hepatopatías graves, como cirrosis o hemocromatosis, también desarrollan una resistencia insulínica, lo mismo que situaciones de stress intenso como politraumatismos graves, angustia, cirugía o depresión intensa. En éste caso se produce también una elevada secreción de hormonas contrarreguladoras hiperglucemiantes como cortisol, glucagón o adrenalina. La diabetes lipoatrófica es una rara enfermedad metabólica, que cursa con hiperlipemia, xantomas cutáneos, cirrosis hepática, y ausencia de los depósitos grasos normales del organismo. También desencadena resistencia a la insulina.

Normalización de la insulina

La estandarización de la insulina, se realiza por titulación biológica en animales de laboratorio, principalmente el conejo, o ratón. La unidad internacional (u) de insulina, consiste en la cantidad de insulina del Standard Internacional de Referencia, capaz de reducir la glucemia de ayuno de un conejo de 2 kg de peso, al nivel capaz de desencadenar convulsiones (glucemia: 45 mg por 100 ml.), en 5 hs. Los prepara-

dos puros de insulina Zn cristalina, tienen una potencia de 25 a 30 U/mg.

Preparados de Insulina. Fuentes de elaboración.

Insulina Bovina y Porcina: Clásicamente las insulinas que se utilizan tienen un origen bovino o porcino. La pureza de estas preparaciones es en la actualidad aceptable pero químicamente difieren en algunos constituyentes de la secuencia de a.a.. La insulina bovina posee 3 diferentes componentes en la secuencia, los a.a. 8 y 10 en la cadena A y el a.a. 30 en la cadena B. La insulina porcina es mucho más parecida a la humana ya que solo se diferencia en el a.a. 30 de la cadena B de la molécula. Las diferencias constitutivas mencionadas frecuentemente originan alteraciones inmunológicas o de la acción farmacológica.

RESISTENCIA A LA INSULINA

I) PRIMARIAS

INMUNOLÓGICAS:

Anticuerpos antiinsulina (1/1000 pacientes)
Anticuerpo antirreceptor insulina.

NO INMUNOLÓGICAS:

Insulina anormal
Metabolismo acelerado de la insulina.
Disminución del N° de R de insulina (autorregulación negativa).
Disminución de la afinidad de los R por la insulina.
Alteraciones postreceptor de los mecanismos efectores intracelulares.

II) SECUNDARIAS

a. Endocrinopatías:

Hipertiroidismo
Acromegalia - Gigantismo
Enf. de Cushing
Feocromocitoma

b. Infecciones crónicas:

TBC
Septicemia (ej. estafilococcias)
Endocarditis bacteriana
Pielonefritis crónica.

c. Hepatopatías graves

Cirrosis
Hemocromatosis
Diabetes lipoatrófica

d. Stress intenso:

Gran cirugía

Politraumatismo grave

Gran angustia, intensa depresión endógena
Grandes quemados.

Insulinas humanas: La insulina humana recombinante: es producto de la ingeniería genética. El gen responsable de la síntesis de insulina ha sido aislado y clonado para su incorporación al genoma de la E.coli. En cultivos este microorganismo produce y libera al medio proinsulina humana, precursor que se purifica para la elaboración final de grandes cantidades de insulina. La insulina humana también se prepara a partir de insulina porcina, reemplazando el a.a. 30 de la cadena B, alanina en el cerdo, por treonina, componente de la insulina humana. Este tipo de insulina se llama **insulina humana sintética o semisintética**.

Las insulinas humanas sintéticas o recombinantes son esencialmente idénticas a la insulina producida endógenamente por el páncreas endócrino, no solo en su estructura sino también en su farmacología. Además son sustancialmente menos antigénicas que las insulinas de origen animal y administradas por vía subcutánea se absorben más rápidamente, actúan en menor período de tiempo y son de menor duración total. Estos parámetros farmacocinéticos deben ser considerados cuando se efectúe el cambio del tipo de insulina en los pacientes.

La tecnología DNA-recombinante ha sido también utilizada para producir **análogos de la insulina** como la **insulina monomérica** (no forma dímeros ni hexámeros) de más rápida acción, distribución y menor vida media y las **insulinas de duración prolongada**, que se obtienen sustituyendo los a.a. terminales de la cadena B. Estas insulinas, tienen una vida media de más de 24 hs. y no son más antigénicas. Los análogos de la insulina aún no tienen difusión en la terapéutica clínica.

TIPOS DE INSULINA

1. Insulina Zinc- cristalina: También llamada "regular" o de uso corriente, es de acción rápida y de corta duración **es la única que puede usarse por vía intravenosa**, ya que se trata de cristales puros de insulina, muy solubles. Se obtiene con el agregado de cloruro de zinc a la solu-

ción de insulina amorfa, al extracto inicial impuro. La insulina precipita en el medio buffer de fosfato adecuado. La solución posterior, se realiza con el agregado de agua destilada. La insulina zinc- cristalina, se puede administrar por vía S.C., o I.V. Produce una casi inmediata reducción de

la glucemia, y su duración total es de 6 hs. aproximadamente.

	Comienzo acción	Máxima acción	Duración Total
1. Insulina duración corta			
Insulina Zn cristalina	30 m	1h	6hs
Insulina semilenta	30 m	1-2hs	12-16hs
2. Insulina duración intermedia			
Insulina isofánica o NPH	2 hs.	6-8 hs	18-24 hs
Insulina Zn- globina	2 hs.	6-8 hs	18-20 hs
Insulina lenta	2 hs.	6-8 hs.	24-30 hs
3. Insulinas duración prolongada			
Insulina Zn- protamina	4-6 hs. 16 hs	16 hs	36 hs
Insulina ultralenta	4-6 hs. 16 hs	16 hs	36-48 hs

Como todas las insulinas (salvo la insulina humana recombinante), se obtiene a partir

de preparados de páncreas de animales, principalmente del bovino y del porcino.

2. Insulina Zinc-protamina: La insulina Zinc- cristalina pura, tiene el inconveniente de su corta duración de acción, lo que obliga a realizar varias inyecciones en el día. Para obviar éste inconveniente se han preparado insulinas de acción prolongada usualmente insolubles, se administran en suspensión, y están precipitadas al pH de los tejidos. La insulina zinc-protamina se prepara combinando la insulina inicial, amorfa, con una solución de protamina en la proporción de 1,25 mg de protamina por cada 100 U de insulina, fue desarrollada por Hagedorn en 1936. Al pH de los tejidos (7.3) forma un precipitado floculento, una suspensión fina, se absorbe lentamente (a medida que las moléculas de insulina entran en solución) por lo que la duración de la acción es prolongada y más uniforme. Sus efectos metabólicos se observan claramente a las 6 horas de su administración y duran 36 hs. aproximadamente. Como este efecto puede ser demasiado prolongado y no controlar adecuadamente las necesidades dinámicas y cambiantes del metabolismo hidrocarbonado originado en las ingestas alimentarias, se propuso la utilización de mezclas de insulina de acción corta (zinc-cristalina) y de acción prolongada (zinc-protamina) que puedan administrarse en forma conjunta o separada.

La insulina Zc-protamina provee así de un nivel insulínico permanente y la insulina zinc-cristalina de los niveles necesarios ante las ingestas ocasionales.

3. Insulina isofánica o NPH (Neutral protarine Hagedorn): Es también una insulina zinc-protamina modificada, que contiene menos protamina que la anterior, 0,40 mg de protamina cada 100 U de insulina. El producto es una insulina de acción intermedia cuya duración de acción es de 18-24 hs. Es una insulina muy útil, de gran utilización, que también puede mezclarse con Zn-cristalina.

4. Insulina Zinc-Globina: Esta insulina se forma por la unión de insulina+globina y cloruro de Zinc: 38mg de globina y 0,3mg de cloruro de Zn por cada 100 U de insulina. Tiene una duración intermedia de 18-20hs. Aunque posee algunas ventajas, su uso fue reemplazado poco a poco por la insulina isofánica.

5. Insulinas lentas: (suspensiones de insulina Zinc) Estas insulinas son de mayor duración de acción que la insulina regular, pero sin el agregado de ninguna sustancia proteica como la globina o protamina. La insulina zinc-cristalina se emplea en solu-

ción ácida (pH3.2). Las insulinas lentas se preparan a partir de la insulina amorfa, precipitadas con zinc y suspendidas en un pH 7.3, en un medio buffer diferente de acetato en vez de fosfato. Esto permite la obtención de cristales de un tamaño mucho mayor, que una vez inyectados s.c. se absorben lentamente. Se determinó por otra parte que el tamaño de los cristales es un factor que se relaciona directamente con la duración de la acción. Cuando mayor es el tamaño de los cristales, más tarda en entrar a los tejidos en solución y más lenta es la absorción. Existen dos variaciones del tamaño de los cristales de la insulina que se denominaron respectivamente " insulina semilenta " e " insulina ultralenta ".

La insulina semilenta: es una solución de partículas finas de 2 micras de tamaño y de acción algo más lenta que la insulina zinc-cristalina. Su comienzo de acción es de 30 min. y la duración total de 12 a 16 hs.

La insulina ultralenta: consiste en una suspensión de cristales de un tamaño mucho mayor de 10 a 40 micras con un alto contenido de Zinc. La suspensión que se obtiene, se absorbe muy lentamente por vía s.c., de allí la denominación de ultralenta, con una duración total de 36-48 hs.

La insulina lenta: es una mezcla de dos insulinas precedentes en una proporción de 30% de insulina semilenta y 70% de insulina ultralenta. Es un preparado de acción intermedia con una duración de acción de 24-30 hs.

FARMACOCINÉTICA

La insulina solo puede administrarse por vía parenteral (s.c. o i.v.) ya que tratándose de un polipéptido se degrada en el aparato digestivo. La insulina Zinc-cristalina es la única que puede administrarse por i.v. Los preparados insulínicos de acción intermedia o prolongada que en realidad no son soluciones sino suspensiones, únicamente pueden administrarse por vía s.c., nunca por vía i.v.

La insulina circula en plasma enlazada a betaglobulinas. La vida media es de pocos minutos (10 min.aproximadamente) aunque sus efectos duran 4 hs. en general, ya

que las moléculas de insulina se fijan a las células efectoras que poseen receptores específicos. La mayoría de los tejidos, principalmente hígado y riñón, metabolizan la insulina. El hígado produce un efecto metabolizador intenso en el primer paso de la droga. De un 20% al 50% de la insulina es metabolizada en el hígado en el primer pasaje. La enzima metabolizadora es la glutation-insulina-transhidrogenasa que produce la inactivación de la insulina por reducción de los puentes de disulfuro y separación de las dos cadenas polipeptídicas.

En el hombre hay una producción diaria de 40-50U de insulina. Se estima que en todo el páncreas endócrino existe habitualmente 200U. La concentración plasmática es de 20uU/ml pudiendo llegar a 50-150 microunidades/ml después de una estimulación.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA INSULINA

1. Metabolismo hidrocarbonado: La insulina estimula el transporte de la glucosa desde el medio extracelular al interior de las células, a través de las membranas celulares. Esto ocurre en músculo y tejido adiposo (adipocitos) pero no en hepatocitos y por difusión facilitada. Al penetrar en las células, la glucosa se fosforila inmediatamente por acción de la glucoquinasa o hexoquinasa formándose glucosa-6-fosfato, primer paso obligado del metabolismo.

La insulina incrementa, posiblemente por inducción sintética, el número de transportadores específicos de la glucosa y hexosas, necesarios para el mecanismo de la difusión facilitada, aumentando el índice máximo de transporte. También se ha postulado que la insulina produce una rápida translocación de transportadores específicos de glucosa de un pool intracelular hacia la membrana celular

En los hepatocitos las concentraciones intra y extracelulares de glucosa son similares y la insulina no influye significativamente en el transporte.

La insulina estimula además la actividad de las enzimas que interviene en la síntesis

sis de glucógeno (sistema glucógeno-sintetasa) en el músculo, tejido adiposo e hígado, incrementándose la glucogenogénesis, el consumo de glucosa y la glucólisis. El aumento de la glucogenogénesis ocurre también por un estímulo que produce la insulina de la actividad y de la síntesis de las enzimas glucoquinasa, piruvatoquinasa y fosfofructoquinasa. En el adipocito, la glucosa, cuyo transporte al medio intracelular fue incrementado por la insulina, se transforma en lípidos, glucógeno, o entra en el proceso glucolítico formando finalmente CO₂.

El estímulo del transporte de la glucosa en las membranas celulares parece ser selectivo ya que existen células como algunas neuronas cerebrales, glóbulos rojos, leucocitos, y células medulares renales que transportan la glucosa y en forma independiente de la insulina.

La insulina inhibe también los mecanismos enzimáticos responsables de la gluconeogénesis disminuyéndose así, la producción de glucosa. Ello ocurre principalmente en hígado (hepatocitos). Por todos estos mecanismos metabólicos, el efecto neto de la insulina es de disminución de la glucemia y de inhibición de la glucosuria.

2. Metabolismo proteico y mineral:

La insulina inhibe la gluconeogénesis por inhibición de las enzimas piruvato - carboxilasa, glucosa-6 fosfatasa, y fructosa-1-6- difosfatasa. La insulina estimula el transporte activo de aminoácidos a través de las membranas celulares con un efecto final de tipo anabólico, ya que también promueve la síntesis proteica e inhibe su degradación metabólica.

La insulina favorece el ingreso de potasio a las células, e inhibe la salida de calcio. También se demostró un aumento intracelular de magnesio y fosfatos inorgánicos. Aparentemente el estímulo de la incorporación del potasio a las células ocurre por un estímulo de la Na⁺K⁺ ATPasa. El calcio y el potasio intracelular modulan el transporte de glucosa y aminoácidos en la membrana celular y la actividad de las enzimas responsables de la glucogenogénesis y la lipogénesis.

3. Metabolismo lipídico:

Ha sido claramente demostrado que la insulina inhibe la lipasa específica que interviene en la movilización de los ácidos grasos e incrementa la síntesis de triglicéridos. Por eso tiene un efecto lipogénico e inhibidor de la lipólisis. Por eso la insulina disminuye rápidamente la hiperlipemia de los estados diabéticos y la producción de cuerpos cetónicos en el hígado. En la diabetes, por el déficit de insulina, el hígado capta grandes cantidades de ácidos grasos libres, que se producen por la acción lipolítica de las hormonas contrarreguladoras, como el glucagón o las catecolaminas y los oxida a acetilcoenzima A. Como la acetilCoA no puede seguir su camino metabólico normal, por el desequilibrio hormonal, aumenta finalmente la formación de los cuerpos cetónicos: acetona, acetoacetato, y betahidroxibutirato, capaces de llevar a la acidosis (cetoacidosis), y a la cetonuria. Todos estos procesos metabólicos alterados, presentados en la diabetes, resultan corregidos por la administración de la insulina al inhibir de entrada la lipólisis.

4. Otras acciones:

La insulina disminuye los niveles de AMPc, por inhibición de la adenilciclase e incremento de la actividad de la fosfodiesterasa. Además aumenta los niveles de GMPc.

Acciones sobre aparato cardiovascular:

Cuando a raíz de los efectos de la insulina, se produce una hipoglucemia, el stress resultante origina una descarga de adrenalina que puede producir taquicardia y efectos cardiovasculares de tipo estimulante cardíaco. Entre otras acciones parece provocar vasoconstricción coronaria, pudiendo ocurrir angina de pecho, en pacientes con patologías coronarias.

Acciones sobre el aparato gastrointestinal:

La hipoglucemia puede desencadenar una estimulación vagal, con aumento de la secreción gástrica y de la actividad motora. Estos efectos son bloqueados por la atropina.

Resumiendo: Los efectos terapéuticos de la insulina, que resultan en hipoglucemia, y mejoría del metabolismo, se deben a los siguientes mecanismos.

1- Incremento del transporte y consumo celular periférico de glucosa.

2- Incremento de la glucogenogénesis (estimula glucógeno sintetasa). Aumento de la glucólisis.

3- Inhibición de la gluconeogénesis.

4- Incremento de la lipogénesis, e inhibición de la lipólisis, disminuyendo la cetogénesis y la acidosis.

5- Incremento del anabolismo proteico, transporte e incorporación celular de aminoácidos y estímulo a la síntesis de proteínas. Inhibe degradación metabólica.

6- Incremento de la concentración celular de K, Ca, y Mg.

7- Inhibe la actividad y los niveles del AMPc y aumenta los de GMPc (el AMPc, activa las lipasas, las fosforilasas, e inhibe la glucógenosintetasa).

8- Estimulan la síntesis de DNA y RNA.

Indicaciones de la insulina

Las insulinas deben utilizarse terapéuticamente en los siguientes estados diabéticos:

Insulinas de acción corta: (insulina Zn-cristalina)

Acidosis clínica diabética, coma diabético o hiperosmolar, en el postoperatorio inmediato e intraoperatoriamente, en pacientes diabéticos, en mezclas con insulinas de acción intermedia o de acción prolongada.

Insulinas de acción intermedia y prolongada:

Diabetes infantil juvenil, (DMID o tipo I), diabetes del adulto (DMNID o tipo II), forma lábil, con tendencia a la cetosis; diabetes y embarazo; diabetes y variadas situaciones de stress, politraumatismos, infecciones graves cirugía, etc. Diabetes secundarias a pancreatopatías o endocrinopatías; Fallas primarias y secundarias a los hipoglucemiantes orales en pacientes diabéticos tipo II.

Efectos adversos de la Insulina

a)Hipoglucemia: es el efecto adverso más frecuente, sus consecuencias pueden ser muy graves por lo que todo paciente que esté bajo terapéutica con insulina debe llevar una tarjeta o medalla que contenga la información de su tratamiento con insulina. Además el paciente debe ser especialmente alertado sobre los síntomas y

signos prodrómicos o iniciales de la hipoglucemia, a fin de que rápidamente los reconozca y adopte las medidas pertinentes (ingestión de azúcar o de alimentos muy dulces). En casos graves puede administrarse glucosa por vía intravenosa.

La hipoglucemia ocurre en el 10% de los pacientes que reciben insulina y en el 25-30% de pacientes en regímenes intensivos de insulina. El 5% de las muertes de los diabéticos puede ser atribuido a hipoglucemia.

Las principales causas de hipoglucemia son:

-1) Ejercicios físicos excesivos e intensos.

-2) Omisiones en las comidas, ayuno.

-3) Dosis excesivas de insulina.

También los procesos de absorción pueden ser variables en el tiempo en el mismo individuo o entre diferentes individuos con la misma dosis de insulina. Así la absorción es más rápida y completa si la inyección de insulina se ejecuta en el tejido celular subcutáneo de la piel del abdomen, que en otras regiones. Si se usan los miembros, la absorción es más rápida si se realizan ejercicios físicos por mayor flujo sanguíneo. El flujo sanguíneo subcutáneo también puede variar con la temperatura ambiente, el hábito de fumar (vasoconstricción), masajes locales y la función muscular.

El paciente tiene que saber que si no tiene apetito, o practicó deportes con mayor intensidad que lo habitual, debe disminuir la dosis de insulina o sino ingerir alimentos aunque no los quiera.

Los signos más comunes son: hambre, debilidad, sudoración, taquicardia, visión borrosa, cefaleas y temblores. Si el descenso de la glucemia es muy profundo, se observa mayor confusión e incoherencia, pérdida del conocimiento, shock hipoglucémico y coma.

A veces, si la hipoglucemia es de rápida instalación, puede aparecer convulsiones. La hipoglucemia puede afectar, sobre todo si es prolongada al SNC. El cerebro depende casi exclusivamente de la glucosa para su metabolismo oxidativo, por lo que pueden desarrollarse fenómenos neurotóxicos permanentes por la hipoglucemia; hemiparesias, confusión permanente, ata-

ataxia, corea, parkinsonismo, entre otros efectos.

El coma hipoglucémico puede ser profundo, las pupilas están dilatadas pero el reflejo fotomotor puede estar conservado. A veces el paciente no presenta síntomas prodrómicos de hipoglucemia, quizás por la falta de una adecuada reacción adrenérgica individual o por estar recibiendo beta-bloqueantes, por ejemplo.

Algunas drogas pueden potenciar la acción hipoglucemiante de la insulina: beta-bloqueantes, anestesia general, alcohol, salicilatos, tetraciclinas, EDTA y manganeso. La disminución de la dosis de un glucocorticoide (como prednisona por ejemplo) que se administra concomitantemente, puede también desencadenar la hipoglucemia.

Tratamiento de la hipoglucemia: El paciente que recibe insulina debe tener siempre acceso a unos gramos de azúcar ante los síntomas prodrómicos de hipoglucemia, la ingestión de azúcar neutralizará el cuadro inmediatamente. En el coma hipoglucémico el tratamiento de elección es la administración i.v. de 20-50 g de glucosa. Si no fuera posible la alternativa puede ser 1 mg de glucagon por v.s.c.. Ante la recuperación de la conciencia, el paciente puede seguir con glucosa por vía oral de acuerdo al monitoreo de la glucemia. Si la reacción hipoglucémica ocurre en pacientes que reciben insulina de acción intermedia o prolongada, debe continuarse con la regulación de la glucemia por largo tiempo, ya que pueden ocurrir recaídas, e incluso nuevo coma. A mayor duración del coma, el pronóstico es peor. El estado de coma persistente, aún después del tratamiento puede deberse a edema cerebral y encefalopatía. En estos casos puede indicarse manitol y glucocorticoides i.v.

Los pacientes ancianos son particularmente susceptibles a padecer hipoglucemia como complicación de la terapéutica insulínica.

b) Alergia: Un grado mínimo de alergia local se presenta en el 20% de los pacientes que reciben insulina. Se presenta luego de la primera semana de tratamiento, y usualmente desaparece en unas pocas semanas más, aunque el tratamiento no se suspenda. Las reacciones consisten

en: prurito, enrojecimiento, tumefacción ligera, calor y dolor en el lugar de la inyección, raramente aparecen reacciones más graves. En el 1% de los pacientes pueden observarse urticarias generalizadas, edema angioneurótico y ocasionalmente, ha sido descrita una reacción anafiláctica. Las reacciones alérgicas pueden ser evitadas con el uso de insulinas purificadas de bovino o porcino en vez de las mezclas de preparados o sustituyendo las suspensiones de zinc-insulina, por las que contienen protamina o globina. Puede ser necesaria la aplicación de procedimientos de desensibilización por el alergista.

c) Trastornos locales: Las inyecciones subcutáneas repetidas de insulina en el mismo lugar, pueden producir reacciones en el tejido celular subcutáneo, consistente en hipertrofia (lipomatosis), o atrofia del tejido graso (lipodistrofia), siendo ésta última situación más frecuente. Para evitar estos efectos es conveniente rotar permanentemente el sitio de la inyección, utilizando el mismo lugar solamente cada cuatro semanas.

d) Otros efectos indeseables: Edema insulínico: sobre todo en cara y miembros. Desaparece espontáneamente en 2-3 semanas y su causa no es conocida. Presbicia insulínica: Pérdida de la acomodación visual que se produce cuando la hiperglucemia es rápidamente controlada. Se le atribuye a cambios en las propiedades físicas del cristalino, como resultado de la reducción de los niveles de la glucemia. Usualmente desaparece en pocas semanas.

e) Interacciones con beta bloqueantes: Un efecto adverso poco conocido puede ocurrir por interacción de la insulina con beta bloqueantes, en caso de hipoglucemia. En esa situación, una respuesta regulatoria es la secreción de adrenalina por la médula suprarrenal, que actuando sobre los receptores beta 2 de los hepatocitos, desencadena el proceso de la glucogenólisis y un incremento de la glucemia. Si los receptores beta, están bloqueados por el propranolol o por otro beta bloqueante, esta respuesta no se produce, se incrementa la hipoglucemia, aumenta aún más la liberación de adrenalina que desarrolla efectos cardiovasculares sobre los receptores alfa, pudiendo terminar en una crisis hipertensiva por vasoconstricción intensa, vía

vía alfa estimulación. Si la hipoglucemia producida no es muy intensa, los beta bloqueantes pueden producir retardo o demora en la recuperación de la glucemia por el mismo mecanismo.

Otros efectos adversos de la terapia insulínica son la retención de líquidos, el aumento de peso y la inducción de aterogénesis. La fisiopatología de la aceleración de la aterosclerosis en diabetes no es conocida claramente, varios estudios demostraron el aumento de la incidencia de enfermedades macrovasculares aterogénicas en diabéticos y también se demostró una relación de esta patología con hiperinsulinemia. Ello, unido a las complicaciones microvasculares en diabéticos constituye un desafío a vencer en terapéutica.

HIPOGLUCEMIANTES ORALES

El tratamiento de la diabetes fue favorablemente modificado con el advenimiento de los hipoglucemiantes orales. Fue en el año 1942, cuando Janbon u col., demostraron que ciertas sulfonamidas provocaban hipoglucemia en pacientes que padecían fiebre tifoidea.

CLASIFICACION DE LOS DERIVADOS DE LAS SULFONILUREAS

I) De duración corta:

Tolbutamida (Artosin)
 *Glibenclamida (Daonil, Euglucon)
 Glipizida (Minodiat)
 Glicuidona (Glurenor)
 Gliciclamida (Diaboral)

II) De duración intermedia:

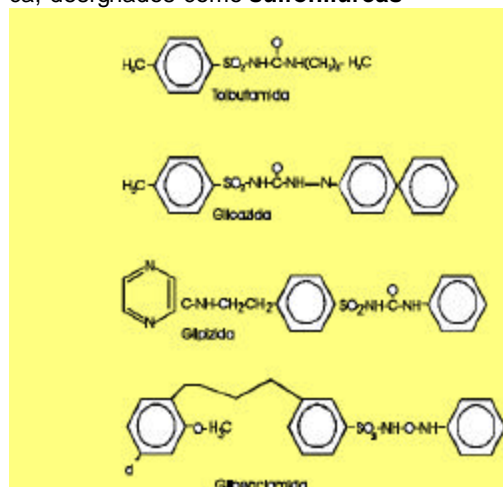
Acetoexamida (Dimelor)
 Glibormurida (Glutrid)
 *Glicazida (Diamicron)

III) De duración prolongada:

*Cloropropamida (Diabinese)
 * **Prototipos**

La utilización práctica de este hallazgo no fue sin embargo aplicado hasta el año 1955, época en la que comienza una nueva era terapéutica para la diabetes mellitus. En ese año, se comenzó a utilizar la sulfonilurea **Carbutamida**, para el tratamiento de la diabetes por sus acciones hipoglucemiantes. Sus efectos hepatotóxicos, limitaron su uso, hasta que fue sintetizado el agente **Tolbutamida**, derivado, sin actividad antibacteriana, buena acción hipoglucemiante, y mucho menos tóxico que la Carbutamida, popularizándose su uso terapéutico, como antidiabético. Pertenece al grupo de drogas hipogluce-

miantes orales de mayor utilización clínica, designados como **sulfonilureas**



Otro tipo de sustancias, derivados de biguanidas, **demonstraron también importantes efectos hipoglucemiantes. La Fenformina**, prototipo de este grupo, fue introducida en el año 1957 en la terapéutica farmacológica.

En los últimos 10-15 años, este grupo de drogas fue prácticamente dejado de lado, o utilizado con muchas restricciones, por el difícil manejo de su más importante efecto adverso, la acidosis láctica.

I) HIPOGLUCEMIANTES DERIVADOS DE LA SULFONILUREA

Son compuestos sintéticos derivados de las sulfonilureas, con sustituciones en los grupos urea y benceno.

Mecanismo de acción de las Sulfonilureas: (SU)

Los derivados de las sulfonilureas, son agentes que desarrollan efectos sobre el páncreas endócrino, estimulando la secreción de insulina, efectos que parecen ser los más importantes y una serie de acciones extrapancreáticas, sobre las células que responden a la insulina, que resultan en una potenciación o mayor eficiencia de la insulina.

a. Efectos pancreáticos: Los agentes sulfonilureas promueven una mayor secreción de insulina por las células beta de los islotes Langerhans. Para ello es evidente que debe existir en el paciente páncreas endócrino funcional, situación que solo ocurre en pacientes diabéticos tipo II.

En estos pacientes la secreción de insulina ante el estímulo del secretagogo más importante, la glucosa, se encuentra alterada. Existe una pérdida total de la primera fase de la secreción de insulina, o "respuesta insulínica rápida" ante el estímulo i.v. con glucosa en las células beta. Es decir que en ésta forma clínica de la diabetes, la más común, se observa una inercia bioquímica inicial del páncreas endócrino en respuesta al estímulo con glucosa. En la diabetes tipo II, existe además una resistencia periférica a los efectos de la insulina, pero se conserva la "respuesta insulínica tardía" o de la segunda fase en la secreción de insulina.

Las drogas SU, desencadenan un estímulo en la liberación de insulina en la primera fase o respuesta insulínica rápida, y no actúa o lo hace escasamente en la segunda fase o respuesta insulínica tardía. Este efecto insulínico de las SU, sobre las células beta, fue demostrado tanto "in vivo" como "in vitro".

El mecanismo insulino-secretor de las SU, parece haber sido determinado en la actualidad. Se demostró que las SU se unen a la membrana de las células beta e inhiben el flujo o la salida del potasio de las células. El transporte de K al exterior se bloquea por inhibición de la K ATPasa por las SU. En estas condiciones, las células beta, tienden a despolarizarse, y el Ca⁺⁺ extracelular ingresa a la célula provocando la secreción de insulina. El incremento del Ca⁺⁺ intracelular y del C⁺⁺, ligado a calmodulina, produce una contracción de los microtúbulos y microfilamentos, induciendo un movimiento (emiocitosis) de los gránulos secretorios de insulina, al espacio extracelular y capilares sanguíneos. Este efecto es muy evidente en las administraciones iniciales agudas de las SU, observándose un incremento de la insulinemia y de la concentración sanguínea del péptido G.

En los pacientes diabéticos tipo II, luego de 6 semanas de tratamiento con SU, ya no se observa, al contrario del período inicial, un incremento importante de la insulinemia, pero los efectos hipoglucemiantes persisten. En este período, se observa una potenciación o incremento de los efectos periféricos de la insulina, es decir, alcanzan su desarrollo los efectos extrapancreáticos de las SU.

b. Efectos extra pancreáticos: El tratamiento crónico, con cloropropamida y otras SU, resulta en una normalización del test de tolerancia a la glucosa, aunque los niveles plasmáticos de la insulina no se incrementan en la misma proporción inicial. Por eso es razonable pensar en la existencia de acciones extrapancreáticas de las SU.

c. Efectos sobre los receptores de insulina: En tratamientos crónicos con SU, se demostró un aumento del número de receptores de insulina en las "células blanco". Este efecto puede ocurrir por mecanismos indirectos relacionados con los niveles plasmáticos de insulina, tal vez de regulación celular, y tiende a explicar el aumento de la eficiencia periférica de la insulina. Se ha postulado, para explicar este fenómeno celular, que las SU, inhiben la enzima transglutaminasa, que se encuentra ligada a la superficie interna de la membrana celular. La inhibición de esta enzima, disminuye o previene la internalización de los receptores (posiblemente de aquellos no ligados con insulina), evitando la disminución del número de receptores en la superficie celular. La transglutaminasa, no es una enzima específica de los receptores de insulina, también existe en receptores de otras hormonas polipeptídicas que pueden alterarse en su respuesta celular.

d. Efectos sobre los mecanismos post-receptor: A consecuencia de la administración de SU, se observa una inhibición de la lipólisis celular con disminución del nivel de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos y aumento consecutivo de la oxidación de la glucosa. Este efecto podría ocurrir por inhibición de la trigliceridolipasa.

También se observó una inhibición de los mecanismos de la gluconeogénesis y una potenciación de los efectos de la insulina sobre el transporte de glucosa a las células (principalmente en la célula muscular), aumentando la captación y la oxidación de la glucosa.

Se ha postulado, además, que las SU, pueden producir un desplazamiento de la insulina de su unión con las proteínas plasmáticas transportadoras, aumentando la porción libre de la insulina circulante. Otro efecto sugerido en pacientes diabéticos tipo II, es la supresión o inhibición

ción de la secreción del glucagon y somatotrofina, hormonas hiperglucemiantes.

Farmacocinética de las sulfonilureas:

Absorción: Se absorben rápidamente en los tramos altos del intestino delgado. Hay, sin embargo, diferencias sustanciales interindividuales en la velocidad de absorción de los distintos agentes, y para algunas SU, como la Glicazida, se observó también diferencias intraindividuales. De ello depende en parte, la biodisponibilidad de las SU, y la concentración plasmática máxima (tiempo para alcanzar la concentración plasmática más elevada, luego de su administración oral).

Circulación y distribución: Todas las SU, se ligan en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas, principalmente las albúminas (70 % al 99%). Pueden ocurrir interacciones entre drogas que usan el mismo transportador, sulfas antibacterianas, por ejemplo, provocándose un desplazamiento e incremento de la fracción libre de SU, y la posibilidad de una hipoglucemia.

Metabolismo: Las SU sufren un importante metabolismo hepático, excepto la cloropropamida que se metaboliza escasamente. Algunas SU se metabolizan por acetilación, otras por oxidación, carboxilación o hidrólisis. Por ejemplo la glibenclamida es convertida en hígado en 2 metabolitos hidroxilados con poca o ninguna actividad hipoglucemiante. En cambio el cloropropamida se metaboliza en menor proporción por oxidación e hidroxilación.

Excreción: La mayor vía de excreción es la renal, tanto de los metabolitos como las SU *inalteradas, con excepción de la gliquidona que es principalmente excretada con la bilis. La cloropropamida es la SU de mayor duración de acción y de mayor vida media plasmática y de eliminación.

Eficacia clínica, dosaje y esquemas de administración

De acuerdo con su mecanismo de acción y la farmacocinética, es razonable y por lo tanto recomendado, administrar los SU 30 a 45 minutos antes de las comidas. De esa manera el estímulo de la secreción de insulina ocurrirá al mismo tiempo que el aumento de la concentración de glucosa en plasma. Es una práctica habitual la

administración de 2 o 3 dosis diarias para las SU de corta duración (glibenclamida) y de una dosis diaria, o de día por medio para la cloropropamida, que es la de acción más intensa por su efecto prolongado. Es por eso que el efecto colateral hipoglucemia, se observa con mayor frecuencia con cloropropamida.

Pueden existir fallas primarias o secundarias en la respuesta farmacológica a las SU. Las mismas dependen de la correcta selección de los pacientes a recibir sulfonilureas (diabéticos tipo II, estables, sin tendencia a la cetoacidosis). La falla secundaria ocurre cuando existiendo de entrada una buena respuesta a la SU, posteriormente el efecto desaparece reapareciendo la hiperglucemia con agravación del cuadro diabético, que no mejora aunque se incrementen las dosis. El mecanismo más aceptado de este fenómeno es el de la falta de respuesta de las células beta a la acción de la insulina secretora de las SU, aunque también pueden existir otros mecanismos (Inducción enzimática y metabolismo acelerado de las SU, incremento de su excreción renal, entre otros).

Efectos adversos de las sulfonilureas

Como para todas las drogas que deben administrarse crónicamente, con las SU debe considerarse la posibilidad de desarrollo de efectos adversos.

PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE LAS SULFONILUREAS			
	C.max hs	t ^{1/2} hs	%unión prot.pla sm
Glibenclamida	1-2	1.5-3	99
Glipizida	1.5	1-5	98
Tolbutamida	3-4	3.20	96
Glicazida	2-8	6-15	90
Glibornurida	2-4	5-12	95
Gliquidona	2-3	10-20	99
Acetohexamida	1-5	2-8	75
Cloropropamida	2-8	30-48	70

1. Hipoglucemia: es un efecto predecible, frecuente en diabéticos tratados con SU, que puede ser muy grave. Ocurre por un exceso de acción farmacológica (estímulo de la secreción de insulina) por sobredosis o falta de ingesta o ejercicios físicos intensos. El riesgo de que la aparición de una hipoglucemia severa se in-

crementa con la edad y debe ser tratada energicamente ya que la mortalidad es alta (11%). La hipoglucemia se puede presentar con cualquier sulfonilurea pero es más frecuente con los de acción prolongada o intermedia, cuya acción puede continuar y la hipoglucemia repetirse después de ser tratada. La hipoglucemia por exceso de acción farmacológica también se observa con frecuencia en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por razones farmacocinéticas (alteraciones en la excreción o el metabolismo).

2. Hipersensibilidad y alergia: Consiste en erupciones urticarianas, eritematosas o pruriginosas en piel. Alguna vez se observó el síndrome de Lyell, epidermólisis tóxica hiperérgica con SU, un cuadro sumamente grave. Ocasionalmente se ha descrito fotosensibilización.

3. Trastornos gastrointestinales: Posiblemente por irritación local, náuseas, vómitos, diarrea y raramente hemorragias digestivas.

4. Trastornos hepáticos (hepatotoxicidad): Puede haber movimientos de enzimas hepáticas, fosfatasa, asociados a reacciones de hipersensibilidad hasta ictericia de tipo mixto (hepatocelular y colestásica). Parece ser más frecuente con clorpropamida.

5. Reacción disulfirámica: Se produce en algunos pacientes tratados con sulfonilureas, especialmente con clorpropamida, luego de la ingestión de alcohol, (aún con pequeñas cantidades). Consiste en palpitaciones, cefaleas, hipotensión, rubicundez de la cara, opresión precordial. Puede durar una hora o más y su mecanismo sería similar al que desarrolla el disulfiram, es decir inhibición de la enzima aldehído deshidrogenasa y acumulación de acetaldehído que es tóxico.

6. Reacciones hematológicas: Se ha observado el desarrollo de agranulocitosis, reacciones más graves con el uso de hipoglucemiantes orales. También anemia aplásica, aplasia medular, anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica.

CONTRAINDICACIONES SULFONILUREAS
1. Diabetes mellitus insulino dependiente o tipo I.

2. Diabetes y embarazo.
3. Diabetes tipo II con tendencia a la cetoacidosis.
4. Acidosis y coma diabético.
5. Diabetes y cirugía mayor.
6. Diabetes y stress intensos: politraumatismos, infecciones graves, excitación psicomotora.

7. Otras reacciones.: Como las sulfonilureas atraviesan fácilmente la barrera placentaria tienen potencialidad teratogénica. También se observó un incremento de la incidencia de hipotiroidismo clínico y alteraciones o vicios de refracción, también observados con el tratamiento insulínico posiblemente debido a modificaciones osmóticas del cristalino.

INTERACCIONES ENTRE SULFONILUREAS Y OTRAS DROGAS	
FARMACOS	Mecanismo
Diuréticos tiazídicos, de eficacia y diazóxido.	Inhiben liberación de insulina
Glucocorticoides	Actividad hipergluce miante intrínseca
Rifampicina	Aumenta metabolismo hepático (induc.enzim.)
Fenobarbital	Idem (inducción enz)
beta adrenérgicos (adrenalina, efedrina, terbutalina, salbutamol)	aumenta glucogenólisis y gluconeogénesis
Hidantoínas	Inhiben la liberación de insulina

I,HIPOGLUCEMIANTES DERIVADOS DE LA BIGUANIDA

Son un grupo de hipoglucemiantes, no relacionados con las sulfonilureas. Proviene de la unión de dos moléculas de guanidina. Los más importantes agentes son:

- a. Fenetilbiguanida o fenformina (DBI)
- b. Butilbiguanida o buformina
- c. Dimetilbiguanida o metformina.

En la actualidad la metformina es la biguanida en uso más frecuente, la fenformina y buformina han sido retiradas del mercado farmacéutico en muchos países.

Mecanismo de acción: Estas drogas, no actúan a través de las células del páncreas endócrino. No ejercen efectos en personas normales, y parecen requerir la presencia de alguna concentración de insulina para ejercer su acción.

Se han sugerido varios mecanismos para explicar los efectos hipoglucemiantes :

- Inhibición del transporte y absorción de los azúcares, a nivel intestinal.
- Incremento de la utilización de glucosa e inhibición de la gluconeogénesis, lo que produce un aumento en la sangre de alanina, glicerol, y ac. láctico. El ac. láctico, es transportado al hígado para su transformación en glucosa a través del ciclo de Cori. Las biguanidas compiten en este proceso, ocasionando mayores aumentos del ac. láctico, en sangre.
- Incremento de glucólisis anaeróbica: este fenómeno ocurriría por, o , coincidentemente con una inhibición de la respiración celular, bloqueo de

DROGAS QUE POTENCIAN LA ACCIÓN HIPOGLUCEMIANTE DE LAS SULFONILUREAS	
FARMACOS	Mecanismo
Sulfonamidas.	compiten por la unión a prot. plasm. y desplazan SU
Fenilbutazona	idem además inhiben excreción renal
Cloramfenicol	Inhibe metabolismo hepático
cumarínicos	Idem
beta bloqueantes	Inhibe respuesta adrenalínica, inhibe metab hepático
Antidepresivos tricíclicos	no bien conocido
Ketoconazol	Inhibe citocromos hepáticos
cimetidina	idem + disminución flujo sanguíneo

la fosforilación oxidativa, y del transporte de energía (disminución del ATP), esto trae como consecuencia un aumento de los mecanismos metabólicos de la glucólisis anaeróbica, y aumento paralelo del ac. láctico. Como puede observarse, la acción hipoglucemiante es multifactorial, no bien conocida y coincidente con un aumento del ac. láctico en sangre, que suma importante efecto adverso.

La concentración normal del ac. láctico en sangre es 1.0 mM. por litro y se considera que existe una acidosis láctica con niveles de 7 mM/l, o más.

Farmacocinética: La fenformina, se absorbe adecuadamente en el tracto gastrointestinal. Su vida media es de 3 hs, se metaboliza en el hígado por hidroxilación (el metabolito es la hidroxifenetil-etilbiguanida). También por eliminación del grupo fenetil. Una fracción importante se excreta por orina en forma inalterada.

Efectos adversos: Son relativamente frecuentes, sobre todo los de tipo gastrointestinal, anorexia, náuseas, vómitos, gastritis, diarrea, sabor metálico, dolores cólicos.

El efecto más peligroso, es la acidosis, que alcanza una mortalidad de hasta el 50%, ello determinó que las biguanidas fueran prohibidas en numerosos países. En presencia de acidosis debe suspenderse la administración de biguanidas, tratar la acidosis, incluso aplicar hemodiálisis si fuera necesario para controlar el problema. Los síntomas clínicos de comienzo son náuseas, vómitos, diarrea. La metformina es la droga que produce menos acidosis láctica entre las biguanidas. Por esta razón, las biguanidas están absolutamente contraindicadas en caso de insuficiencia hepática y/o renal.

Las biguanidas también deben contraindicarse en pacientes con función cardiovascular alterada, en caso de insuficiencia coronaria e infarto de miocardio. Bien controlada su administración por un diabetólogo, ampliamente conocedor del mecanismo de acción de estos agentes, las biguanidas pueden todavía ocupar un lugar en el arsenal terapéutico de la diabetes, sobre todo en diabéticos obesos, aunque la tendencia actual, es de abandonar su utilización clínica-farmacológica.

SECCIÓN IV:

CAPÍTULO 26:

-FARMACOLOGÍA DE LAS HORMONAS SEXUALES FEMENINAS. ESTRÓGENOS. ANTIESTRÓGENOS. PROGESTERONA. PROGESTÁGENOS. ANTIPROGESTÁGENOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES.

Malgor-Valsecia

INTRODUCCIÓN

El ovario produce en lo referente a su función endócrina, estrógenos y progesterona, en forma cíclica y controlada. En Farmacología y Terapéutica, se utilizan estas mismas hormonas naturales, sus modificaciones semisintéticas o agentes estrógenos o progestacionales directamente sintéticos, algunos de ellos, de origen no esteroide. Actualmente se agregaron antagonistas competitivos de los estrógenos y la progesterona, que tienen especiales indicaciones terapéuticas. La utilización clínica de las hormonas naturales y sus derivados, está básicamente orientada hacia la terapia sustitutiva, en distintas insuficiencias endócrinas de la etapa fértil de la vida de la mujer, o en la menopausia. También las hormonas sexuales pueden tener indicación para el tratamiento de ciertos tipos de neoplasias, como el cáncer de mama metastásico postmenopáusico, el carcinoma de próstata, la endometriosis, el cáncer de endometrio, la supresión de la lactancia, y la terapia anti-conceptiva.

ESTRÓGENOS

I-Química: Los estrógenos son derivados químicos del ciclo-pentanoperhidrofenantreno, esteroides formados por tres anillos ciclohexanos (A,B,C), y un anillo de ciclo pentano (D). Tienen 18 átomos de C. De los estrógenos naturales, el más potente es el 17 beta-estradiol, que es a su vez el principal producto de la secreción endócrina del ovario. El estradiol tiene 3 dobles ligaduras en el anillo A, un OH en C3, y otro OH en C 17, en posición beta.

La **estrona**, es un producto de oxidación del estradiol, incorporando una función cetona en C 17. El **estriol**, es una conse-

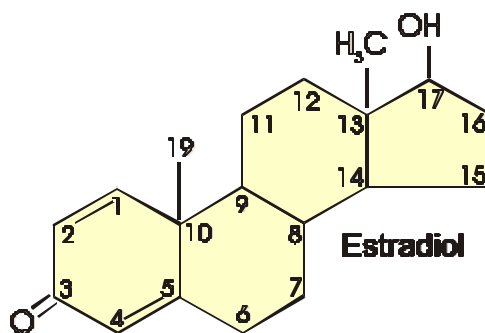
cuencia de la hidratación del estradiol, ya que posee un OH adicional en C 16. Estos 3 agentes son hormonas naturales.

Estrona= O (C17)

Estriol= OH (C16)

Etinilestradiol= C=CH (C17)

Mestranol= -C= CH (C17) -O-CH₃ (C3)



El anillo fenólico A, aromático con un OH en C3, es la estructura fundamental ya que es el lugar de fijación específica de alta afinidad por los receptores estrogénicos.

El estradiol es sintetizado por las células de la granulosa ovárica a partir de la androstenediona y la testosterona, precursores ováricos del estradiol. La reacción es catalizada por un complejo de monooxigenasas (aromatasa) que emplea NADPH y O₂ como co-sustratos. También es esencial una flavoproteína y la NADPH-citocromo P450 reductasa. La actividad de la aromatasa es inducida por las gonadotropinas que también inducen la síntesis de otras enzimas que intervienen en el proceso biosintético. En el hígado se realiza una interconversión estradiol-estrona-estriol y los 3 estrógenos se excretan por orina conjugados con ácido glucurónico y sulfato.

Existen numerosos agentes que son derivados esteroideos semisintéticos o sintéticos, que poseen acción estrogénica, alguno de los cuales son importantes agentes en terapéutica. El etinilestradiol por ejemplo, de gran potencia estrogénica (solo 20 microgramos es una dosis terapéutica suficiente en terapia sustitutiva, en la menopausia), posee un grupo etinilo en el C17, que impide su inactivación por el hígado. El mestranol es el éster metílico del etinilestradiol, con el agregado de un grupo CH₃ en C3, de potencia algo menor. El quinestrol, es también un derivado estrogénico de gran potencia, siendo éste el éster ciclopentílico del etinilestradiol.

Existen también otros derivados sintéticos de acción estrogénica que no son esteroideos, como los derivados del estilbeno. Estos compuestos, por la disposición espacial de la molécula, adquieren cierta similitud química, con los esteroideos, capaz de activar los receptores estrogénicos potentes, como el dietilstilbestrol, de gran utilización en terapéutica. El dienestrol, el hexestrol, y el clorotrianiseno, son también agentes sintéticos no esteroideos de acción estrogénica, relacionado con el dietilstilbestrol. El clorotrianiseno, se bio transforma en el organismo adquiriendo acciones progestacionales. Se administran por vía oral.

II-Mecanismo de acción: La especificidad de la acción estrogénica, depende de la presencia de receptores intracelulares. Se ha demostrado la existencia de estos receptores citosólicos para estrógenos en células del útero, vagina, glándulas mamarias, trompas, hipotálamo, hipófisis, suprarrenales, testículo, riñón, y otros órganos y sistemas. Dada su liposolubilidad, los estrógenos atraviesan fácilmente la membrana celular, y se ligan al receptor citosólico, formando el complejo esteroide-receptor. El cambio conformacional, permite o facilita el ingreso del complejo, al compartimiento nuclear. Una vez en el núcleo, el estrógeno, se une a la cromatina nuclear, gracias a la presencia en esta estructura nuclear de un sitio "aceptor", que reconoce el complejo esteroide-receptor, uniéndolos con gran afinidad. Es una proteína fijadora de DNA homóloga, con receptores para hormonas esteroideas y ti-

roideas. La presencia de este complejo en el núcleo, estimula así la actividad de RNA polimerasas entre otras, con la consiguiente transcripción del DNA. Los RNAm producidos, pasan al citoplasma, donde su traducción origina la síntesis de proteínas estructurales, enzimáticas, o de secreción, que caracterizan al tejido en cuestión, y que en definitiva representan el efecto fisiofarmacológico. Estudios muy recientes con anticuerpos monoclonales, todavía en fase de discusión o ratificación, sugieren que la localización de los receptores de las hormonas esteroideas, podría ser exclusivamente nuclear. Los sitios de unión o "receptores" detectados en el citoplasma, en realidad, se liberarían del núcleo, previa ruptura mecánica de las estructuras subcelulares durante los procesos de homeinización que se utilizan habitualmente en estas investigaciones, pudiéndose originar de esta manera, falsas interpretaciones.

Regulación de receptores femeninos:

Los estrógenos y la progesterona ejercen una influencia moduladora sobre la concentración de sus propios receptores.

El estradiol, principalmente durante la fase folicular del ciclo, induce la síntesis y el desarrollo de los receptores para estrógenos y progesterona, aumentando su concentración.

La progesterona por el contrario, ejerce un efecto negativo, inhibitorio, sobre el número de sus propios receptores para estrógenos en el endometrio. Además la progesterona incrementa la actividad de la enzima 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa que metaboliza la conversión estradiol-estrone generando un efecto de tipo antiestrogénico.

Estos efectos sobre el número y la concentración de receptores femeninos, pueden reproducirse farmacológicamente. Los cambios en el número de receptores por la administración de estrógenos o progestágenos ocurren en horas y sus efectos máximos se desarrollan en 3-4 días. La regulación de los receptores estrogénicos y progestacionales, puede tener implicancias terapéuticas como por ejemplo, para el tratamiento de los síntomas de la menopausia (ver más adelante).

III-CLASIFICACIÓN DE ESTRÓGENOS Y ANTIESTRÓGENOS

A: ESTRÓGENOS:

Estrógenos naturales:

- Estradiol- 17- beta- estradiol
- Benzoato (Progynon B)
- Valerato (Progynon Depot).
- Cipionato o ciclopentilpropanato (Estradep).
- Enantato (en combinaciones Perlutal).
- Diundicelinato (Etróterón)
- Hemisuccinato (Eutocol)

Estrona Estrógenos conjugados (Premarin).

- Estriol (Orgestriol)
- Succinato (Stytanon)

Estrógenos semisintéticos y sintéticos
Esteroides (Derivados del estradiol)
Etinilestradiol
Mestranol
Quinestrol (Qui- Lea).

No esteroides (Derivados del estilbena)
Dietilstilbestrol
Dienestrol (Dienoestrol)
Clorotrianisena (Hormonisena)
Hexestrol
Benzestrol
Dietildioxistilbestrol (Fosfotilben).

B- ANTIESTRÓGENOS

Clomifeno (Genozym)
Tamoxifen (Tamoxifen Gador, Nolvadex).
Danazol (Ladogal).

Las distintas formas y presentaciones farmacéuticas de los estrógenos naturales, surgen de la esterificación del OH fenólico en C3, dando origen a distintas sales. Estas modificaciones se llevan a cabo para provocar cambios farmacocinéticos principalmente dirigidos a la duración de la acción estrogénica. El derivado de acción más prolongada es el cipionato o ciclopentilpropanato, luego el valerato, y luego el benzoato. El succinato de estradiol es hidrosoluble, y como sal sódica, raramente, puede usarse por vía intravenosa.

IV- **Acciones farmacológicas:** Muchas de las acciones fisiológicas de los estrógenos se desarrollan intensamente cuando se los administra con fines . A veces es-

tos son los efectos buscados en la terapia estrogénica pero también pueden constituir, ocasionalmente efectos colaterales indeseables.

a- Acciones sobre los órganos sexuales primarios y secundarios:

Mucosa vaginal: La mucosa vaginal es un epitelio poliestratificado cuyo desarrollo y maduración cíclica son dependientes de los estrógenos. En este epitelio se distinguen: células profundas, teñidas con un color azulado con el colorante de Shorr, poseen un núcleo grande y fácilmente distinguible. Células intermedias, con un núcleo más pequeño y células superficiales, todas basófilas, azuladas como las anteriores pero que ya tienen un núcleo en picnosis o en desaparición. A medida que maduran estimuladas por la acción estrogénica, se estratifican hacia la luz vaginal. Una última capa de células vaginales, la más superficial ha perdido totalmente el núcleo celular y por eso son llamadas células cornificadas. Descaman hacia la luz vaginal y se vuelven acidófilas coloreándose con un color rosado tenue. La acción de los estrógenos sobre el epitelio vaginal puede estudiarse mediante la realización de extendidos vaginales (colpocitología), tomando una muestra de mucosa vaginal o mediante el urocitograma observando las células vaginales en el sedimento urinario. Si se realiza un estudio seriado desde el día inicial del ciclo sexual, se puede observar la transformación progresiva del epitelio con un aumento muy marcado de las células cornificadas acidófilas (80-90%) el día 14 del ciclo, día de la ovulación y de máxima secreción de estrógenos. Estas hormonas también estimulan la secreción de glándulas vaginales manteniendo así el trofismo de este órgano sexual primario. En la menopausia la marcada disminución de la secreción estrogénica puede ocasionar un cuadro conocido como vaginitis senil o atrófica, o la leucorrea que cursan con dolor, prurito, a veces intolerable, infecciones por rascado, y molestias agregadas. En estos casos la administración controlada de estrógenos tiende a corregir la vaginitis aunque son más efectivos en la profilaxis o prevención de los mismos que en la curación.

Cuello uterino: La secreción mucosa del cuello uterino, moco o mucus cervical, es también estrógeno dependiente. Por acción de los estrógenos, el moco cervical adquiere características físico-químicas especiales, se vuelve filante y una vez extendido en un portaobjeto, cristaliza en forma de "hojas de helecho", típicas de una correcta secreción de estrógenos. Esta forma de cristalización ocurre en casos de una secreción endócrina normal por el alto contenido en el mucus cervical de cloruro de sodio retenido, por los efectos hidroelectrolíticos metabólicos de los estrógenos (ver más adelante). Los estrógenos tienen seguramente otras muy importantes acciones sobre la constitución y características del moco cervical, que son necesarias para el normal tránsito de los espermatozoides, a través del cuello uterino. Una secreción estrogénica normal, seguramente da origen a un moco útil para un correcto tránsito de los espermatozoides a través del cuello. Un moco cervical "hostil", crea condiciones adversas al pasaje de los espermatozoides, siendo ésta una de las causas importantes de la esterilidad femenina, es decir incompatibilidad del moco cervical para los espermatozoides. Los estrógenos administrados controladamente, pueden ser útiles en la mejoría de las características del moco cervical.

Endometrio: Los estrógenos producen en el endometrio la llamada fase de proliferación. Mediante esta acción la capa funcional del endometrio prolifera. Se vasculariza, aumenta de espesor y las glándulas se hipertrofian, aumentan de tamaño. Las acciones de los estrógenos sobre el endometrio, se estudian habitualmente por biopsia. El uso de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, por este efecto, se relaciona con una mayor incidencia de cáncer de endometrio.

Miometrio: Los estrógenos ejercen una acción trófica sobre el miometrio, aumentan la motilidad y contractilidad espontánea e incrementan la sensibilidad del músculo a la ocitocina en el útero gestante.

Trompas: Los estrógenos también desarrollan un efecto trófico sobre las trompas de Falopio. Incrementan el revestimiento mucoso, y la actividad de las células ciliada, necesaria para el transplante del óvulo

fecundado. También aumentan la motilidad y la secreción de las glándulas mucosas de las trompas.

Glándulas mamarias: Los estrógenos producen un estímulo trófico y de proliferación sobre los conductos mamarios, el estroma, la vascularización y los tejidos grasos de las mamas. No actúan sobre los acinos mamarios que están bajo control progestacional.

Caracteres sexuales secundarios: Los estrógenos determinan desde la pubertad, todos los caracteres típicamente femeninos: la configuración pilosa, la conformación corporal, moldeando los contornos por distribución de la grasa, las características de la cintura escapular y pelviana, el tamaño de la laringe y cuerdas vocales, y el comportamiento psicológico. Los estrógenos también incrementan selectivamente la actividad de los melanocitos, por ello el aumento de la pigmentación de los pezones, aréolas, y la hiperpigmentación de zonas del periné, durante el embarazo.

Rol de los andrógenos del ovario: La androstenediona y la testosterona, precursores de los estrógenos en la esteroidogénesis ovárica, son también secretadas en condiciones normales en cantidades de 0.5 mg/día, para la androstenediona, y 1.5 mg. para la testosterona. Su producción es estimulada por la gonadotropina luteinizante (LH). Las funciones de los andrógenos, no están bien definidas en la mujer, aunque evidencias sugieren que actúan cooperativamente con los estrógenos en sus efectos tróficos, metabólicos, y sobre el crecimiento óseo y corporal. El acné juvenil en la mujer (crecimiento patológico de las glándulas sebáceas con abundante secreción grasa y asiento frecuente de infecciones), parece relacionarse directamente con la producción de los andrógenos del ovario, dada la acción beneficiosa de antiandrógenos, como la ciproterona, o los estrógenos; o progesterona en la terapéutica de este padecimiento dermatológico.

b-Acciones de los estrógenos sobre la hipófisis: Los estrógenos definitivamente desencadenan las siguientes acciones sobre las secreciones hormonales de la adenohipófisis:

1- Inhiben la secreción de FSH (hormona folículo estimulante), por una acción de retroalimentación negativa, disminuyendo previamente a GnRH (factor de liberación de gonadotropinas hipotalámico). La FSH produce un estímulo trófico sobre el folículo ovárico. Desde el comienzo del ciclo, por esta acción, la secreción de estrógenos aumenta progresivamente lo que determina a su vez una disminución de la liberación de GnRH y la supresión final de la secreción de FSH, por retroalimentación negativa.

2- Estimulan fisiológicamente, por retroalimentación positiva, la liberación de gonadotropina LH (hormona luteinizante), que a su vez es la responsable de la ovulación en la mitad del ciclo sexual femenino. Sin embargo con dosis altas, farmacológicas, los estrógenos producen una inhibición de la secreción de todas las gonadotropinas.

3- Los estrógenos administrados en la lactancia, inhiben la secreción láctea porque con dosis farmacológicas, inhiben a su vez la secreción de la prolactina hipofisiaria.

El folículo madurante, principalmente en las células de la granulosa de los folículos de Graaf, produce también un péptido de PM 20.000, que ha sido denominado **inhibina** y que además parece ser producido por las células de Sertoli del testículo y por la placenta, en la mujer, este péptido inhibe la secreción de FSH, y en menor proporción de LH, por lo que se postula que podría desarrollar una acción reguladora adicional, cooperativa con los estrógenos en la liberación de las gonadotropinas hipofisiarias.

c-Relación estrógenos y cáncer:

En varias especies animales la administración crónica de estrógenos induce la aparición de diversos carcinomas en varios órganos. Por ello se ha estudiado muy cuidadosamente la relación entre estrógenos y cáncer en la mujer y en el hombre. El estado actual de este problema médico-farmacológico es el siguiente:

1- Cáncer de mama y de cuello uterino: No está demostrada la existencia de una asociación entre el uso de estrógenos y el aumento de la incidencia del cáncer de mama. Lo mismo puede decirse al cáncer de cuello uterino. Es decir que no

se ha demostrado fehacientemente un incremento de la incidencia de los mencionados carcinomas, como consecuencia de la administración crónica de los estrógenos y de anticonceptivos combinados (estrógenos y progestágenos) en mujeres normales premenopáusicas.

2- Cáncer de endometrio y ovario: En la premenopausia, el uso crónico de anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos y progestágenos combinados, ejerce un efecto protector contra el desarrollo de cáncer de endometrio y de ovario. El riesgo relacionado de padecer Ca de ovario o endometrio se reduce con el uso de los mencionados anticonceptivos y persiste por años. Por el contrario, se ha demostrado el incremento de la incidencia del cáncer de endometrio de 10-15 veces, en mujeres postmenopáusicas que reciben tratamiento estrogénico. El riesgo se relaciona con la dosis de los estrógenos y la duración del tratamiento en forma directamente proporcional. El aumento de la incidencia del cáncer endometrial disminuye si se administran dosis pequeñas de estrógenos o si se administran conjuntamente con progestágenos. Últimamente se ha sugerido un esquema con pequeñas dosis continuas de estrógenos y dosis intermitentes de progestágenos, para disminuir el riesgo del aumento de incidencia de Ca de endometrio en la menopausia. El riesgo incrementado disminuye ante la supresión del tratamiento estrogénico. La relación mencionada parece no observarse en mujeres premenopáusicas.

3- También se ha demostrado un incremento en la aparición de **hepatomas benignos** en mujeres que reciben anticonceptivos hormonales en forma crónica. El aumento de la incidencia de estos hepatomas se relaciona con la acción estrogénica.

4- También se ha demostrado un claro incremento de la incidencia del **adenocarcinoma de vagina**, de células claras y adenocarcinoma de cuello uterino en mujeres de 20-25 años, cuyas madres habían recibido tratamiento estrogénico, sobre todo el dietilstilbestrol, durante el primer trimestre de embarazo (exposición "in útero"). También en la misma situación se ha observado un aumento de adenosis vaginal no maligna en la descendencia femenina. La exposición "in útero" a los estrógenos

por parte de la descendencia masculina resulta en una mayor frecuencia de malformaciones y anomalías congénitas de los órganos genitales. Por lo expuesto las mujeres embarazadas no deben recibir estrógenos, ni esteroides en general, durante el período de organogénesis, es decir en el primer trimestre del embarazo.

5- Acción antineoplásica de los estrógenos: Los estrógenos también poseen acciones antineoplásicas. Así, tienen indicación en el carcinoma de mama avanzado o metastásico postmenopáusico, cuando la terapéutica quirúrgica o radiante no resulta de utilidad. Los estrógenos sin embargo están formalmente contraindicados en el cáncer mamario premenopáusico o antes de 5 años de establecida la menopausia, ya que en estos casos los estrógenos pueden acelerar la evolución del proceso neoplásico. La ooforectomía, sería una indicación para establecer el control hormonal en cánceres premenopáusicos.

En el carcinoma mamario postmenopáusico recurrente o metastásico, los estrógenos pueden inducir una remisión en un considerable porcentaje de pacientes. El avance actual de la endocrinología molecular, ha permitido el desarrollo de métodos para la selección correcta de los pacientes que pueden beneficiarse con la terapéutica estrogénica. En tal sentido, los tumores que responden a los estrógenos, son aquellos cuyas células demuestran la existencia de receptores para estrógenos y progesterona. Los receptores, pueden detectarse con técnicas de "binding", o unión de ligandos marcados radioactivamente. Alrededor del 50-60% de los carcinomas de mama, tienen receptores para estrógenos por lo que pueden obtenerse respuestas favorables de remisión en ese porcentaje, o aún en un 70% de las pacientes como consecuencia de la terapéutica estrogénica.

Los estrógenos, pueden también estar indicados en el tratamiento del cáncer de próstata andrógeno-dependiente, inoperable. En este caso se objetivan remisiones del tumor primario y de las metástasis y mejoría clínica en un significativo porcentaje.

Para la administración como antineoplásico, el estrógeno más utilizado, es el dietilstilbestrol. 5mg./3 veces por día.

d- Acciones metabólicas y sobre la coagulación sanguínea:

Los estrógenos pueden desarrollar las siguientes acciones metabólicas:

1- Retención de agua y sal, efecto mineralocorticoide: Este es un efecto característico de los estrógenos. En el mismo sentido pueden también actuar los andrógenos del ovario. El efecto mineralocorticoide es el responsable de la cristalización en hojas de helecho del mucus cervical. En caso de administración estrogénica crónica, la retención hidrosalina puede provocar la aparición de edema, que si bien responde a los diuréticos determina con frecuencia la supresión del tratamiento.

El mismo efecto puede también complicar una hipertensión arterial, o una insuficiencia cardíaca que puede padecer la paciente.

2- Metabolismo proteico y cálcico: Los estrógenos (y los andrógenos), poseen una importante acción anabólica que determina un balance positivo de nitrógeno y calcio. Esta acción es útil para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, que con frecuencia afecta a la columna vertebral y huesos largos, como por ejemplo fémur y cuello de fémur. Los estrógenos estimulan también la proliferación de la matriz ósea de los osteoblastos, la calcificación del hueso y la síntesis proteica.

3- Metabolismo lipídico: Los estrógenos tienen efectos sobre los lípidos sanguíneos. Disminuyen el colesterol sanguíneo, sobre todo el ligado a proteínas de baja densidad (LDL), e incrementan el colesterol ligado a proteínas de alta densidad (HDL). Por eso los estrógenos son capaces de inhibir los procesos de arteriosclerosis. La progesterona por otra parte posee efectos opuestos a los estrógenos, en lo que hace a lípidos sanguíneos, lo que debe tenerse en cuenta en la terapéutica anti conceptiva oral.

4- Coagulabilidad sanguínea: Los estrógenos incrementan la incidencia de

tromboembolismo en su uso crónico. Ello ocurre por un aumento de la coagulabilidad sanguínea, posiblemente relacionada con un incremento en la producción de algunos factores de la coagulación. El aumento de tromboembolismo y la aparición de tromboflebitis y flebotrombosis, constituye el principal efecto adverso de los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos en su constitución.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ESTRÓGENOS

A. SOBRE ÓRGANOS SEXUALES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Mucosa vaginal
Cuello uterino
Endometrio
Miométrio
Trompas
Glándulas mamarias
Caracteres sexuales secundarios
Rol de los andrógenos del ovario

B. ACCIONES SOBRE HIPÓFISIS E HIPOTÁLAMO

-Inhibición de la secreción de FSH y GRH.
-Estimulación de la liberación de LH (dosis fisiológicas)
-Inhibición de la liberación de prolactina (en lactancia).
-Rol de la inhibina

C. ACCIONES METABÓLICAS

Retención de agua y sodio
Metabolismo proteico y cálcico (acción anabólica).
Metabolismo lipídico
Coagulabilidad sanguínea.

D. RELACIÓN ESTRÓGENOS Y CÁNCER

Cáncer de endometrio
Hepatomas benignos
Exposición "in útero": Cáncer vaginal y de cuello uterino. Adenosis vaginal
Acción antineoplásica: En cáncer de mama postmenopáusico y cáncer de próstata.

V- FARMACOCINÉTICA

Absorción: Los estrógenos se absorben en forma irregular, cuando son administrados por vía oral, ya que sufren una importante inactivación por las bacterias del tracto gastrointestinal. Son eficaces por vía parenteral. Debido a que son insolubles

en agua, se los administra frecuentemente en soluciones oleosas. Los estrógenos sintéticos se absorben bien, por piel y mucosas. Ocasionalmente el dietilstilbestrol por absorción cutánea accidental, produjo ginecomastia y feminización en obreros de la industria farmacéutica.

Distribución: Los estrógenos circulan en plasma ligados a globulinas fijadoras de hormonas sexuales y albúminas.

Metabolización: Ocurre principalmente en hígado, por oxidación y conjugación con ácido glucurónico y sulfato. Existe una interconversión hepática de estradiol a estrona y estriol. Los estrógenos naturales sufren una significativa metabolización por el primer paso por el hígado, en cambio el etinilestradiol es activo oralmente, entre otras cosas, gracias a que la inactivación hepática es muy lenta. También los estrógenos derivados del estilbano se metabolizan lentamente.

Excreción: Los metabolitos conjugados, son poco liposolubles y son excretados por vía renal. Una parte se excreta también por bilis.

VI- EFECTOS ADVERSOS DE LOS ESTRÓGENOS

1- Estado nauseoso: Constituye el efecto adverso más frecuente, sobre todo con dosis elevadas como las necesarias en la terapia antineoplásica. A veces se acompaña de vómitos intensos, diarrea y anorexia. Este efecto adverso, muy molesto, tiende sin embargo a desaparecer con el mantenimiento del tratamiento.

2- Pseudomenstruación: En mujeres postmenopáusicas. Luego de la administración de estrógenos en menopausia y ante la supresión, ocurre habitualmente un sangrado abundante, que se relaciona con la hiperplasia endometrial que se desarrolla. Puede adquirir trascendencia en algunos pacientes.

3- Hipersensibilidad mamaria: así como también tensión, y cierta ingurgitación, raramente dolorosa, puede observarse al comienzo del tratamiento. Puede también observarse incremento de la pigmentación en pezones y órganos genitales.

4- Incremento de fenómenos tromboembólicos: así como también flebitis y trastornos relacionados con aumento de la coagulabilidad.

5- Efectos sobre el metabolismo hidrosalino, retención de sodio y agua: con producción eventual de edemas, que pueden complicar una hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca.

6- Efectos carcinogénicos: han sido descritos con las acciones farmacológicas y deben ser permanentemente tenidos en cuenta.

VII- USOS TERAPÉUTICOS

1- Terapéutica estrogénica sustitutiva en la edad fértil: Hipogonadismos primarios y secundarios, agenesia o disgenesia ovárica. Hemorragia uterina funcional, ciclos anovulatorios, hiperplasia endometrial con sangrado abundante. Dismenorrea. En estos casos de terapia sustitutiva, es racional la administración de estrógenos en forma cíclica, juntamente con progestágenos.

2- Menopausia: la administración de estrógenos, puede ser muy útil para la supresión de los síntomas que son provocados por el déficit de estrógenos: por ejemplo síntomas vasomotores, llamaradas de calor, sudoración intensa, parestesia, ansiedad, palpitaciones, mialgias, artralgias, y otros. Si bien todos estos síntomas tienden a desaparecer con el tiempo, ocasionalmente pueden ser tratados con estrógenos. También son útiles los estrógenos para el tratamiento de la vaginitis menopáusica o senil y la craurosis vulvar. Incluso administrados localmente.

3- Osteoporosis: Este padecimiento se relaciona también con la menopausia. Consiste en una pérdida progresiva de la masa ósea ante la falta del efecto anabólico de los estrógenos. Luego de un tratamiento prolongado con estrógenos, el balance de calcio, se vuelve positivo, mejora la densidad ósea, y disminuye la incidencia de fractura de cuello de fémur, de graves consecuencias en la vejez. El tratamiento de la osteoporosis es más complejo que la simple administración de estrógenos, pudiendo utilizarse otros agentes, como fosfonatos, flúor, andrógenos, y calcio. También vitamina D, calcitonina. La

utilización racional de éstos fármacos, puede iniciarse incluso profilácticamente antes de la menopausia. La administración de estrógenos debe ser siempre cuidadosamente controlada, dada la posibilidad del desarrollo de los efectos carcinogénicos (carcinoma de endometrio).

4-Acné e hirsutismo: Ambos padecimientos se relacionan con la influencia moderada androgénica del ovario. La administración de estrógenos, por la acción antiandrogénica, tiende a solucionar estos padecimientos. Los antiandrógenos pueden ser de utilización en ambas patologías. Para el acné, es de mayor indicación el uso de isotretinoína y antibióticos.

5- Supresión de la lactancia: En el postparto, aunque actualmente su utilización clínica ha disminuído marcadamente ante la aparición de otros agentes de mejor acción terapéutica, como la bromocriptina.

6- Terapéutica antineoplásica: Como ya fue explicado, los estrógenos pueden ser importantes agentes paliativos en el tratamiento del carcinoma de mama recurrente, metastásico, postmenopáusico, y en el carcinoma de próstata.

ANTIESTRÓGENOS

Los antiestrógenos son agentes antagonistas competitivos de los estrógenos, a nivel del receptor citosólico. Estos son los verdaderos antiestrógenos, aunque también pueden considerarse agentes de acción antiestrogénica a otras drogas inhibidoras de la aromataso y otros fármacos que tienen efectos opuestos a los estrógenos como los progestágenos y los andrógenos. Los antiandrógenos de utilización clínica son:

Clomifeno (Genozym)

Tamoxifen (Tamoxifen, Nolvadex).

Danazol (Ladogal).

Química: El clomifeno y el tamoxifen, son derivados sintéticos del estilbeno.

Acciones farmacológicas: La acción fundamental es antiestrogénica y de supresión de la acción inhibitoria de la liberación de gonadotrofinas hipofisarias. Ante dicho efecto se incrementa muy marcadamente la secreción de gonadotrofina,

sobre todo FSH, que es capaz de inducir ovulación en un gran número de pacientes, y ante su uso continuado, hiperplasia e hipertrofia de los ovarios. La sobreutilización de antiestrógenos, puede inducir incluso quistes ováricos. El aumento de la secreción gonadotrófica, incrementa la gametogénesis y la esteroidogénesis en los ovarios, lo cual, habitualmente produce ovulación. En casos de infertilidad, por ciclos anovulatorios, por ejemplo el uso racional de antiestrógenos, puede inducir el embarazo, siendo ésta una de sus principales indicaciones. Se ha mencionado el aumento de la incidencia de embarazos múltiples, por el uso de estos agentes. La acción antiestrogénica también, se evidencia a través de cambios regresivos de la mucosa, supresión de la hiperplasia endometrial, aparición de algunos signos menopáusicos, como llamaradas de calor, etc.

Para la inducción de la ovulación, se recomienda la administración de 50 mg. de clomifeno, por ejemplo diariamente, y durante 5 días, comenzando en el quinto día después de la menstruación. En casos de amenorrea, puede iniciarse en cualquier momento, y el tratamiento puede repetirse mensualmente en forma cíclica, controlando la aparición de la ovulación (temperatura basal, aparición de pregnanodiol urinario, etc.).

Los antiestrógenos también han sido utilizados para la obtención de óvulos maduros, en combinación con gonadotrofinas, en procedimientos de fertilización in vitro, y también para el tratamiento de infertilidad masculina, por el incremento de gonadotrofinas que produce. En estos casos el resultado es variable.

Los antiestrógenos, principalmente el tamoxifen, se utilizan para el tratamiento del carcinoma de mama, preferentemente postmenopáusicos y con ensayo previo positivo, para receptores estrogénicos, y también para la endometriosis.

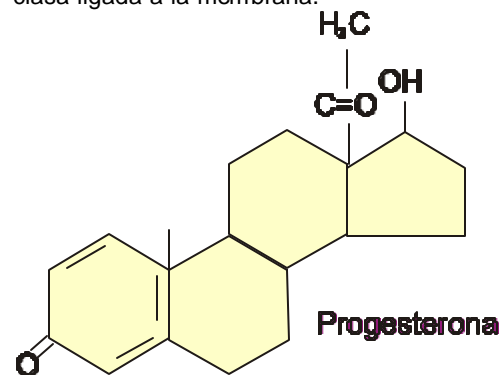
Inhibidores de la síntesis de estrógenos: Estos agentes son capaces de inhibir la biosíntesis de estrógenos, y tienen aplicación como fármacos antineoplásicos. Los principales son los inhibidores de la aromatasa, que bloquea la conversión de los andrógenos a estrógenos en todos los

tejidos. El más conocido es la aminogluteimida y existen en investigación, otros varios compuestos sintéticos como los derivados del imidazol y la 4-hidroxiandrostenediona. Otros inhibidores de la síntesis de estrógenos, son los análogos de los factores de liberación de gonadotrofinas como: el buserelín, nafarelin, e histrelín.

Estos análogos, actúan a través del mecanismo de la regulación en descenso de los receptores (down regulation), a nivel de la hipófisis. En tal sentido los análogos mencionados estimulan en la células hipofisarias, intensa y permanentemente, la liberación de gonadotrofinas. Ante dicho estímulo anormal, se desarrolla down regulation y supresión de la secreción de gonadotrofinas.

PROGESTERONA Y PROGESTÁGENOS

La progesterona es la hormona femenina que se produce en el ovario en la segunda mitad del ciclo sexual. No solo se produce en el cuerpo amarillo después de la ovulación, sino también en la corteza suprarrenal. En el hombre, los testículos también producen progesterona. Fisiológicamente la secreción de progesterona está bajo el control estimulador de la gonadotrofina luteinizante (LH), que activa la síntesis de la hormona en el folículo ovárico. La LH actúa en los folículos y después de la ovulación en el cuerpo amarillo a través de un receptor de membrana, cuya activación produce un incremento intracelular de AMPc, previa estimulación de la adenilciclasa ligada a la membrana.



La progesterona es producida principalmente por las células de la granulosa en el folículo maduro y posteriormente en el

cuerpo amarillo. La fase luteínica del ovario dura 10 a 12 días y si no hubo nidación de un óvulo fecundado y formación de trofoblasto, la misma progesterona actuando por retroalimentación negativa sobre los factores de liberación hipotalámicos y la hipófisis anterior, induce una inhibición de la secreción de LH. La falta de estímulo gonadotrófico ocasiona a su vez la supresión de la secreción de progesterona y el conjunto de cambios endócrinos induce finalmente la menstruación.

Durante la fase folicular del ciclo el ovario produce 1 a 5 mg de progesterona. Durante la fase luteínica la producción se incrementa a 10-20 mg diarios.

Progestágenos: son un grupo de agentes farmacológicos con acciones similares a la progesterona, algunos de una potencia gestacional muy superior a la de la hormona original. El conocimiento de la relación estructura química acción farmacológica generó en los últimos 20-30 años un gran avance en terapéutica gestacional, de amplia utilización clínica farmacológica. Los progestágenos pueden clasificarse en dos grupos:

1. Derivados del pregnano: son la progesterona y derivados, esteroides de 21 átomos de carbono, con una doble ligadura entre C3 y C20. La hidroxiprogesterona solo se diferencia de la progesterona en que posee un OH en C17. La medroxiprogesterona tiene además un CH₃ en C6. La algesterona, que es una dehidroxiprogesterona posee dos OH, uno en C16 y otro en C17. Otros agentes derivados del pregnano son la gestonorona, la etisterona y la clormadinona.

2. Derivados del androstano: También llamados 19-noresteroides. Tienen 19 átomos de carbono y además de las acciones gestacionales poseen efectos androgénicos y estrogénicos. Se utilizan básicamente como agentes anovulatorios en la anticoncepción hormonal. Los más importantes son la noretisterona, que tiene un etinilo en C17, el noretinodrel, el etinodiol, el norgestrel, levonorgestrel, el etilestrenol.

Últimamente se han sintetizado nuevos agentes progestágenos llamados de "3era. generación" como el desogestrel, gesto-

dene y norgestimate, que son extremadamente potentes como anovulatorios y para inducir en el endometrio la fase secretoria, además son agentes antiestrogénicos moderados, tienen menos actividad androgénica y no provocan cambios significativos sobre las lipoproteínas y el metabolismo hidrocarbonado.

CLASIFICACIÓN PROGESTÁGENOS

1. Derivados del Pregnano (21 átomos de C)

Progesterona
Hidroxiprogesterona
Medroxiprogesterona
Algesterona
Gestonorona
Etisterona
Clormadinona

2. Derivados del androstano (19 noresteroides)

Noretisterona
Noretinodrel
Etinodiol
Norgestrel
Levonorgestrel
Alilestrenol
Desogestrel
Gestodene
Norgestimate

ANTI-PROGESTÁGENOS

Mifepristone (RU - 486)

Mecanismo de acción de los progestágenos: Como todos los esteroides los progestágenos tienen un receptor citosólico (una proteína de PM 225.000) a la que se ligan. El complejo progestágeno receptor se trasloca al núcleo actuando sobre el DNA para incrementar la transcripción y la formación de RNAm que pasan al citosol. La acción posterior sobre los ribosomas desencadena la síntesis proteica, enzimas o proteínas de secreción que producen finalmente los efectos fisiofarmacológicos.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS: La progesterona y los progestágenos producen una serie de acciones de tipo fisiológico que sin embargo tienen también importantes aplicaciones terapéuticas.

1. Acciones gestacionales:

a. Endometrio: Los progestágenos actúan sobre el endometrio previamente proliferado por los estrógenos induciendo la secreción. Las glándulas endometriales se hinchan y se cargan de secreciones pre-

parando el endometrio para la nidación. Si no se produce la fecundación o si en la terapéutica se suprime la administración de un progestágeno, la brusca disminución de la actividad progestacional determina la caída de la capa funcional del endometrio y la menstruación. En terapéutica las acciones de los progestágenos sobre el endometrio tienen aplicación en el tratamiento del *carcinoma de endometrio* recurrente y metastásico. El carcinoma de endometrio puede ser el resultado, entre otras causas, de la acción estimulante proliferativa prolongada o incontrolada de los estrógenos. Por sus acciones fisiológicas, la progesterona tiende a corregir dicha actividad proliferativa estimulando la maduración celular y la actividad secretoria. Los progestágenos son también fármacos útiles en el tratamiento de la *endometriosis*, que consiste en el desarrollo de masas endometriales extrauterinas, ectópicas. Los progestágenos inducen una clara regresión de las masas endometriales ectópicas. Con el tratamiento progestacional puede esperarse un 50% de mejorías de carcinoma de endometrio y un 80% de remisiones de la endometriosis (alivio sintomático y retorno a la fertilidad en la mitad de los pacientes aproximadamente).

b. Glándulas endocervicales: Los progestágenos estimulan las glándulas del cuello uterino, cuya secreción cambia completamente en la fase progestacional del ciclo. La secreción se vuelve viscosa, no filante, escasa y no forma las características *hojas de helecho* al secarse el frotis. El moco cervical además se vuelve hostil para los espermatozoides.

c. Glándulas mamarias: la progesterona actúa coordinadamente con los estrógenos sobre la glándula mamaria. La progesterona (y los progestágenos) producen proliferación de los acinos mamarios, complementando la acción estrogénica sobre los conductos galactóforos. La glándula mamaria se prepara así para la secreción láctea que se producirá después del parto por efectos de la prolactina y cuando ya han desaparecido los estrógenos y la progesterona.

d. Acción sobre el miometrio: Los progestágenos inhiben la contractilidad del miometrio. Antagonizan la acción de la oxitocina, disminuyendo la respuesta con-

tráctil de la misma. También inhibe la motilidad y actividad peristáltica de las trompas.

e. Acción termogénica: La temperatura corporal se eleva en un grado centígrado aproximadamente, por la acción de la progesterona luego de la formación del cuerpo amarillo en el ciclo sexual.

La determinación de la temperatura rectal, en condiciones basales, diariamente, indica con precisión el día de la ovulación; ya que durante la fase estrogénica la temperatura basal se mantiene por debajo de los 37°C y luego de la ovulación, por la acción de la progesterona, cuya secreción aparece, se eleva por encima de los 37°C. Esta elevación de la temperatura permanece así mientras persista la acción progestacional, el efecto se debe a la, progesterona ya que el mismo puede demostrarse mediante la administración de la hormona a mujeres y hombres.

f. Epitelio vaginal: La respuesta del epitelio vaginal a la acción progestacional pone en evidencia cambios cíclicos. En la primera mitad del ciclo ocurre una maduración proliferativa por acción de los estrógenos. Las células cornificadas acidófilas superficiales del epitelio vaginal, que habrían alcanzado su máxima proporción en el día de la ovulación (coincidente con la máxima elevación de estrógenos en plasma) disminuyen progresivamente en la fase progestacional.

g. Acciones sobre lípidos sanguíneos, el colesterol: Los progestágenos aumentan los triglicéridos (por incremento de los VLDLs), el colesterol LDL y disminuyen el HDL, efectos que favorecen la aterogénesis y la aparición de enfermedades cardiovasculares. Este efecto es opuesto al que producen los estrógenos.

2. Acciones en el embarazo: La progesterona resulta indispensable para el mantenimiento del embarazo. Por eso el trofoblasto y posteriormente la placenta, secretan importantes cantidades de gonadotrofina coriónica con actividad de LH. Los progestágenos inhiben la contractilidad uterina y parecen producir o contribuir a ese estado de *inmunidad de trasplante* necesario para prevenir un rechazo inmunológico del feto. Se atribuye a la progesterona

terona una inhibición de las funciones de los linfocitos T, que contribuyen a ese estado inmunitario de trasplante. Estas acciones han provocado el uso de la progesterona ante la amenaza de aborto o en el aborto habitual. Los resultados son sin embargo, discutibles, ya que rara vez en el aborto espontáneo existe un déficit en la secreción de progesterona. Por el contrario, el uso indiscriminado de progesterona y otros esteroides en la amenaza de aborto, puede desencadenar efectos teratogénicos (malformaciones) en el feto, de mantenerse el embarazo.

3. Acciones anovulatorias: Los progestágenos inhiben la ovulación a través de la inhibición que producen sobre la liberación de LH hipofisario. La administración conjunta con un estrógeno sintético, como ocurre con los agentes anticonceptivos hormonales, producirá al mismo tiempo la inhibición de la liberación de FSH, con lo cual la acción anovulatoria se incrementa. Dosis muy pequeñas de un progestágeno administrado diariamente como la clormadinona, sin suprimir la ovulación, pero alterando la estructura del endometrio por la interferencia que ocurre en este caso en la fase proliferativa del ciclo endometrial y también alterando la composición y características del mucus que como vimos se vuelve hostil para los espermatozoides por acción gestacional.

FARMACOCINÉTICA DE LOS PROGESTÁGENOS

Los progestágenos se absorben por vía parenteral y por vía oral. La progesterona y sus derivados son metabolizados muy intensamente en el primer paso por el hígado, por lo que su administración por vía oral es ineficaz habitualmente. Los progestágenos sintéticos sin embargo pueden administrarse por vía oral ya que los cambios metabólicos iniciales no afectan la actividad gestacional. Por otra parte estos análogos de la progesterona son menos susceptibles a la acción biotransformadora hepática. En la sangre la progesterona circula ligada a la albúmina. Como dijimos se metabolizan rápidamente en el hígado. Los principales metabolitos son la pregnenolona, pregnanodiol, alopregnanodiol e hidroxiderivados. Los metabolitos se conjugan con ácido glucurónico principalmente y la mayor parte se elimina por

rión. El **pregnanodiol** es un metabolito notablemente específico de la progesterona, y su determinación en orina o en sangre constituye un índice preciso de la secreción y producción de progesterona. La presencia de pregnanodiol urinario en las concentraciones apropiadas indica, en la vida fértil de la mujer, que se produjo ovulación y que existe un cuerpo amarillo funcional. En condiciones fisiológicas las concentraciones de pregnanodiol urinario son las siguientes:

Fase estrogénica del ciclo: 1mg diario
Fase prostestacional del ciclo: 2-5 mg diarios
Fase final del embarazo: 50-70 mg diarios.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS PROGESTÁGENOS

Tensión premenstrual: La administración regulada de progestágenos en los últimos días del ciclo pueden aliviar la sintomatología del cuadro que se caracteriza por irritabilidad, cefalea, edemas, hipersensibilidad de las mamas e inquietud.

Dismenorrea: En este caso los progestágenos en combinación con estrógenos administrados desde el día 5 al 25 del ciclo sexual o en forma secuencial, administrados estos agentes solo en los días últimos del ciclo, inducen una regularización del ciclo, cesación de los dolores y menstruación ante la supresión de las hormonas. Habitualmente falta la ovulación. El tratamiento de la dismenorrea actualmente se lleva a cabo con antiinflamatorios no esteroides. Los agentes anticiclooxygenasa inhiben la producción de prostaglandinas y sus efectos sobre el útero, disminuyendo los cólicos uterinos, el dolor espasmódico y el cuadro clínico. En general se prefieren los derivados del ácido propanoico como el naproxeno.

Hemorragia uterina funcional: es un síndrome caracterizado por ciclos muy irregulares y abundante hemorragia menstrual. Ocurre en general por una acción predominante de los estrógenos sobre el endometrio principalmente, que resulta en una hiperplasia y falta de regulación cíclica del endometrio por la progesterona. Los progestágenos usados coordinadamente

regulan el ciclo sexual a largo plazo y sirven para detener la hemorragia en el corto plazo.

Endometriosis: Como ya fuera explicado en las acciones fisiológicas los progestágenos tienen importante indicación para el tratamiento de la endometriosis.

Carcinoma de endometrio: Los progestágenos son importantes agentes en la terapéutica paliativa del carcinoma de endometrio. La administración debe ser continua y un 50% de los pacientes se benefician habitualmente con el tratamiento. También pueden tener indicación en el carcinoma de mama o de riñón.

Amenaza de aborto y aborto habitual: (ver acciones farmacológicas)

Supresión de la lactancia: Utilizados juntamente con estrógenos en el postparto inmediato pueden suprimir la lactancia. No son sin embargo los agentes de primera elección para esta terapéutica. La bromocriptina, al inhibir la producción de prolactina por su acción dopaminérgica, constituye el tratamiento de elección.

Anticoncepción hormona: las acciones de los progestágenos como anticonceptivos se considerarán más adelante.

Progestágenos para retrasar la menstruación: en casos absolutamente necesarios, como justas deportivas importantes, actos académicos u oficiales, casamientos, etc. la administración de progestágenos antes de la fecha menstrual retrasará la aparición de la menstruación. En tales casos administrados fisiológica y racionalmente en la fase progestacional del ciclo se puede regular la aparición de la menstruación, la que ocurrirá ante la supresión del progestágeno.

ANTI-PROGESTÁGENOS

Mifepristone y derivados: Son antagonistas competitivos de la progesterona, cuyo efecto farmacológico principal es antiprogestacional y antigestacional. Su utilización ha sido aprobada en muy pocos países ya que su acción es principalmente abortiva.

Acciones farmacológicas: es un derivado del noretinodrel que también posee ac-

ción antagonista de los glucocorticoides. La administración en la fase folicular del ciclo inhibe la ovulación por bloqueo de la acción de la progesterona en el hipotálamo. Si se lo administra en la segunda mitad del ciclo bloquea la acción de la progesterona sobre el endometrio proliferado desencadenando la hemorragia menstrual. En cambio si se lo administra en el embarazo luego de producida la nidación desarrolla una acción luteolítica, activa la contractilidad uterina y produce el desprendimiento del embrión. Mifepristone también estimula la liberación de prostaglandinas uterinas, que aumentan aún más la contractilidad del miometrio.

Mifepristone también bloquea los receptores de glucocorticoides y por retroalimentación negativa incrementa la secreción de ACTH, que estimula la esteroidogénesis suprarrenal.

Usos terapéuticos: el uso terapéutico actual es la inducción del aborto terapéutico en el embarazo precoz. Habitualmente se utiliza con prostaglandinas E₂ o F₂.

Existen también en investigación agentes inhibidores de la síntesis de progesterona (inhibidores de la enzima 3-hidroxiesteroide-deshidrogenasa)

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Los anticonceptivos hormonales son fármacos anovulatorios que pueden controlar eficazmente la natalidad humana. Químicamente están constituidos por la combinación, en una misma forma farmacéutica, de un progestágeno sintético derivado 19-noresteroide, con un estrógeno semisintético derivado del estradiol.

Los anticonceptivos hormonales son medicamentos de gran uso clínico-farmacológico en la actualidad. Se estima que en 1991 se encuentran bajo tratamiento controlado con anticonceptivos hormonales aproximadamente 80 millones de mujeres, posiblemente existan muchas más pacientes que reciben estas drogas sin suficiente control médico y con la consecuente posibilidad de padecer importantes efectos adversos.

El control de la natalidad es un problema actual que preocupa a toda la humanidad.

El total de habitantes del planeta se calcula en 1991 en unos 5.500 millones de personas. Llevó miles de años (posiblemente millones de años) llegar a la actual población. Sin embargo esta población, de mantenerse la actual tasa de crecimiento se duplicará en los próximos 30 o 40 años. Es decir que se entraría en una especie de multiplicación geométrica del número de habitantes que ocasionará en poco tiempo un gravísimo problema de subsistencia, que ya pronosticó Thomas Malthus en los años 1778-1800. La capacidad de crecimiento y multiplicación del ser humano es marcadamente superior a la capacidad de la tierra de generar suficiente subsistencia y alimento. Este principio parece que será una realidad en nuestros tiempos y en un futuro cercano, más aún si aceptamos los informes de la OMS que expresan que aproximadamente un 50% de los habitantes del mundo padece algún tipo de carencia alimentaria y un alto porcentaje de ellos, desnutrición franca.

El control de la natalidad del ser humano debe ser entonces considerado dentro de un contexto muy particular. Es un problema social, político, filosófico, humanístico, religioso y finalmente médico. Respetando cualquier corriente del pensamiento o de credo y religión, es inevitable que el médico deba enfrentar este problema frecuentemente, que en definitiva es el producto de la libertad inherente al ser humano. Por ello debe conocer plenamente el manejo clínico-farmacológico de los agentes anticonceptivos hormonales, ya que el profesional médico e incluso otros profesionales integrantes del equipo de salud deberán asesorar y aconsejar científicamente a las pacientes acerca de su utilización racional, el control de los efectos adversos y cuando sea necesario médicamente proscribir su uso. Como la mayoría de los fármacos, sobre todo cuando son usados indiscriminadamente o como producto de automedicación, los anticonceptivos hormonales pueden ocasionar graves efectos adversos capaces de provocar importantes problemas de salud, algunos de ellos con posibilidad de provocar la muerte a las pacientes. Por ello es indispensable que se asegure a quienes reciban tratamiento anticonceptivo hormonal, un control médico-farmacológico idóneo y con fundamentación científica.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Existen varios tipos de anticonceptivos combinando en un mismo comprimido un progestágeno y un estrógeno sintético. Constituye el método reversible más efectivo para prevenir el embarazo. Se estima que su efectividad es de aproximadamente el 99%. Existen contraceptivos que solo tienen un progestágeno, otros con las dos drogas en combinación a dosis fijas y otros también en combinación pero con dosis variables de ambas drogas durante la administración en el ciclo sexual.

Los siguientes mecanismos de acción son importantes en lo referente a anticonceptivos hormonales:

1-Acción anovulatoria. Los anticonceptivos hormonales inhiben la ovulación como consecuencia de la supresión de la secreción de gonadotrofinas por los efectos de los estrógenos y progestágenos, de retroalimentación negativo en el eje hipotálamo-hipofisario. Los estrógenos inhiben predominantemente la FSH y la progesterona la LH. Si la administración de anticonceptivos se comienza en el principio del ciclo sexual, cuando los ovarios solo tienen folículos primordiales, ante la falta de FSH no se produce la maduración folicular, no llegando a la etapa de folículo de Graff. La falta de LH a su vez determina la falta de ovulación. La concentración de FSH y LH en plasma sanguíneo se mantienen disminuidas y estables, no observándose los picos de FSH en la mitad del ciclo y de la LH en la fase progestacional. En resumen existe una mínima maduración folicular y falta de ovulación. Este es el mecanismo de acción más importante de los contraceptivos hormonales.

2-Acción sobre cuello del útero: La secreción endocervical es muy importante para la viabilidad y el tránsito de los espermatozoides. Por ello en la primer mitad del ciclo la actividad de los estrógenos induce una secreción acuosa, rica en sales que es máxima en el día de la ovulación, que a su vez coincide con un pico de secreción estrogénica. En cambio el mucus viscoso y espeso de la segunda fase del ciclo, por acción de la progesterona, es hostil para los espermatozoides impidiendo

do su pasaje. La administración de los anticonceptivos combinados de estrógenos y progesterona produce un moco cervical inapropiado para el pasaje de los espermatozoides impidiendo también la fecundación.

3-Efectos sobre el endometrio: El endometrio sufre una maduración cíclica con una fase proliferativa estrogénica seguida de una fase secretoria progestacional. Esta estructura tiene que encontrarse en el estado más apropiado, a mitad del ciclo sexual para permitir la nidación o implantación del óvulo fecundado. La nidación es muy poco probable si el endometrio es interferido en su maduración cíclica por la administración conjunta de estrógenos y progesterona. La administración continua de pequeñas dosis de un progestágeno sintético puede provocar predominantemente efectos sobre el endometrio que puede llegar a un estado de atrofia y sobre la composición del moco cervical que se torna hostil para el esperma.

La supresión brusca de los estrógenos y progestágenos, generalmente luego de 21 días de administración produce una hemorragia por retiro de breve duración y similar a una menstruación fisiológica.

Los progestágenos de acción prolongada, terapia mensual o trimensual con hidroxiprogesterona o medroxiprogesterona inhiben la ovulación e inducen un endometrio atrófico o hipotrófico. Los anticonceptivos llamados postcoito consisten básicamente en la administración de altas dosis de estrógenos postcoito provocando inhibición de la fecundación, imposibilidad de la nidación, alteración en la motilidad del oviducto y modificaciones en el endometrio.

TIPOS DE ANTICONCEPTIVOS

a. Régimen combinado o terapia combinada: consiste en un progestágeno sintético 19-nor-esteroide (noretisterona, linnestrenol, norgestrel, levonorgestrel, desogestrel) combinado en un mismo comprimido con un estrógeno semisintético (etinilestradiol o mestranol). Las dosis se especifican en la clasificación adjunta. El régimen consiste en la administración de un comprimido diariamente durante 21 días. Supresión de la administración hasta el día 28, con producción de la menstua-

ción. Reiniciando luego la administración.

Existen preparaciones con dosis variables de estrógenos y progestágenos de acuerdo con la duración del ciclo. Por ejemplo los comprimidos de los primeros días contienen menos dosis de estrógenos que aumentan marcadamente en la mitad del ciclo. De la misma manera los progestágenos se administran en dosis muy bajas los primeros días aumentando progresivamente en los días siguientes.

Anteriormente existía una terapia secuencial, que ya no se utiliza más y que consistía en la administración de estrógenos durante los primeros 14 días y luego progestágenos durante los últimos 7 días. Este método más parecido al fisiológico demostró sin embargo un mayor número de fracasos en la acción anticonceptiva.

b. Régimen mensual: Consiste en la administración de una dosis inyectable vía intramuscular, solución oleosa, una vez por ciclo de dihidroxiprogesterona, 150 mg y enantato de estradiol, 10 mg (Perlutal). También puede darse por vía oral en este caso una combinación de etinodiol, 8 mg, como progestágeno y quinestrol, 5 mg, como estrógeno (Soluna).

c. Régimen trimensual: Consiste en la administración de una dosis de medroxiprogesterona, 150 mg, inyectable cada 3 meses. En este caso la acción anticonceptiva se acompaña de hemorragias irregulares al comienzo y luego el desarrollo de amenorrea e hipotrofia o atrofia endometrial.

d. Régimen progestacional continuo a dosis bajas (minipíldora): consiste en la administración continua de acetato de clormadinona, 0,5 mg o linnestrenol, 0,5 mg o noretinodiol, 0,35 mg. Se comienza la administración al quinto día del ciclo continuando con una píldora diaria en forma indefinida. Se modifica la composición del moco cervical y de la capa funcional del endometrio. El régimen progestacional continuo es usado en mujeres que están amamantando, ya que los progestágenos no afectan la lactación, otra ventaja es que

no afectan la coagulación sanguínea ni la agregación plaquetaria.

El **Norplant** es un método anticonceptivo hormonal de reciente desarrollo. Consiste en implante de pequeñas cápsulas de **levonorgestrel** en el tejido subcutáneo. Usualmente son 6 pequeñas cápsulas del tamaño de una cabeza de fósforo, que se insertan subdérmicamente en la piel del antebrazo, en una operación quirúrgica menor. Las 6 cápsulas contienen 36 mg de levonorgestrel, que liberan diariamente menos de 30 µg aproximadamente. Sus efectos duran largos períodos de tiempo (5 años). Este método posee las mismas ventajas, efectividad similar, y semejantes efectos adversos que el método combinado. El Norplant, requiere sin embargo una cuidadosa instrucción, supervisión médica continua, información logística y seguimiento.

e. Régimen estrogénico postcoito: consiste en la administración de dietilstilbestrol a dosis altas de 25 mg/2 veces por día, durante 5 días, vía oral. La dosis es muy alta y provoca marcados efectos adversos. Inhibe la fecundación y crea condiciones adversas para la implantación del huevo en caso de que se haya formado. También se han utilizado estrógenos y progestágenos combinados en dosis altas. La incidencia de fracasos en la anticoncepción puede ser relativamente elevada. Tal vez solo pueda justificarse la utilización de estos regímenes en casos de violación o incesto.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTI-CONCEPTIVOS:

Los anticonceptivos hormonales tienen un uso sumamente amplio en los tiempos modernos y con mucha frecuencia dicha utilización se realiza sin control médico especializado y en forma indiscriminada. Debe sin embargo tenerse en cuenta que los anticonceptivos hormonales no son agentes inocuos sino que por el contrario pueden producir importantes efectos adversos lo que determina que su utilización deba ser sumamente cuidadosa y **única-mente bajo estricto control médico.**

Los más importantes efectos adversos son los siguientes:

1. Fenómenos tromboembólicos, tromboflebitis, flebotrombosis: Estos cuadros patológicos que afectan la coagulabilidad se incrementan entre 6 y 10 veces en mujeres jóvenes que reciben contraceptivos hormonales en comparación con mujeres normales. La incidencia es mayor con los preparados comerciales que contienen una mayor concentración de estrógenos. El aumento del tromboembolismo se relaciona directamente con un incremento de la coagulabilidad debido a un aumento de la concentración de varios factores de coagulación y alteraciones de la actividad fibrinolítica causa por los estrógenos.

La embolia pulmonar, la trombosis cerebral y la trombosis coronaria, se incrementan significativamente en mujeres que reciben anticonceptivos hormonales. Estas patologías también se incrementan en los hombres tratados con dietildioxistilbestrol por un carcinoma recurrente de próstata. La incidencia de **infarto de miocardio** aumenta 2-5 veces más en las mujeres que reciben anticonceptivos hormonales. Los factores de riesgo agregados como el tabaquismo, la hipertensión y la edad incrementan aún más la incidencia de las mencionadas patologías. Se estima que la magnitud del incremento de la mortalidad general por anticonceptivos es de 2-4 veces, principalmente por cardiopatías isquémicas o trombóticas, accidentes cerebrovasculares y embolia pulmonar. Las mujeres mayores de 35 años con riesgo cierto de enfermedad cardiovascular deben ser aconsejadas médicamente para usar otros métodos de anticoncepción.

2. Hipertensión arterial: Un incremento en la incidencia de la hipertensión arterial ocurre con el tratamiento con anticonceptivos hormonales. Es un tipo de hipertensión secundaria debido al uso de estos agentes hormonales, y en general es reversible luego de varios meses de suprimir la droga.

Los anticonceptivos hormonales pueden también complicar o agravar una hipertensión preexistente en la mujer de tal manera que una hipertensión leve puede evolucionar a hipertensión moderada o grave con mayor facilidad. La hipertensión de los

anticonceptivos se relaciona con los efectos mineralocorticoides de los estrógenos (retención de sodio y agua) y con un incremento de la producción de angiotensinógeno por el hígado.

3. Efectos carcinogénicos: Muchos de los temores iniciales por el uso de anticonceptivos hormonales fueron descartados con el correr de los años, sin embargo algunas precauciones deben ser muy tenidas en cuenta. Por el efecto estrogénico se observó un aumento de la aparición de hepatomas benignos y muy raramente malignos. Estos tumores pueden producir hemorragias por su gran vascularización y generalmente remiten con la supresión de los anticonceptivos. La incidencia de cáncer de endometrio en mujeres de edad fértil que están bajo tratamiento anticonceptivo hormonal, disminuye y el efecto persiste por años. Este efecto ocurre principalmente por acción de los progestágenos. Con respecto al cáncer de mama se acepta en la actualidad que no existe relación entre la incidencia de este cáncer y el uso de anticonceptivos. Varios estudios indicaron un aumento en el riesgo del desarrollo de displasia del cuello uterino y carcinoma localizado con el uso por largos períodos de anticonceptivos hormonales, aunque son discutidos. Con respecto al cáncer de ovario existen varios trabajos de numerosa casuística que tienden a demostrar, igual que el cáncer de endometrio una **menor incidencia con el uso de los anticonceptivos.**

4. Otros efectos adversos: El uso de anticonceptivos hormonales puede provocar efectos menores como: náuseas, vómitos, mareos, hipersensibilidad de las mamas, aumento de peso y nerviosismo. Estos efectos se atribuyen a los estrógenos son de moderada intensidad y tienden a desaparecer en ciclos sucesivos. Pueden observarse también intolerancia a los hidratos de carbono y tendencia a la hiperglucemia, efecto atribuido principalmente a los progestágenos. En pacientes diabéticas puede haber un aumento de las dosis de insulina o hipoglucemiantes orales. Por eso en diabéticas es prudente indicar anticonceptivos con las menores dosis de progestágenos. Depresión, fatigabilidad y falta de iniciativa también puede observarse y se relaciona con los efectos de los progestágenos, más raramente se observaron b-

tosensibilidad, ictericia colestásica, alteraciones oculares (alteraciones en la córnea, neuritis óptica y otros), también se observó la aparición de cloasma, pigmentación pardusca en la cara, alopecia o hirsutismo. También se ha descrito hipercolesterolemia.

CONTRAINDICACIONES DE LOS ANTI-CONCEPTIVOS

Los anticonceptivos hormonales deben contraindicarse en mujeres con una historia clínica de haber padecido tromboflebitis o fenómenos tromboembólicos. En enfermedades cerebrovasculares o en trastornos arteriales coronarios. Como el riesgo de complicaciones cardiovasculares aumenta varias veces en mujeres fumadoras, los anticonceptivos no deben indicarse en mujeres fumadoras, mayores de 35 años. Deben contraindicarse especialmente en cualquier forma de neoplasia de órganos femeninos como mamas, cuello uterino o vagina y otras neoplasias estrógeno dependiente. Por ello debe efectuarse un prolijo examen clínico analítico y radiológico a fin de descartar cualquier neoplasia incipiente de dichos órganos. También debe contraindicarse el uso en enfermedades hepáticas, hepatitis hepatocelular o colestásica, padecidas previamente al uso de los anticonceptivos.

Los contraceptivos hormonales deben ser utilizados cautelosamente en pacientes con enfermedad renal, asma, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva y migraña.

Los anticonceptivos hormonales también sufren interacciones con otras drogas. Así el uso simultáneo de rifampicina, barbitúricos, carbamacepina, difenilhidantoína y otras drogas disminuyen la efectividad de los anticonceptivos por inducción enzimática de las enzimas microsomales hepáticas y aumento consecuente del metabolismo.

CLASIFICACIÓN DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

a. Régimen combinado:

Noretisterona 4mg + Etinilestradiol 0.05mg (Anovlar 21)

Noretisterona 3mg + Etinilestradiol 0.05mg (Gynovlar)
 Linestrol 2.5mg + Etinilestradiol 0.05mg (Lindiol)
 Norgestrel 0.5mg + Etinilestradiol 0.05mg (Eugynon, Duoluton, Ovral)
 Levonorgestrel 0.15mg + Etinilestradiol 0.03mg (Microgynon, Evelea MD, Nordette)
 Levonorgestrel 0.25mg + Etinilestradiol 0.05mg (Nordiol)
 Desogestrel 0.15mg + Etinilestradiol 0.03mg (Marvelon)
 Gestodene 0.075 mg + Etinilestradiol 0.03 mg (Gynovin, Minulet)

Levonorgestrel 0.05mg + Mestranol 0.03mg , gragea roja ;
 Levonorgestrel 0.075mg + Mestranol 0.04mg , gragea rosada ; (Tridestan)
 Levonorgestrel 0.125mg + Mestranol 0.03mg , gragea blanca ;

Levonorgestrel 0.05mg + Etinilestradiol 0.03mg gragea amarilla ;
 Levonorgestrel 0.125mg + Etinilestradiol 0.03mg gragea oscura ; (Trinordiol)
 Levonorgestrel 0.075mg + Etinilestradiol 0.04mg gragea blanca ;

Levonorgestrel 0.05mg + Etinilestradiol 0.03mg 6 grageas ;
 Levonorgestrel 0.75mg + Etinilestradiol 0.04mg 5 grageas ; (Triquilar)
 Levonorgestrel 0.125mg + Etinilestradiol 0.03mg 10 grageas ;

b. Régimen mensual: (Depósito)

Dihidroprogesterona 150mg + Estradiol enantato 10mg (Perlutal, Atri mon)
 -(inyectable, intramuscular, solución oleosa, una por ciclo)

Quinestrol 5mg + Etinodiol 8mg (Soluna)
 Quinestrol 3,5mg + Etinodiol 8mg (Soluna 3,5mg)
 -(1 solo comprimido en el día 25 del ciclo)

c. Régimen trimensual:(Depósito)

Medroxiprogesterona 150 mg (Depo-provera, Farlutale)
 -(Inyectable cada 3 meses)

d. Régimen progestacional continuo a dosis bajas: (mini-píldora)

Clormadinona acetato 0.5mg (Traslan)

Linestrol 0.5mg (Exluton)
 -(Comenzando en el día 5º del ciclo, 1 píldora diaria en forma indefinida)
 -(También con Noretinordiol 0.35 mg o Norgestrel 0.075 mg se modifica moco cervical)

e. Implante s.c. de cápsulas de progestágenos de larga duración (5 años). Sistema NORPLANT.

Levonorgestrel: 6 pequeñas cápsulas -silastic, con 36 mg cada una en implantes subcutáneos. Dosis total: 216 mg. Liberación de 30 µg diarios aproximadamente por 5 años.

f. Régimen estrogénico postcoito:

Dietilstilbestrol 25mg, oral. 2 veces por día, durante 5 días.

BIBLIOGRAFÍA

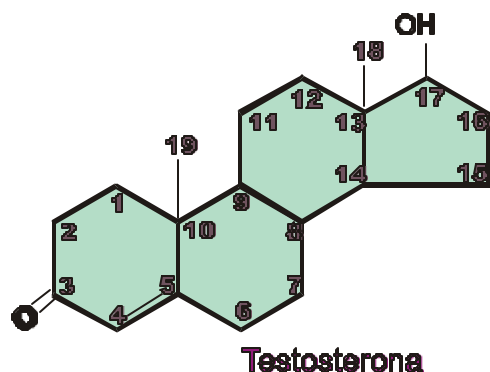
- 1- Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Octava edición. 1991.
- 2- Katzung, B. "Farmacología Básica y Clínica" 2ª edic. 1986
- 3- Wingard, Brody, Larner and Schwartz. Human Pharmacology. Molecular to clinical. 1ª edic. 1991.
- 4- Lorenzo Velazquez. Farmacología y su proyección a la clínica, 15ª edición, 1986.
- 5- Kessler A., Standley, C.C.; Métodos de regulación de la fecundidad. Crónica de la OMS, 31:204-216, 1987.
- 6- Liggins, G.C.; Hormonal Steroids Contraceptives. Clinical considerations. New Ethical and Medical Progress. 7:61-115, 1980.
- 7- Stampfer, M.J. et al. A prospective Study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. New England Journal of Medicine. 319:1313-1317, 1988.
- 8- Mishell D.R., Contraception. N.Engl. Journal of Medic. 320:770-1989.
- 9- Briggs M.; Biochemical effects of oral contraceptives. Adv. Steroids biochem. pharmacol. 5:66-160, 1976.
- 10- Show, R.W.; Adverse long term effects of oral contraceptives: A review. Br. J. Obstet. Gynecol. 94:724-730. 1987.
- 11- Weiss, N.S. and Sayvetz, T.A. Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. New England Journal of Medicine. 302:551-554, 1980
- 12- Woods, J.W. Oral contraceptives and hypertension. Hypertension. Suppl. 11, 11:11-15. 1988.
- 13- Slone, D. et al. Risk of myocardial infarction in relation to current and discontinued use of oral contraceptive. N. Engl. J. Med. 305:420-424 1981.
- 14- Centers for disease control. Combination of oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. J.A.M.A. 257:796-800, 1987.

15- Centers for disease control. The reductions in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. N Eng J Med 316: 650 -655, 1987.

16-Huch K.M., Elam, M.B., Chesney, C.M. Oral contraceptive Steroids induce platelet coagulant hyperactivity. Thromb.Res.1:41-50, 1987.

ANDRÓGENOS Y ANTIANDRÓGENOS

Los andrógenos, básicamente la testosterona, son segregados por los testículos, pero también por los ovarios en la mujer (androstenediona) y por la corteza suprarrenal (principalmente dihidroepiandrosterona). En el hombre solamente el 10% de los andrógenos tiene origen suprarrenal. La testosterona, es en realidad una prohormona ya que para ejercer su acción fisiológica o farmacológica debe reducirse en posición 5- α a dihidrotestosterona, que es la hormona activa. Los testículos también producen estradiol que ejerce algunas acciones metabólicas y androgénicas. La androsterona, metabolito de la dihidrotestosterona y la eticolanona, metabolito de la testosterona son los principales productos de acción androgénica de excreción urinaria, ambos fisiológicamente inactivos.

**QUÍMICA**

Los andrógenos son esteroides derivados del ciclohexano-perhidrofenantreno. La testosterona tiene 19 átomos de C, una doble ligadura entre C4 y C5, un átomo de O en C3 y un OH en C17. Esta estructura es necesaria para el mantenimiento de la actividad androgénica. La testosterona puede ser aromatizada en varios tejidos para formar estradiol, de tal manera que en el hombre es normal una producción diaria de 50 μ g. Su rol aun no está bien clarificado pero su exceso absoluto o relativo puede

de inducir feminización. Los estrógenos del testículo son probablemente producidos por las células de Leydig, pero también son sintetizados en otros tejidos a partir de los andrógenos circulantes.

CLASIFICACIÓN DE ANDRÓGENOS Y ANTIANDRÓGENOS**I) TESTOSTERONA Y DERIVADOS****TESTOSTERONA:**

Propionato
Ciclopentil (Propionato o Cipionato)
Enantato (Testovirón-depot)
Enantato + Propionato (Testoviron-depot)
Undecanoato (Undestor)
Propionato + fenilpropionato + isocaproato (Sustanon)

METILTESTOSTERONA**FLUOXIMESTERONA**

TESTENOLONA (Teslac) antineoplásico

II) ANDRÓGENOS ANABÓLICOS

Nandrolona decanoato (Deca-durabolin)
Nandrolona fenilpropionato y desoxicorticosterona (Docabolin)
Oximetolona
Metenolona
Estanozolol

III) ANTIANDRÓGENOS

Ciproterona, acetato
Flutamida
Finasterida (inhibidor de la 5- α -reductasa)

La testosterona, un esteroide de 19 átomos de C es sintetizada a partir del colesterol en las células de Leydig de los testículos, la corteza suprarrenal y en las células tecaes del ovario. Varios derivados se originaron a partir de modificaciones de la estructura de la testosterona: el agregado de grupos metilos en C1, C7 y C17 aumenta la actividad biológica. **La 17- α -metil-testosterona** es un derivado especial porque conserva su acción androgénica

ca y es activa por vía oral. La **fluoximesterona** es un derivado fluorado en C9 de la metiltestosterona. Estos derivados alquilados de la testosterona son metabolizados lentamente en el hígado, luego de su absorción oral. Sin embargo la hepatotoxicidad, *ictericia colestásica principalmente*, y la incidencia de adenocarcinoma hepático aumenta en pacientes tratados por períodos prolongados de tiempo con estos andrógenos 17-alkil-sustituídos. La testosterona natural, en cambio sufre una rápida degradación en su primer pasaje por el hígado y no produce prácticamente estos efectos adversos.

La esterificación de la testosterona en posición del OH en C17 incrementa la liposolubilidad de la testosterona y prolonga su acción. El **propionato de testosterona** es particularmente activo por vía parenteral y de acción relativamente corta, 1-2 días. El **ciclopentilpropionato o cipionato y el enantato** son andrógenos de acción prolongada. Administrados por vía intramuscular profunda producen efectos androgénicos 2-3 semanas. Los ésteres son convertidos en testosterona libre en la circulación. La testosterona se ha administrado también en *pellets* por vía subcutánea y últimamente se ha administrado testosterona por vía *transdérmica* a través de un parche autoadhesivo que se aplica en la piel del escroto, aprovechando que en esta superficie la absorción es considerablemente mayor que en el resto de la piel.

Los llamados **andrógenos anabólicos** son esteroides en los que se trata de disminuir químicamente los efectos androgénicos y virilizantes e incrementar las acciones anabólicas. Si bien algunos avances se han logrado estas dos acciones fundamentales no fueron separadas completamente, y por eso los andrógenos anabólicos conservan sus efectos virilizantes más evidentes en la mujer y con el uso prolongado.

SÍNTESIS, SECRECIÓN Y CIRCULACIÓN DE LA TESTOSTERONA

Las células intersticiales de Leydig del testículo son el sitio de síntesis principal de la testosterona, y la gonadotropina hipofisaria LH, *luteinizante*, es el regulador específico de la producción de la testosterona. La LH suele ser llamada también *hormona estimulante de las células inters-*

ticiales (ICSH). La acción de la LH o ICSH, está mediada por la activación de la adenilciclase y proteínas específicas reguladoras de nucleótidos de guanina (proteínas G), para la producción intracelular de AMPc. Además la acción de la LH, puede también involucrar activación de fosfolipasa C e incremento de la producción de los segundos mensajeros, diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3) a partir de fosfolipositos de la membrana.

Otras hormonas que influyen en los grados variables de la síntesis de la testosterona, son la prolactina, el cortisol, la insulina, factor de crecimiento insulina-símil (insulin-like growth factor), estradiol, e inhibina.

El AMPc activa la captación de acetato procedente de la glucosa o del metabolismo lipídico y la síntesis del colesterol en el retículo endoplásmico liso. El colesterol es transformado por enzimas mitocondriales en pregnenolona, que es el precursor de la testosterona, vía 17- α -pregnenolona, dihidroepiandrosterona, androstenediona y finalmente testosterona.

Las células testiculares de Sertoli, tienen importancia primaria en la espermatogénesis y su función biológica es regulada por la gonadotropina FSH o *folículoestimulante*. Las células de Sertoli también producen una *proteína fijadora de andrógenos*, *ABP*, (*androgen binding protein*), que sirve para fijar la testosterona en el testículo y es la proteína específica en el transporte plasmático. Las células de Sertoli también producen testosterona en cantidades limitadas. Estas células están localizadas en los túbulos seminíferos y la testosterona producida parece tener una acción local de especial importancia en la espermatogénesis.

La testosterona producida por las células de Leydig, es la que pasa a la circulación. La concentración plasmática de testosterona en el adulto normal es de 300 a 1000 ng/dl. Antes de la pubertad la concentración es menor a 20 ng/dl. El contenido de testosterona en el testículo humano es de aproximadamente 300 ng/g de tejido. En el hombre adulto el testículo produce entre 2.5 y 11 mg/día de testosterona. En la mujer los ovarios y las suprarrenales producen aproximadamente 0.25 mg/día de testosterona.

La LH y la FSH tienen también efectos tróficos de estímulo al crecimiento testicular, en el que también interviene la hormona de crecimiento. La testosterona a través de un mecanismo de retroalimentación negativa inhibe la secreción de gonadotrofinas aunque este mecanismo no ha sido completamente dilucidado. De todos modos es evidente que disminuye la liberación del factor de liberación gonadotrófico.

Las células de Sertoli secretan una serie de proteínas, algunas de las cuales entran en la luz del túbulo seminífero y son importantes para la espermatogénesis, mientras que otras son segregadas hacia la capa basal de las células y entran en la circulación sistémica. Así las células de Sertoli segregan la mencionada ABP, transferrina y un agente de tipo hormonal llamado **inhibina**. Esta proteína fue aislada de extractos testiculares y también en el líquido folicular, tiene un PM de 20.000 y su función principal es inhibir también la secreción de gonadotrofina FSH. Su rol en el mecanismo de retroalimentación negativo no es bien conocido.

La administración parenteral de testosterona y de andrógenos anabólicos, sobre todo si estos últimos son usados indiscriminadamente o por períodos prolongados de tiempo, inducen la supresión por retroalimentación negativa de la secreción de LH. También en dosis altas suprimen la secreción de FSH, lo que lleva en el mediano o largo plazo a la atrofia o hipotrofia del tejido intersticial y la anulación o marcada disminución de la producción endocrina de testosterona.

MECANISMO DE ACCIÓN

La testosterona y los andrógenos atraviesan fácilmente la membrana celular y se unen a receptores intracelulares específicos. Estos receptores han sido purificados, son proteínas con un peso molecular de aproximadamente 120 kD. Su síntesis está determinada genéticamente en el cromosoma X. La DHT se une en un sitio del receptor cerca de un grupo carboxilo terminal. El complejo receptor-esteroide se activa y es trasladado al núcleo y se liga en un sitio aceptor del DNA, incrementando la actividad de la RNA polimerasa y la formación de RNA mensajeros estimu-

lando la síntesis de proteínas celulares responsables finales de las acciones fisiofarmacológicas.

El músculo esquelético no posee receptores a la testosterona o a la DHT por lo que los efectos anabólicos no son aún suficientemente explicados. Se ha sugerido que los andrógenos podrían bloquear en el músculo los receptores citosólicos de los glucocorticoides inhibiendo las acciones catabólicas de estos agentes.

FARMACOCINÉTICA

La testosterona no se administra por vía oral ya que es rápidamente metabolizada en el hígado. En cambio los ésteres, propionato, cipionato o enantato administrados por vía i.m. son efectivos farmacológicamente. La metiltestosterona, fluoximesterona y los andrógenos anabólicos pueden administrarse por vía oral, son de acción corta y generan importantes efectos adversos luego de su uso prolongado.

La testosterona circula ligada a la ABP en un 98-99%. También se une débilmente a la albúmina y entre 1-2% circula libre. Una vez que la testosterona ingresa, dada su liposolubilidad en las células *blancas*, es convertida enzimáticamente a dihidrotestosterona (DHT) por la acción de una 5- α -reductasa. Una de las formas de pseudohermafroditismo se debe a la falta, determinada genéticamente, de la enzima mencionada. Es decir que el testículo segrega testosterona pero no es capaz de generar acciones androgénicas ya que no produce DHT. En cambio la acción de inhibición de la secreción de LH no requiere la conversión a DHT.

La biotransformación ocurre en hígado por oxidación del grupo 17-OH, reducción del anillo A o del grupo cetónico en C3. Los principales metabolitos que se eliminan por orina son la **etiocolonolona** y la **androsterona**, previamente conjugados con ácido glucurónico y sulfatos. Estos son 17-cetoesteroides que se encuentran en orina con otros 17 cetoesteroides provenientes de la corteza suprarrenal, metabolitos de la androstenediona y de la dihidroepiandrosterona. Los de origen testicular constituyen aproximadamente el 30% de los 17-cetoesteroides urinarios. La metiltestosterona y la fluoximesterona se me-

tabolizan más lentamente, en menor grado, y por ende poseen una vida media mayor que la testosterona.

ACCIONES FISIOFARMACOLÓGICAS

1. Acciones sexuales: La testosterona es necesaria para el normal desarrollo de los genitales externos. Ello incluso durante el primer trimestre de la vida fetal. Si la síntesis fetal de andrógenos es insuficiente, por un error enzimático congénito o por defectos del receptor, el fenotipo genital puede ser femenino o ambiguo. Son los llamados *pseudohermas*, los verdaderos hermafroditas tienen ovario y testículo.

En la época prepuberal hay una secreción mínima de testosterona. A través de mecanismos no bien dilucidados, las secreciones de LH y FSH aumentan progresivamente en la pubertad. El tamaño testicular se incrementa también por acción de la hormona de crecimiento, el número de células de Leydig aumenta y la concentración plasmática de testosterona también se incrementa progresivamente dando lugar a la maduración sexual. Resumidamente la testosterona produce los siguientes efectos sobre los **órganos sexuales primarios**:

- Promueve el crecimiento del escroto, pene y glándulas secretoras sexuales.
- Aumenta el peso y crecimiento testicular.
- Estimula la espermatogénesis en los túbulos seminíferos.
- La maduración de la espermatide es andrógenos sensible.
- La testosterona completa las características del semen y estimula la constitución definitiva en su paso por el epidídimo y los conductos deferentes.
- La testosterona incrementa la libido.

Además la testosterona produce los siguientes efectos sobre las **características sexuales secundarias**:

- Incremento de la masa muscular (acción anabólica)
- Proliferación de las glándulas sebáceas. La aparición de acné puede relacionarse con este efecto.
- Engrosamiento de la piel.
- Hipertrofia de la laringe y producción de una voz grave permanente.

-Distribución pilosa masculina en: pubis, tronco, extremidades y barba. La testosterona tiene una relación determinada genéticamente con la aparición de calvicie en el hombre.

-Aumento del ritmo de crecimiento de los huesos largos en la pubertad, y aumento de estatura.

-Cierre de las placas epifisarias y cartílago de conjunción.

-Comportamiento más agresivo y mayor vigor físico y muscular que la mujer.

-Las acciones anabólicas son también evidentes en otros órganos y sistemas: hígado, riñón, corazón, médula ósea, etc.

2. Acciones sobre la hipófisis: Por retroalimentación negativa la testosterona inhibe la secreción de las gonadotropinas hipofisarias. La testosterona o la DHT inhiben en el hipotálamo la producción de los factores de liberación de gonadotropinas hacia el sistema portal hipotálamo-hipofisario. Los factores de liberación (GnRH) son los que estimulan finalmente la secreción de LH y FSH en la hipófisis anterior. El envejecimiento se asocia con una declinación de la función testicular con una disminución de la concentración de testosterona plasmática y una disminución del número de células de Leydig intersticiales después de los 60 años. Paralelamente se observa un incremento en la concentración plasmática de LH y FSH indicando la presencia de factores testiculares que afectan la producción de testosterona.

3. Acciones metabólicas: Los andrógenos y la testosterona producen en general efectos anabólicos y de tipo mineralocorticoide:

- Aumento de la síntesis de proteínas.
- Incremento de la retención de nitrógeno y balance de N positivo.
- Acción miotrófica: Aumento de la masa muscular.
- Aumento de la estatura corporal: Efecto sobre huesos largos.
- Aumento del peso corporal.
- Retención de sodio, cloro y agua: acción mineralocorticoide.
- Retención de fósforo y potasio.

Las acciones anabólicas de los andrógenos pueden ser útiles ocasionalmente en terapéutica. Las drogas más usadas por su actividad anabólica son derivados de la 19-nor-testosterona, la nandrolona, oximetolona, metenolona y estanozolol. Su utilización sin embargo debe ser sumamente prudente. La acción miotrófica es buscada frecuentemente por atletas originando usualmente un abuso peligroso para la salud. El uso indiscriminado de los andrógenos puede traer varias consecuencias, entre ellas el cierre prematuro de las epífisis y detención del crecimiento en adolescentes. A raíz de la inhibición de la secreción de las gonadotrofinas FSH y LH pueden producir disminución de la espermatogénesis, hipotrofia y atrofia testicular, ginecomastia y feminización en el hombre. Estos últimos efectos por un incremento en la producción de estrógenos a nivel periférico.

4. Estímulo de la eritropoyesis: Los efectos eritropoyéticos de los andrógenos son plenamente conocidos. La concentración de hemoglobina es habitualmente de 1 a 2 g/dl superior en el hombre adulto que en la mujer o en los niños. Además es común observar una anemia moderada en hombres hipogonadotróficos. Los andrógenos estimulan la eritropoyesis a través de un incremento en la producción renal de eritropoyetina (Malgor y col., *Acta Physiologica Latinoamericana*. 25:179-187, 1975). El efecto eritropoyético de la testosterona no se observa en ratas nefrectomizadas bilateralmente, ni en ratas normales que previamente recibieron anticuerpos a la eritropoyetina. A raíz de estos efectos los andrógenos han sido utilizados para el tratamiento de anemias aplásticas de distintas etiologías con respuestas variadas. También fue observado un efecto eritropoyético en pacientes con anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) tratados con andrógenos. Los efectos de la testosterona en la anemia de la IRC son sin embargo discutidos. (Malgor y col. *Exp. Hematol.* 14:250-256 1986). Actualmente fueron observados efectos directos estimulantes de la eritropoyesis en cultivos celulares de médula ósea por la testosterona (Valsecia M. y col., *Acta Physiologica et Pharmacologica Latinoamericana*. 38:259, 1988). En tal sentido fue demostrado un aumento del desarrollo del número de colonias eritroi-

des BFU-E y CFU-E en placas de cultivo conteniendo testosterona.

5. Acciones antineoplásicas: La testosterona posee acciones antineoplásicas en el carcinoma de mama avanzado y metastásico inoperable y donde la radioterapia no tiene indicación. El mecanismo de la acción antineoplásica no es bien conocido pero existe un porcentaje de efectos positivos en aproximadamente 30% de los casos. Como este porcentaje de resultados favorables es menor que otros tratamientos hormonales del carcinoma de mama, el uso de andrógenos debe ser reservado como alternativa.

La mayor parte de los carcinomas sensibles a la andrógenoterapia poseen células con receptores específicos para los andrógenos los que pueden detectarse con técnicas de unión de ligandos (binding) marcados radiactivamente en pacientes o en muestras biópsicas. Los carcinomas de mama o sus metástasis que poseen receptores responden en general a la terapéutica androgénica. En cambio los tumores que carecen de receptores no responden generalmente al tratamiento endocrino. Se ha especulado que en los casos de reactivación de las metástasis de un cáncer mamario que había respondido previamente al tratamiento con andrógenos, se asocia con la pérdida de la producción de la proteína receptora por parte de las células neoplásicas. Los andrógenos de mayor potencia son inaceptables en la mujer a raíz de la virilización y andrógenos menos potentes como el danazol producen efectos poco evidentes.

El danazol es un derivado androgénico, también utilizado para el tratamiento de la endometriosis, en la enfermedad fibroquística de la mama y en el síndrome de tensión premensual. Los efectos posiblemente se relacionen con las acciones antiestrogénicas. El danazol es también utilizado para el tratamiento del edema angioneurótico hereditario.

USOS TERAPÉUTICOS

1- Hipogonadismos: Tratamiento sustitutivo. Por falta de producción de testosterona, debido a enfermedad testicular o de origen hipofisario congénito o adquirido (falta de secreción de LH). El hipogona-

dismo puede ser tratado con andrógenos cuando la pubertad se retrasa en su aparición, aunque el uso terapéutico es todavía ampliamente discutido en estos casos. La administración de andrógenos no debe ser continua porque el crecimiento puede detenerse al soldarse las epífisis por la acción androgénica. El hipogonadismo hipofisario puede responder ocasionalmente a la administración de análogos de los factores de liberación gonadotrófica como el Leuprolide y Buserelin y también a la administración de gonadotrofinas hipofisarias. Cuando el hipogonadismo ocurre luego de la pubertad, después de la maduración sexual, las dosis de andrógenos de sustitución pueden ser menores que en el caso anterior. En caso de hipopituitarismo (insuficiencia global de la hipófisis anterior) los andrógenos pueden administrarse conjuntamente con somatotrofina, tiroxina y un corticosteroide. La testosterona debe demorarse lo máximo posible a fin de permitir el máximo crecimiento y estatura.

2- Climaterio masculino: Es un estado fisiopatológico discutido, la castración quirúrgica por ejemplo se acompaña de signos típicos de supresión tipo climaterio, pero en el envejecimiento normal esta situación no ocurre. Después de los 50-60 años se observa una disminución de la libido, disminución de la producción de semen y de la espermatogénesis, menor actividad sexual y disminución de la masa muscular y corporal. Puede demostrarse un incremento de la gonadotrofina plasmática, lo que indicaría una menor secreción de testosterona. El tratamiento sustitutivo en estos casos es variable y la respuesta positiva muy poco frecuente.

3- Osteoporosis: La testosterona y principalmente los andrógenos anabólicos han sido utilizados para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en la mujer con buenos resultados. El balance de nitrógeno positivo el estímulo a la retención de fósforo y calcio y la formación del hueso determinan esta indicación. Su utilización clínica debe ser sin embargo cuidadosamente controlada dado los efectos adversos que pueden desarrollarse.

4- Anemia: Como vimos la testosterona fue utilizada en el tratamiento de diversas

anemias, en general su uso puede estar en el tratamiento de anemias refractarias. Sus efectos son principalmente indirectos previo estímulo a la secreción de eritropoyetina. Se ha indicado el tratamiento con andrógenos en anemias aplásticas, por mielofibrosis o por insuficiencia renal crónica. En este último caso la administración de andrógenos ha caído en desuso por el advenimiento de eritropoyetina recombinante humana, de indicación primaria en este tipo de anemia.

5- Carcinoma de mama metastásico: un 20-30% de pacientes con cáncer de mama metastásico inoperable, pueden responder con una remisión al tratamiento androgénico. Su uso es solo paliativo, de alternativa y los resultados transitorios.

6- Edema angioneurótico hereditario: Este padecimiento se caracteriza por edemas recurrentes en piel y mucosas. Estos pacientes carecen de la función del inhibidor del primer componente activador del complemento y los andrógenos parecen incrementar la concentración plasmática de esta proteína.

7- Usos en estados catabólicos: En casos de desnutrición crónica, pérdida de proteínas, balance de nitrógeno negativo, los andrógenos pueden ejercer algunos efectos positivos. Su uso sin embargo debe ser rigurosamente controlado. También pueden estimular el crecimiento prepuberal en jóvenes con baja estatura. Debe cuidarse en este caso, luego de un crecimiento inicial rápido el cierre acelerado de las epífisis.

8- Rendimiento atlético: Los andrógenos son frecuentemente utilizados en forma indiscriminada por atletas para mejorar la performance de los mismos. Debe enfatizarse que **todas las drogas anabólicas poseen también efectos androgénicos**. Estos efectos limitan el uso de estos agentes por los efectos adversos que inevitablemente aparecen: disminución de la espermatogénesis, esterilidad, disminución de la libido, ginecomastia y efectos feminizantes por supresión de la secreción de gonadotrofinas. Las acciones adversas en hombres adultos son reversibles en general, aunque la supresión de la espermatogénesis puede persistir por largo plazo.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANDRÓGENOS

1. Efectos androgénicos adversos (masculinización): estos efectos son dosis dependientes en general y ocurren cuando los tejidos blanco son estimulados excesivamente. Adquieren una mayor trascendencia en la mujer y en niños en la edad prepuberal. En la mujer puede aparecer crecimiento de la barba, voz grave, irregularidades del ciclo menstrual, incluso amenorrea, incremento de la masa muscular, hipertrofia del clítoris y otros. Estas acciones ocurren en realidad luego de tratamientos prolongados, como en la terapéutica paliativa del cáncer mamario metastásico. En niños en la etapa prepuberal, la testosterona acelera el cierre epifisario, produce una maduración sexual precoz y detención del crecimiento. En los hombres la testosterona puede producir priapismo, acné, policitemia moderada y aumento del tamaño prostático. Los andrógenos en tal sentido están contraindicados ante la sospecha de un cáncer de próstata. Los andrógenos también han sido inculcados de producir una disminución de las HDL (lipoproteínas de alta densidad) con lo cual podrían ser aterogénicos. Sin embargo este efecto se encuentra aún en discusión.

2. Hepatotoxicidad: Ictericia colestásica. Los andrógenos 17-alkil-sustituídos como la metiltestosterona y la fluoximesterona pueden producir ictericia colestásica, caracterizada por éxtasis, acumulación y espesamiento de la bilis en los canalículos biliares de los lobulillos hepáticos. Este efecto puede ser una respuesta idiosincrática. En principio no hay agresión a los hepatocitos, ni obstrucción de los canalículos biliares mayores. La ictericia se acompaña de hiperbilirrubinemia, incremento de transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y fosfatasa alcalina. La ictericia colestásica no se observa con el uso parenteral de la testosterona. Los andrógenos de uso oral por lo tanto, deben ser solamente utilizados en tratamientos de corta duración y están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática.

3. Carcinoma hepático: La incidencia de adenocarcinoma hepático aumenta significativamente en pacientes que han recibido tratamientos con andrógenos 17-

alkil-sustituídos, por largo período de tiempo (1 a 7 años).

4. Retención hidrosalina: Por sus efectos mineralocorticoides los andrógenos pueden producir retención hidrosalina. El edema franco secundario al tratamiento androgénico solo se observa cuando se administran grandes dosis para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. El edema puede ser más importante en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con insuficiencia renal. Este efecto puede además complicar una hipertensión arterial. La retención hidrosalina puede ser tratada con diuréticos tiazídicos.

5. Disminución de la espermatogénesis y efectos secundarios feminizantes: En tratamientos prolongados con andrógenos se suprime la secreción de gonadotrofinas lo que ocasiona hipotrofia testicular, disminución del peso de los testículos y depresión de la espermatogénesis. La inhibición de la secreción de gonadotrofinas puede también ocasionar azoospermia e incremento de la conversión de andrógenos en estrógenos. Por eso la concentración plasmática de estrógenos aumenta en el hombre que recibe andrógenos. La actividad de la enzima aromatasas que provoca la aromatización de la testosterona y su conversión a estradiol es mayor, sobre todo en niños y en pacientes con enfermedad hepática subyacente. Los efectos secundarios feminizantes son a veces notorios (ginecomastia, disminución de la libido y de la espermatogénesis) y los esteroideos anabólicos pueden producir los mismos efectos.

A raíz de los numerosos efectos adversos, el uso indiscriminado de andrógenos anabólicos ha sido prohibido por el Comité Olímpico Internacional y numerosos países se han adherido a esta resolución.

ANTIANDRÓGENOS

Los antiandrógenos son drogas que inhiben la síntesis de testosterona o bloquean el receptor androgénico.

1. Antagonistas de la testosterona:

CIPROTERONA ACETATO (Diane)
FLUTAMIDA (Eulexin, Flutamida)

La ciproterona es un antagonista competitivo de la dihidrotestosterona por la fijación al receptor citosólico. También posee actividad progestacional y de inhibición de la secreción de gonadotrofinas. Por ello la administración de ciproterona reduce la concentración plasmática de testosterona, LH y FSH.

La flutamida es un agente antiandrogénico no esteroide que sin embargo en la estructura tridimensional adquiere una conformación que simula la estructura de los andrógenos y permite su unión al receptor bloqueándolo. En ambos casos la traslocación nuclear y la unión a sitios aceptores no ocurre, por lo que las acciones fisiofarmacológicas resultan bloqueadas.

Los antiandrógenos reducen la libido, la potencia sexual y frecuentemente causan ginecomastia en el hombre adulto, también inducen una regresión de los tejidos efectores androgénicos como la próstata y vesículas seminales.

La ciproterona reduce la producción de testosterona por la acción inhibitoria de la secreción de gonadotrofinas. En cambio la flutamida por bloqueo de la retroalimentación negativa de la testosterona en el hipotálamo, produce un marcado incremento de los niveles plasmáticos de LH y testosterona. Por eso la flutamida es considerada un antiandrógeno puro.

La espironolactona, un esteroide sintético, antagonista de la aldosterona, es también un agente antiandrogénico ya que además de ocupar los receptores de la aldosterona también ocupa y bloquea los receptores androgénicos. La espironolactona produce también un incremento de la aromatización de la testosterona hacia el estradiol lo que puede desencadenar impotencia y ginecomastia, efectos colaterales frecuentes de la espironolactona.

El ketoconazol, un agente antimicótico de amplio espectro es también un agente antiandrogénico. El ketoconazol inhibe la síntesis del colesterol, interfiere con la acción del complejo enzimático citocromo P450, en varios tejidos incluyendo las células de Leydig, con lo cual inhibe la secreción de testosterona. La disminución de la concentración plasmática de testosterona incrementa la concentración plas-

mática de LH y FSH. El ketoconazol también inhibe la biosíntesis del cortisol. Un efecto colateral relativamente frecuente es la ginecomastia.

a cimetidina, un antagonista de los receptores H₂ de la histamina, es también un antagonista de la testosterona. Por eso puede producir ginecomastia en pacientes con tratamientos antiulcerosos prolongados. La cimetidina ha sido usada experimentalmente para el tratamiento del hirsutismo en la mujer.

Desde el punto de vista terapéutico los antiandrógenos útiles son la ciproterona y la flutamida. Sus indicaciones terapéuticas principales son el tratamiento del adenoma y carcinoma de próstata. Se los ha utilizado también para el tratamiento del acné, de la calvicie, de la pubertad precoz en niños y para la supresión del impulso sexual en psicópatas sexuales violentos.

2. Inhibidores de la 5-alfa-reductasa:

FINAZTERIDA

La finazterida es un inhibidor competitivo de la 5- α -reductasa por lo que causa una marcada disminución de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona. La finazterida no aumenta la secreción de LH ni FSH, y es un agente potencialmente útil para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata y posiblemente para el carcinoma prostático.

3. Otros agentes:

Los factores de liberación gonadotróficos (GnRH) o los análogos farmacológicos como buserelín o leuprolide, sobre todo estos últimos, inducen en tratamientos prolongados una inhibición de la liberación de gonadotrofinas y consecuentemente una supresión de la síntesis de testosterona. Los análogos de GnRH reducen la secreción gonadotrófica por *down regulation* de los receptores gonadotróficos de membrana, en las células de la hipófisis anterior. Están indicados primariamente en el tratamiento de carcinoma de próstata metastásico.

BIBLIOGRAFÍA

1- Malgor, L.A.; Barrios Lilian; Blanc, C. "Effects of testosterone on bone marrow erythroid cells of normal and nephrectomized rats". Acta Physiol. et Pharmacol. Latinoam. 25:179-187, 1975

- 2- Malgor, L:A.; Barrios Lilian; Valsecia , M.; Verges, E.; E. de Markowsky,E.; Montiel, E.; Mussin, E."Erythropoietic effects of triiodothyronine on de anemia of renal failure in rats. Comparative studies with tes tosterone and erythropoietin". Exp. Hematol. 14:250-256, 1986.
- 3- Valsecia, M.; Malgor, L:A.; Verges, E.; E. de Markowsky,E.; Barrios, L. "Direct effects of erythropoietic hormones on CFU-E/BFU-E erythroid colony growths". Acta Phisiol. et Pharmacol. Latinoam. 38:259, 1988
- 4- Strauss, R., Yesalis, Ch. "Anabolic steroids in the athlete". Ann. Rev. Med. 1991: 449 - 457.
- 5- Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Octava edición. 1991.
- 6- Burks, T. "Drugs use in athletics" TIPS - March 1991 -pag.66-68
- 7- Katzung, B. "Farmacología Básica y Clínica" 4ª edic. 1992.
- 8- Andriole, G.; Catalana, G. "The diagnosis and treatment of prostate cancer" . An.Rev. Med. 1991,9-15.
- 10- Crawford, D. "Hormonal therapy of prostatic carcinoma" Cancer. September 1990- I Supplement 1035-1038.
- 11- Wingard, Brody, Lerner and Schwartz. Human Pharmacology. Molecular to clinical. 1ª edic. 1991.
- 12- Camita,b.; Thomas, E. ; Nathan, D. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. Blood. 1979. 53: 504-514.
- 13- Findley, J. and Snyder. Transdermal delivery of testosterone. J. Clin. Endocrinolog. Metab., 1987, 64:266-268.
- 14- Forbes,G. The efect of anabolic steroids on lean body mass: the dose response curve. Metabolism 1985, 34: 571-573.
- 15- Ebling, F.J. Steroids hormones and sebaceous secretion. Adv. Biochem. Pharmacol. 1970, 2:1-39.
- 16- Neumann, F. and Töpert, M. Pharmacology of antiandrogens. J.Steroids Biochem. 1986, 25, 885-896.

SECCIÓN IV:

CAPÍTULO 28:

FARMACOLOGÍA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Malgor-Torales-Valsecia

La glándula tiroides, produce dos tipos diferentes de secreción endócrina:

A. Las llamadas hormonas tiroideas": **tiroxina** (T4) y **triiodotironina** (T3). Fueron las primeras hormonas identificadas en esta glándula, son producidas por las células foliculares. Sus acciones fisiológicas primarias son las de estimular el crecimiento corporal, el desarrollo, la maduración neuromuscular, las oxidaciones celulares, y la termogénesis. Sus indicaciones terapéuticas se orientan básicamente al tratamiento de las distintas formas clínicas del hipotiroidismo.

B. La **calcitonina** que es una hormona hipocalcémica producidas por las células C, para-foliculares de la glándula tiroides. Esta hormona también se produce en cantidades menores en células C de las paratiroides y el timo. Además de la hipocalcemia, también produce hipofosfatemia y aumento de la excreción renal de Ca^{++} ; Mg y fosfatos. Interviene en la regulación del metabolismo del calcio juntamente con la paratohormona y la vitamina D, hormonas hipercalcémicas.

Siguiendo este orden se considerarán primeramente la Farmacología de las hormonas tiroideas y la de las llamadas drogas antitiroideas, fármacos eficaces para el tratamiento del hipertiroidismo.

TIROXINA Y TRIIODOTIRONINA

Química: T3 y T4 son aminoácidos yodados derivados de la tironina

La fórmula química de la T4 fue dilucidada en 1926 y un año después, los mismos investigadores Harington y Barger, la sintetizaron. Los derivados levógiros son los que poseen las acciones fisiofarmacológicas, metabólicas y calorigénicas de las hormonas tiroideas. Los derivados dextrógiros, principalmente la DT4, casi carece de acciones metabólicas y calorigénicas,

conservando algunas otras propiedades, como el efecto hipocolesterolemizante y los efectos eritropoyéticos. De acuerdo a su capacidad biológica para inhibir la secreción de TSH y corregir el hipotiroidismo, se estima que la DT4 sólo posee un 4 % de la actividad de la LT4. La LT3 es 4 veces más potente que la LT4 y proviene principalmente de la deshalogenación de la T4. La T3 reversa (rT3), 3,3', 5' triiodotironina, también producto de la deshalogenación de la T4 en los tejidos, presenta escasa actividad biológica, se forma fisiológicamente y parece ser una forma de regular o balancear las acciones catabólicas de la T3, que es la hormona tiroidea de mayor actividad.

Los precursores monoyodotironina (MIT) y ditryodotironina (DIT), son precursores biosintéticos sin actividad hormonal.

BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

El único proceso orgánico en el que interviene el yodo es la síntesis de T3 y T4, tiene lugar en las células de los folículos tiroideos y sigue los siguientes pasos:

1- Captación de yoduros: El yodo ingresa con la alimentación en forma de sales yodadas I-, como yodo inorgánico. Una vez en la sangre, el yoduro sigue dos posibles destinos: 2/3 son filtrados por el riñón y excretados en la orina, y 1/3 es captado por la tiroides

La tirosina, el aminoácido precursor de las hormonas tiroideas, se encuentra en la tiroides como residuo de tirosilo, incluida en la molécula de una glicoproteína, la tiroglobulina (Tg), constituida a su vez, por dos subunidades de PM de 330.000 daltons cada una. La Tg es sintetizada en el retículo endoplásmico de las células del folículo glandular.

La Tg, puede almacenar cantidades grandes de hormonas tiroideas potenciales e inactivas, en el lumen del folículo.

La Tg, se compone de cadenas polipeptídicas y unidades de carbohidratos. Estas últimas unidades se incorporan a la molécula en el aparato de Golgi de las células foliculares.

La tiroides capta el yoduro circulante por un mecanismo de transporte activo, concentrando el yodo, 50 a 100 veces más que la concentración plasmática. La captación de yoduros por la glándula es activada por la **tirotrófina** (TSH), y también existe un mecanismo de **autoregulación tiroideo** mediante el cual, cuando disminuyen las reservas de yodo tiroideo, aumenta la captación, y viceversa. El mecanismo de la captación de yoduros puede ser inhibido por iones de tiocianato y perclorato entre otros.

2-Yodinación de la tirosina : La yodación de la tirosina es catalizada por una enzima hemoproteica, ligada a la membrana celular, llamada peroxidasa, o yodoperoxidasa. La enzima que actúa en presencia de H_2O_2 , parece catalizar la yodinación de la Tg en la superficie apical de la célula tiroidea, inmediatamente antes de su almacenamiento en el lumen del folículo tiroideo. El yodo oxidado reacciona con la tirosina, dentro de la molécula de Tg, para formar 3 monoyodo tirosina (MIT) y 3-5- diyodotirosina (DIT). En una segunda reacción, dentro de la misma molécula de Tg, a partir de MIT + DIT se forma T3 y de DIT + DIT, se forma T4. Estas reacciones parecen estar catalizadas por la misma peroxidasa y se denomina **organificación del yoduro**. La Tg modifica su coeficiente de sedimentación, contiene en su estructura a las hormonas tiroideas y sus precursores, y es almacenada en el lumen del folículo, constituyendo la substancia coloidal.

3- Secreción de T3 y T4: El proceso secretorio cumple un camino inverso al anterior y en él, la proteólisis de la Tg es un paso importante. Se inicia por un mecanismo fagocitario que separa gotitas del coloide y la introducen al citoplasma, donde se funden con lisosomas que contienen proteasas, glicosidasas, y otras enzimas, catepsina B, catepsina D y Tiol - Tg- hidrolasa, que hidrolizan la Tg, liberando las

hormonas tiroideas y sus precursores. Los precursores son deshalogenados, y el yodo resultante es reutilizado en la síntesis hormonal. La T3, y T4, liberadas, pasan al torrente circulatorio. La producción diaria de T4 se estima en 70- 90 μg , y la de T3 en 15-30 μg .

En realidad, la mayor parte de la T3 existente en el organismo, se forma a partir del metabolismo de T4 y su conversión a T3 en los tejidos periféricos, con participación de la enzima 5'- deyodinasa. Esta enzima es inhibida por el propil tiouracilo, agente antitiroideo. La TSH (tirotrófina), estimula la degradación de la Tg y la secreción de las hormonas tiroideas.

Transporte de T3 y T4 en sangre: Las hormonas tiroideas circulan ligadas, en gran parte, a proteínas. T4 se une principalmente a la TBG (thyroxine binding globulin), también a la TBPA (thyroxine binding pre- albumin) y escasamente a albúminas. La T3, que tiene menor afinidad por las proteínas, se asocia principalmente a TBG y TBPA. La unión a las proteínas plasmáticas, protege a las hormonas tiroideas de la excreción y el metabolismo y les confiere una larga vida media plasmática, que para T4 es de 8 días aproximadamente y para T3 de 24 -28 hs. Solo el 0,03 % de T4 circula libre en plasma. La cantidad libre de T3, en plasma es de 0,2 al 0,5 %. De esta fracción libre dependen sus efectos fisiofarmacológicos, ya que es la que está disponible para atravesar las membranas y ejercer sus acciones celulares. La cantidad circulante de T4 en plasma, es de 8 μg /100 ml, y la de T3 es de 120 ng/100 ml.

La TBPA ha sido actualmente cristalizada, determinándose la secuencia de los aminoácidos que la componen, y su conformación tridimensional. Ello ha permitido usar a la TBPA como un modelo para estudiar las interacciones T3 - receptor.

Interconversión T4- T3 - r T3: Como vimos la T4, es deshalogenada por la 5'- deyodinasa, para formar T3. Esta conversión, y la circunstancia de que la T3 tiene una actividad biológica 8 veces superior a T4, ha llevado a postular que T3 sería la verdadera hormona tiroidea y T4 sólo una prohormona. Sin embargo hasta el presente, no puede descartarse que T4, tenga también actividad biológica intrínseca. La

rT3, tiene una escasa potencia biológica, y también es producida en los tejidos periféricos, a partir de T4. Se ha demostrado que, de acuerdo con las necesidades metabólicas del organismo, tiene preponderancia la conversión a una u otra forma de T3.

En condiciones normales, 30 % de la T4, es deshalogenada a T3, y 50 % a rT3. El ayuno determina un aumento de la conversión a rT3, como si fuera un medio para disminuir el catabolismo ante la situación de déficit alimentario. Lo mismo ocurre en la edad avanzada, los estados febriles, en enfermedades crónicas graves, la insuficiencia renal crónica, cáncer en estadios avanzados, y en cirrosis hepática. Es decir que parece existir una autoregulación de los procesos metabólicos de acuerdo a las necesidades orgánicas, a partir de la conversión de T4 a las distintas formas de T3. Estas formas de T3, existen en sangre circulante y también se generan intracelularmente, a partir de la T4.

Regulación del funcionamiento tiroideo : la anterohipófisis secreta la hormona reguladora específica: La tirotrófina , TSH. La secreción de TSH, está a su vez estrechamente controlada por la hormona liberadora de tirotrófina, TRH que aumenta o disminuye su secreción, de acuerdo a la cantidad de hormonas tiroideas circulantes.

La TSH estimula la captación y organificación del yoduro por la glándula, la síntesis de T4 y T3, y la proteólisis de la Tg. La TSH, si persiste en el tiempo, y a través del estímulo trófico, produce un incremento en la vascularización de la glándula, hiperplasia de las células tiroideas e hipertrofia glandular (efecto bociógeno).

La TSH activa, en las células tiroideas, a la adenilciclase y produce así un incremento del segundo mensajero: el AMPc . El nucleótido cíclico estimula la captación de yoduros, la síntesis y la secreción de las hormonas tiroideas.

Relación estructura química - acción farmacológica : Las hormonas tiroideas poseen una estructura L- alanina ($\text{CH}_2 - \text{CHN}_2 - \text{COOH}$), que es fundamental para el mantenimiento de los efectos farmacológicos. Los efectos se reducen si el isó-

mero es dextrógiro (D-alanina). El anillo aromático interno unido a la cadena lateral alanina, debe poseer en posición 3 y 5 , dos moléculas de iodo.

Estas moléculas impiden la rotación del anillo fenólico alrededor del O_2 y mantiene en la molécula, la estructura en posición espacial oblicua con los dos planos de los anillos perpendiculares entre sí. En el anillo aromático externo, el agregado de I en posición 3'y 5' incrementa la actividad tiroidea, siendo el compuesto más potente la 3,5,3'- triiodotironina (T3). El grupo OH en posición 4' es esencial para el mantenimiento de las acciones farmacológicas.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Prácticamente todos los efectos fisiofarmacológicos de las hormonas tiroideas se desencadenan como una consecuencia de la interacción de la T3 con receptores específicos nucleares (T3 R), que son proteínas no histonas, ligadas estrechamente al DNA de la cromatina nuclear. Existen dos tipos o formas de receptores para las hormonas tiroideas llamados T3 - PA y T3 - R β .

En los mamíferos han sido aislados los dos genes que codifican estos dos diferentes receptores para T3. Pertenecen a un grupo de receptores que forman parte de una superfamilia de receptores nucleares para hormonas, que poseen características estructurales similares. Existen para las hormonas esteroides, para el ácido retinoico, la vitamina D, y para otros ligandos aún no

identificados claramente, además de las hormonas T3 y T4

Los receptores de esta superfamilia poseen en común : A) un sitio o porción de la proteína, rica en cisteína, cuya misión es coordinar la transcripción del DNA para formar la secuencia específica inducida por la interacción hormona - proteína receptora y B)Un sitio o dominio característico que le confiere la especificidad a una determinada hormona.

Es decir que, en esta superfamilia de receptores nucleares, variadas moléculas pueden reconocer un sitio común de unión para la interacción receptor - DNA, pero su alta especificidad está dada por el sitio -

dominio propio y característico de la hormona.

Los receptores para hormonas tiroideas son muy específicos sobre todo para T3, para la cual poseen una extremadamente alta afinidad. Se ha postulado que la afinidad para T3 es de 4 a 10 veces mayor que para T4. Como por otra parte, la concentración de T4 en el núcleo es siempre mucho menor que la concentración de T3, se presume que la actividad tiroidea está dada primariamente por T3.

La proteína receptora para T3 es exclusivamente nuclear y existe en las dos formas o tipos mencionados anteriormente.

El T3-PA, es una proteína de PM 47.000 d. En el ser humano posee 408 aminoácidos ácidos, y es codificada por un gen presente en el cromosoma 17. El T3-R β , posee una gran homología con el anterior. Su PM es de 57.000 d., y posee 456 aminoácidos.

Los receptores nucleares de la superfamilia son codificados por diferentes tipos del protooncogene celular C - erb- A (C - eritroblastosis celular). La proteína celular C - erb - A es homóloga con otras proteínas producidas por el gen V -erb - A, que causa una forma de eritroleucemia o eritroblastosis aviar, de origen viral.

Todas las células blanco de las hormonas tiroideas contienen ambas formas de receptores para T3.

A pesar de su alta afinidad tienen una limitada capacidad ya que en cada núcleo celular existe un número constante y relativamente bajo de receptores: entre 2000 a 5000 por célula.

Si bien ambos tipos de receptores T3-PA y T3-R β existen simultáneamente, su nivel relativo de expresión puede variar sustancialmente en cada tipo celular, lo que puede traducirse en diferentes acciones fisiofarmacológicas. Así se ha postulado que el T3-PA existe predominantemente en el SNC y en menor concentración en otros tejidos pero no en hepatocitos. El T3-R β fue hallado en placenta, en varios otros sistemas y en los hepatocitos. Esto significa que existen variaciones en la distribución tisular de los diferentes tipos de receptores para T3, por lo que debe inferirse que, los efectos fisiofarmacológicos pueden estar mediados por receptores especí-

ficos para cada acción. Seguramente el progreso de la bioquímica farmacológica permitirá contar en el futuro con análogos selectivos de las hormonas tiroideas capaces de activar o bloquear acciones individuales de la T3.

Las formas levóginas de las hormonas tiroideas son las que poseen mayor afinidad y las que desencadenan los efectos más intensos. Las formas dextróginas de T3 y T4, la rT3 y el derivado TRIAC (ácido triiodotiroacético), poseen una menor actividad biológica general, aunque conservan la posibilidad de estimular algunos de los efectos farmacológicos de la T3.

La interacción de la T3 con el receptor específico, induce una modulación de la transcripción de genes involucrados y el incremento de la síntesis de RNAm, vía activación de la RNA polimerasa. Ello determina finalmente la síntesis de proteínas citosólicas de variada actividad,, responsables de los múltiples efectos hormonales.

La T3, reacciona con el "elemento de respuesta hormonal" del DNA ("hormonal responsive element" o HRE) en los sitios promotores de los genes, y regula la iniciación de la transcripción.

También fueron localizados receptores de membrana para T3 en las células sensibles, aunque su rol no está claramente definido. Parece que participan en una forma de ingreso de la T3 a las células, aumentando además la captación de glucosa, aminoácidos, y activando la Na- K ATPasa. La T3 también puede ingresar a las células por difusión simple. Finalmente, los efectos mitocondriales (termogénesis, aumento consumo de O₂, y de la fosforilación oxidativa) fueron también relacionados con la presencia de receptores para T3 presentes en la membrana mitocondrial.

En el citoplasma, la T3 se liga a una proteína específica, que no es un receptor sino una forma de almacenamiento, llamada CBP (" cytosol binding protein") o proteína ligadora citoplasmática. En el citosol también existen moléculas libres de T3, en equilibrio con la porción ligada a la CBP. El complejo CBP - T3 no ingresa al núcleo, a diferencia de lo que ocurre con las hormonas esteroides. Las moléculas libres

de T3 son las que ingresan al núcleo y desencadenan las acciones mencionadas.

Debe mencionarse como colofón de este análisis de los mecanismos de acción de la T3, que los receptores nucleares sufren el proceso de autoregulación en ascenso o en descenso (" up o down regulation"), mediante el cual el número de receptores nucleares disminuye en presencia de elevadas concentraciones de T3 y viceversa.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

1- Regulación del crecimiento, diferenciación y desarrollo

Estos efectos son más obvios durante la infancia y adolescencia temprana. El crecimiento corporal, el aumento lineal de los huesos largos y del esqueleto, la aparición y desarrollo de los dientes, etc. son T3-dependientes. En realidad, las hormonas tiroideas son responsables del crecimiento óptimo, el desarrollo, la maduración y el mantenimiento de la función de todos los tejidos orgánicos.

Los efectos sobre el crecimiento y desarrollo son debidos, al menos en buena parte, por una estimulación de la síntesis de la hormona de crecimiento o somatotrofina (ST) y de la somatomedina. Además, los efectos de estas hormonas son también estimuladas por T3 y T4, por lo que resulta evidente una acción sinérgica. Se ha postulado que los efectos de la ST sobre el crecimiento, son mediados, vía somatomedina, por factores insulinas - like, que se encuentran bajo control de la ST . La hormona de crecimiento activa la producción de somatomedinas en hígado y otros tejidos y estas a su vez estimulan el crecimiento en hueso, cartílagos, y músculos, particularmente. Las hormonas tiroideas también incrementan la actividad sérica de las somatomedinas y potencian sus efectos sobre el crecimiento de los cartílagos.

Además T3 y T4 interactúan con otros factores de crecimiento como el EGF (" epidermal growth factor", factor de crecimiento epidermal) que incrementa sus niveles en varios tejidos, y aumenta su afinidad con sus receptores específicos por efecto de la T3. También la concentración del NGF ("nerve growth factor", factor de

crecimiento de nervios) es T3- T4 dependiente en varios tejidos. Así, se ha demostrado que el desarrollo del Sistema Nervioso Simpático o Adrenérgico, es dependiente del NGF y de las hormonas tiroideas que modulan los efectos del factor de crecimiento. Otros varios factores de crecimiento se hallan también involucrados con T3 - T4, incluso la eritropoyetina, cuya síntesis y sus efectos eritropoyéticos, en la médula ósea, son influenciados positivamente por las hormonas tiroideas.

Los efectos de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento, el desarrollo, y la maduración, son profundas y complejas sobre numerosos sistemas y órganos. La carencia de hormonas tiroideas, afecta marcadamente el crecimiento corporal y el desarrollo, dependiendo de la edad en que se produce. Si la falta de hormonas tiroideas ocurre congénitamente, el niño nace con un síndrome conocido por cretinismo, que se caracteriza por enanismo y retardo mental que si no se investiga precózmamente recién se pone de manifiesto después de los 6 meses de edad aproximadamente. El paciente tiene una actividad muy disminuída, cara inexpresiva, indiferencias, macroglosia, bradicardia, hipotermia, y escaso apetito.

La administración de T3 o T4, precoz, antes de la aparición de la sintomatología es capaz de evitar el desarrollo del cretinismo.

2- Acciones específicas sobre el SNC:

Las hormonas tiroideas, tienen efectos importantes sobre el crecimiento y maduración del SNC, en especial sobre los axones neuronales y dendritas. la mielinización de los nervios depende de la síntesis de mielina, que es estimulada por T3, por activación de la síntesis del RNAm de la proteína básica de la mielina, que es un componente esencial de la misma. 60 - 70 % del crecimiento y desarrollo del SNC post natal, ocurre durante los 2 primeros años de vida. Por eso, ante la deficiencia congénita de T3 - T4, el reemplazo hormonal iniciado inmediatamente después del nacimiento, minimiza o evita el cretinismo y el retardo mental. El diagnóstico de la carencia congénita de hormonas tiroideas, puede llevarse a cabo por determinación de los niveles de TSH o T4 en la sangre del cordón umbilical o de la obtenida por

punción del talón del recién nacido. Se estima una incidencia de disfunción tiroidea congénita de 1 cada 6000 nacimientos en los países occidentales.

La falta o deficiencia de hormonas tiroideas ocurrida después de los 3-4 años, no se asocia con retardo mental. En estos casos se produce un marcado retardo en el crecimiento corporal, del crecimiento de los huesos largos, dentición muy demorada, retardo o falta de desarrollo sexual (pubertad incompleta o ausente) y déficit del desarrollo y maduración orgánica general. Se ha postulado que un efecto fundamental de la T3 - T4, consiste en interrumpir la proliferación celular, y activar una serie de reacciones que inducen diferenciación celular.

3- Efectos sobre la generación de calor y termorregulación

La T3- T4, incrementan el metabolismo basal y el consumo de O_2 , sobre todo en algunos órganos (corazón, riñones, hígado, músculo estriado). El mecanismo de la acción calorigénica de la T3, no es bien conocido. Durante un tiempo se postuló que esta acción se desarrollaba principalmente por desacople de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, pero este mecanismo es actualmente discutido. La estimulación de la ATPasa de las membranas, o intracelular, producida por las hormonas tiroideas, puede producir calor. También las numerosas acciones metabólicas, aumento del consumo periférico de glucosa, gluconeogénesis, aumento de la respuesta lipolítica a otras hormonas, como las catecolaminas, estimulación del metabolismo del colesterol, pueden inducir un aumento del metabolismo basal. Además la intensa estimulación cardíaca que producen las hormonas tiroideas incrementan el consumo energético. Se estima que entre el 30 al 40 % del efecto calorigénico podría tener este origen.

4- Efectos metabólicos:

La T3 - T4 estimulan la conversión del colesterol en ácidos biliares y aumenta el número de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los hepatocitos, por lo que aumenta la fijación de esta fracción a los hepatocitos y disminuye la colesteroemia. Es interesante destacar que las formas dextrógiras de las hormonas tiroideas (DT3 - DT4), que carecen casi

completamente de acciones calorigénicas, conservan esta acción hipocolesteremiante, por lo que puede tener aplicación terapéutica, y la DT4 también tiene menores efectos cardiovasculares. T3 - T4, estimulan la acción lipolítica de otras hormonas, incrementándose los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres. Las hormonas tiroideas también producen un incremento del AMPc, posiblemente por inhibición de la fosfodiesterasa.

Además, actúan incrementando la síntesis proteica celular y mitocondrial y el transporte de aminoácidos en la membrana celular. Así mismo incrementan la absorción de carbohidratos en intestino, y alteran la curva de tolerancia a la glucosa. Posiblemente activan la glucosa - 6- fosfatasa y la glucogenólisis hepática.

La administración indiscriminada de hormonas tiroideas puede inducir hiperglucemia y desencadenar una diabetes, en pacientes pre-diabéticos o agravar una diabetes ya existente (diabetes metatiroidea).

5- Acciones sobre la Na⁺- K⁺ - ATPasa y el transporte en las membranas celulares :

Las hormonas tiroideas estimulan la enzima Na⁺K⁺ATPasa, la "bomba de Na", lo que también resulta de un incremento del consumo de O_2 . Ha sido demostrado que el agregado de ouabaína, un inhibidor de la enzima Na⁺K⁺ATPasa, bloquea este efecto de T3 - T4 in vitro. Ha sido además postulado que esta acción ocurre por un aumento del número de unidades de la enzima, posiblemente como consecuencia del incremento de la síntesis proteica, vía transcripción del DNA nuclear. También puede ocurrir un efecto permisivo positivo de las hormonas tiroideas sobre la actividad de la Na⁺K⁺ATPasa.

Otro efecto es el incremento del transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares, que aparentemente es independiente de la estimulación de la síntesis proteica y estaría relacionado con un incremento del número de receptores para T3 y T4 en la membrana celular.

6- Acciones cardiovasculares:

Las hormonas tiroideas ejercen importantes efectos sobre las funciones cardíacas y vasculares.

Efectos adrenérgicos: En el hipertiroidismo o en la sobredosificación con hormonas tiroideas, se observó una sintomatología compatible con un estado hiperadrenérgico: taquicardia, temblores, ansiedad, angina de pecho, arritmias, aumento del volumen minuto, retracción palpebral, aumento de algunos flujos sanguíneos, e hipertensión sistólica. Este efecto puede estar relacionado con un estado de hipersensibilidad simpática, producida por T3 y T4, o por una regulación positiva de los receptores beta- adrenérgicos del corazón con un aumento de la densidad de los mismos en los cardiocitos. En los estados hipertiroides, la administración de beta bloqueantes como el propranolol, inducen una evidente mejoría de la sintomatología mencionada, lo que ratifica el estado de supersensibilidad adrenérgica producido por las hormonas tiroideas.

Efectos sobre la contractilidad miocárdica: T3 -T4, producen un efecto inotrópico positivo, independiente de las acciones simpáticas. Este efecto sobre la contractilidad se observa incluso en animales con depósitos de noradrenalina deplecionados por reserpina, por lo que no se relaciona con este sistema. Como se mencionó anteriormente T3, regula a través de sus interacciones con los receptores nucleares, la expresión de genes sensibles a las hormonas tiroideas, particularmente en este caso, las isoenzimas que regulan la síntesis de miosina. T3 -T4 producen un incremento de la expresión del gen que codifica la síntesis de la cadena pesada de miosina alfa- (efecto inotrópico) y disminuye la síntesis de la cadena pesada de beta - miosina (inhibe contractilidad).

Paralelamente, por estos efectos, en la isoenzima, se incrementa la actividad de la Ca⁺⁺ATPasa de miosina, generándose el incremento de la fuerza de contracción miocárdica.

En el hipotiroidismo también se observa hipertrofia ventricular izquierda. La misma ha sido relacionada con el observado incremento del trabajo cardíaco y con las acciones estimulatorias sobre la síntesis proteica. Además existe un aumento de la relajación diastólica ventricular izquierda.

7- Acciones eritropoyéticas

Las hormonas tiroideas estimulan la eritropoyesis. Este efecto fue demostrado en animales de laboratorio y en el ser humano. En tal sentido, la asociación de anemia (microcítica, normocrómica usualmente) e hipotiroidismo ha sido reconocido desde hace muchos años. Lo mismo ocurre en casos de tiroidectomía total y por el contrario el hipertiroidismo o la administración de dosis altas de T3 - T4, producen estímulo a la producción de glóbulos rojos.

Algunos investigadores han correlacionado los efectos eritropoyéticos de las hormonas tiroideas con sus efectos calorigénicos, el aumento de las necesidades de O₂ y la creación de un estado relativo de hipoxia. Sin embargo, el efecto eritropoyético de T3 también se observa con las formas dextrógiras (DT3 - DT4), que como es reconocido casi no poseen efectos calorigénicos.

La eritropoyetina (Ep) es la hormona renal cuya acción fundamental es estimular y regular la producción de glóbulos rojos. Otros investigadores han postulado que la T3 - T4, pueden producir sus efectos eritropoyéticos previa estimulación de la elaboración renal de Ep. por la hipoxia relativa creada en la célula renal peritubular encargada de la producción de Ep.

Este mecanismo de acción, aunque es el que cuenta con mayor aceptación, no ha sido aceptado totalmente. Los efectos eritropoyéticos de las hormonas tiroideas fueron también demostrados en ratas nefrectomizadas bilateralmente y sometidas a la administración de anticuerpos a Ep para anular cualquier interrelación con la producción o los efectos de esta hormona. Además T3- T4 también poseen efectos estimulantes de la producción de colonias de células eritroides en cultivos celulares de médula ósea, "in vitro", en condiciones aisladas de la elaboración renal de Ep.

Los efectos eritropoyéticos de las hormonas tiroideas, pueden hacerse evidentes en situaciones especiales, sólo cuando los niveles de la fracción libre en plasma de T3- T4 alcancen altas concentraciones (como cuando se anula la vía excretora por nefrectomía bilateral o severa insuficiencia renal) o en los medios de cultivo "in vitro". En cualquier caso, la trascendencia terapéutica de la acción eritropoyética

tica de las hormonas tiroideas aún no fue totalmente clarificado.

USOS TERAPÉUTICOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La indicación primaria de las hormonas tiroideas es el hipotiroidismo en sus diversas formas clínicas:

1- Hipotiroidismo: Es un síndrome que ocurre por deficiencia en la secreción de las hormonas tiroideas. Se manifiesta por una disminuída función en prácticamente todos los órganos y sistemas . La causa más común es la tiroiditis de Hashimoto, una enfermedad autoinmune que se desarrolla generalmente en pacientes genéticamente predispuestos. Otras causas de hipotiroidismo son la degeneración y atrofia de la glándula tiroides (Mixedema), y el hipotiroidismo secundario a enfermedades de la hipófisis o hipotálamo, por déficit de TSH. También como consecuencia de radiaciones 131 o rayos X, que producen destrucción de las glándulas y como consecuencia de los efectos de drogas antitiroideas. Más raramente por deficiencias enzimáticas pueden producir un déficit en la producción de hormonas tiroideas.

2- Bocio Simple: Ocurre más frecuentemente en algunas regiones por deficiencia en el aporte alimenticio de iodo (Bocio endémico). La síntesis de T3-T4 se compromete por falta de iodo en la dieta. Esta situación se corrige fácilmente con el agregado de iodo en la sal que se consume en la preparación de alimentos, obligatoriamente merced a disposiciones legales. En el bocio endémico la TSH se encuentra elevado en plasma.

3- Bocio nodular: Este bocio es frecuentemente productor de T3- T4 y causa de hipertiroidismo. Otras veces el bocio nodular no es funcionante, ocupa un lugar importante en la glándula, comprometiéndose la secreción hormonal . Con frecuencia los bocios nodulares no funcionantes, son malignos.

Debe efectuarse en este caso una punción - biopsia diagnóstica. Si no hay malignidad, entonces se puede proceder a su extirpación quirúrgica o/y administración de hormonas tiroideas.

4- Cretinismo: Ausencia congénita de hormonas tiroideas, que puede ocurrir por atireosis, agenesia o disgenesia tiroidea,

tiroides ectópicas no funcionantes o extrema deficiencia de iodo durante el embarazo. El éxito del tratamiento del cretinismo depende de la edad de inicio de la terapéutica de reemplazo hormonal. Si el tratamiento con hormonas tiroideas comienza inmediatamente después del nacimiento, el crecimiento, desarrollo y diferenciación física y mental es normal. En caso contrario se desarrolla enanismo y retardo mental irreversible. El diagnóstico puede efectuarse fácilmente determinándose los niveles de TSH y T3 - T4 en sangre del cordón umbilical o de la punción del talón.

Las dosis diarias de T4 por ejemplo, deben ser más altas cuanto menos sea la edad de comienzo del tratamiento ante la sospecha de cretinismo : 10 µg/kg de LT4 de 0 a 6 meses ; 8µg/kg de 6 a 12 meses; 6µg/kg de 1 a 5 años ; 4ug/kg de 5 a 12 años; y 3ug/kg de 12 años en adelante.

Usos terapéuticos Hormonas tiroideas

1- Hipotiroidismo:

Tiroiditis de Hashimoto
Mixedema

Secundario:

Enf. hipofisarias o de hipotálamo.
Rayos x - 131

Drogas antitiroideas.

2- Bocio simple

3- Bocio nodular

4- Cretinismo : endémico o esporádico.

EFFECTOS ADVERSOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Los principales efectos adversos de las hormonas T3 - T4, son la consecuencia de sobredosis, de tal manera que los mismos pueden ser evitados.

Aparato cardiovascular: Los siguientes efectos deben ser investigados en el paciente y evaluados: taquicardia, palpitaciones, y arritmias de varios tipos (fibrilación auricular sería la más frecuente). En los ancianos con hipotiroidismo la dosificación de T3 - T4, debe ser progresivamente incrementada a fin de evitar complicaciones importantes como: severa angina de pecho, infarto de miocardio o muerte súbita de origen cardíaco, sobre todo en

casos de enfermedad cardíaca preexistente.

Sistema nervioso: Insomnio, estimulación psíquica, nerviosismo, irritación, y temblores, pueden ocurrir por sobredosificación de T3 o T4.

Efectos metabólicos: metabolismo basal elevado, incrementada producción de calor, hiperglucemia, sudoración aumentada, y mayor resistencia al frío, son efectos adversos observados si las dosis son excesivas.

Otros efectos: Moderada osteoporosis por incremento de la reabsorción ósea puede también observarse en tratamientos prolongados.

Interacciones entre drogas: T3 - T4 potencian la toxicidad de los digitálicos. Aumentan los efectos de los anticoagulantes orales (warfarina) . Los derivados de las sulfonilureas y el clofibrato a su vez aumentan los efectos de T3 - T4. Los estrógenos incrementan las concentraciones de la TBG. También los andrógenos, salicilatos, glucocorticoides, y difenilhidantoína, pueden interferir con el transporte plasmático de las hormonas tiroideas, o su metabolismo y alterar las pruebas funcionales y el diagnóstico de padecimientos tiroideos.

FÁRMACOS ANTITIROIDEOS :

Son fármacos utilizados en casos de hipertiroidismo de la glándula tiroidea.

HIPERTIROIDISMO

Se caracteriza por un conjunto de signos y síntomas que aparecen como consecuencia de un aumento de los tenores sanguíneos de tiroxina y triyodotironina libres.

Causas: Las enfermedades de Graves - Basedow y de Plummer, constituyen más del 95% de los casos de hipertiroidismo. Otras causas mas raras son la hipersecreción de tirotrófina por un adenoma hipofisario, los primeros estadios de una tiroiditis de Hashimoto, metástasis de un carcinoma tiroideo, etc.

La enfermedad de Graves - Basedow es una enfermedad inmunológica desencadenada por la producción de sustancias ca-

paces de mimetizar los efectos de la tirotrófina. Se caracteriza por hipertiroidismo, bocio y oftalmopatía.

La enfermedad de Plummer o adenoma tóxico consiste en un núcleo glandular hiperfuncionante que se hace autónomo de la glándula y de los centros hipotalámicos e hipofisarios de control.

Existen tres posibilidades terapéuticas encaminadas a disminuir las concentraciones sanguíneas de las hormonas tiroideas.

- a) Drogas antitiroideas
- b) Iodo radioactivo
- c) Cirugía

A estos habría que agregar fármacos beta-bloqueantes y corticoides, que reducen los efectos periféricos de las hormonas.

Drogas antitiroideas : Se conocen bajo este nombre a aquellas drogas que bloquean la biosíntesis o secreción de las hormonas tiroideas.

Se clasifican de acuerdo al sitio en que ejercen su acción:

Derivados de la tiourea:

- (tioureilenos, tioamidas o tionamidas)
- Propiltiouracilo
 - Metimazol (Danantizol R)
 - Carbimazol

Ioduros y compuestos iodados

- Solución de Lugol (5 % de iodo + 10 ioduro k)
- Solución saturada de ioduro de ioduro de k
- Ácido iopanoico (Colesom R)
- Ipodato sódico (Biloptin R)

Iodo radioactivo

- Iodo 131

Inhibidores aniónicos

- Perclorato
- Pertecinato
- Tiocianato
- Fluoborato
- Fluosulfato
- Difluofosfato
- Carbonato de litio

TIONAMIDAS

Mecanismo de acción:

Disminuyen la síntesis de las hormonas tiroideas, inhibiendo la enzima peroxidasa; de esta manera interfieren la oxidación del ion yoduro, bloquean la organificación del iodo y el acoplamiento de las iodotirosinas, fundamentalmente la formación de diiodotirosina. El propiltiouracilo y en mucho menor grado el metimazol inhiben la deiodinación periférica de T4 y T3. Estos agentes, no bloquean la captación de iodo por la glándula. Como se altera la síntesis y no la liberación de la hormona el comienzo de la actividad de estos agentes es lento, requiriéndose de 2 a 4 semanas para agotar las reservas de tiroxina.

Farmacocinética:

El prototipo es el metimazol, que por otra parte es la única droga disponible en nuestro país. Se absorbe completamente por vía oral, se acumula fácilmente en la tiroides; su vida media es de alrededor de 6 hs. Se metaboliza parcialmente y se elimina por vía renal; cruza la barrera placentaria y es concentrada por la tiroides fetal; también puede encontrarse en la leche materna por lo que se sugiere que las mujeres medicadas con esta droga, no deben amamantar a sus hijos.

Reacciones indeseables:

Se calcula en un 3 a 4 % la frecuencia de efectos indeseables. La reacción adversa más común del metimazol es el prurito, acompañado de una erupción máculopapular y a veces de fiebre; puede ser con antihistamínicos y no obliga a la suspensión del tratamiento. El prurito, las erupciones cutáneas y la leucopenia gradual, son las reacciones adversas más frecuentes. La fiebre, la hepatitis, la púrpura, la alopecia y las artralgias, son más raras. La complicación más grave y potencialmente mortal, es la agranulocitosis, por ello se sugiere el recuento frecuente de glóbulos blancos en los primeros meses de tratamiento.

Usos terapéuticos:

Estas drogas se usan en el tratamiento del hipertiroidismo en las siguientes circunstancias: 1) como tratamiento definitivo de la enfermedad de Graves - Basedow para controlar el trastorno en espera de una remisión espontánea; 30 a 50 % de los pacientes, al cabo de un año de tratamiento pueden presentar una remisión; 2) junto con iodo radioactivo, para controlar

al paciente mientras se producen los efectos de la radiación; 3) como indicación previa al tratamiento quirúrgico.

La terapéutica definitiva del bocio nodular tóxico (Plummer), se realiza con iodo radioactivo o cirugía, dado que por sus características etiológicas no existen remisiones espontáneas.

IODUROS

Mecanismo de acción:

Las concentraciones elevadas de yoduros, influyen en todos los pasos del metabolismo del iodo en la tiroides: 1) puede limitar su propio transporte, a través de la célula folicular; 2) inhibe la organificación del iodo, y por lo tanto la biosíntesis hormonal (efecto Wolff - Chaikoff); 3) impide la liberación de hormona tiroidea inhibiendo la proteólisis de la tiroglobulina. Esta es la acción principal. El efecto clínico más importante de la concentración elevada de yoduro, es la inhibición de la liberación de hormona tiroidea. La liberación de hormona a la circulación se interrumpe rápidamente; el efecto máximo se logra después de 10 a 15 días de tratamiento continuo; 4) finalmente los yoduros reducen la vascularidad, dimensión y fragilidad de la glándula, cambios sumamente útiles para la mejor manipulación quirúrgica de la glándula.

Todos los efectos de las concentraciones altas de yoduros sobre la tiroides, son transitorios; con el tiempo, estas acciones desaparecen, por lo que el hipertiroidismo puede retornar a su intensidad inicial o hacerse más severo.

Efectos colaterales indeseables:

Las reacciones adversas son raras, pudiendo observarse gusto metálico, rinorrea, fiebre medicamentosa, y reacciones alérgicas.

Usos terapéuticos:

La solución de lugol es muy usada, consiste en 5 % de iodo, más 10 % de yoduro de potasio; tiene 8 mg de yoduro por gota; también puede utilizarse una solución saturada de yoduro de potasio, que contiene 50 mg de yoduro de gota. El iodo se reduce a yoduro en el intestino antes de su absorción. Estas soluciones se usan en el hipertiroidismo en el período preoperatorio inmediato, como preparación para la tiroidectomía y junto con drogas antitiroideas

y propranolol en el tratamiento de la crisis tirotóxica.

IPODATO SÓDICO

En etapa de investigación clínica en el tratamiento del hipertiroidismo, es un medio de contraste iodado que contiene 61.4 % de yodo. Inhibe la conversión de T4 a T3 en el hígado, riñón, hipófisis y cerebro. También inhibiría la liberación de hormona por acción del yodo liberado del ipodato; se utilizan dosis de 3 g, vía oral, cada 3 días.

iodo RADIOACTIVO

El yodo 131 es el único isótopo utilizado en el tratamiento del hipertiroidismo; administrado oralmente como solución de yoduro de sodio, se concentra en la tiroides. Su efecto terapéutico depende de la emisión de rayos β pocas semanas después del tratamiento, se produce la destrucción del parénquima tiroideo.

INHIBIDORES ANIÓNICOS

Son aniones monovalentes que bloquean la captación de yoduros por la glándula, mediante la inhibición competitiva del mecanismo de transporte del anión yoduro. Prácticamente, no se utilizan en Medicina, salvo excepcionalmente con fines diagnósticos.

CALCITONINA

La calcitonina, secretada por las células C parafoliculares de la tiroides, es una hormona polipeptídica de 32 aminoácidos y PM 3600. Hormona hipocalcémica. El número humano de calcitonina tiene una

vida media de 10'; la calcitonina de salmón tiene una vida media más prolongada.

Acciones farmacológicas:

Los efectos principales de la calcitonina son, la reducción del calcio y el fósforo sérico, mediante acciones sobre el hueso y el riñón. Inhibe la resorción ósea, por medio de los osteoclastos. Con el tiempo, tanto la formación como la resorción están disminuidas. En el riñón reduce la reabsorción del calcio, fosfato, sodio, potasio, y magnesio. Estimula la formación de AMPc en hueso y riñón. Inhibe la destrucción ósea.

Reduce la secreción de gastrina y disminuye la excreción de ácido clorhídrico. La pentagastrina es un estimulante potente de la secreción de calcitonina.

Indicaciones terapéuticas:

La capacidad de la hormona para reducir agudamente la resorción ósea y limitar el calcio sérico, la hacen útil para el tratamiento de la enfermedad de Paget y la hipercalcemia del hiperparatiroidismo, hipercalcemia infantil, intoxicación por vitamina D, metástasis óseas osteolíticas y osteoporosis.

Regulación de la secreción:

La síntesis y secreción de calcitonina está regulada por la concentración plasmática del calcio. Cuando esta se eleva, aumenta la cantidad de calcitonina en el plasma.

Concentración plasmática de calcitonina: 100 pg/ml.