

Farmacología

De la molécula al paciente

Antiinflamatorios, analgésicos y anestesia



Adriana Sánchez Toranzo / Héctor Alejandro Serra

Adriana Sánchez Toranzo / Héctor Alejandro Serra

Farmacología

De la molécula al paciente

Antiinflamatorios, analgésicos y anestesia



Editorial Sciens
BUENOS AIRES

Farmacología: de la molécula al paciente: antiinflamatorios, analgésicos y anestesia / Adriana Sánchez Toranzo... [et al.]; dirigido por Adriana Sánchez Toranzo; Héctor Alejandro Serra. - 1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sciens, 2017.

144 p.; 24 x 17 cm.

ISBN 978-987-3973-20-8

1. Medicina Clínica. 2. Farmacología. 3. Analgesia. I. Sánchez Toranzo, Adriana II. Sánchez Toranzo, Adriana , dir. III. Serra, Héctor Alejandro, dir.
CDD 615.1

PRIMERA EDICIÓN
JUNIO DE 2017

IMPRESO EN ARGENTINA

Queda hecho el depósito
que establece la Ley 11.723

ISBN 978-987-3973-20-8

© 2017, Editorial Sciens S.R.L. ®
Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax: (5411) 2092 1646
www.sciens.com.ar
info@sciens.com.ar

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

Dedicatoria

A mi marido, principal ejemplo, maestro y guía Dr. Oscar Rafael De Cristófar.

A Tomás y Guadalupe quienes generosamente permiten lograr cada proyecto.

A María Esther Fernández quien con su trabajo sostiene mis días.

Adriana

Dedicatoria

"A mis dos maestros los Profesores Luis María Zieher y Ricardo Bolaños,
de quienes he aprendido mucho más que Farmacología.
A mis colegas y amigos de ambas Cátedras, que son el sostén
para el mejor desempeño.
A mis estudiantes que son el mejor estímulo para seguir aprendiendo".

Héctor

Agradecemos al Laboratorio Roemmers
por ayudarnos a difundir este material

Índice

| | |
|--|-----------|
| Autores | 19 |
| Prólogo | 21 |
| Descripción de la obra | 23 |
| Capítulo 1 | |
| El dolor | 27 |
| Vías del dolor y térmica | 27 |
| Vías ascendentes del dolor | 27 |
| Transducción - Nociceptores | 27 |
| Transducción | 30 |
| Transmisión | 31 |
| Percepción | 32 |
| Vías moduladoras del dolor | 32 |
| Fármacos analgésicos | 34 |
| Capítulo 2 | |
| Glucocorticoides | 37 |
| Caso clínico | 37 |
| Objetivos de este capítulo | 38 |
| Aspectos bioquímicos y fisiológicos | 38 |
| Esteroidogénesis | 38 |
| Regulación de la esteroidogénesis | 38 |
| Estructura química de los distintos GC y relación entre su estructura y la acción farmacológica | 40 |
| Los receptores esteroides y el metabolismo prereceptor | 42 |
| Farmacodinamia, efectos terapéuticos y adversos | 46 |
| Efectos farmacológicos terapéuticos | 46 |
| Efectos adversos | 46 |
| Mecanismo de acción GC | 50 |
| Mecanismos genómicos | 50 |
| Mecanismos no genómicos | 54 |

| | |
|---|----|
| Farmacocinética | 54 |
| Interacciones medicamentosas | 56 |
| Farmacocinéticas | 56 |
| Farmacodinámicas | 56 |
| Indicaciones | 58 |
| Análisis de poblaciones especiales | 58 |
| Embarazo y lactancia | 58 |
| Ancianos | 60 |
| Pediatría | 60 |
| Contraindicaciones | 60 |
| Ejercicios | 61 |
| Asma y corticoides | 61 |
| Corticoides y síndrome de supresión | 61 |
| Respuestas correctas | 61 |
| Asma y corticoides | 61 |
| Corticoides y síndrome de supresión | 62 |

Capítulo 3

| | |
|--|-----------|
| Antiinflamatorios no esteroides y antiguostosos | 63 |
| A) Antiinflamatorios no esteroides | 63 |
| Introducción | 63 |
| Objetivos | 63 |
| Caso clínico | 63 |
| Clasificación | 63 |
| Eicosanoides | 63 |
| Mecanismo de acción | 65 |
| Acción farmacológica | 65 |
| Antiinflamatoria | 65 |
| Analgesica | 70 |
| Antipirético | 70 |
| Farmacocinética | 70 |
| Interacciones farmacológicas | 70 |
| Efectos adversos | 71 |
| Gastrointestinales | 71 |
| Hematológicos | 72 |

| | |
|--|----|
| Nefrológicos | 72 |
| Respiratorios | 72 |
| Ginecológicos (adversos o terapéuticos) | 72 |
| Hipersensibilidad | 72 |
| Cardiovascular | 72 |
| Ácido Acetil Salicílico (Aspirina) | 72 |
| Mecanismo de acción | 72 |
| Farmacocinética | 74 |
| Acciones farmacológicas | 74 |
| Efectos adversos | 74 |
| Paracetamol | 79 |
| Mecanismo de acción | 79 |
| Acciones farmacológicas | 79 |
| Farmacocinética | 79 |
| Reacciones adversas | 79 |
| Inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIB) | 82 |
| Mecanismo de acción | 82 |
| Acciones farmacológicas | 83 |
| Farmacocinética | 83 |
| Reacciones adversas | 83 |
| Uso clínico | 83 |
| B) Hipouricemiantes y antigotosos | 85 |
| Introducción | 85 |
| Drogas usadas para el tratamiento de gota aguda | 85 |
| Colchicina | 85 |
| Mecanismo de acción | 85 |
| Acciones no relacionadas con su mecanismo antigotoso | 85 |
| Farmacocinética | 85 |
| Reacciones adversas | 86 |
| Contraindicaciones | 86 |
| Dosificación de la colchicina | 86 |
| Indicaciones | 86 |
| Uricosúricos | 86 |
| Farmacodinamia | 86 |
| Complicaciones que devienen del tratamiento | 86 |

| | |
|---|----|
| Inhibidores de la xantino-oxidasa | 86 |
| Allopurinol | 86 |
| Farmacodinamia | 86 |
| Acciones farmacológicas | 86 |
| Farmacocinética | 86 |
| Reacciones adversas | 86 |
| Contraindicaciones | 88 |

Capítulo 4

| | |
|---|-----------|
| Farmacología de los opioides | 97 |
| Introducción | 97 |
| Objetivos | 97 |
| Clasificación | 100 |
| Farmacodinamia | 100 |
| Acciones farmacológicas | 100 |
| Efectos sobre el SNC | 100 |
| Analgesia | 100 |
| Efectos sobre la respiración | 102 |
| Rigidez del tronco | 104 |
| Euforia | 105 |
| Sedación | 105 |
| Miosis | 105 |
| Convulsiones | 105 |
| Efecto antitusivo | 105 |
| Náuseas y vómitos | 105 |
| Sistema neuroendocrino | 106 |
| Efectos periféricos | 106 |
| Sistema cardiovascular | 106 |
| Sistema gastrointestinal | 106 |
| Vías biliares | 107 |
| Sistema renal | 107 |
| Útero | 107 |
| Tolerancia y dependencia | 107 |
| Tolerancia | 107 |
| Dependencia | 107 |

| | |
|---|-----|
| Abstinencia | 107 |
| Adicción | 108 |
| Agonistas opioides | 108 |
| Fenantrenos | 108 |
| Fenilheptilaminas | 108 |
| Fenilpiperidinas | 109 |
| Morfinanos | 109 |
| Otros | 109 |
| Agonistas/Antagonistas opioides | 110 |
| Agonistas completos κ/antagonistas μ | 110 |
| Agonistas completos κ/Agonistas parciales μ | 110 |
| Agonistas parciales opioides | 110 |
| Antagonistas opioides | 110 |
| Naloxona | 110 |
| Naltrexona | 111 |
| Farmacocinética | 111 |
| Vías de administración | 112 |
| Interacciones | 112 |
| Efectos adversos | 112 |
| Indicaciones | 114 |
| Contraindicaciones | 114 |

Capítulo 5

| | |
|--|------------|
| Anestesia | 117 |
| Anestesia general | 117 |
| Etapas de la anestesia general | 117 |
| Mecanismos de acción de los AG | 119 |
| Acciones farmacológicas y efectos adversos | 123 |
| Farmacocinética | 124 |
| Interacciones medicamentosas | 127 |
| Anestésicos locales | 127 |
| Mecanismo de acción de los AL | 129 |
| Acciones farmacológicas | 129 |
| Modo de administración local | 129 |
| Farmacocinética | 131 |
| Efectos adversos | 131 |

| | |
|---|------------|
| Interacciones medicamentosas | 131 |
| Farmacología neuromuscular | 133 |
| Relajantes neuromusculares | 133 |
| Acciones farmacológicas | 134 |
| Farmacocinética | 136 |
| Efectos adversos | 136 |
| Interacciones medicamentosas | 137 |
| Contraindicaciones | 137 |
| Dantroleno | 137 |
| Preguntas al final | 139 |

Autores

Adriana Sánchez Toranzo

Médica especialista en Psiquiatría.

Docente Adscripta y Jefa de Trabajos Prácticos Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Consultora en Psiquiatría. Gabinete Psicopedagógico. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Titular Docente Curso Superior de Médicos Psiquiatras. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Héctor Alejandro Serra

Médico especialista en Farmacología

Profesor Titular de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas. UCA.

Profesor Regular Adjunto de Farmacología. Facultad de Medicina. UBA.

Coautores

Juan Ignacio Alvarez

Médico. Residente de Anestesiología, Hospital General de Agudos “Dr. Parmenio Piñero”

Ayudante de Primera de Farmacología. Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Agustín Javier Álvarez Dengra

Médico UBA. Residente de Salud Mental - Psiquiatría, Hospital de Emergencias Psiquiátricas Torcuato de Alvear.

Laura Blanco

Médica. Residente de Clínica Médica. Hospital San Juan de Dios.

Ayudante de Primera de Farmacología. Primera Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Pablo Germán Díaz

Médico UBA. Residente de salud mental - Psiquiatría en el Hospital General de Agudos Parmenio T. Piñero. Ayudante en la Primera Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Noelia Donaire

Médica UBA. Residente de Cardiología, Hospital Nacional Prof. A. Posadas.

Pablo R. Fleitas Rumak

Médico psiquiatra. Docente de farmacología, cátedra I, departamento de toxicología y farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Docente de psicofarmacología, curso superior de Psiquiatría, sede Dharma, UBA. Docente de psicofarmacología, curso superior de Psiquiatría, APSA. Docente invitado de psicofarmacología, curso superior de Psiquiatría, sede INEBA. Docente invitado de psicofarmacología, Maestría de Psicofarmacología, Universidad Barceló.

María Cecilia Garbarino

Médico UBA. Residente de Cuarto año de Medicina Interna en Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich.

Docente de la Primera Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. UBA.

María Agustina Gelormini

Médica. Residente del servicio de Cardiología en el Hospital Fernández.

Guillermo Tomás Holzmann

Médico. Residente de Anestesiología. Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich.

Ayudante de Primera de Farmacología. Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Agustín Kaul

Médico Residente de Anestesiología Hospital Piñero. Ayudante de la Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Miguel Miceli

Médico anestesiólogo, Especialista en Farmacología, Especialista en Medicina del Dolor y Cuidados paliativos.

Jefe de Trabajos Prácticos, Primera Cátedra de Farmacología, Medicina, UBA.

Instructor en Reanimación Neonatal.

Marco Flavio Ottino

Médico UBA. Pediatra UBA-SAP. Médico interno de guardia y pediatra de cabecera, CMA San Antonio de Padua, Médico suplente de guardia, Hospital de Agudo Dr. Carlos Durand.

Victoria Peisker

Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Colaboradora Docente

María Laura Reyes Toso

Médica. Especialista en Medicina Interna. Instructora de residentes de Clínica Médica U.A. Dr. César Milstein. Jefe de Trabajos Prácticos de Fisiología en la carrera de Obstetricia de la Universidad de Buenos Aires.

Rocío Rodríguez Mesa

Médica Residente de Clínica Pediátrica, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Ayudante de la Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Paula Triay

Médica Universidad de Buenos Aires (UBA). Médica *shock room* Sanatorio Otamendi. Médica *shock room* Instituto Argentino Diagnóstico y Tratamiento. Médica seguimiento clínico Unidad de Trasplante Médula Ósea Hospital de Clínicas José de San Martín. Docente Medicina Interna / semiología, Hospital de Clínicas José de San Martín.

Miguel Miceli

Médico anestesiólogo, Especialista en Farmacología, Especialista en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Jefe de Trabajos Prácticos, Primera Cátedra de Farmacología, Medicina, UBA. Instructor en Reanimación Neonatal.

María Soledad Notrica

Médica Residente de Clínica Pediátrica, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Ayudante de la Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Prólogo | Adriana Sánchez Toranzo

Concretar la edición de este libro fue una hazaña de esfuerzo de cada uno de los autores, Primera Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina UBA, pensamos y desarrollamos de manera permanente todas las estrategias posibles a fin de garantizar que cada alumno, no solo aprenda farmacología, sino que logre amar cada día más esta profesión.

Este tomo dedicado a la farmacología del dolor es un aporte para que, a través de los conocimientos adquiridos, cada paciente que llega a nuestras manos sufra lo menos posible y pueda lograr la mejor calidad de vida, somos responsables de que así sea.

Prólogo | Héctor Alejandro Serra

Uno de los aspectos más importantes de la terapéutica actual es el control del dolor, pues no hay sufrimiento más grande que afecte al ser humano que su padecimiento. Es así que a lo largo de la historia el hombre siempre ha empleado múltiples medios para tratar de dominarlo. Hoy día, la medicina enfrenta nuevos desafíos y es en la mencionada área donde el conocimiento más profundo de la fisiopatología y de los mecanismos de acción cobra un valor inusitado.

Asimismo, como la población general consume por año una buena cantidad de antiinflamatorios y analgésicos, muchos de los cuales son de venta libre, y además, porque el dolor está sumamente contaminado con efecto placebo, es que el profesional debe estar al tanto de todos los aspectos e implicancias que dicho consumo impone a fin de evitar sus efectos adversos y sus potenciales interacciones, reales problemas de salud pública.

Bajo este contexto es que la Dra. Sánchez Toranzo y sus colaboradores han encarado este nuevo tomo de la colección: *Farmacología. De la molécula al paciente*. Podemos ver en él el gran ímpetu empleado para su realización y en el uso de casos clínicos como ejemplo de situaciones prácticas, el empeño para relacionar farmacología con los elementos de terapéutica que son de suma utilidad en la formación del médico.

Como docente, conocedor de la materia y revisor de este tomo debo destacar que lograron hacer de este nuevo libro un elemento actualizado y de gran interés para la formación continua, tanto de los estudiantes de medicina como de los graduados interesados en saber más farmacología.

Descripción de la obra

Capítulo 1: El dolor

El dolor es una de las apreciaciones subjetivas e intransferibles que implica una lesión real o potencial. Si bien esta modalidad sensorial no es privativa del hombre, este requiere de su sistema de salud su inmediata solución. Aquí se revisa la neurofisiología del dolor, cómo se percibe, se regula y se integra la experiencia dolorosa en el hombre como base a la intervención farmacológica.

Capítulo 2: Glucocorticoides

Este capítulo encara el grupo de los glucocorticoides o antiinflamatorios esteroides. Estos fármacos se caracterizan por la semejanza de su estructura química a la del colesterol y hormonas derivadas que se producen en las glándulas suprarrenales. Los glucocorticoides son los antiinflamatorios más eficaces, sin embargo, hay que tener en cuenta el perfil de efectos adversos que pueden ser lesivos para la salud.

Capítulo 3: Antiinflamatorios no esteroides y antigotosos

A) Antiinflamatorios no esteroides

B) Hipouricemiantes y antigotosos

Se refiere a los antiinflamatorios no esteroides o AINEs, que son sustancias introducidas a lo largo del siglo XX con el auge de la industria química. Son inhibidores de las prostaglandinas y, por lo tanto, comparten 3 acciones a pesar de su diversa estructura química, analgésicos, antifebriles y antiinflamatorios. Se trata de uno de los grupos de mayor consumo y que causan importantes efectos adversos. En este capítulo también se revisan los antigotosos.

Capítulo 4: Farmacología de los opioides

Trata sobre los opiáceos o hipnoanalgésicos derivados del opio. Son los analgésicos más antiguos, pero también los más peligrosos porque su mal uso puede causar adicción.

Capítulo 5: Anestesia

Se refiere a los fármacos usados para la anestesia local y general. La anestesia es uno de los logros más espectaculares de la farmacología ya que permite tratamientos extremos que de otro modo serían incompatibles con el bienestar del individuo.

El dolor

Victoria Peisker, Adriana Sánchez Toranzo

El dolor es un mecanismo fisiológico que alerta sobre los estímulos que pueden generar lesiones al organismo. Este mecanismo involucra procesos emocionales de aprendizaje y de memoria que permiten desarrollar la capacidad de reconocer las señales de peligro.

Las estructuras nerviosas que participan en la percepción y reacción ante las lesiones tisulares se organizan en diferentes niveles de integración en los que se procesa la información nociceptiva. Estos niveles comprenden la transducción, transmisión, modulación y percepción del estímulo álgido. Se realizan de manera simultánea y generan una respuesta emocional, autonómica y neurohumoral de tipo defensiva que activa el reflejo de retirada.

A grandes rasgos describimos las vías involucradas para poder comprender la acción de los fármacos utilizados para el control del dolor.

Vías del dolor y térmica

La proyección del estímulo doloroso desde la zona lesionada hasta la corteza somatosensorial se produce a través de tres etapas, transducción – transmisión y percepción. En cada una de ellas las neuronas que conforman la vía del dolor establecerán sinapsis entre sí y con interneuronas reguladoras que permitirán o inhibirán el pasaje

del estímulo doloroso. En cada una de estas etapas la farmacología puede intervenir de manera específica a fin de generar alivio.

Vías ascendentes del dolor

Transducción - Nociceptores

La proyección periférica de la primera neurona de la vía del dolor, dependiendo de la zona inervada, puede ser el axón de una neurona ganglionar de un nervio periférico espinal o del trigémino. Los axones de estos nervios culminan en una terminación libre no especializada que conforman nociceptores mecanosensibles y mecanotérmicos, ambos asociados a fibras mielínicas A δ , o nociceptores polimodales capaces de responder ante estímulos mecánicos, térmicos y químicos asociados a fibras amielínicas C.

La señal dolorosa se genera solo cuando el estímulo es lo suficientemente fuerte, en este caso se activan en primera instancia las fibras A que producen una sensación dolorosa rápida y aguda semejante a un hormigüeo reconocido como primer dolor.

La intensidad del dolor va creciendo a medida que aumentan la cantidad y la frecuencia de los potenciales de acción. En segunda instancia se despolarizan las fibras C, de diámetro pequeño y lentas en la conducción que producen una sensación álgida de tipo sordo y duradero denominado

segundo dolor.

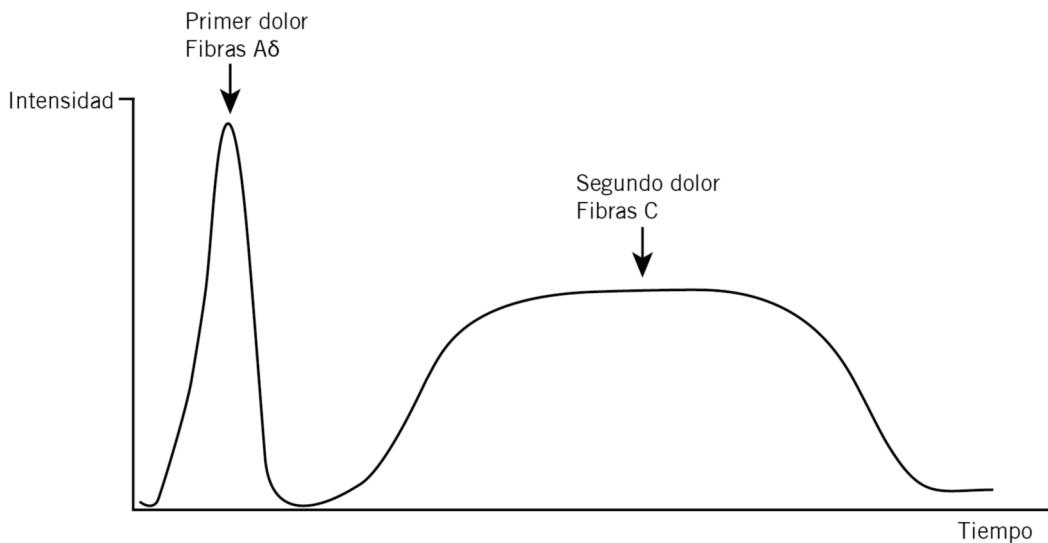
El estímulo doloroso en los tejidos desencadena, en la zona de la lesión, la producción de sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC). Estos péptidos intervienen en la formación de edema inflamatorio por vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo y migración de leucocitos como respuesta a la liberación de histamina de los mastocitos presentes en la región. El edema completa la función de curación y defensa de la herida.

El estímulo también propicia la liberación de diversas sustancias -“sopa inflamatoria”- entre las que se encuentran ácido araquidónico (AA), bradicinina (BC), histamina (H), adenosin-tri-fosfato (ATP), prostaglan-

dinas (PG), metabolitos lipídicos, serotonina (5-HT), hidrogeniones (H⁺), factor de crecimiento nervioso (NGF) y nucleótidos. Estos compuestos interactúan con los nociceptores o con canales iónicos propios de las fibras nociceptivas incrementando su respuesta. El objetivo es proteger el área lesionada y además promover una reacción inflamatoria que conlleve a la curación.

La transducción de los diferentes estímulos dolorosos (mecánicos-químicos-térmicos) lleva aparejado la activación de diferentes receptores, y de manera específica aquellos pertenecientes a la familia de los receptores de potencial transitorio (TRP). Estos constituyen un grupo amplio de receptores sensibles a diferentes intensida-

FIGURA 1
Tipos de dolor



des de calor y frío. Son estructuras de canales transmembrana semejantes a los canales de potasio que al activarse permiten el pasaje de Na^+ y Ca^{++} y desencadena el potencial de acción en las terminaciones nociceptivas. Estos son:

- Receptores vanilloideos (VR-1 o TRPV1) localizados en las fibras A δ y C que responden al estímulo de la temperatura mayor de 45° C y la capsaicina de manera directa y NGF y bradicinina de manera indirecta.
- Receptores similares al vanilloide (VRL-1 o TRPV2) se localizan en las fibras A δ ,

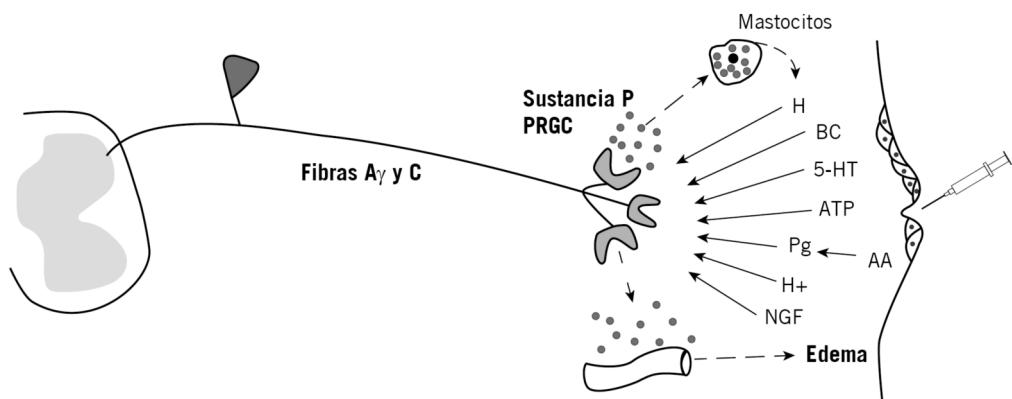
responden a temperaturas mayores a 52° C y no son sensibles a la capsaicina.

La capsaicina (8-metil-N-vainillil-6-nonenamida) es el componente picante de los pimientos chiles que generan ardor y hormigueo.



FIGURA 2

Nociceptores



PRGC: péptido relacionado con el gen de la calcitonina - **H:** histamina - **BC:** bradicinina - **5-HT:** serotonina - **ATP:** adenosin tri fosfato - **AA:** ácido araquidónico - **Pg:** prostaglandinas - **H⁺:** hidrogeniones - **NGF:** factor de crecimiento nervioso.

Las aplicaciones repetidas de capsaicina desensibilizan los nociceptores impidiendo la liberación de sustancia P y otros neuromoduladores, por lo que se la utiliza para el tratamiento del dolor neuropático.



tes sensoriales primarias (nociceptores) localizadas en los tejidos que tienen la capacidad de codificar, a través de una frecuencia de impulsos, la intensidad del estímulo y diferenciarlos en leves (inocuos) e intensos o nocivos. Los nociceptores tienen la particularidad de no adaptarse al estímulo, sino de sensibilizarse en la medida que el estímulo lesivo persiste.

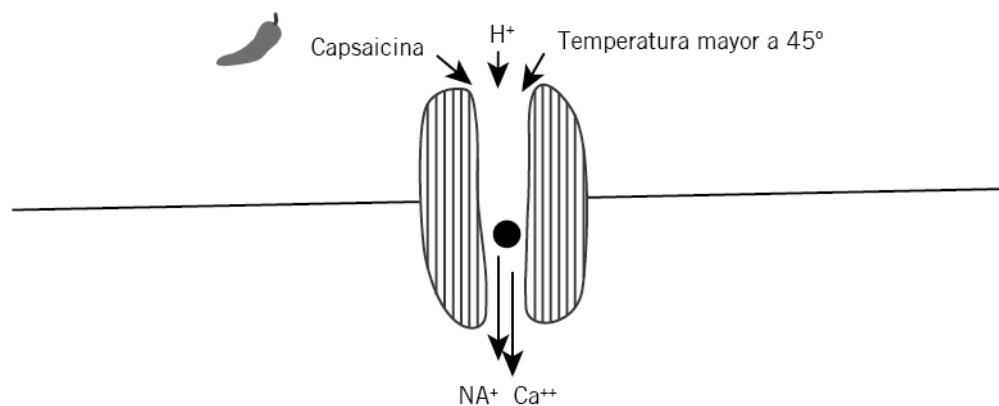
La primera etapa, de transducción, comienza en las terminaciones nerviosas libres inervadas por terminaciones axónicas de la neurona ganglionar de las raíces dorsales medulares o del ganglio del trigémino (primera neurona). Estas neuronas envían prolongaciones hacia la periferia y hacia la médula espinal, o en el caso del trigémino al tronco encefálico.

La primera neurona ingresa a la médula

Transducción

Como mencionamos en el párrafo anterior el proceso del dolor comienza en las terminales libres periféricas de las fibras aferen-

FIGURA 3
Receptor vanilloide de potencial transitorio (TRPV)



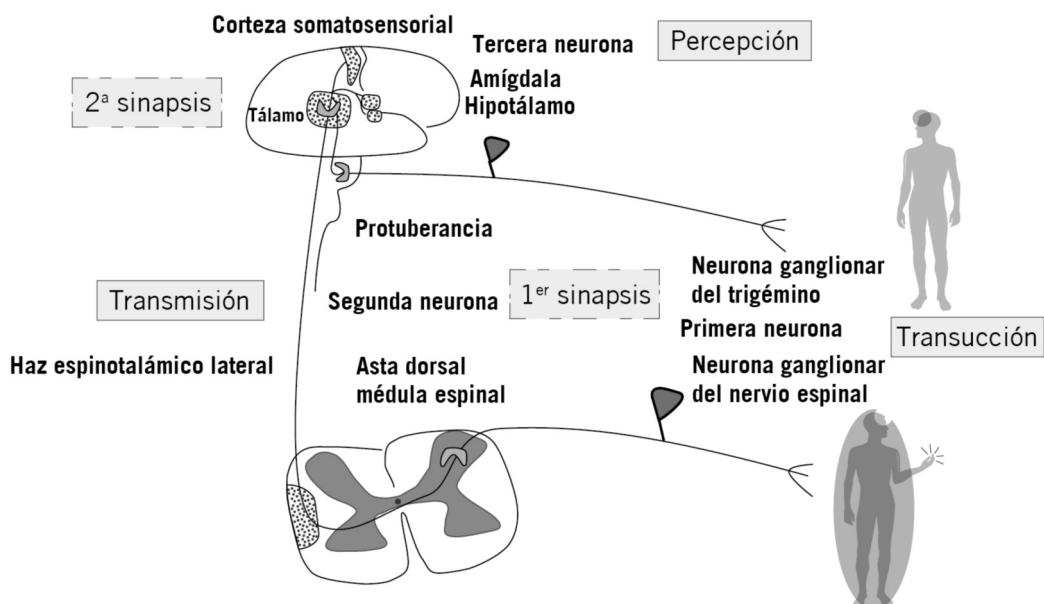
espinal por el asta dorsal y hace la primera sinapsis de la vía ascendente del dolor. Envía fibras ascendentes, descendentes y al mismo nivel medular conformando el tracto dorso lateral o de Lissauer. Estas fibras provocan la conexión de varios segmentos medulares hacia arriba y abajo, lo que explica que el estímulo doloroso se extienda más allá del nivel afectado.

Transmisión

La etapa de transmisión del estímulo doloroso es la que envía la información del estímulo nocivo desde el asta dorsal de la médula hacia estructuras encefálicas en donde se codificará el tipo de dolor, la intensidad, su localización y también el componente afectivo-motivacional que

FIGURA 4

Vías del dolor



establece el sentimiento de desagrado. A partir de esta etapa el organismo desencadena la respuesta de defensa y consolida los procesos de aprendizaje y memoria.

El ganglio de la raíz dorsal del nervio periférico establece una conexión directa con las astas posteriores de la médula (neurona 2). Estas neuronas de segundo orden atraviesan la línea media, decusa hacia el lado contralateral y ascienden hacia el encéfalo a través del tracto espinotalámico, espino-reticular y espinomesencefálico ubicados en el cordón antero lateral medular. Se establece así la vía principal de información ascendente del dolor y la temperatura.

La vía espinotalámica establece sinapsis (segunda sinapsis) en tálamo, sobre todo en el núcleo ventral posterior medial y lateral, y núcleos del tronco encefálico (neurona 3) para a partir de allí diversificar las proyecciones en la corteza somatosensorial.

Las fibras espinomesencefálicas y espino-reticulares ascienden de manera homo y contralateral para establecer sinapsis en amígdala, hipotálamo y estructuras límbicas y es la responsable de regular el componente emocional del dolor.

Percepción

Los destinos finales de la vía aferente del dolor y la temperatura son la corteza cerebral somatosensorial primaria y secundaria, en ella se procesa el componente discriminativo del estímulo álgido (intensidad-localización-calidad) y áreas del hipotálamo y amígdala que regulan los circuitos vinculados con la motivación y afecto.

El dolor puede ser potenciador, y de manera paradójica, inhibidor de la función de las neuronas que lo transmiten. En estos procesos intervienen diferentes neurotransmisores que producen activación e inhibi-

ción de distintos circuitos, dando como resultado final algesia o analgesia. Sobre estas vías y sinapsis específicas se pueden realizar intervenciones farmacológicas con diferentes tipos de drogas.

Diversos neurotransmisores intervienen para producir activación o inhibición en las sinapsis que constituyen los circuitos ascendentes que transmiten el dolor y los descendentes que lo alivian.

En la primera etapa de la transmisión del estímulo doloroso interviene el glutamato, principal neurotransmisor excitatorio, activador de la vía ascendente. En las primeras sinapsis glutamatérgicas (neurona 1), como vimos anteriormente, tienen proyecciones hacia el tálamo, pero también hacia el área gris periacueductal y área rostro medial de la médula.

Vías moduladoras del dolor

Existe un mecanismo de analgesia endógena que modula la sensación de dolor al regular en el nivel de la medula espinal la proyección de aferentes nociceptivos. A grandes rasgos describiremos los sitios principales de estas vías para comprender mejor la acción de los opiáceos endógenos que se liberan luego de una lesión.

El sistema de analgesia endógena se constituye una vía descendente de tres etapas que se origina en la sustancia gris periacueductal, las áreas periventriculares del mesencéfalo y parte superior de la protuberancia que rodean al acueducto de Silvio. Estas regiones se activan al recibir el estímulo doloroso por ramificaciones de la vía ascendente y se produce un incremento de la liberación de opioides endógenos que ejercen efecto inhibitorio de la zona.

Existen múltiples áreas del cerebro susceptibles a la acción de los opiáceos, en

gran medida la sustancia gris periacueductal (SGPA).

La SPGA, de manera fisiológica, inhibe tónicamente a núcleos liberadores de diversos neurotransmisores (dopamina, serotonina, noradrenalina) en el nivel del tronco encefálico.

La segunda etapa se sitúa como consecuencia de la inhibición de la SGPA es la liberación de núcleos del tronco encefálico (parabraquial, del rafe, *locus coeruleus* y la

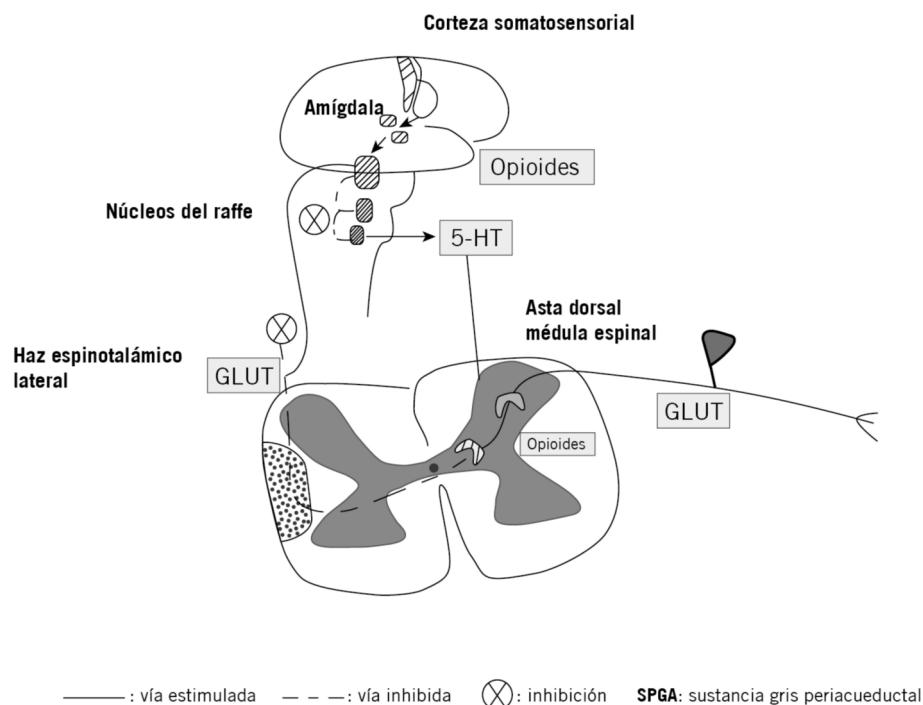
formación reticular bulbar); de esta manera aumenta la producción de diversos neurotransmisores dopamina (DA) serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA); es decir, que la inhibición de la SPGA permite la desinhibición de estos núcleos (se inhibe a un inhibidor).

Dentro del proceso de analgesia endógena la 5-HT cumple un papel protagónico.

A partir de estos núcleos se transmiten señales descendentes de segundo orden

FIGURA 5

Vía inhibitoria del dolor



hacia las interneuronas del asta dorsal de la médula y del núcleo trigeminal espinal, áreas también sensibles a la acción de los opiáceos.

La tercera y última etapa es la estimulación serotoninérgica de interneuronas del asta dorso lateral de la médula y la consecuente liberación de opioides endógenos. De esta manera se modula la primer sinapsis de la vía, evitando así los impulsos dolorosos ascendentes.

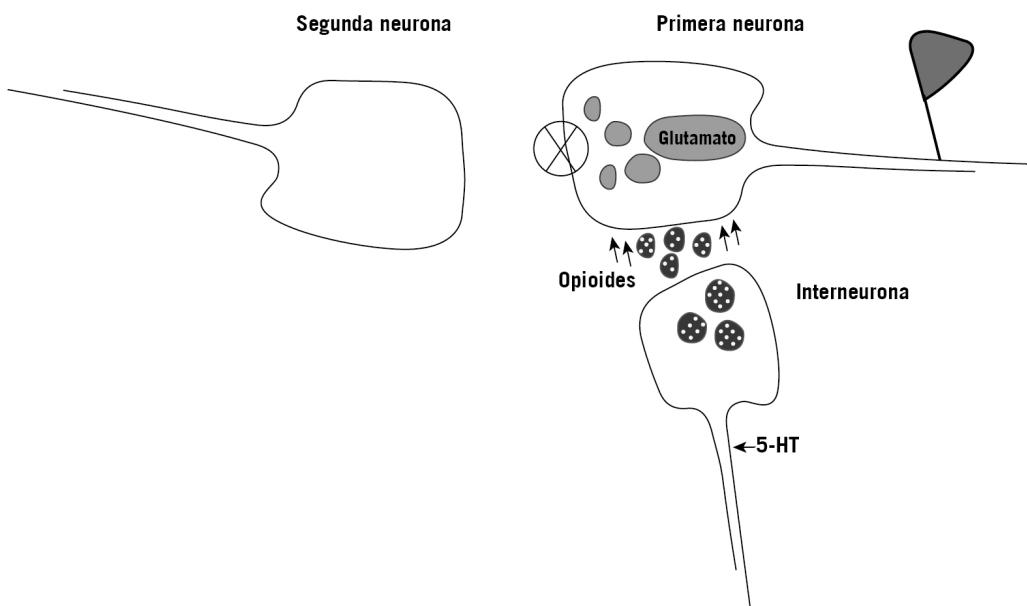
Estos son los sitios de acción que producen analgesia al administrar opioides exógenos en la práctica médica diaria.

Fármacos analgésicos

La industria farmacéutica ha desarrollado múltiples drogas para generar analgesia que regula la vía del dolor en sus distintas etapas. Los glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroides (AINES), los hipouricemiantes

FIGURA 6

Regulación analgésica en asta dorsal de médula espinal



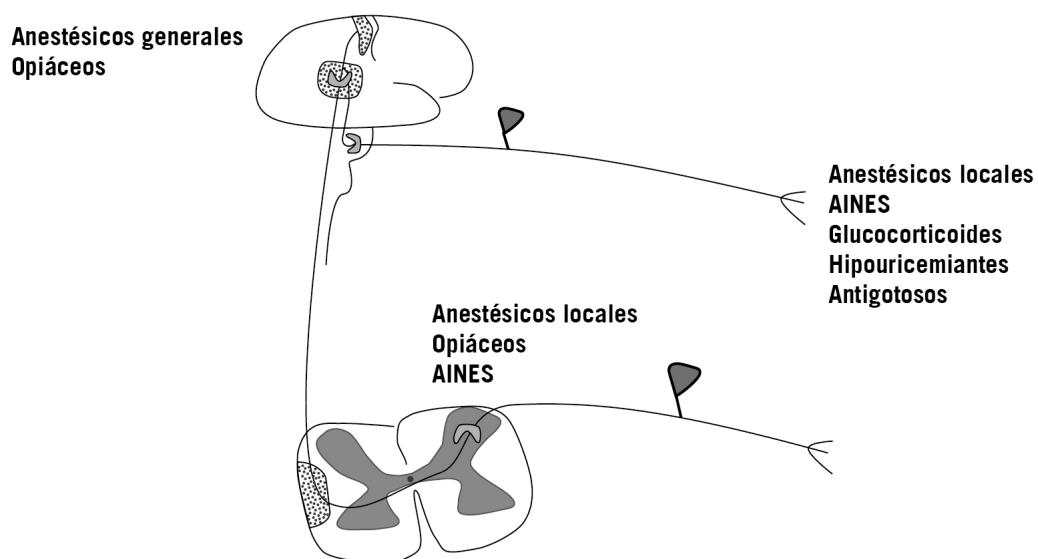
y antiguatosos, como también el amplio grupo de derivados opioides y anestésicos constituyen el arsenal farmacológico destinado a este fin.

En los diferentes capítulos están desarrollados los aspectos farmacológicos básicos

de cada uno de los grupos de drogas analgésicas con la finalidad de aportar los conocimientos necesarios para la comprensión y aportar conocimientos para el manejo criterioso del tratamiento del dolor.

FIGURA 7

Sitio de acción de las drogas analgésicas



Bibliografía

- Caterina MJA, Schumacher M, Tominaga TA, Rosen JD, Levine JD, Julius D. 1997. The capsaicin receptor: A heat-activater ion canal in the pain pathway. *Nature* 389:816-24.
- Calixto JB, Kassuya CA, André E, Ferreira J. Contribution of natural products to the discovery of the transient receptor potential (TRP) channels family and their functions. *Pharmacol Ther.* 2005 May;106(2):179-208.
- Chung MK, Campbell JN. 2016. Use of Capsaicin to Treat Pain: Mechanistic and Therapeutic Considerations. *Pharmaceuticals (Basel)*. 9(4):66.
- Purves D. Neurociencia. 3a edición. Editorial Panamericana. 2008.
- Yang F, Zheng J. 2017. Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. *Protein Cell.* (3):169-177.
-

Glucocorticoides

Juan Ignacio Álvarez, Laura Blanco, María Cecilia Garbarino, Agustina Gelormini, María Laura Reyes Toso, Adriana Sánchez Toranzo, Héctor Alejandro Serra

La glándula adrenal o suprarrenal produce hormonas que permiten al organismo resistir el estrés. La corteza produce esteroides para la adaptación al estrés crónico y volémico, y la médula, como ganglio autónomo modificado, potencia al simpático para la adaptación rápida al estrés agudo. Los esteroides adrenales naturales o corticoides se dividen en dos grandes grupos atendiendo a su forma de valoración biológica:

a. Mineralocorticoides (MC), representados por la aldosterona, hormona que juega un papel clave en el balance hidroelectrolítico, pues favorece la retención de sodio y agua, y excreción de potasio por el nefrón distal y túbulos colectores.

b. Glucocorticoides (GC), representados por el cortisol o hidrocortisona (nombre farmacológico), con acciones antiestrés e hiperglucemiantes, pues como parte de la adaptación moviliza combustibles hacia la circulación.

Entre las actividades que ponen en marcha los GC, una de las más importantes es la capacidad de modular la respuesta inflamatoria, independientemente de cuál sea el estímulo desencadenante, y la inmunológica, tanto humoral como celular; por ello, se los viene utilizando ininterrumpidamente como antiinflamatorios-antialérgicos

Caso clínico

F. G. es una niña de 7 años que se encuentra bajo tratamiento con metilprednisona, un GC sintético, a razón de 2 mg/kg de peso/día debido a un cuadro de abdomen agudo surgido como complicación de una púrpura de Schönlein Henoch. Luego de 3 meses de tratamiento, su madre vuelve a consultar al pediatra porque la nota "hinchada", principalmente en el nivel del tronco y de la cara. Además, la nota decaída con poca fuerza y resfriada habitualmente, o más, que años anteriores. Al examen presentaba lesiones impetiginosas en cara y cuero cabelludo y algunas estrías rojas en el abdomen. El examen de laboratorio que le realizaron por guardia mostró cambios en la fórmula leucocitaria (neutrofilia, linopenia, eosinopenia), leve hiperglucemia (118 mg/dl), leve hipernatremia (155 mEq/l) y kalemia normal.



desde 1948. Los GC pueden administrarse con seguridad en tratamientos cortos, inferiores a una semana, aun a dosis elevadas, por lo que son muy útiles para situaciones de emergencia. Sin embargo, antes de indicarlos para uso prolongado es necesario considerar la relación riesgo-beneficio para cada paciente, debido a los numerosos efectos adversos que pueden ocasionar en esas situaciones.

Objetivos de este capítulo

- Comprender qué son los GC y aprender a diferenciarlos en la práctica médica.
- Conocer su farmacodinamia y farmacocinética, con el objetivo de poder realizar una buena indicación, seguimiento y discontinuación de los corticoides en la práctica asistencial.
- Lograr una buena comprensión de sus efectos adversos, para cuidar la salud de nuestros pacientes.
- Profundizar el conocimiento en cuanto la vía de administración local para el tratamiento del asma.

Aspectos bioquímicos y fisiológicos

Esteroidogénesis

La corteza adrenal en su capa externa o glomerular sintetiza aldosterona y en las capas restantes (fascicular y reticular), cortisol y andrógenos de baja potencia como dehidroepiandrosterona (DHEA). Las vías biosintéticas constituyen la esteroidogénesis y se hallan catalizadas por citocromos (CYP) que cortan, oxidan, e isomerizan las cadenas laterales del colesterol para obtener las hormonas mencionadas (figura 1). Algunos rasgos de interés de estas hormonas se muestran en la tabla 1.

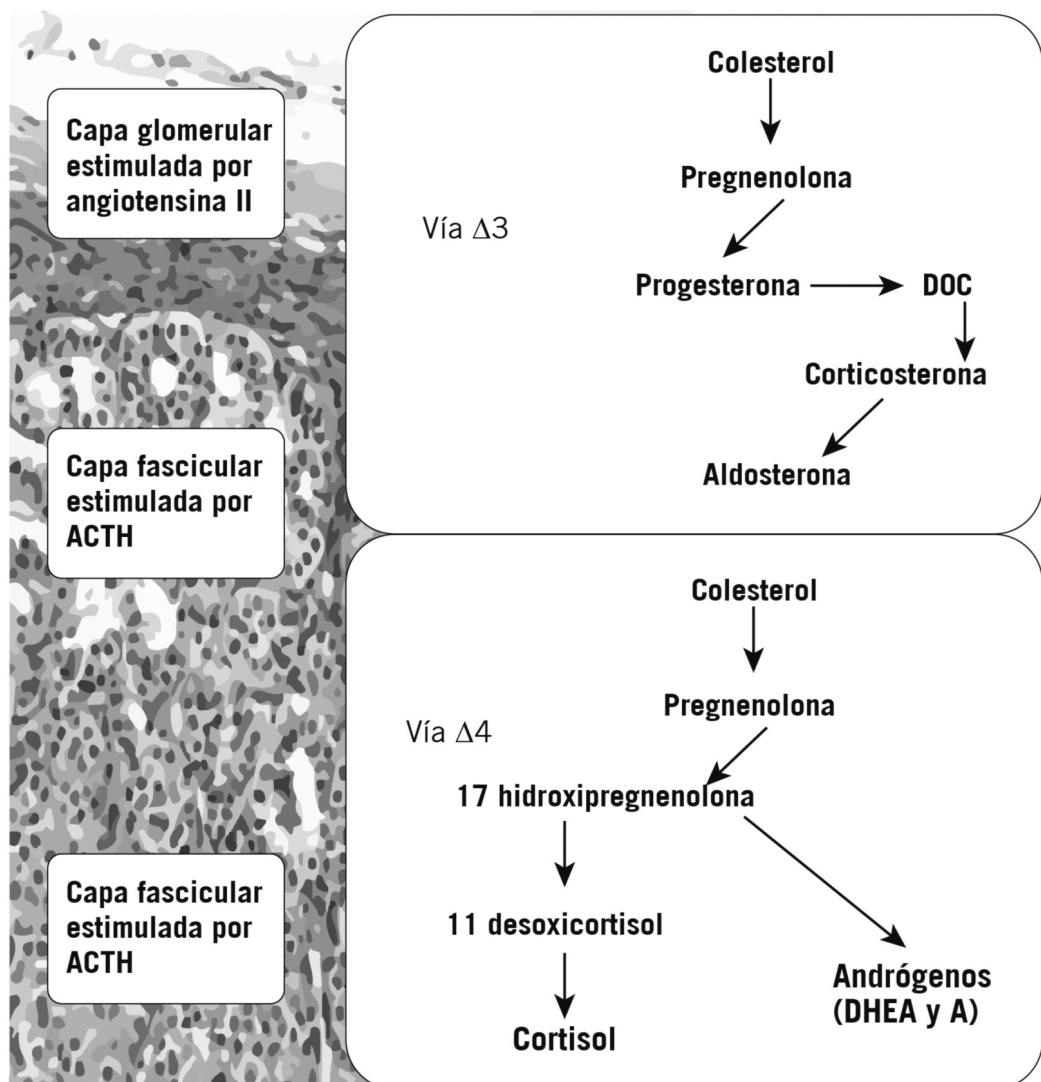
Regulación de la esteroidogénesis

El cortisol se produce y segregá siguiendo un ritmo circadiano con un valor máximo por la mañana al despertar (hora 7-8), una caída a la mitad hacia la tarde (hora 15-16) y un mínimo exiguo hacia el cambio del día (hora 24); este mínimo permanece hasta la madrugada (hora 4) donde vuelve a subir (debe notarse que las personas que invierten su ritmo vigilia-sueño lo hacen también con el de cortisol).

El mantenimiento del ritmo, así como el estímulo que supone una situación de estrés real o potencial, depende de la regulación ejercida por el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA), un comando neuroendocrino con retroalimentación (figura 2). El eje de control se inicia en las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo; estas liberan hormona liberadora de corticotrofina (CRH) en la eminencia media al ser estimuladas por neuronas provenientes del sistema límbico y del tronco encefálico, y por citoquinas circulantes. La CRH viaja por el sistema portal hipofisario y provoca la liberación de corticotrofina (ACTH) por las células corticotropas de la adenohipófisis (recordar que la ACTH es un péptido derivado de la proopiomelanocortina o POMC). La ACTH estimula la corteza suprarrenal bajo 2 formas: una general o trófica sobre toda la glándula y una particular o esteroidogénica sobre las capas fascicular y reticular. El efecto trófico es esencial ya que la supresión del eje HPA provoca la atrofia glandular con la consecuente insuficiencia adrenal (situación muy grave que puede causar la muerte por disautonomía), y sobre todo si instaurado un tratamiento crónico con GC exógenos se suspende bruscamente. Finalmente, el cortisol segregado por estímulo de la ACTH inhibe, por retroalimenta-

FIGURA 1

Esteroidogénesis suprarrenal. Referencias: DOC, desoxicorticosterona; DHEA, dehidroepiandrosterona; A, androstenodiona.



ción directa, la secreción de CRH (en el hipotálamo) y ACTH (en la adenohipófisis).

Estructura química de los distintos GC y relación entre su estructura y la acción farmacológica

Los GC tienen todos 21 C; 17 están agrupados en el tetraciclo ciclopentanoperhidrofenantreno y los 4 restantes forman cadenas laterales. El efecto glucocorticoide depende de 2 oxhidrilos (que deben permanecer como tales, si se oxidan o se cambian desaparece este efecto) uno en el C11 hacia arriba o posición β y otro en el C17 hacia abajo o posición α . Otras modificaciones menores son compartidas con los otros esteroides adrenales activos, el cetol en los C20 y 21 con la aldosterona, y la cetona en C3 más el doble enlace $\Delta 4$ con todos los demás (figura 3). La cortisona, otro esteroide aislado de la corteza adrenal, debe considerarse una prohormona inactiva ya que presenta una cetona en C11, que es fácilmente reducida produciendo cortisol y viceversa (esta reacción es catalizada por las isoenzimas de la 11 β hidroxiesteroidoide des-

hidrogenasa o 11 β -HSD).

Todos los GC, sean hormonas o fármacos sintéticos, comparten la estructura base descripta que fue modificándose desde la introducción clínica luego de la Segunda Guerra Mundial, en la búsqueda de una mayor acción GC y menor MC. Así, al introducir en la cortisona un doble enlace $\Delta 1$ y otras modificaciones se desarrolló la primera generación de compuestos (prednisona y metilprednisona); como esta, resultaron ser prodrogas que por la 11 β -HSD1 se activan a prednisolona y metilprednisolona respectivamente. Posteriormente, la adición de halógenos (flúor o cloro) a la hidrocortisona creó la segunda generación de compuestos (triamcinolona, flumetasona, dexametasona, betametasona, clobetasol) con una potencia GC considerablemente mayor, menores efectos MC y gran distribución tisular. Buscando la reducción de efectos adversos se sintetizaron las primeras prodrogas oxazolínicas o acetonidas (deflazacort) con un quinto anillo pegado al D, que formaron la tercera generación. Si bien el objetivo de mejorar el perfil de efectos adversos no se consiguió con el deflazacort,

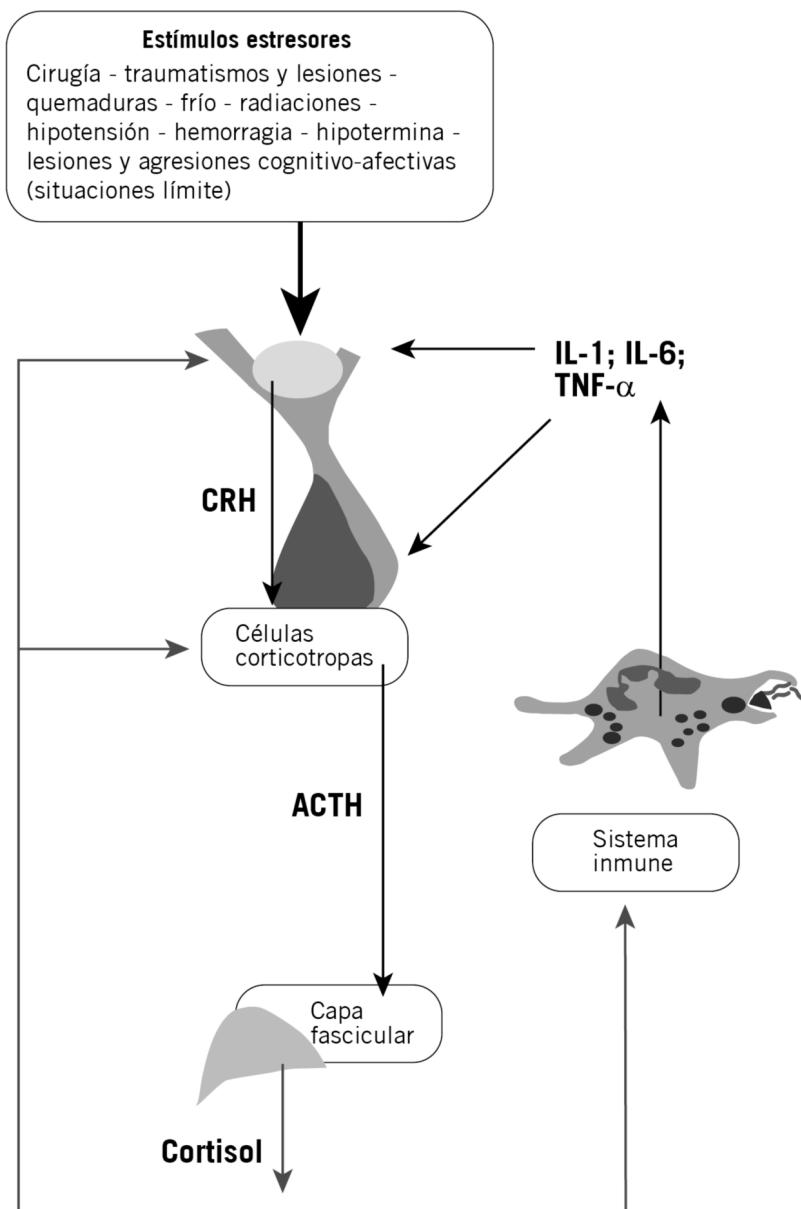
TABLA 1

Datos sobre corticoides endógenos. Valores correspondientes al ser humano

| Hormona | Concentración sérica (ng/dL) | Producción (mg/d) | Unión proteica (%) | $t_{1/2}$ (horas) |
|--------------|---|-------------------|---------------------------------|-------------------|
| Cortisol | 10 - 20 (pico) 0 - 1 (valle) | 15 - 2 | 95 (transcortina) | 1,5 |
| Aldosterona | 0,004 - 0,006 | 0,05 - 0,15 | 60 (transcortina y albúmina) | 0,25 |
| DHEA-sulfato | 100 - 400 | 15 - 30 | 10 (albúmina) | 12 |

FIGURA 2

Regulación mediante el eje HPA, en color rojo inhibición, en color gris estimulación. La retroalimentación directa implica la inhibición por el cortisol del hipotálamo y la hipófisis impidiendo la secreción de CRH y ACTH respectivamente. La retroalimentación indirecta implica la inhibición por el cortisol de las células blancas productoras de citoquinas proinflamatorias potentes estimulantes de las funciones hipotalámicas.



nuevos compuestos con farmacocinética mejorada dieron pie a la cuarta generación o esteroides blandos. Estos se destinan principalmente para uso local respiratorio (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona) y se los considera blandos, pues presentan mejor tolerancia resultado de un primer paso hepático importante (lo tragado tras la aplicación respiratoria se metaboliza y no produce efectos adversos sistémicos de importancia, aún bajo tratamiento prolongado). La tabla 2 muestra la potencia de distintos GC de aplicación sistémica y sus dosis equivalentes.

Muchos GC se esterifican en los oxihidrilos 21 y 17. Los derivados esterificados con

ácidos grasos (valerato, propionato, acetato) se emplean en preparados de depósito, pues la droga base se desterifica y se va liberando lentamente desde el sitio de aplicación. Los ésteres de fosfato son muy solubles en agua y presentan rápida degradación en la biofase por lo que se emplean para uso intravenoso en la urgencia.

Los receptores esteroides y el metabolismo prereceptor

Los GC son hormonas o drogas específicas, por ello presentan receptores que median sus efectos tanto terapéuticos como adversos. Los más identificados hasta

TABLA 2

Principales CG sistémicos. La potencia GC y MC se mide respecto de hidrocortisona

| Fármaco | Dosis equipotente* | Potencia GC | Potencia MC | Duración de efecto (horas) |
|-----------------------|--------------------|-------------|-------------|-----------------------------------|
| No halogenados | | | | |
| Hidrocortisona | 20 mg | 1 | 1 | Natural; de acción corta (8 - 12) |
| Prednisona** | 5 mg | 4 | 0,8 | De acción intermedia (18 - 36) |
| Metilprednisona** | 4 mg | 5 | 0,5 | |
| Deflazacort** | 7 mg | 2,8 | 0,5 | |
| Halogenados | | | | |
| Triamcinolona | 4 mg | 5 | 0 | De acción prolongada (48 - 72) |
| Parametasona | 2 mg | 10 | 0 | |
| Dexametasona | 0,75 mg | 27 | 0 | |
| Betametasona | 0,6 mg | 33 | 0 | |

Referencias: * o dosis equivalente, se refiere a la dosis usual terapéutica basada en la secreción diaria total de hidrocortisona; la dosis supresora del HPA es entre un 10 - 50% mayor. ** son prodrogas.

ahora funcionan como factores de transcripción o de intensificación génica (ver tabla 3 y figura 4) y son el receptor mineralocorticoide (MR) y el receptor glucocorticoide (GR). Ahora bien, como los esteroides adrenales representan un sistema común son promiscuos cuando se unen a ellos (en mamíferos inferiores la corticosterona hace las veces de GC y MC, mientras que en el hombre cada función se atribuye a una molécula particular, cortisol o aldosterona). De hecho, el cortisol se une con más afinidad

al MR que al propio GR (tabla 3). El problema es que las concentraciones circundantes de cortisol según la tabla 1 son unas 1000 veces mayores que las de aldosterona. Entonces, ¿cómo se protegen los MR de la excesiva concentración de GC? Los GC como otras hormonas sufren metabolismo prereceptor y esa es la forma de protección: en aquellos tejidos donde se expresan los MR se expresa también la isoenzima 11 β -HSD2 que degrada el cortisol a cortisona dejando libre el MR para aldosterona. En

FIGURA 3

Estructura química del cortisol o hidrocortisona, señalando aspectos clave de su nomenclatura. Anillos, letras; carbonos, números.

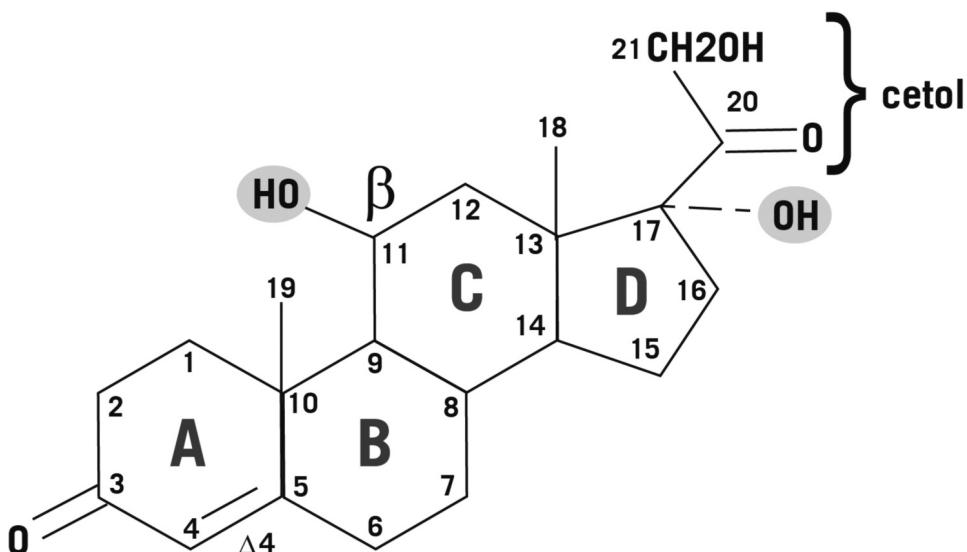


FIGURA 4

A la izquierda, estructura del monómero GR mostrando sus dominios funcionales: NTD, dominio N-terminal; DBD, dominio de unión al ADN; HBD, dominio de unión hormonal (GC); AF-1 y 2, zonas de activación funcional de la transcripción. El tallo exhibe función bisagra para adaptarse precisamente al ADN y a los activadores - represores; parte del DBD y del tallo contienen secuencias de translocación nuclear (NLS), y el HBD permite la dimerización y la interacción con las chaperonas. A la derecha, modelo de interacción del homodímero con la secuencia de respuesta a glucocorticoides (GRE) y el reclutamiento de la maquinaria transcriptiva que opera corriente abajo del GRE.

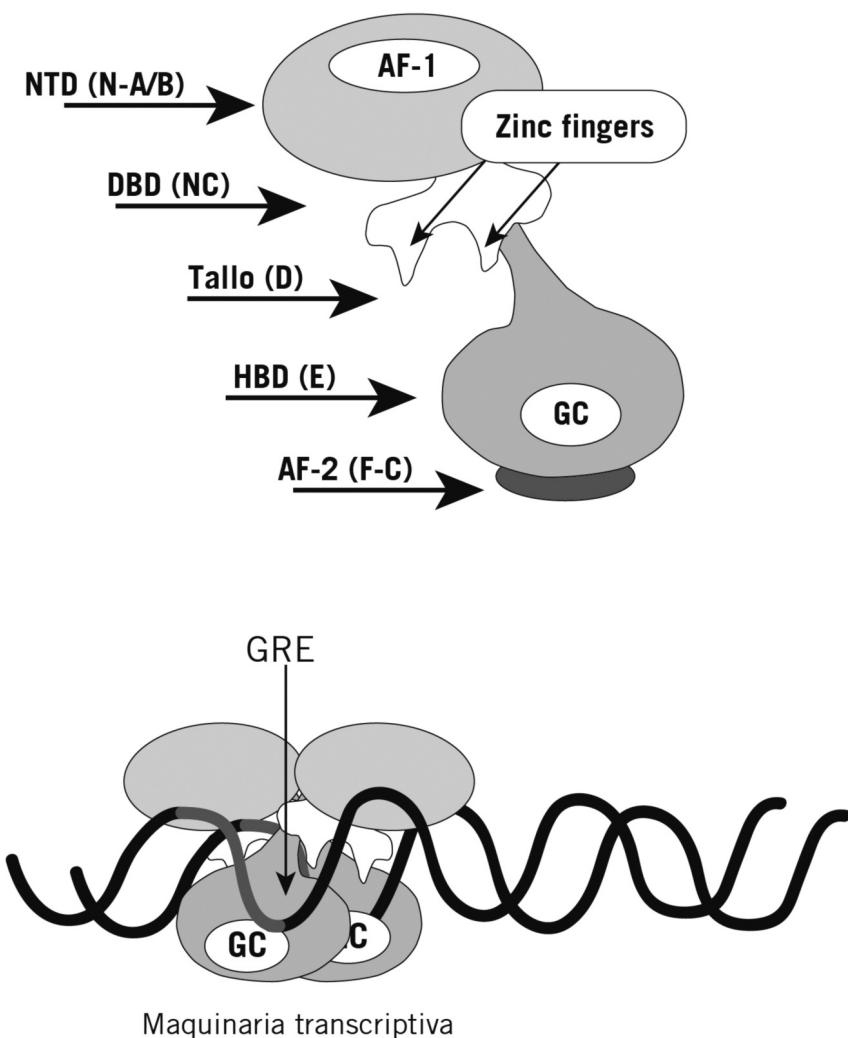


TABLA 3**Características de los receptores para esteroides adrenales**

| | MR | GR |
|-----------------------------------|--|---|
| Estructura primaria | 984 aminoácidos; pm 107 000 | 777 aminoácidos; pm 94 000 |
| Ubicación del gen | 4q31.1 | 5q31-32 |
| Ubicación tisular | Restringida: tejidos de recuperación de Na ⁺ (TCD, colon, glándulas salivales) y SNC (correas límbicas e hipotálamo). | Amplia: todos los tejidos con células nucleadas. |
| Isoformas | MR-A y MR-B | GR- α y GR- β |
| Afinidad por ligandos y ocupación | Alta ($K_d = 0,5 - 2 \text{ nM}$) 90% a bajas concentraciones. | Baja ($K_d = 10 - 20 \text{ nM}$) 30% al pico; casi todo en estrés |
| Agonistas endógenos | Aldosterona, cortisol y corticosterona | Cortisol y corticosterona |
| Agonistas | Fludrocortisona | Ver tabla 2 |
| Antagonistas | Espironolactona, eplerenona | Mifepristona |

cambio, en los demás, la 11 β -HSD1 (la misma que activa la prednisona) refuerza al cortisol circulante convirtiendo la poca corteína disponible en él.

Los receptores esteroides (figura 4) pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares, grupo que comprende unos 50 miembros entre receptores con ligando definido (hormonas esteroides, terpenos, ácidos grasos, colesterol y ácidos biliares, hemo y pigmentos biliares, derivados de las vitaminas A y D, hormona tiroidea y xenobióticos) y sin ligando (receptores huérfanos). Cualquiera de ellos se dimeriza para unirse al ADN (los GR y los MR generan únicamente homodímeros) y para tal unión

utilizan una zona hacia el centro de la proteína llamada dominio de unión al ADN (DBD). El DBD de estos receptores se caracteriza por poseer una estructura en forma pulgar-índice en L estabilizada por iones Zn (zinc fingers) que se intercala en el surco mayor del ADN. El resto de la molécula receptora varía notablemente entre los miembros de la superfamilia, tanto en secuencia como en longitud y funciones, pero exhibe siempre hacia el extremo C-terminal un dominio globular de interacción con los ligandos (LBD) y la maquinaria transcriptiva (AF-2). La secuencia de ADN corriente arriba del gen a regular donde se unen los receptores nucleares

se identifica como elemento de respuesta a hormonas o HRE (en el caso de los corticoides se llaman GRE).

Farmacodinamia, efectos terapéuticos y adversos

Se discuten juntos porque la mayoría responde a mecanismos comunes.

Efectos farmacológicos terapéuticos

Los GC se emplean clínicamente por sus propiedades antiinflamatorias, antialérgicas, inmunosupresoras y citostáticas en leucemias y linfomas. La hidrocortisona, por ser el GC endógeno, se usa también como reemplazo hormonal en la enfermedad de Addison y otras formas de insuficiencia adrenal crónica (ver también figuras 5 y 6).

Como antiinflamatorios y antialérgicos son los mejores, especialmente para tratamientos agudos y cortos sin importar el cuadro (aunque en tratamientos sobre piel puede observarse taquifilaxia), ya que inhiben y modulan todos los mecanismos de respuesta inflamatoria sin casi modificar mecanismos fisiológicos mediados por señales o mensajeros comunes. Por ejemplo, otros antiinflamatorios como los no esteroides o AINE no pueden usarse en la alergia porque no influyen sobre sus mediadores, o los antihistamínicos en la inflamación porque no inhiben la síntesis de prostaglandinas; además, a diferencia de AINE, los GC no inhiben la síntesis de prostaglandinas fisiológicas. De la misma forma son buenos inmunsupresores, aunque este beneficio se opaca por la cronicidad del tratamiento. Estos efectos terapéuticos se justifican porque los GC producen modificaciones en el nivel molecular que repercute

a otros niveles:

- En el nivel tisular y orgánico porque inhiben las funciones macrofágicas (fagocitosis, estallido respiratorio, procesamiento y presentación antigenica), bloquean el direccionamiento de los leucocitos entre la sangre y los tejidos, impiden la degranulación de los mastocitos, y generan apoptosis de células T con reducción de su expansión clonal y una menor producción global de anticuerpos.

- En el nivel celular porque reducen la síntesis y secreción de citoquinas (IL-1, IL-6, TNF- α) y sus receptores, inhiben sus cascadas intracelulares de señalización (NF- κ B, p38, JNK), frenan la biogénesis de lisosomas y organelas similares, inhiben la recaptación extraneuronal de catecolaminas, y finalmente reducen la síntesis de moléculas de adhesión-migración (L-selectinas), la liberación de metaloproteasas (ADAM, collagenasa) y, sobre todo, la producción de mediadores no preformados (eicosanoides, NO, radicales libres del O₂ o ROS).

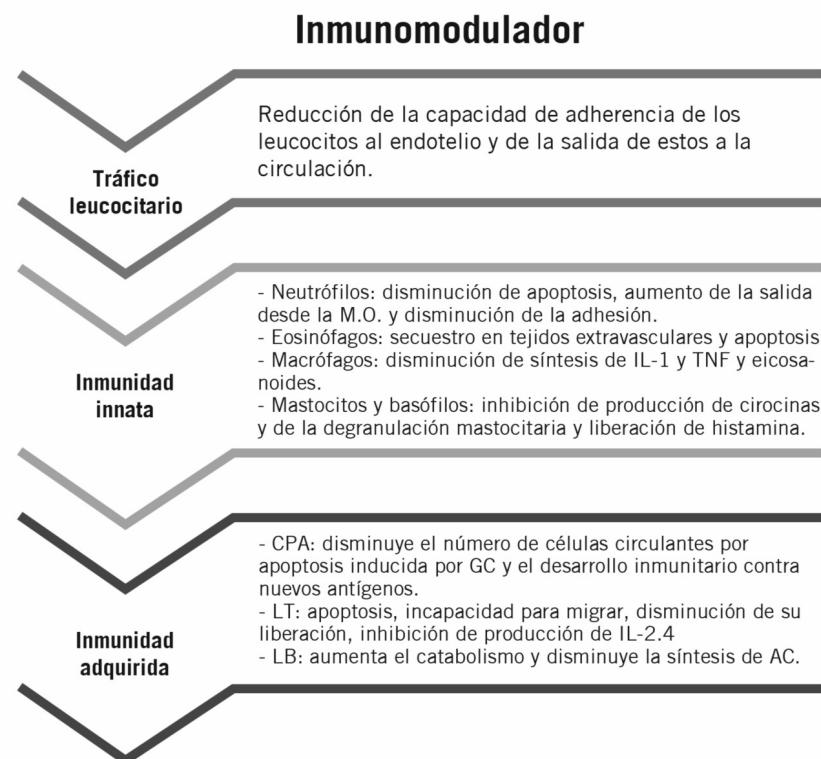
- Y en el nivel molecular porque despliegan mecanismos genómicos y no genómicos resultado de la interacción con los receptores antes mencionados (ver mecanismo de acción).

Efectos adversos

Los GC exhiben los principales efectos adversos (figura 6) con el avance del tratamiento, por ello se van instalando paulatinamente a medida que este se cronifica (y no hay establecido a ciencia cierta un tiempo exacto para su instauración). Excepto los agudos que son idiosincráticos o por super-

FIGURA 5

Principales efectos terapéuticos de los GC



Analgésico

- Depende de su efecto antiinflamatorio. En el caso de dolor NO inflamatorio, NO son analgésico.
- En el dolor por cáncer aumenta la eficacia de drogas analgésicas.
- En el dolor por herpes zoster disminuye la duración del dolor y la incidencia de neuralgia.

Antialérgico

- Inhibe la respuesta de la IgE por parte de los mastocitos. Esto se produce por estímulo beta adrenérgico al inhibir la recaptación extraneuronal de catecolaminas. Además tendrían cierto efecto estabilizante de membrana.
- Inhiben la citotoxicidad e hipersensibilidad retardada: frenan la expansión clonal de citoquinas.

Nota de color

Podrían tener cierto efecto sobre la disminución de la temperatura corporal al inhibir la producción de prostaglandinas, pero por actuar mediante mecanismos genómicos no se lo utiliza en la hipertermia.

sión, el resto suele ser colateral o secundario al efecto terapéutico. Asimismo, estos pueden describirse por órgano afectado o resumirse didáctica y razonadamente según su fisiopatología. Siguiendo esta última línea, los efectos adversos pueden dividirse en metabólicos, neuroendócrinos, hidrosalinos e inmunológicos.

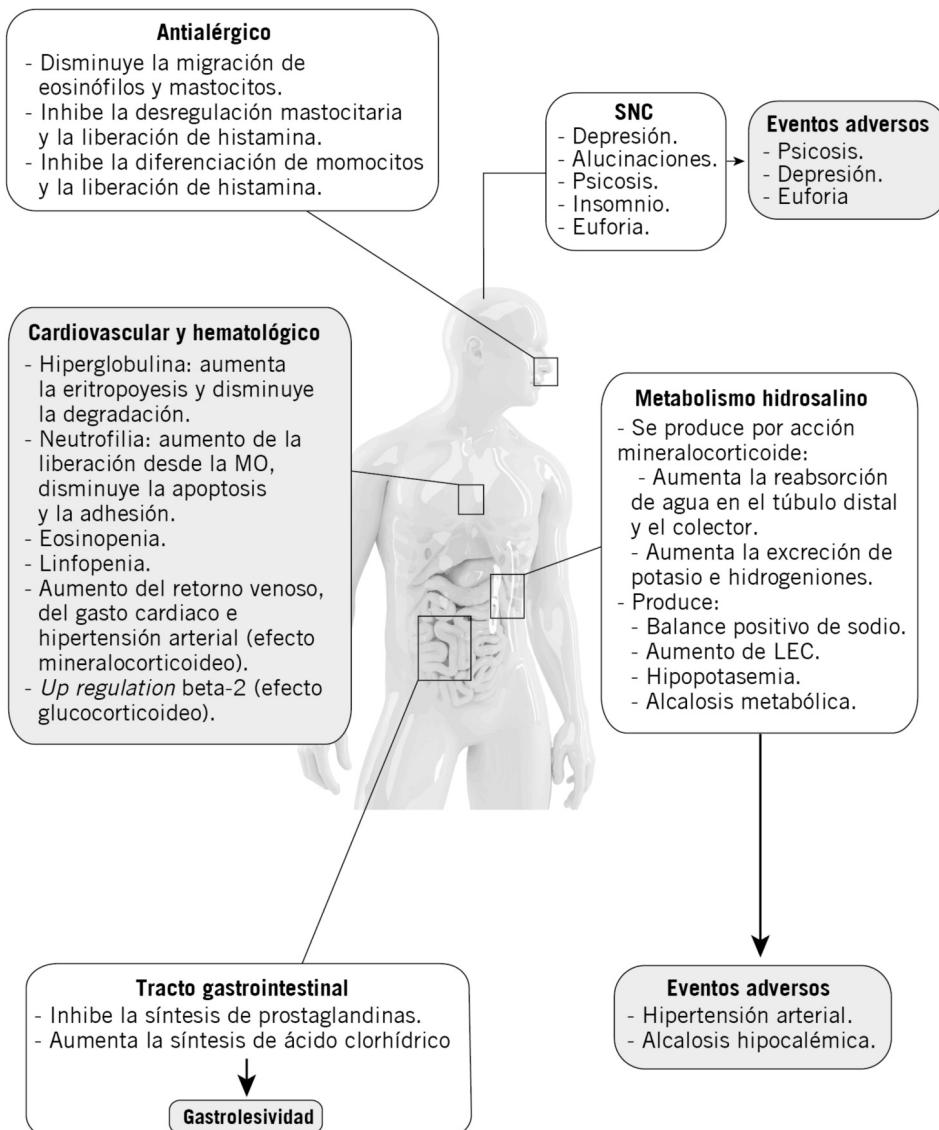
- Metabólicos (figura 7): los GC producen movilización de combustibles para hacer frente al estrés y a su proceso adaptativo, por consiguiente, son hiperglucemiantes, catabólicos proteicos y lipolíticos. La hiperglucemia se debe al estímulo de la gluconeogénesis; ello promueve el consumo de aminoácidos provenientes de las proteínas musculares, conectivas y secretoras (moco) y el de glicerol proveniente de los triglicéridos. La lipólisis, a su vez, genera aumento de ácidos grasos libres circulantes que serán usados como combustibles (beta-oxidación) en vez de la glucosa. Al elevar la glucemia y los ácidos grasos en forma crónica, los GC tienden a causar a largo plazo insulino resistencia con manifestaciones de síndrome metabólico como hipertrigliceridemia, diabetes y arteriosclerosis precoz. Estos efectos se continúan con obesidad central y pérdida de tejido subcutáneo en las extremidades (cara de luna llena, joroba, extremidades finas que forman parte del aspecto cushingoide (figura 8) que tanto afecta el aspecto psicológico del paciente, pues nota un cambio en la estructura corporal) resultado de la acción conjunta insulina-GC sobre el tejido adiposo. El catabolismo proteico crónico contribuye aún más al adelgazamiento de las extremidades por afectación del tejido muscular que se atrofia (su grado máximo es la *mio-patía esteroide*), el tejido conectivo no puede regenerarse correctamente (hay *atro-*

fia dérmica, aparecen *estrías rojo vino* en varias partes del cuerpo, se retarda la cicatrización de heridas y en el cristalino se pueden establecer *cataratas*), el óseo pierde masa y no se repara bien (aparecen *osteoporosis, fracturas y osteonecrosis*), y los epitelios secretores producen menos moco y enzimas (por este mecanismo suele haber *lesiones en el nivel gástrico e hipo*). Finalmente, probablemente relacionado con la hipertrigliceridemia y la afectación de los epitelios secretores, los GC pueden desencadenar, aunque infrecuentemente, pancreatitis.

- Neuroendócrinos: Los GC en forma aguda estimulan el tejido nervioso en forma inespecífica provocando insomnio, excitabilidad, inquietud y en pacientes susceptibles, convulsiones o estados psicóticos (se cree que ello es resultado de la inhibición de la recaptación central de catecolaminas o del estímulo de proteínas Gs sobre un terreno predisponente), pero por sus acciones antiinflamatorias pueden desplegar efectos neuroprotectores ante trauma y excitotoxicidad. Usados en forma crónica suelen desencadenar disforia, indiferencia y pérdida de interés, y a veces disminución de la memoria (se cree que ello es debido a la atrofia de la corteza hipocampal, pues los GC reducen los niveles de factor nervioso derivado del cerebro o BDNF). Los GC no solo afectan el eje HPA causando atrofia adrenal y el síndrome de supresión esteroide ya comentados, sino que inhiben otros ejes como el hipotálamo-hipofiso-hormona de crecimiento (ello debe advertir sobre el uso crónico en los niños ya que podría predisponer a *menor talla* por retardo en el crecimiento, a esto se suma que los GC inducen el cierre prematuro del cartílago de crecimiento) y el hipotálamo-hipófiso-gonadal

FIGURA 6

Efectos farmacológicos de los corticoides en los diferentes sistemas y sus eventos adversos. Los eventos adversos se encuentran en recuadros grises.



(que puede predisponer en la mujer a hiperandrogenismo con hirsutismo, trastornos menstruales e infertilidad).

- Hidrosalinos: los GC, aún los sintéticos sin actividad MC, se comportan a largo plazo como la aldosterona, ya que suplen la baja afinidad por el MR con mayor exposición causando retención de sodio y agua, y pérdida de potasio. Esto predispone a edemas de miembro inferior, hipertensión arterial e hipertensión endocraneana (deberá tenerse en cuenta esta retención en pacientes con glaucoma o insuficiencia cardiaca, pues puede agravarse su cuadro).

- Inmunológicos: los GC causan una variación importante del hemograma con aumento del hematocrito (por contracción de la cápsula esplénica), leucocitosis (por falta de migración leucocitaria) y linfopenia (por apoptosis linfocitaria). La inmunosupresión y la menor respuesta de la inmunidad innata frente a microorganismos propicia la aparición de acné, forúnculos y procesos gingivales. Es también frecuente la aparición de *infecciones oportunistas*, especialmente candidiasis mucocutánea (figura 9), la agravación de una tuberculosis o aparición de herpes o toxoplasmosis.

Mecanismo de acción GC

Debido a la naturaleza de los receptores esteroides la respuesta a los GC se ha asociado con inducción o represión génica. La puesta en marcha de los procesos genómicos requiere como mínimo 30 minutos. Sin embargo, hay efectos de estas drogas que aparecen casi inmediatamente luego de administrados, por lo tanto, pareciera que parte de la respuesta no depende de la maquinaria génica; en consecuencia, para

los GC se definen mecanismos de acción genómicos y no genómicos.

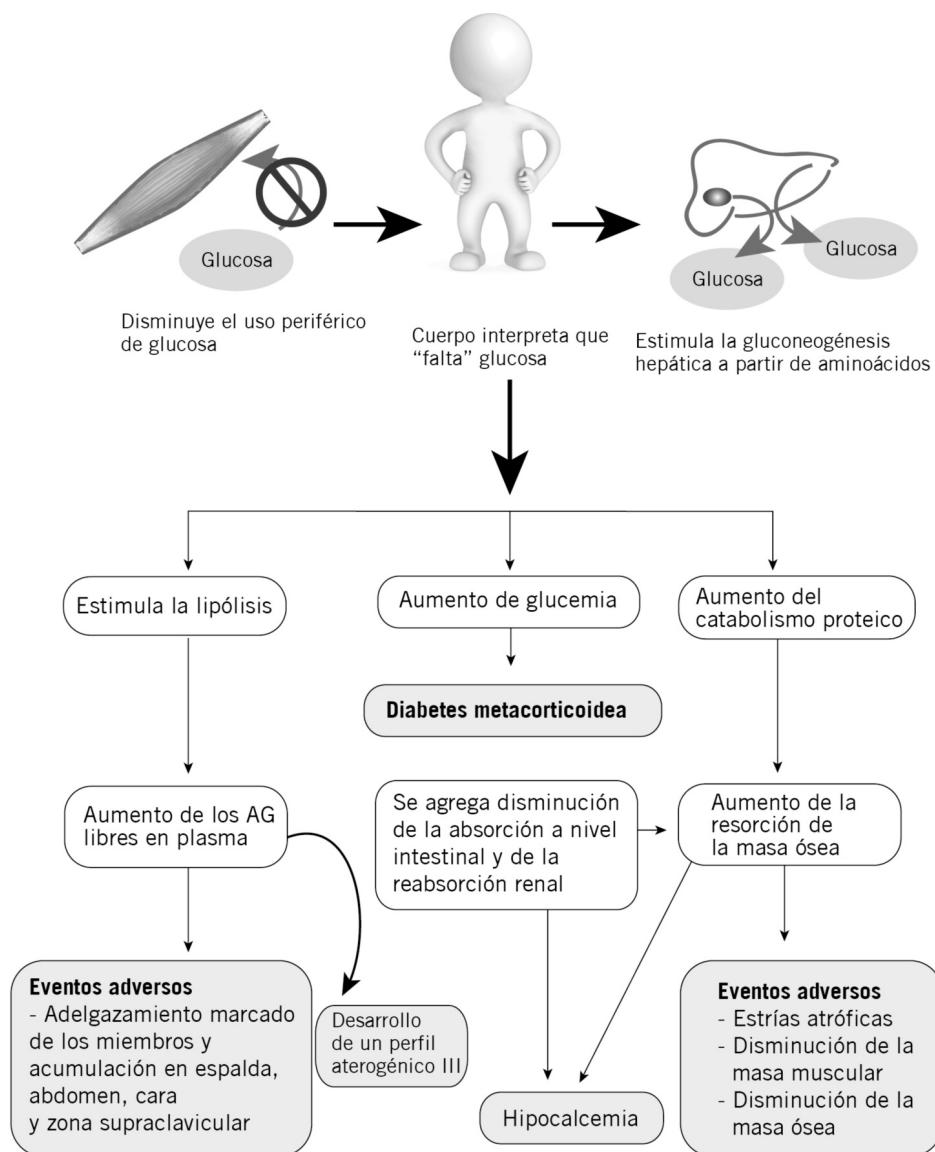
Mecanismos genómicos

Los GR y MR operan en forma oligomérica a través de complejos de acreción o ensamble, tanto en el citosol como en el núcleo (figura 10). Estos complejos aumentan la eficiencia de transducción ya que concentran parte de la maquinaria necesaria para la correcta señalización. Sin ligando, los receptores se hallan en el citosol unidos a varias chaperonas (proteínas de shock térmico hsp90 y FKBP entre otras); con ellas el receptor exhibe alta afinidad por el corticoide y está protegido de su degradación proteásómica. El esteroide adrenal ingresa a la célula blanco mediante un transporte específico no bien caracterizado y se une a su receptor promoviendo la disociación de las chaperonas y su translocación activa al núcleo mediante la maquinaria de importación nuclear. De acuerdo con ciertas evidencias, una parte de los GR pasa al núcleo en 5 minutos mientras que otra lo hace en unos 20; por lo que se piensa que la fracción rápida se transloca sin una disociación completa de las chaperonas. Sea en el citosol o en el núcleo, el GR se homodimeriza (GR-GR) y aunque una parte queda como GR monomérico (GRm) su destino principal es la cromatina donde forma otros complejos con la maquinaria transcriptiva o con la represiva. El mecanismo genómico se produce básicamente a través de 3 vías principales:

- Los GR-GR se unen a las secuencias GRE para iniciar la transcripción de aquellos genes que responden a los GC. Aquí cooperan varios cofactores con actividad enzimática, las HAT o histonas acetil trans-

FIGURA 7

Efectos metabólicos de los corticoides y sus eventos adversos. Los eventos adversos se encuentran en recuadros gris.



ferasas para descompactar histonas al eliminarles cargas positivas, la helicasa para abrir el ADN, los factores de activación transcripcional para guiar la polimerasa, etc. El ARN transcripto es de 2 tipos, ARNm y microARN. Los ARNm son transcriptos a nuevas proteínas con variadas funciones, entre ellas se destacan las siguientes:

- GILZ (*glucocorticoid induced leucine zipper*) es un factor de transcripción múltiple, activa la transcripción de varios genes del metabolismo.
- SGK-1 (*serum and glucocorticoid-regulated kinase*) es una quinasa metabólica y diferenciadora del tejido adiposo que modula una variedad de factores de transcripción lipogenéticos como FOXO y SREBP (proteína de unión al elemento de respuesta esteroide), aunque también se activa en respuesta a MC en los epitelios secretores.
- DUSP (*dual specificity phosphatase*) es una protein fosfatasa que inactiva las MAPK y otras fosfoproteínas que están marcadas para su degradación proteasomal.
- Tristetraprolina, proteína de unión al ARN, en líneas generales favorece la degradación de ARNm por nucleasas específicas y de proteínas por el proteasoma.
- ABHD2 (*alpha/beta hydrolase domain-containing protein-2*), hidrolasa que participa en la síntesis de surfactante, pero a la vez inactiva el endocanabinoide, araquidonil-glicerol molécula fundamental para el neurodesarrollo.

Por otro lado, los microARN de respuesta esteroide hibridizan, secuestran y facilitan la degradación de los ARNm de respuesta

contraria, usualmente los que codifican proteínas proinflamatorias (Nota: los microARN se los conoce también como ARN silenciadores o ARNsí por su efecto antagónico, algunos provienen de ciertos intrones de genes activados por GC que se liberan cuando se procesa el ARN heterógeno nuclear o ARNh a ARNm, otros provienen de otras zonas de la cromatina no bien identificada).

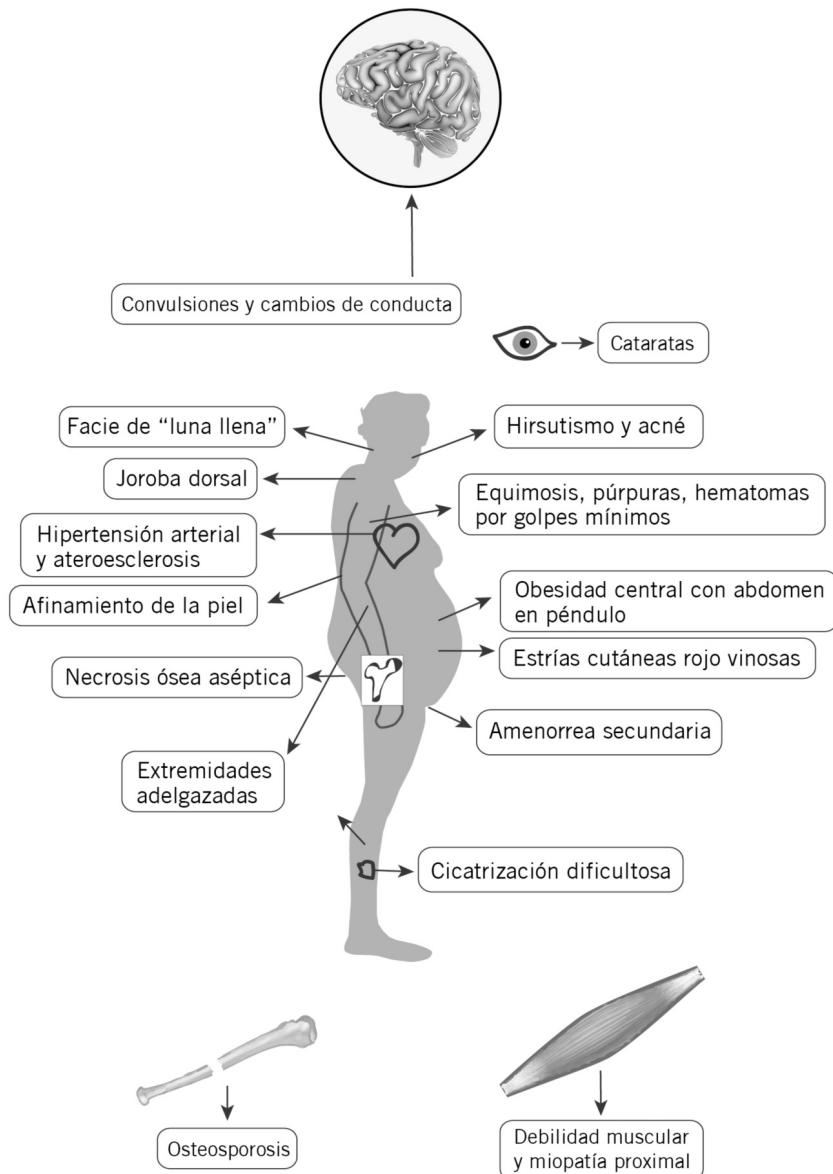
- Los GRm o los GR-GR se unen a secuencias GRE negativas (nGRE) para silenciar o reprimir la transcripción de ciertos genes, hecho que se conoce como cisrepresión. Aquí se forma una maquinaria represiva basada en el reclutamiento de HDAC o histonas desacetilasas que devuelven cargas a las histonas y permiten su compactación. Los genes que sufren este proceso son principalmente adenohipofisarios (proopiometilancortina -POMC-, prolactina -PRL-, somatotrofina -GH-) y óseos (osteocalcina),

- Los GRm secuestran o compiten con otros factores de transcripción, tales como NF-κB, AP-1, STATs impidiendo su unión a la cromatina, hecho que se conoce como transrepresión. Este fenómeno es fundamental para impedir la expresión de metaloproteasas, COX-2, iNOS y moléculas de adhesión.

Mediante estas vías los GC afectan inicialmente 70-100 genes, pero una vez que los ARNm son traducidos su respuesta se amplifica notablemente abarcando cerca del 1% del genoma (unos 2000 genes) por la aparición de nuevos factores de transcripción que actúan como terceros mensajeros. Es importante destacar también la amplia exhibición de antagonismo recíproco entre las vías de la inflamación y las de

FIGURA 8

Efectos a largo plazo de los corticoides. Aspecto cushingoide.



respuesta a los GC que no se detienen en lo mencionado. Por ejemplo, la tristetraprolina propicia la degradación de los ARNm de proteínas inflamatorias, o modulan la actividad de algunas ubiquitin ligasas para la degradación de proteínas proinflamatorias.

Libre de chaperonas el receptor se va desnaturalizando muy lentamente y pierde afinidad por la hormona y la cromatina, hecho que termina con el efecto y explicaría la diferencia en la duración del efecto de los distintos GC al mantenerse o no dentro del GR. Así, retorna al citoplasma luego de unas 20 horas unido a algunas hsp (formando una estructura parcial llamada foldosoma) donde termina por formar de nuevo el complejo 9S.

Mecanismos no genómicos

Los mecanismos no genómicos no están bien caracterizados, aunque se supone que dependen de la unión de los GC a GRm u otras proteínas ubicadas en la membrana plasmática. Estos serían responsables de la inhibición de la degranulación de los mastocitos, de la inhibición de la fagocitosis y el estallido respiratorio por los macrófagos y polimorfonucleares, de la apoptosis linfocitaria, y de los efectos estimulantes sobre el SNC. Para el caso de la degranulación mastocitaria o la fagocitosis, que depende de señales provenientes de receptores que reclutan tirosín quinasas tipo Src que fosforilan componentes del citoesqueleto a la vez que activan la vía IP3-Ca²⁺; los GRm citosólicos pueden inhibir las tirosín quinasas mencionadas y, por ende, frenar el proceso desde el inicio. De la misma forma, los GRm pueden interferir con la coestimulación ante exposición antigenica en linfocitos T, induciendo su apoptosis. También, los GC, especialmente los endógenos, inhi-

ben el transportador de cationes orgánicos (OCT2 y OCT3) responsables de la recaptación extraneuronal o post sináptica de monoaminas; tal inhibición facilita los efectos antialérgicos de la noradrenalina a la vez que explica la estimulación central descripta en efectos adversos.

Finalmente, la inhibición de la fosfolipasa A2 (PLA2) merece comentarse en particular pues parece responder a mecanismos genómicos y no genómicos. La actividad PLA2 proinflamatoria es inhibida por la lipocortina o anexina AI, proteína chaperona ubicua presente en el citosol o unida a zonas caveolares de membrana (*lipid rafts*) ricas en esfingolípidos. Los niveles basales de anexina AI presentes en macrófagos y leucocitos están controlados por interleukinas y GC que actúan como inductores (efecto genómico). Durante la inflamación la anexina AI se polariza ubicándose bajo la membrana plasmática y bajo el auspicio de los GC, sean endógenos o aplicados como antiinflamatorios, la anexina submembranar es expulsada hacia el exterior por exocitosis o usando una glicoproteína de forma tal que actúa en forma paracrínea y autócrina sobre las células blancas activadas frenando la PLA2 y la producción de eicosanoides (efecto no genómico).

Farmacocinética

Los glucocorticoides pueden ser utilizados por cualquier vía tanto sistémicas como locales (figura 11). Por vía oral se absorben bien, pero, tal como se dijo se definen 2 grupos según primer paso hepático:

- de bajo metabolismo, usados como corticoides sistémicos ya que alcanzan concentraciones plasmáticas terapéuticamente útiles,

FIGURA 9

Eventos adversos relacionados con la aplicación por vía inhalatoria.



Corticoides inhalados

- Budesonide
- Fluticasona
- Beclometasona
- Trimcinolona

Eventos adversos

- Disfonía (50%)
- Candidiasis (5%)

Prevención

- Cámara espaciadora
- Enjuague bucal posexposición

- de alto metabolismo o esteroides blandos, usados localmente en el nivel respiratorio (corticoides inhalados) ya que si son tragados no dan concentraciones plasmáticas relevantes.

Estos fármacos son altamente liposolubles, por lo que su volumen de distribución es alto y atraviesan bien las barreras hemato-encefálicas. Los GC naturales y los derivados no fluorados sencillos se unen en sangre principalmente a la globulina fijadora de corticoides (CBG) o transcortina, mientras que el resto, acetonidas y fluorados, lo hacen a la albúmina. El porcentaje de unión es siempre superior al 80% (recordar que los esteroides fosfato son altamente hidrosolubles y circulan libre en plasma, mientras que otros ésteres como acetato, valerato, furoato o dipropionato generan compuestos de depósito en las zonas de aplicación como músculo, piel, mucosas, articulaciones). Los GC se metabolizan por biotransformación hepática, los de estructura tetracíclica clásica lo hacen por reducción de las cetonas 3 y 20, y el doble enlace α 4 dando tetra o hexahidroderivados que se conjugan con glucurónico o sulfato y se excretan por orina (muy poca cantidad de esteroides se elimina sin metabolizar), mientras que las acetonidas y la fluticasona lo hacen por desalquilación mediada por CYP3A4. Tener presente que la prednisona, metilprednisona y acetonidas son prodrogas. Las $t_{1/2}$ de eliminación oscilan entre 1,5 y 4 horas y son mucho más cortas que la duración de efecto mostrada en la tabla 2.

Por vía tópica, la absorción es errática depende de la superficie involucrada y su estado, del tipo de corticoide y del vehículo, y del uso o no de vendaje oclusivo. En general, la absorción oscila entre el 1 al 5%

de lo aplicado (los fluorados se absorben más), la piel de la cara y escroto es mucho más permeable (entre 10 y 30 veces respecto del antebrazo), si el vehículo es urea (que es demulcente y queratolítica) la absorción es mayor, y la presencia de vendaje oclusivo (recordar que el pañal lo es en caso de usarlo para un eccema o dermatitis del pañal) aumenta la absorción unas 10 veces.

Interacciones medicamentosas

Farmacocinéticas

- Fenitoína, rifampicina, barbitúricos: aceleran el metabolismo, por inducción del CYP3A4, por lo que disminuyen sus niveles plasmáticos y, por lo tanto, sus efectos. Esto podría desencadenar un síndrome de supresión adrenal si se adicionan durante el uso prolongado de GC. Tener presente que los GC son también inductores 3A4 pudiendo reducir los niveles séricos (y el efecto terapéutico) de estatinas, salicilatos, warfarina y ciclosporina.

- Colestiramina, colesterol, antiácidos: disminuyen su absorción en el nivel intestinal, con lo que disminuyen los niveles plasmáticos de los corticoides administrados por vía oral.

Farmacodinámicas

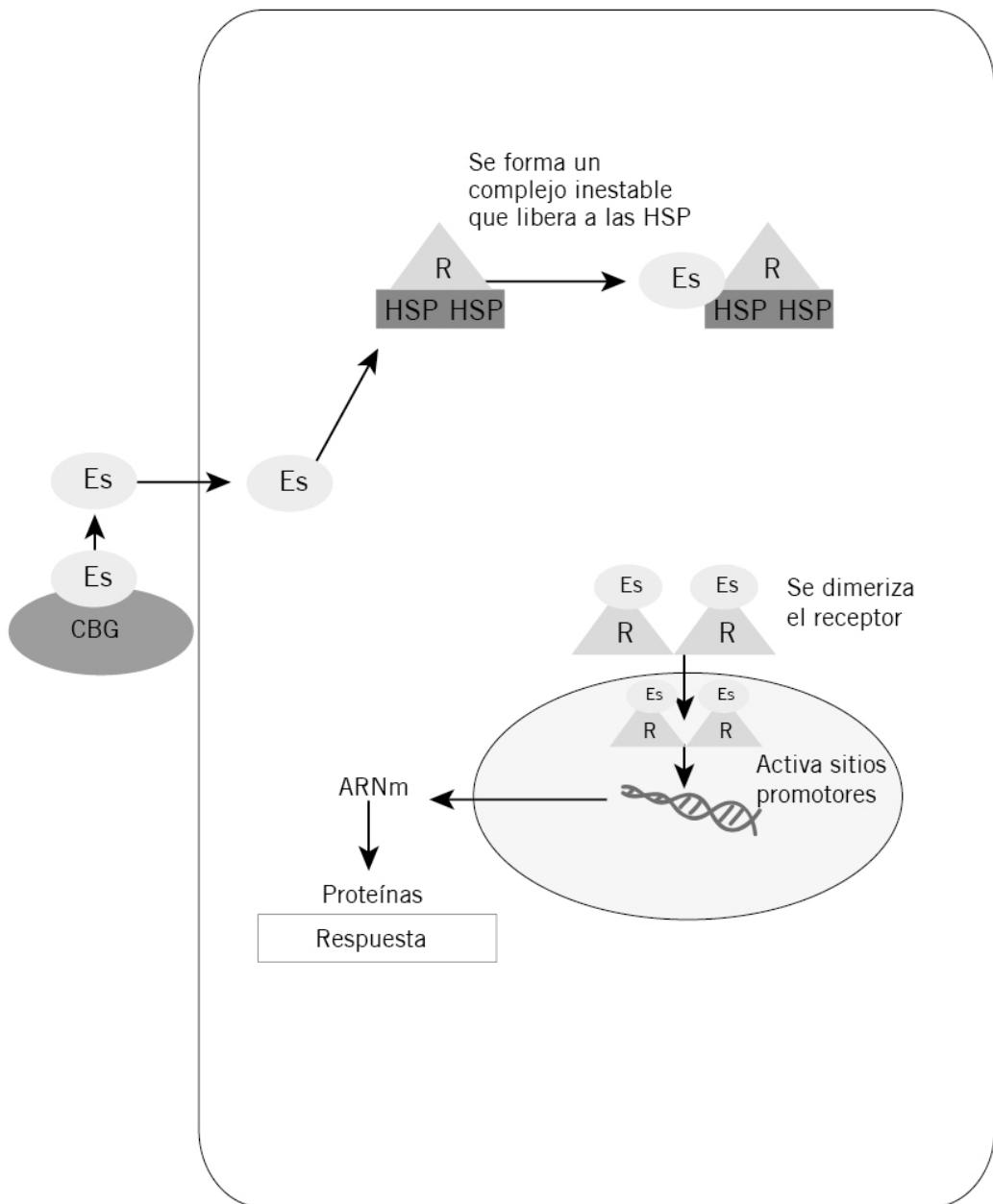
- AINEs: se potencian entre sí en su efecto antiinflamatorio, pero a su vez, se potencian en la gastroespasia.

- Antidiabéticos: el tratamiento con GC aumenta la dosis o el requerimiento de antidiabéticos orales o insulina.

- Agonistas beta adrenérgicos: los GC

FIGURA 10

Esquema del mecanismo de acción genómico de los GC. Referencias: CBG: Transcortina; Es: Hormona esteroidea; R: receptor; HSP: *Heat Shock Proteins* (hsp).



aumentan (*up-regulation*) el número de receptores beta adrenérgicos especialmente en la vía respiratoria, potenciando la broncodilatación y los efectos antiasmáticos.

Indicaciones

Los corticoides se prescriben ampliamente para diversas patologías, en diferentes especialidades y para ser usados por todas las vías comentadas. Debe tenerse en cuenta la duración del tratamiento para iniciar el retiro planeado de la medicación corticoide sistémica en caso de remisión del cuadro, como forma de evitar la insuficiencia adrenal aguda (el tratamiento agudo sin repercusión sobre el HPA se estipula en 10-15 días sin importar la dosis; el tratamiento crónico se considera luego del mes, pero el retiro planeado se realiza si el tratamiento se prolongara más allá de los 2 meses). Las dosis son variables pudiendo usarse en agudo hasta 10 veces las dosis equipotentes mostradas en la tabla 2 y luego se reducirán según respuesta hasta una dosis de mantenimiento igual o 3 veces superior a la equipotente.

Indicaciones agudas (se prefieren los de efecto prolongado y potentes o la hidrocortisona):

- Shock anafiláctico y patología inflamatorio-alérgica aguda (crisis asmática, estado de mal asmático, distrés respiratorio, urticaria generalizada, edema de glotis) en forma intravenosa.

- Dermatopatías en general por vía local (tópica o intralesional): eccemas, prurigos, picaduras de insectos, cicatrices queloides.

- Traumatismos diversos, lesiones depor-

tivas e infiltraciones intraarticulares.

- Amenaza de parto prematuro (ver luego).

Usos crónicos (se prefieren los intermedios no fluorados, los blandos tópicos para la patología respiratoria y la hidrocortisona para el reemplazo por ser el natural):

- Enfermedades autoinmunes e inflamatorias: poliarteritis nodosa, artritis reumatoidea, esclerodermia, fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, otras vasculitis y glomerulopatías, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica, sarcoidosis, pénfigo, epidermolisis necrotizante, colitis ulcerosa.

- Enfermedades respiratorias y otorrinolaringológicas: asma bronquial, rinitis alérgica, fiebre de heno.

- Enfermedades oncológicas: leucemia linfocítica, linfomas.

- Enfermedades infecciosas: neumonía grave por pneumocistis, meningitis herpética.

- Enfermedades endocrinas: reemplazo en insuficiencia suprarrenal crónica, hiperaldrogenismo, coma mixedematoso.

- Trasplante de órganos.

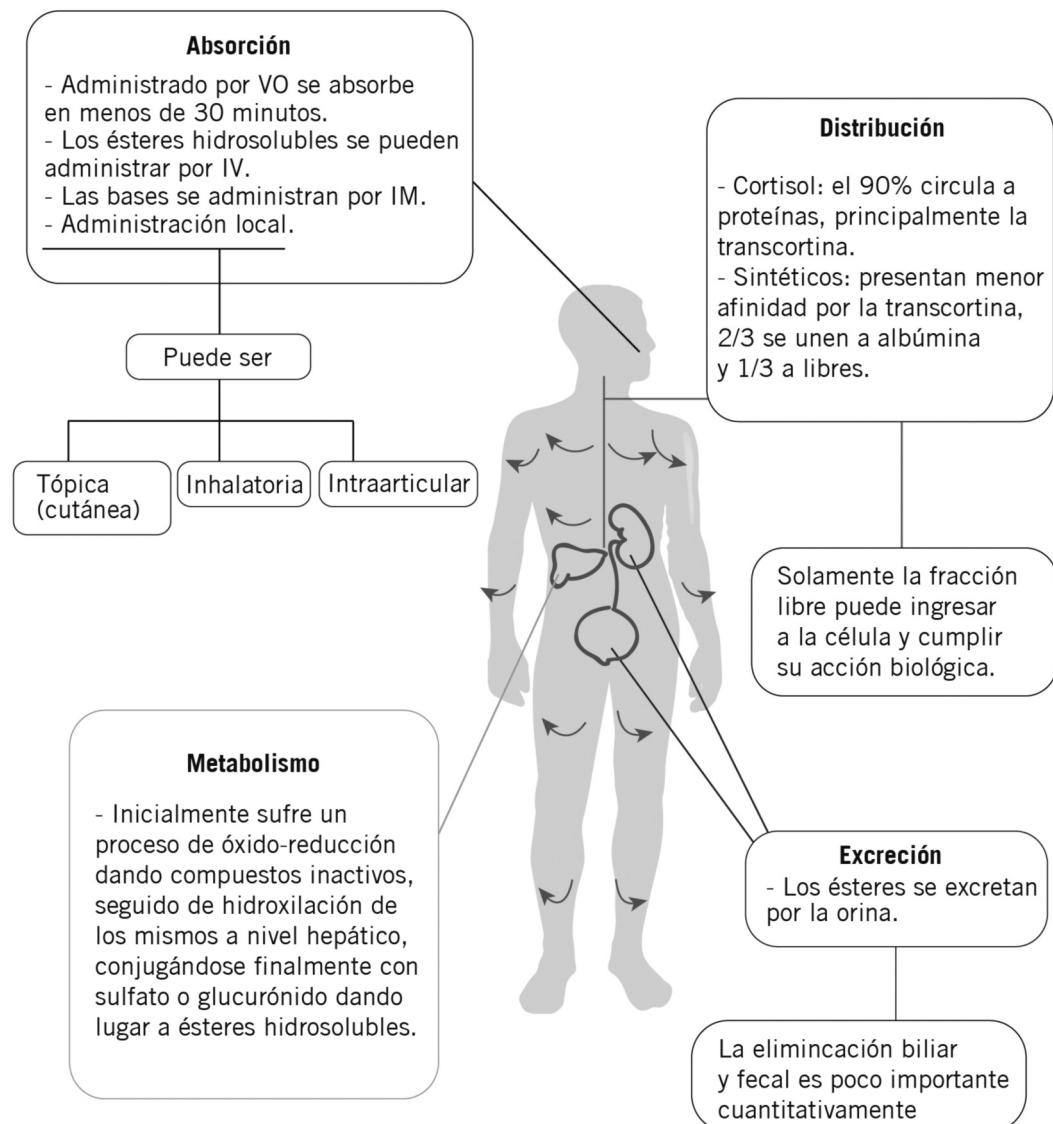
Análisis de poblaciones especiales

Embarazo y lactancia

Un análisis realizado sobre 832 636 recién nacidos vivos cuyas madres usaron GC desde las 4 semanas previas al embarazo hasta su finalización mostró que no hubo aumento de riesgo para fisuras orales. En

FIGURA 11

Farmacocinética esquematizada de los GC.



un trabajo más reciente se obtuvieron los mismos resultados negativos para las fisuras orales y otras malformaciones congénitas, por lo que se demuestra que los GC no son teratógenos. Sin embargo, atraviesan la placenta y como no están bien definidos los riesgos potenciales de causar supresión suprarrenal, de generar restricción del crecimiento intrauterino y posnatal o de provocar efectos neurocognitivos en la infancia; no deberían usarse libremente en esta condición. En cuanto a la vía tópica, otro trabajo demostró que no se encuentra asociación entre la administración por esta vía y las malformaciones orofaciales, el parto prematuro y la muerte fetal. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que aquellos corticoides más potentes sí se vieron relacionados con casos de restricción del crecimiento intrauterino. Ante la necesidad de administrar corticoides en el embarazo SIEMPRE se debe evaluar el riesgo beneficio materno y fetal, seleccionando aquellas dosis mínimas efectivas que controlen la enfermedad materna con mínimas repercusiones en la salud fetal. Las indicaciones durante el embarazo son:

- Terapia de reemplazo en madres con insuficiencia suprarrenal.
- Amenaza de parto prematuro: en esta situación se utiliza por única vez entre las semanas 24 y 32 de gestación, betametasona (2 dosis en días sucesivos por vía IM de 12 mg) o dexametasona (3 dosis en días seguidos de 8 mg) preparados de depósito.
- En procesos autoinmunes, crisis asmáticas o neoplasias, se prefiere en estos casos prednisona o metilprednisona en las dosis más bajas posibles.

Ancianos

Los corticoides sistémicos deben utilizarse con precaución, como todo fármaco que presenta metabolismo hepático y excreción renal. Los corticoides de uso tópico deben ser utilizados con gran vigilancia y durante períodos cortos de tiempo debido a la posibilidad de penetración mayor en pacientes de esta población, que presentan la piel más fina. Por estos motivos los ancianos son más susceptibles a presentar atrofia, estrías y púrpuras.

Pediatria

El uso de corticoides orales a altas dosis debe tenerse en cuenta el retardo de crecimiento, para esto puede utilizarse la hormona de crecimiento. Con respecto al uso de corticoides tópicos, se recomiendan preparados de baja potencia, durante períodos breves. Estudios han comprobado que los corticoides inhalados para controlar los síntomas del asma en niños prepúberes producen un retraso de crecimiento en los primeros dos años que repercute en su talla adulta.

Contraindicaciones

Absolutas: epilepsia, psicosis, miastenia gravis, tromboembolismo. Relativas (porque pueden administrarse siempre y cuando la condición se halle bajo tratamiento): insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial severa, glaucoma, osteoporosis, infecciones sistémicas (tuberculosis, micosis, virosis), diabetes mellitus, úlcera gastroduodenal, embarazo y lactancia (ver antes).

Ejercicios

Asma y corticoides

Romina Guzmán es una empleada bancaria que concurre a su médico de cabecera debido a que presenta ocasionales episodios de broncoconstricción, principalmente cuando realiza ejercicio. Su médico, aun conociendo los severos eventos adversos de los corticoides, decide medicarla con betametasona vía oral para controlar los síntomas. Le indica que tome la medicación rigurosamente todos los días durante 3 meses y que, si los síntomas persisten, consulte nuevamente.

- a) ¿Qué tipo de medicamento es la betametasona?
- b) ¿En qué se basa el fundamento de indicar corticoides en esta paciente?
- c) ¿Cree correcta la indicación del corticoide?, si su respuesta es no, ¿por qué otro medicamento y por qué vía de administración optaría?
- d) ¿Cuáles son los eventos adversos que espera encontrar y que merecen mayor atención en esta paciente?

Corticoides y síndrome de supresión

María Paz es una mujer de 52 años que presenta glomerulonefritis. Como parte de su tratamiento recibe corticoides orales a una dosis de 14 mg/d. Debido a que su enfermedad se ha estabilizado, su médico decide discontinuar bruscamente los corticoides. A las 48 horas, María Paz es llevada a la guardia por su hija debido a que la encuentra letárgica, con dificultad para

mantenerse en pie, síntomas que fueron precedidos por náuseas y vómitos.

a) ¿Cómo interpreta este cuadro?

b) ¿Cómo podría haberse evitado?

Respuestas correctas

Asma y corticoides

a) La betametasona es un corticoide sintético, de acción prolongada, con una duración de efecto de 48 a 72 horas, con una gran potencia glucocorticoide, que se puede administrar por vía oral, intramuscular e intravenosa.

b) El fundamento de la utilización de glucocorticoides para el asma se basa en la inhibición que producen sobre el *down regulación* de los receptores beta 2 en el nivel del árbol bronquial.

Consencuentemente, los receptores permanecen por más tiempo en biofase para poder interactuar con la noradrenalina y producir broncodilatación.

c) No se consideró correcta. La budesonida o fluticasona asociada con agonistas beta sería una mejor opción para el control de los síntomas. Además, estos GC se pueden aplicar por vía local, inhalatoria, lo que disminuiría los eventos adversos sistémicos.

d) Debido a que se trata de un potente glucocorticoide y que fue administrado por tiempo prolongado esperaría encontrar un paciente con aspecto cushingoide, susceptible de sufrir infecciones, osteoporosis, con cambios de conducta como euforia leve, insomnio y aumento de apetito, diabetes o hiperglucemia y miopatía proximal.

Corticoides y síndrome de supresión

a) Es un típico cuadro producido por la supresión brusca de corticoides en una paciente que recibía corticoides a dosis suprafisiológicas por tiempo prolongado.

b) Se debería haber reducido la dosis a la mitad progresivamente según el retiro planeado.

Bibliografía

Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. Br J Pharmacol 2006; 148: 245-54.

Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 12 Ed. México: Mc Graw Hill Interamericana Editores SA de CV, 2012.

Katzung BG, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology, 13th Ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.

Ronchetti S, Migliorati G, Riccardi C. GILZ as a mediator of the anti-inflammatory effects of glucocorticoids. Front Endocrinol 2015; 6: Article 170.

Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LF. Glucocorticoides: Paradigma de medicina translacional de lo molecular a lo clínico. Medicina (B Aires) 2012; 72: 158-70.

Wang C, Liu Y, Cao JM. G Protein-Coupled Receptors: Extranuclear Mediators for the Non-Genomic Actions of Steroids. Int J Mol Sci 2014; 15: 15412-25.

Antiinflamatorios no esteroides y antigotosos

A) Antiinflamatorios no esteroides

Agustín Javier Álvarez Dengra, Fernando Warley, María Soledad Notrica,

Marco Ottino Lombardi, Micaela Bastard, Rocío Rodríguez Mesa, Agustín Kaul, Adriana Sánchez Toranzo

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) son un heterogéneo grupo de fármacos que comparten un mismo efecto: inhibir a la enzima ciclooxygenasa (COX). Tradicionalmente se los clasificó según su estructura química. Luego del descubrimiento de los inhibidores selectivos de la COX-2, surgió una nueva clasificación, según su especificidad por dicha enzima.

Objetivos

- Conocer sus acciones farmacológicas.
- Comprender sus efectos adversos para interpretar sus contraindicaciones.
- Lograr un conocimiento de los principales fármacos utilizados en la práctica médica.

Caso clínico

Un hombre de 46 años y dolor de espalda crónico toma grandes cantidades de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), en especial ibuprofeno y naproxeno. Trabaja por turnos y para superar un turno de 12 horas necesita unos 15 a 20 comprimidos. En su historia clínica destaca únicamente el dolor crónico de espalda por el que actualmente acude a las urgencias. Su automedicación habitual consiste de ibuprofeno, naproxeno, tramadol y acetaminofén.

Se le realizó un hemograma completo, las pruebas metabólicas básicas y una exploración física. Esta última demostró la movilidad limitada de la columna vertebral lumbar y, por lo demás, fue sin particularidades. El hemograma tampoco tenía patologías, pero en las pruebas metabólicas se halló una creatinina sérica de 3.3 mg/dl (valor de referencia en hombres 0.8-1.4 mg/dl). Además tenía el nitrógeno uréico en sangre (BUN) elevado con 25 mg/dl (valor de referencia en hombres de 0.7 a 2.1 mg/dl).

- ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
- ¿Por qué o cuáles mecanismos se produce?
- ¿Qué otros efectos adversos relacionados a los AINEs conocés?

Clasificación

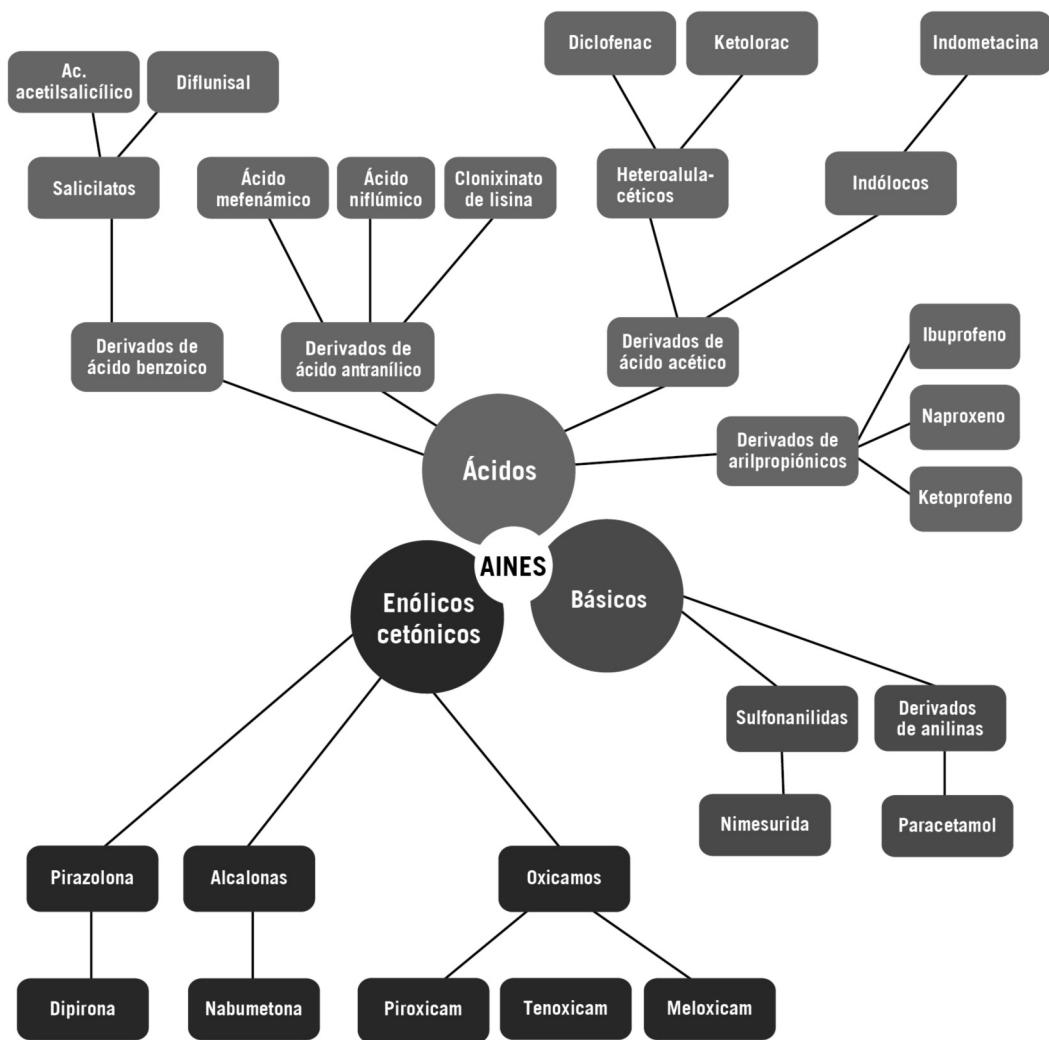
(Figura 1)

Eicosanoides

Los lípidos de la membrana plasmática son sustrato para la producción de eicosanoides. Estos compuestos son metabolitos del ácido araquidónico que incluyen el grupo de los prostacicloides – prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos- y los leucotrienos; todos ellos son producidos por las células a expensas de estímulos físicos, químicos u hormonales para generar procesos de inflamación, homeostasis, trabajo de

FIGURA 1

Clasificación según estructura química de los AINES



parto, liberación de secreciones protectoras gastrointestinales y la regulación del músculo liso vascular.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COXIBs) actúan antagonizando la síntesis de eicosanoídes de lo que devienen sus acciones terapéuticas antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, como también el perfil de efectos adversos.

La biosíntesis de eicosanoídes está sujeta a la disponibilidad de ácido araquidónico. Por medio de diferentes sistemas enzimáticos, que incluye las ciclooxigenasas (COX) y las lipooxigenasas (LOX), conforman distintas vías metabólicas.

La COX presenta dos isoformas, COX-1 y COX-2. Los AINEs tienen una acción inhibitoria inespecífica de la COX-1 y COX-2; en cambio el grupo de los COXIBs actúa de manera específica sobre la COX-2, esta selectividad explica las acciones y el perfil de efectos adversos de estos dos grupos de antiinflamatorios.

Las COX son hemoproteínas que en primera instancia, mediante función de endoperoxidasa y oxigenasa, producen prostaglandina G y H (PGG y PGH) denominadas endoperóxidos cíclicos. Estos compuestos son estructuras inestables que rápidamente se transforman en el resto de los prostanoídes, a saber, prostaglandinas (PG), tromboxanos (Tx) y prostaciclinas (PGI) a través de las enzimas sintetasas isomerasas, tromboxano sintetasa y prostaciclinas sintetasa respectivamente.

La COX-1 se expresa en el organismo de forma constitutiva en la mayoría de las células participando en funciones como la citoprotección del tubo digestivo, el funcionamiento renal y la producción de plaquetas. La COX-2, en cambio, es inducida ante

estímulos de estrés celular e inflamación; aunque en sistema nervioso central (SNC) es constitutiva.

La vía de las LOX produce ácidos hidroxieicosatetraenóicos (HPETEs) que también son compuestos inestables que permiten la síntesis de los diferentes leucotrienos, a través de las leucotrieno sintetasa e hidrolasas específicas a partir de estímulos que desencadenan una respuesta inflamatoria.

Es importante tener presente que al administrar un AINE e inhibir la vía de las COX pero no la de LOX, esta última incrementa su funcionamiento por mayor disponibilidad de ácido araquidónico pudiendo generar síntomas inesperados a nivel pulmonar y cardiovascular.

Mecanismo de acción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son inhibidores de la ciclo-oxygenasa (COX). Se descubrió recientemente que los receptores PPAR (receptor de activación de proliferación de peroxisomas) son receptores para AINES.

Pueden ser:

1. Inhibidor competitivo: la gran mayoría, por poseer una estructura química similar.
2. Inhibidor irreversible.
3. Tiempo dependiente: en un inicio funcionan como competitivos para luego ser irreversibles (indometacina, ácido meclofénámico).

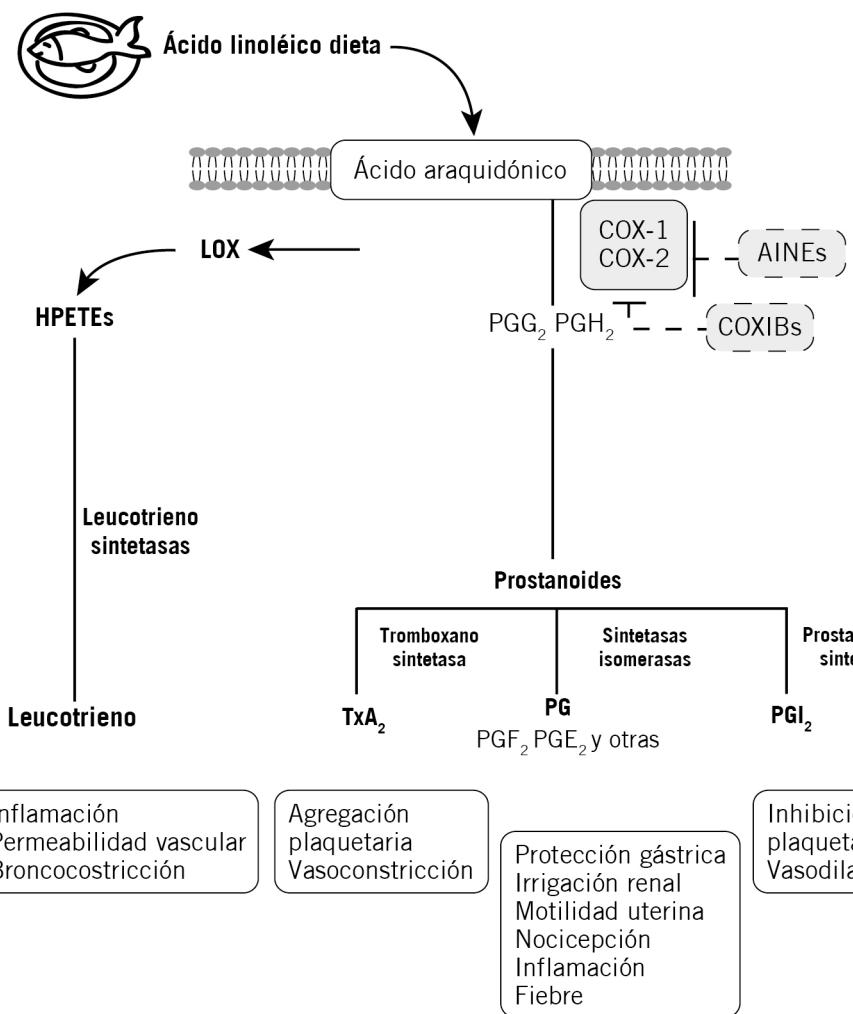
Acción farmacológica

Antiinflamatoria

Las PG aumentan ante eventos inflamatorios. Los AINEs ácidos, inhiben la COX siendo eficaces antiinflamatorios. No

FIGURA 2

Vías metabólicas del ácido araquidónico y producción de eicosanoides



LOX: lipooxigenasa

HPETE: ácidos hidroperoxieicosatetraenóicos

PAF: Factor activador de plaquetas

COX: ciclooxigenasa

COXIBs: inhibidores selectivos de la COX-2

TxA₂: tromboxano A2

PGH₂: prostalandina H2

PG: prostaglandinas

PGI₂: prostaciclina

antagonizan los efectos de las PG's ya sintetizadas, (poco efectivos para revertir los efectos adversos de los análogos de PG's).

El paracetamol en el contexto de la infla-

mación es un inhibidor débil de la COX, siendo un mal antiinflamatorio porque se degrada ya que es inestable en el foco inflamatorio que es muy agresivo.

FIGURA 3

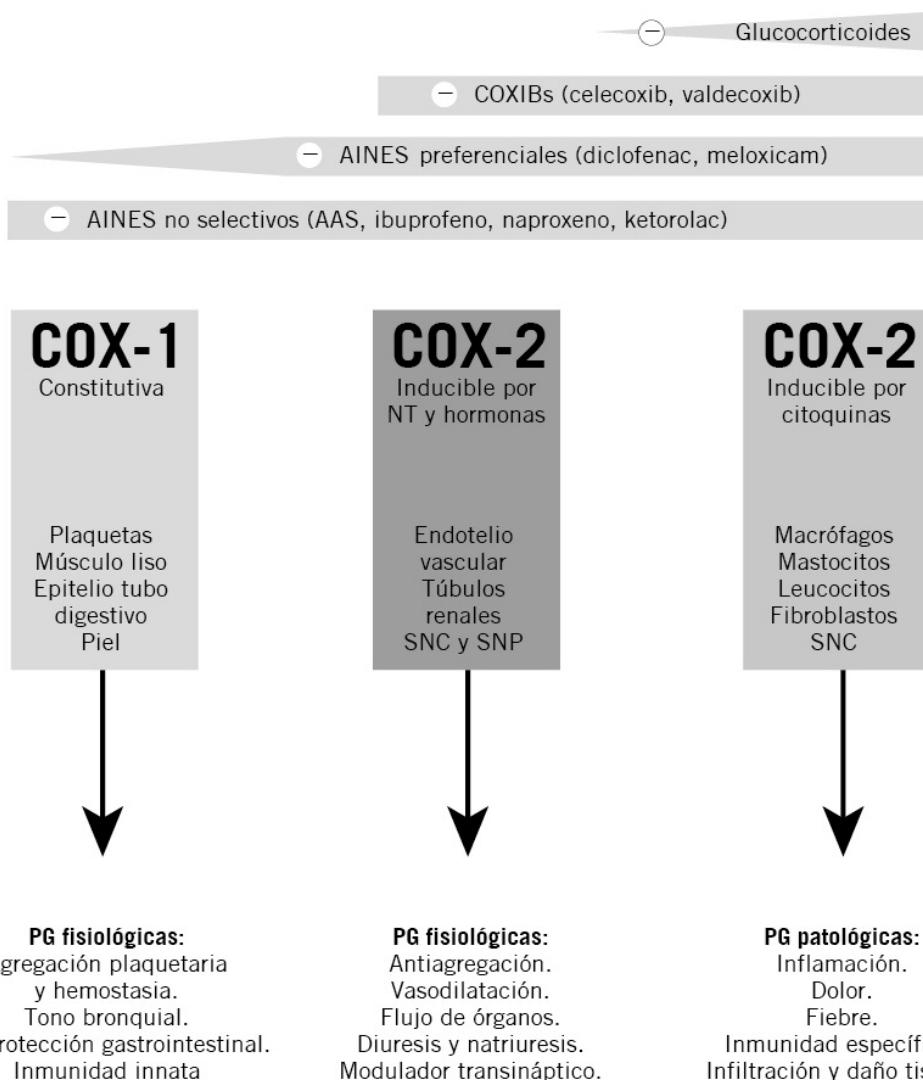


TABLA 1**Cuadro comparativo de las COX****Biología molecular de las COX**

| | COX-1 | COX-2 |
|------------------------|--|---|
| Expresión | Constitutiva | Inducible |
| Función | Actividad fisiológica en estado basal. Enzima constitutiva. - Gastro-protección - Mantenimiento del flujo sanguíneo renal - Síntesis de tromboxano A (TXA ₂) | Actividad fisiológica en SNC (cortezas, hipotálamo, hipocampo y médula) y placenta. Actividad en el resto de los tejidos inducible ante situaciones patológicas por células inflamatorias, y expresión de - Hipoxia - Lipopolisacáridos (LPS) bacterianos - Citoquinas proinflamatorias (CPI) |
| Ubicación de los genes | Cromosoma 9 | Cromosoma 1 |
| Transcriptos | ARNm independiente de estímulos inflamatorios. | Secuencia de AA que condiciona la rápida degradación de los ARNm (autorregulación). - Las CPI estabilizan estos ARNm; - Los GC disminuyen la estabilidad. |
| Ubicación intracelular | Retículo endoplásmico | Retículo endoplásmico, membrana nuclear (regulación de división y diferenciación celular). |
| Especial | | COX-2 participa en la síntesis de PG consecuencia de una infección que desencadena el trabajo de parto. COX-2 se encuentra en el nivel renal en la mácula densa. COX-2 también funciona como un gastro-protector en menor medida. El knockout de la COX-2 en ratones no modificó la respuesta inflamatoria, pero generó agenesia renal y muerte perinatal. |

FSR: flujo sanguíneo renal, TXA: tromboxano, SNC, sistema nervioso central, PG, prostaglandinas, GC: glucocorticoides, LPS: lipopolisacáridos, CPI: citoquinas proinflamatorias.

TABLA 2

Clasificación de los AINEs según su grado de selectividad por las isoenzimas COX

| COX-1 | Inhibidores selectivos COX-1 | Inhibidores COX no competitivos | Inhibidores selectivos COX-2 | | COX-2 |
|-------|------------------------------|--|---------------------------------------|---|-------|
| | Preferenciales | Específicos | | | |
| | AAS a dosis antiagregantes | AAS a dosis antiinflamatorias Indometacina Piroxicam Naproxeno Ketoprofeno Ibuprofeno Diclofenac | Salicilato Nimesulida Meloxicam | Celecoxib Valdecoxib Robecoxib Etoricoxib Parecoxib Lumiracoxib Refecoxib | |

AAS: ácido acetilsalicílico

Modificado de: Tessler J, Zieher LM, Devoto F; y otros. Farmacología de la inflamación y del dolor. 2a ed. Buenos Aires. Librería Ursino, 1998.

TABLA 3

Principales diferencias entre los AINEs y los opioides

| Acción farmacológica | AINE | Opioides |
|----------------------------|---|---|
| Analgesia: lugar de acción | Preferentemente periférica. | Preferentemente central. |
| Eficacia | Moderada. | Intensa. |
| Usos clínicos | Cefaleas, artralgias, mialgias o dolores moderados. | Dolores viscerales o dolores intensos. |
| Otras acciones | Antitérmica, antiinflamatoria y antiagregante. | Narcosis, sueño dependencia y tolerancia. |

Analgésica

Tanto los AINEs ácidos como los básicos son buenos analgésicos para los dolores leves y moderados (OMS), teniendo de ventajas sobre los opioides el evitar la dependencia (adicción) o la depresión respiratoria.

Son especialmente útiles para calmar el dolor posoperatorio crónico, el dolor derivado de procesos inflamatorios, sin embargo, no son recomendados para tratar el dolor visceral.

Ante dolor en el contexto de gran inflamación, los ácidos son más efectivos. Cuando esta es menor (reumatología), tanto ácidos como básicos funcionan satisfactoriamente.

En dolores severos, pueden asociarse a opioides, con efecto sinérgico.

Antipirético

El aumento de la temperatura corporal es consecuencia de la producción de PG's en el nivel hipotalámico. Al inhibir dicha síntesis, se detiene el aumento de la temperatura, regresando a su valor basal, sin llegar a la hipertermia (como sí lo hacen los antipsicóticos).

En los casos de hipertermia maligna por hiperactividad muscular la destrucción del propio tejido muscular produce pirógenos endógenos. A pesar de que la medida inicial es la reducción de la temperatura por medios físicos, los AINEs podrían cumplir un papel en la disminución de la temperatura corporal.

Farmacocinética

Absorción. La mayoría se absorbe con rapidez y alcanza el Cmáx. a las 2-3 h. La ingestión de alimentos puede demorar la absorción y disminuye la disponibilidad sistémica. Algunos fármacos (diclofenaco, nabumetona) pueden sufrir primer paso

hepático o eliminación presistémica.

Distribución. Los AINEs tienen una gran unión a proteínas plasmáticas (95-99%). Esto depende de la concentración y es saturable. Son considerados fármacos de Clase II (Ver características). Se distribuyen ampliamente en todo el organismo, incluyendo SNC.

Eliminación. La vida media de los AINEs varía mucho entre ellos. La transformación hepática (oxidación; hidroxilación) y la excreción renal es la principal vía de eliminación.

La mayoría de los AINEs no pueden ser eliminados mediante hemodiálisis, debido a su alta unión a proteínas. El ácido acetilsalicílico constituye una excepción a lo mencionado. En general, se desaconseja el uso de AINEs en caso de nefropatía y/o hepatopatía avanzada debido a sus efectos adversos.

Interacciones farmacológicas

La mayoría de las interacciones se relacionan con sus características farmacocinéticas. Debido a su alta unión a proteínas (fármacos de Clase II), los AINEs pueden desplazar de los sitios de unión a los *hipoglucemiantes* orales de la familia de las sulfonylureas, sobre todo, las de primera generación, aumentando la fracción libre de la misma, aumentando la potencia de dichos fármacos. Un efecto similar se observa con los Anticoagulantes Orales (ACO).

Otra interacción importante se produce con el metrotexato, a quien desplaza de sus sitios de unión a proteínas, aumentando la fracción de droga libre, y a su vez compiten por la eliminación en el nivel renal. De esta

manera puede llevar a una severa toxicidad, con riesgo para la vida del paciente. Un dato a tener en cuenta ya que muchos pacientes con artritis reumatoidea pueden requerir la utilización de ambos fármacos simultáneamente. También en el nivel de la secreción tubular renal, los AINEs ácidos pueden competir con los diuréticos (furosemida, tiazidas), disminuyendo su efecto diurético.

Por sus propiedades farmacodinámicas, los AINEs interfieren con los IECA, que actúan, al menos en parte, evitando la degradación de cininas que estimulan la producción de prostaglandinas.

Los corticoesteroides y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SIRS), pueden aumentar la frecuencia y/o la gravedad de efectos adversos gastrointestinales, si se administran junto a los AINEs.

Efectos adversos

Gastrointestinales

Las PG ejercen múltiples efectos sobre la mucosa gástrica, resumidas bajo el nombre de gastro protección. La inhibición de la actividad de la COX reduce dicha protección trayendo como consecuencia diversas manifestaciones clínicas, desde una simple molestia epigástrica hasta hemorragias severas y perforaciones mucosas.

Con el uso de los inhibidores preferentes y específicos de la COX-2 los efectos adversos (EA) gastrointestinales se redujeron.

Múltiples factores condicionan la mayor o menor susceptibilidad a los EA gastrointestinales. Entre ellos se incluyen: patología digestiva previa, uso concomitante con glucocorticoides, tratamiento por menos de un mes, paciente mayor de 60 años,

TABLA 4

Comparación de la toxicidad gastrointestinal de los diferentes AINEs, utilizando al ibuprofeno como referencia.

| Droga | Riesgo relativo de complicaciones gastrointestinales |
|--------------|--|
| Ibuprofeno | 1 |
| Aspirina | 1.6 |
| Diclofenac | 1.8 |
| Naproxeno | 2.2 |
| Indometacina | 2.4 |
| Piroxicam | 3.8 |
| Ketoprofeno | 4.2 |
| Azapropazona | 9.2 |

Modificado de Tessler J, Zieher LM, eds. Colección de Farmacología de la Inflamación y del Dolor, 2da ed. Buenos Aires: Ursino 1998.

alcoholismo.

Vía parenteral: disminuye la incidencia (por evitar el atrapamiento iónico), pero no suprime los EA.

Liberación prolongada: disminuyen la incidencia de úlcera gástrica (pero aumentan la de la duodenal).

Hematológicos

Al inhibir la producción de Tx en el nivel plaquetario TODOS los AINEs son antiagregantes plaquetarios. También inhiben la producción de PGI_2 endotelial, pero la COX es recuperable a este nivel por tratarse de células nucleadas.

Nefrológicos

- Insuficiencia renal aguda: depleción de PG's vasodilatadoras que lleva a vasoconstricción y caída del filtrado glomerular (FG).
- Nefropatía por consumo de analgésicos: manifestación de deshidratación en pacientes ancianos, especialmente en verano.
- Fallo renal debido a reacción alérgica (con eosinofilia y eosinófilos en la orina).

Respiratorios

El ácido araquidónico (AA) puede tomar dos vías: la de la COX (para sintetizar PG y Tx) o la de la lipooxigenasa (LOX), para sintetizar leucotrienos (LT). Inhibida una de las dos, hay aumento de sustrato de la otra, aumentando el producto de la vía. Los LT en el músculo liso bronquial general broncoconstricción, por ende, en pacientes asmáticos pueden desencadenar una crisis.

Ginecológicos (adversos o terapéuticos)

La acción sobre la COX uterina disminuye

las concentraciones de PG teniendo como consecuencia, disminución de la motilidad uterina y retraso del trabajo de parto.

Los AINEs ácidos inducen el cierre del conducto arterioso de Botal, por ende el tercer trimestre es el periodo de mayor susceptibilidad a este EA, o pueden usarse terapéuticamente para tal fin (indometacina).

Hipersensibilidad

Los síntomas varían desde una rinitis vasomotora, urticaria, asma bronquial, hasta el edema laríngeo, broncoconstricción, hipotensión y shock. El AAS puede producir una reacción similar al shock anafiláctico, aunque no estaría mediado por mecanismos inmunitarios.

Cardiovascular

Los AINEs selectivos para la COX-2 fueron desarrollados para mejorar el perfil de efectos adversos gastrointestinales de los primeros fármacos. Sin embargo, se demostró que tanto el celecoxib, valdecoxib y rofecoxib (estos últimos fuera del mercado), incrementan la frecuencia de infarto de miocardio, apoplejía y trombosis.

Es posible que este efecto cardiovascular se explique por la inhibición de la COX-2 que se expresa en la vasculatura y riñón. La PGI_2 vascular reduce el efecto de los estímulos protrombóticos y aterogénos, y la PGI_2 y la PGE_2 renales intervienen en la regulación de la presión arterial.

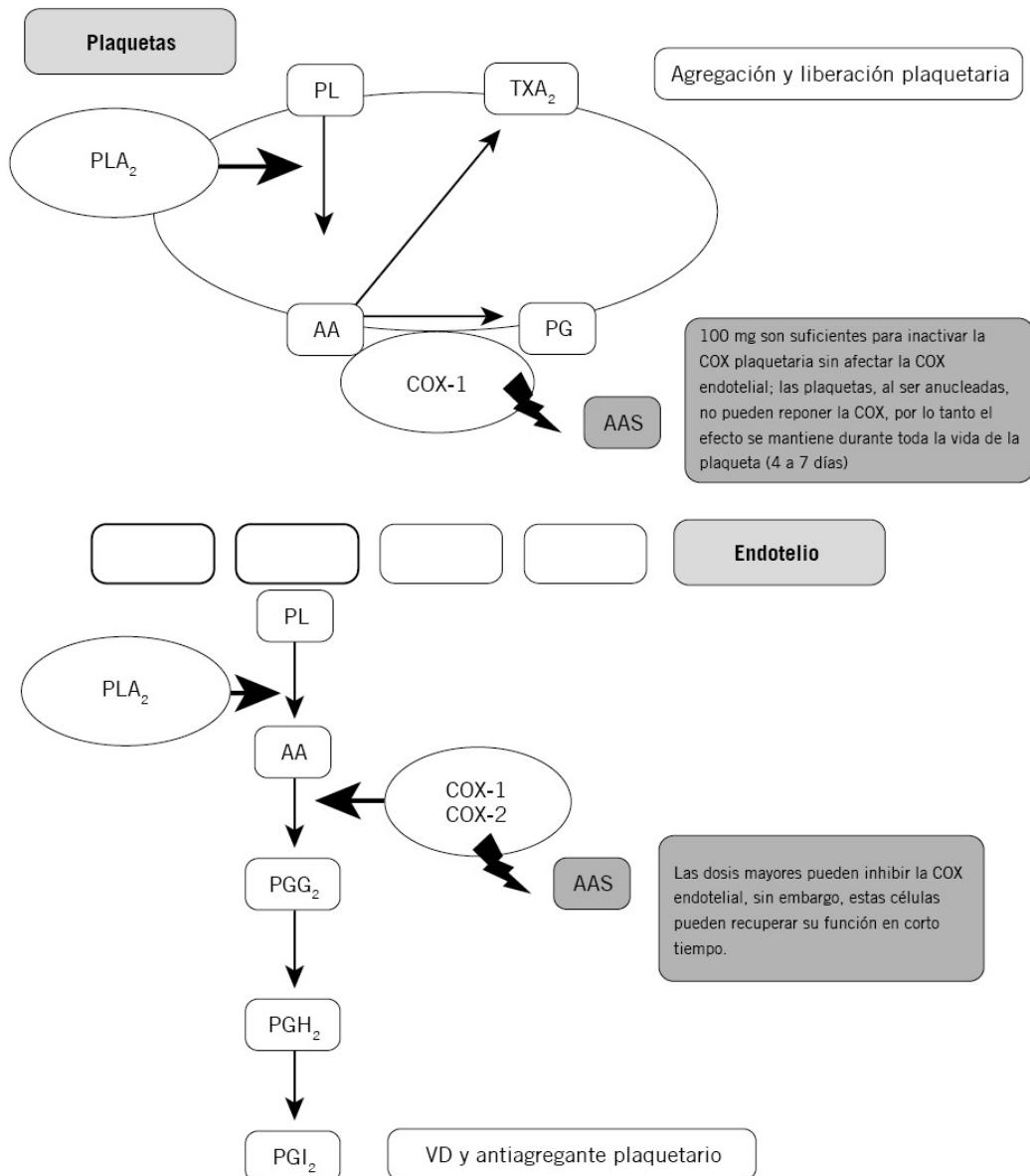
Ácido Acetil Salicílico (Aspirina)

Mecanismo de acción

Inhibidor irreversible no selectivo de la COX

FIGURA 4

Representación esquemática del efecto antiagregante de la aspirina



PLA₂: enzima fosfolipasa A₂, PGI₂: prostaciclina, AA: ácido araquidónico, Tx_A₂: tromboxano, PGG₂ y PGH₂: endoperóxidos precursores de PG, AAS: aspirina, VD: vasodilatador, PL: fosfolípidos.

Farmacocinética

a. Absorción: en estómago y en intestino mayormente. La disolución es lenta en estómago, pero una vez disuelta la absorción es rápida y de orden 1. C_{max}: 2 horas.

b. Distribución: circula en forma de ácido salicílico (AS) unido a la albumina.

c. Metabolismo: se desacetila en mucosa intestinal, sangre porta e hígado y luego se conjuga con:

i) Glicina (ácido salicilúrico)

ii) Glucurónido

iii) Gentisato

d. Eliminación: la orina ácida disminuye la eliminación y la orina alcalina la aumenta.

Vida media: 15 min (AAS), hasta 12 h (AS).

Acciones farmacológicas

Antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antiagregante plaquetario (AAAA). El efecto antipirético implica el descenso de la temperatura corporal en el nivel basal sin llegar a la hipotermia. Recordar que estos fármacos no se utilizan en casos de hipertermia maligna por exceso de calor por destrucción de tejido muscular.

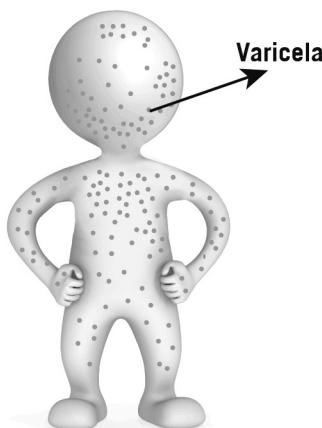
Efectos adversos

a. Altera el estado ácido base (acidosis metabólica).

b. Hiperventilación por efecto central y por efecto indirecto por aumento de pCO₂.

FIGURA 5

Síndrome de Reye



Encefalopatía aguda grave

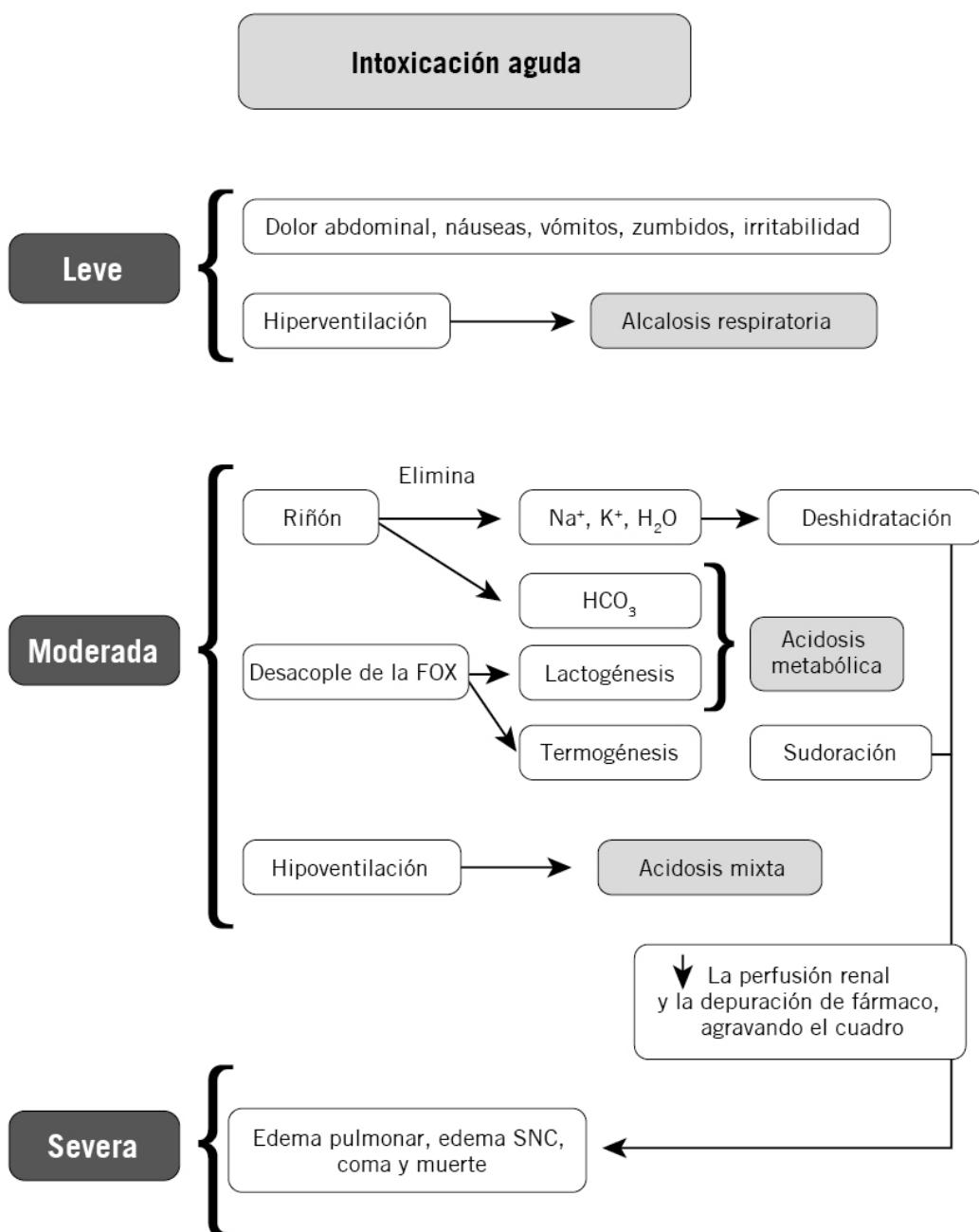
Infección viral + vómitos + alteración de la conciencia

El SR se produce debido a la ingesta de AAS durante un proceso viral. El salicilato se metaboliza en la mitocondria a hidroxipurato y gentisato. Dentro de la organela inhibe la beta oxidación de ácidos grasos y produce disfunción mitocondrial que, agravada por la infección, es responsable del cuadro. Este mecanismo, aún no totalmente demostrado, procura alertar sobre el uso del fármaco en el curso de una infección viral.

AAS: ácido acetil salicílico

FIGURA 6

Intoxicación aguda por aspirina



FOX: fosforilación oxidativa, HCO_3^- : bicarbonato.

TABLA 5

Principales AINEs

| AINE | Mecanismo de acción | Acciones farmacológicas y FC | Efectos adversos |
|--|--|---|---|
| Indometacina Ataque agudo de gota, cierre del conducto arterioso persistente, tocolítico desde semana 32, en 4ta columna confusión mental. | (-) irreversible no selectivo de la COX, inicialmente es un inhibidor competitivo. | AAA Hace CEH y 10 a 20% se elimina sin modificar por riñón. | *TGI *Pancreatitis aguda *Hepatitis e ictericia *SNC: cefalea frontal , excitación, obnubilación, conf. mental. * Hematológicos: ↓GR ↓NO ↓TO. *CI en <8 años. *↑ riesgo de enteritis necrotizante y oligohidramnios administrado a embarazadas. |
| Sulindaco | (-) irreversible no selectivo de la COX, inicialmente es un inhibidor competitivo. | AAA Profármaco inactivo. Metabolito demetil sulfato 500 veces más potente, pero menos de la mitad respecto a la indometacina. | Similares a la indometacina, pero en menor frecuencia. *TGI *SNC *Prurito |
| Etodolaco | Cierto grado de selectividad por la COX-2. | AAA | Mejor tolerado que otros derivados del ácido acético. Menos del 5% de los pacientes que toman por 1 año, suspenden por sus efectos adversos. *TGI *SNC *Exantema |

| AINE | Mecanismo de acción | Acciones farmacológicas y FC | Efectos adversos |
|---|---|--|---|
| Diclofenac | (-) irreversible no selectivo de la COX (selectividad por la COX-2 similar al Celecoxib). | AAA D: Se acumula en líquido sinovial. E: 65% orina 35% bilis. | *↑transaminasas, hepatopatía *Edema *No dar en embarazadas. |
| Ibuprofeno Muy seguro. Igual potencia que AAS. Tratamiento dolor y fiebre agudas o crónicas. Artralgias. Artritis. Tendinitis, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis gotosa aguda. | (-) irreversible no selectivo de la COX. | AAA, antineutrofilia Pico 2 h. D: Upp 99%. M: Hepático OH COOH. T1/2 2 h. E: Renal | *TGI *Trastornos dermatológicos *↓to *No dar en embarazadas. *Alteraciones visuales (suspende!) |
| Ketorolac Analgésico posoperatorio, cólico renal. | (-) irreversible no selectivo de la COX. | AA ↓antiinflamatorio. Se elimina por orina gran parte sin modificarse. | *TGI *Dolor en el sitio de aplicación. *Uso limitado 5-7 días por potencial hepatotoxicidad. |
| Naproxeno 20 veces más potente que ASS. Tendinitis, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis gotosa aguda. | (-) no selectivo de la COX. | AAA Pico 3 h. D: Upp. 99%. Atraviesa placenta y se excreta por leche. M: Hepático, desmetilación. T1/2 14h. E: Renal. | *TGI *SNC: somnolencia, sedación, fatiga, ototoxicidad. *Reacciones dermatológicas. *IR *Edema angioneurótico *Hematológicos ↓NO ↓TO |
| Ketoprofeno Equipotente a AAS | (-) no selectivo de la COX. Estabiliza mblisosómicas, antagoniza la BC. | AAA Pico 2 h. D: Upp. 99%. M: hepático, glucurónico. T1/2 2 h. E: Renal. | *TGI *Retención de agua. *↑CR plasmática. |

| AINE | Mecanismo de acción | Acciones farmacológicas y FC | Efectos adversos |
|-------------------|--|--|---|
| Dipirona | (-) COX | AA ↓ antiinflamatorio. Pico 2 h. T1/2 3 a 7 h Acetiladores lentos y rápidos. Algunos metabolitos son activos. Penetra fácil BHE. | *Agranulocitosis *Shock anafiláctico cuando se de vía IV a dosis >1 g. |
| Piroxicam | (-) COX. Inhibe la acción de los neutrófilos. | AAA Pico 4 h. t1/2 larga (2 días), una toma alcanza. E: 60% heces. | *TGI |
| Meloxicam | (-) COX-2 | AAA Pico 4 h. t1/2 muy larga (15 - 20 h) | *TGI ¿? >tolerancia gástrica. |
| Nabumetona | Débil (-) COX | AAA M: CYP 2C9. Posee metabolitos activos que (-) COX-2, el 6 metoxi 2naftilacetico. T1/2 1 día. | * ↓ toxicidad TGI y renal (por COX-2). *Prurito *Cefaleas *Erupciones *Tinnitus |

AAA: antiinflamatorio, analgésico, antipirético, CEH: circuito entero hepático TGI: trastornos gastrointestinales, GR: glóbulos rojos, NO: neutropenia, TO: trombocitopenia, CI: contraindicado, D: distribución, E: eliminación, UPP: unión a proteínas plasmáticas, IR: insuficiencia renal, BC: bradiquinina, CR: creatinina, BHE: barrera hemato encefálica, IV: intravenosa, NTA: necrosis tubular renal. Bd: biodisponibilidad.

c. SNC: convulsiones, hipoacusia, tinnitus, psicosis y confusión.

d. Gastropatía: molestias epigástricas, náuseas, vómitos, diarrea. En la biopsia se pueden hallar hemorragias subepiteliales, erosiones y úlceras. El uso prolongado predispone a anemia ferropénica.

e. Riñón: insuficiencia renal aguda, nefropatía por AINES: PGs regulan perfusión de la médula renal, la inhibición de su síntesis puede provocar hipoxia.

f. Efectos uricosúricos: a dosis altas. Con dosis más bajas puede tener efecto hiperuricemiante.

g. Sangre: prolongan el tiempo de sangrado (efecto anti vitamina K).

h. Efectos metabólicos: desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, aumenta consumo de O₂, aumenta producción de CO₂ con aumento T° corporal a dosis tóxicas, disminuye gluconeogénesis hepática, pero puede producirse hiperglucemia por aumento

de la glucogenolisis, disminuye lipogénesis y aumenta beta oxidación de ácidos grasos.

i. Irritación de mucosas, riesgoso el uso en embarazadas.

j. Intoxicación aguda y crónica (ver figura 6).

k. Síndrome de Reye (Ver figura 5).

a. Tratamiento de la fase aguda de los síndromes coronarios agudos y ACV isquémico.

b. Prevención secundaria de pacientes con antecedentes de IAM, ACV o AIT.

c. Prevención primaria en pacientes de alto riesgo coronario, ej. diabetes.

d. Pacientes con FA que no pueden recibir anticoagulantes.

e. Enfermedad de Kawasaki.

Paracetamol

AINE básico derivado de la anilina

Mecanismo de acción

Inhibición de COX, (débil acción periférica).

Acciones farmacológicas

Analgésico y antipirético. No sirve en lugares con alta disponibilidad de peróxidos (inflamación). Para explicar las diferencias de sus acciones con el AAS, se postulan:

a. Un efecto anti-COX-2 más débil.

b. Su baja UPP no lo dejaría aprovechar a la albúmina como transporte a los sitios inflamados (exudados).

Farmacocinética

A: VO en comprimidos, gotas, soluciones.

Buena absorción. Pico 30/60 min.

D: Upp baja y variable (20-50%).

M: 90% conjugación hepática: 60% con glucurónido, 30% sulfatos, 5% inalterado. 5 a 15% mediante CYP2E1 forma NAPQ1.

V1/2: 2 h

Remarquemos el metabolito **N-acetil-p-benzoquinoneimina**, muy reactivo (ver más adelante).

Reacciones adversas

Nefropatía. Metahemoglobinemia.

Toxicidad: (ver figura 7)

La intoxicación por paracetamol implica el aumento del metabolismo del mismo por el citocromo P450 2E1, que va del 5 al 15% en intoxicaciones (Dosis tóxica: 7,5 gr o 140mg/kg en niños). El agotamiento del pool de glutatión disponible aumenta el metabolito NAPQ1 que es altamente reactivo con los SH de las proteínas hepáticas, pudiendo dar una necrosis hepatolobulillar. La droga rescate que se utiliza es N-acetilcisteína. El uso de drogas que consumen glutatión, el alcoholismo (por ser el alcohol un inductor enzimático) y otros fármacos inductores potencian el cuadro. La cronología sintomatológica es la siguiente:

Fase I: 0-24 h Asintomático o con náuseas y vómitos. Las transaminasas aumentan subclínicamente a las 12 h.

Fase II: 18-72 h Dolor abdominal, náuseas y vómitos. Aumento sérico de las transaminasas.

Fase III: 72-96 h Dolor abdominal por instalación de la necrosis centrolobulillar. Ictericia, coagulopatía, encefalopatía hepática, N y V, falla renal.

Fase IV: 4 días a 3 semanas. Resolución completa del cuadro o falla del órgano.

FIGURA 7

Toxicidad por paracetamol

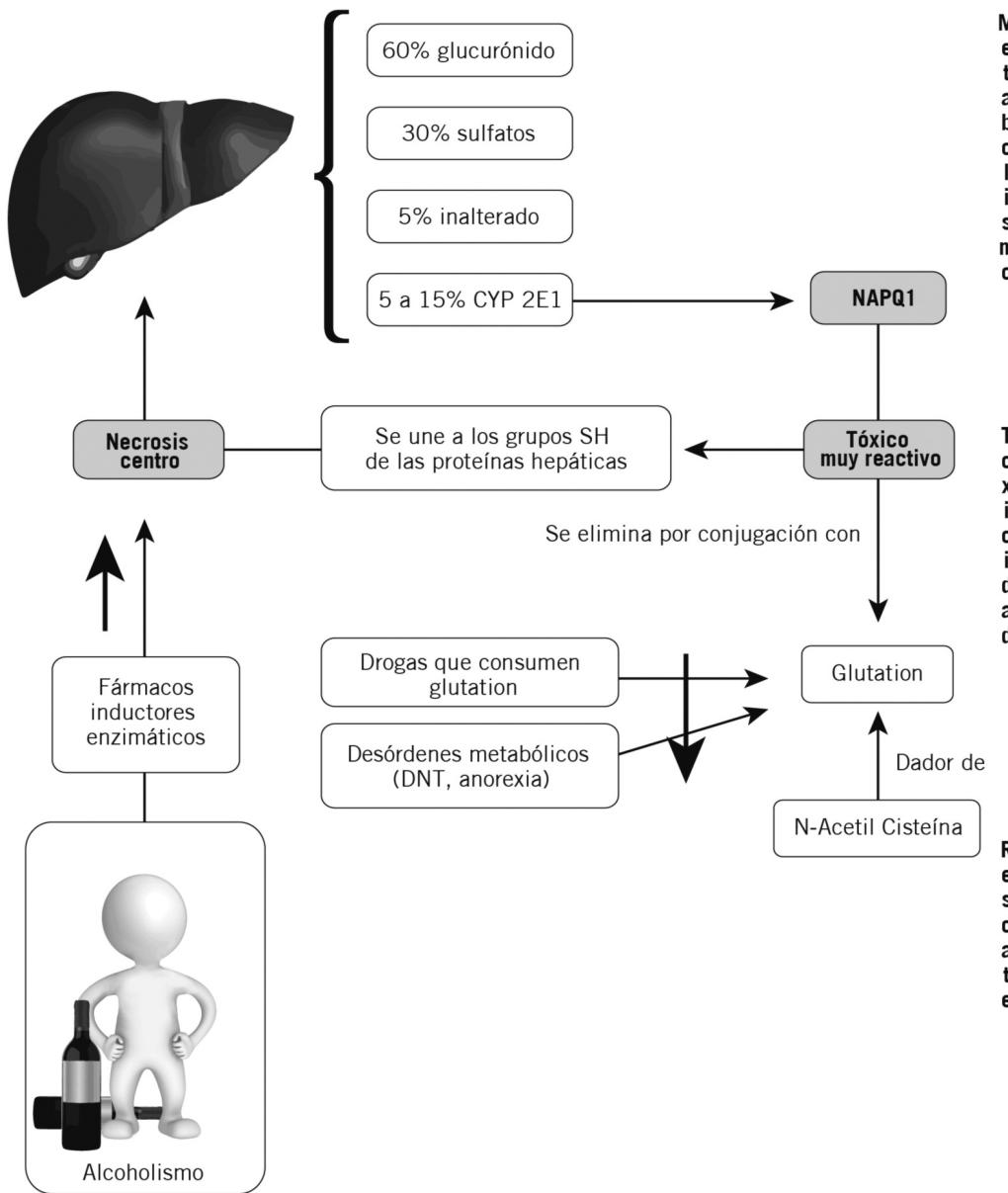
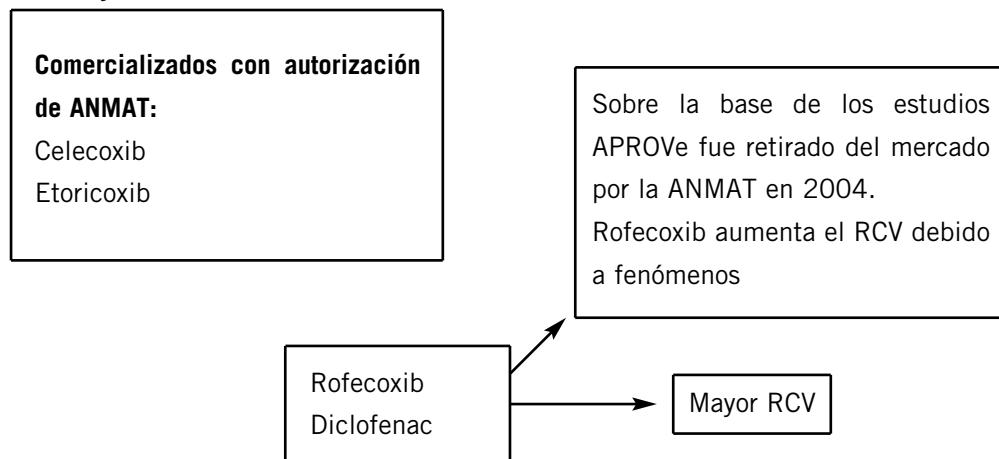


TABLA 6

Inhibidores selectivos de COX-2 autorizados en ANMAT

Celecoxib y etoricoxib



| Inhibidor selectivo de COX-2 | Farmacocinética Nivel máximo 2-4 h | Comentarios |
|------------------------------|---|--|
| Celecoxib | UPP: 97% MTB: CYP2C9 conjugados con ácido carboxílico y glucurónico. Inhibidor CYP2D6 Semivida 6-12 h. | Interacciones con fármacos a nivel CYP2D6 Mayor riesgo cardiovascular que AINEs |
| Etoricoxib | Absorción parcial (~80%) Amplia metabolización hepática Semivida 20-36 h. | Mayor riesgo cardiovascular que AINEs |

EA: efectos adversos

GI: gastrointestinal

UPP: unión a proteínas plasmáticas

MTB: metabolismo

Modificado de Brunton L, Chabner B, Knollman B, eds. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 12 ed. México: McGraw Hill Interamericana 2012.

Inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIB)

Inhibidores selectivos de la enzima COX-2, son un grupo de analgésicos cuya entrada al mercado fue un intento de ahorrarse los efectos adversos gastrointestinales de los AINEs no selectivos ya que COX-1 es la isoenzima responsable de la gastroprotección.

Este grupo de drogas estaba constituido por el celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, parecoxib y lumiracoxib. Debido a los efectos tóxicos detectados con el uso fueron retirados del mercado a nivel mundial el valdecoxib y refecoxib; el rebocoxib, parecoxib y lumiracoxib solo son comercia-

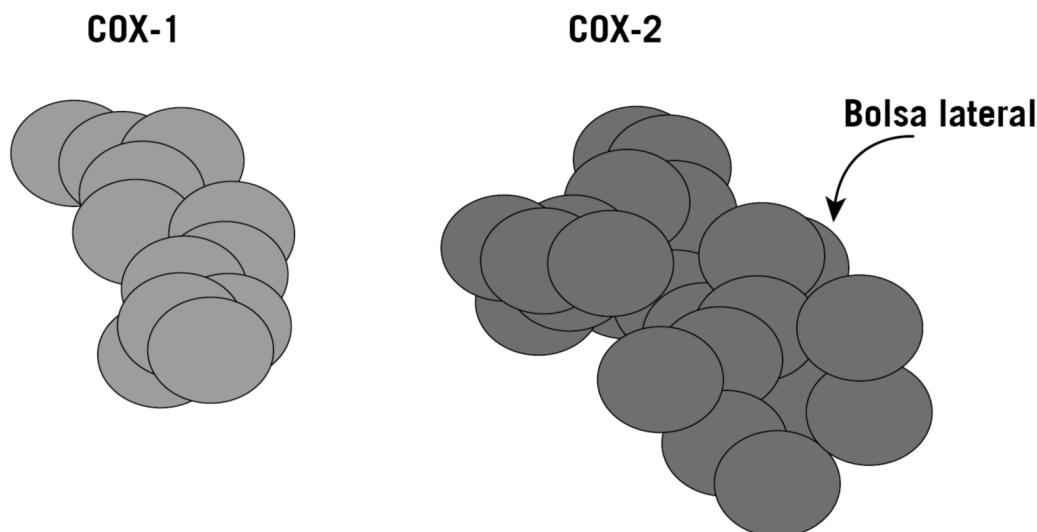
lizados en algunos países y el celecoxib es el único que permanece autorizado en EE. UU. En Argentina se autorizó la comercialización de celecoxib, etoricoxib y se comercializa en Argentina.

Mecanismo de acción

El grupo de los COXIB inhiben de manera selectiva a la COX-2 debido a que esta enzima presenta en su centro activo una bolsa hidrófoba en el conducto de unión a la enzima por el sustrato que permite la unión de sustratos con cadenas laterales más voluminosas que no está presente en la COX-1.

FIGURA 8

Comparación de la estructura de COX-1 y COX-2



Acciones farmacológicas

Al igual que el resto de los AINEs los COXIB son analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios.

Comparten también el perfil analgésico del resto de los AINEs, siendo ineficaces para el dolor en vísceras huecas - salvo dolor menstrual-, y dolor neuropárico.

Como antipiréticos hay que tener en cuenta que la COX-2 es la enzima involucrada en la formación de PG que producen aumento de la temperatura, con lo cual la eficacia antipirética es semejante a los AINEs.

Farmacocinética

Absorción: todos los coxib tienen buena absorción en el tubo digestivo. La concentraciones máximas del lumiracoxib y etoricoxib son cercanas a 1 h, la de los otros entre las 2 a 4 h.

Distribución: en particular el celecoxib es muy lipofílico por lo que pasa barrera hematoencefálica con facilidad y se acumula en tejido adiposo. El lumiracoxib se acumula con más facilidad en zonas inflamadas.

Metabolismo: principalmente en hígado por oxidación o hidroxilación. Hay que reducir las dosis en ancianos debido a las alteraciones hepáticas que devienen en un aumento de la fracción libre en plasma. El celecoxib se metaboliza en su mayor parte a través del CYP2C9 y es inhibidor del CYP2D6 y, es importante tener en cuenta este dato al momento de estimar interacciones con otras drogas a este nivel.

Excreción: la vida media varía entre los

diferentes compuestos. Para el lumiracoxib es de 2 a 6 h, el celecoxib 6 a 12 h y para el etoricoxib 20 a 36 h.

Reacciones adversas

Si bien los COXIB fueron concebidos para utilizarlos en pacientes con riesgo de complicaciones digestivas en lugar de los AINE, estas drogas evidenciaron un incremento de infartos de miocardio, tromosis y apoplejía debido, probablemente, a la reducción de la síntesis de PGI2 vascular y PGE2 vascular y renal. Los efectos adversos son, por lo general, dosis dependientes. Por lo tanto, la sugerencia es la administración de COXIB en los pacientes con alto riesgo de trastornos gastrointestinales, indicando la dosis más baja que sea efectiva y por el menor tiempo posible.

Uso clínico

Producen analgesia en tratamientos odontológicos de extracciones, artrosis y artritis reumatoidea. El celecoxib es el único autorizado en EE. UU. y es el indicado en estas patologías, pero no como droga de primera elección.

Dentro de las indicaciones infrecuentes se ha utilizado, a semejanza de la indometacina, los COX-2 en el tratamiento del síndrome de Batter, poliposis adenomatosa familiar.

Cualquiera sea la indicación de este grupo de fármacos, la recomendación es que no se utilicen en pacientes con factores de riesgo cardiológico, hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo, arteriopatía periférica y diabetes; usándose la dosis mínima eficaz y por el período menor de tiempo posible.

Con respecto a las patologías crónicas se evalúa el cociente riesgo-beneficio para cada paciente con esa indicación.

Continúan evaluándose los beneficios de dicha indicación en la poscomercialización.

Bibliografía

- Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 2006, 131:1674–1682
- Baumer JH, Love SJ, Gupta A, et al. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, (4):CD004175.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*, 2005, 352:1092–1102.
- Cheng Y, Wang M, Yu Y, et al. Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1, and cardiovascular function. *J Clin Invest*, 2006, 116:1391–1399.
- Guay-Woodford LM. Bartter syndrome: Unraveling the pathophysiologic enigma. *Am J Med*, 1998, 105:151–161.
- McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96:272–277.
- Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2005, 352:1081–1091.
- Serra HA, Iannantuono R, Tessler J, Zieher LM. Farmaocología de los autacoides. En: Tessler J, Zieher LM, Devoto F; y otros. *Farmacología de la inflamación y del dolor*. 2a ed. Buenos Aires. Librería Ursino, 1998.

B) Hipouricemiantes y antigotosos

Laura Blanco, Adriana Sánchez Toranzo

Introducción

La gota es una enfermedad metabólica producida por depósito de los cristales de urato monosódico en pacientes con hiperuricemia sostenida.

Se considera hiperuricemia cuando la concentración plasmática de ácido úrico supera los 6mg/dl. Se requieren alrededor de 10 a 12 años de hiperuricemia sostenida para que se desarrolle gota.

Drogas usadas para el tratamiento de gota aguda

Colchicina

Es un alcaloide derivado del *Colchicum autumnale* o azafrán del otoño.

Mecanismo de acción

Si bien el mecanismo de acción no es del todo conocido, se ha comprobado que ocurre lo que muestra la figura 2.

Como consecuencia de la despolimerización de los microtúbulos, se encuentran alterados la diapédesis y la fagocitosis. A su vez, se observa la detención de la mitosis en metafase ya que no se forma el huso acromático.

Otros mecanismos asociados a su efecto antigoto serían:

1. Inhibición de la oxidación de la glucosa.
2. Inhibición de la producción de ácido láctico en los leucocitos.

Acciones no relacionadas con su mecanismo antigoto

- Detención de la reproducción celular.
- Inhibición de la liberación de histamina por los mastocitos.
- Inhibición de la secreción de insulina por las células beta del páncreas.
- Inhibición de la movilidad de los gránulos de melanina por los melanocitos.
- Descenso de la temperatura corporal.
- Depresión del centro respiratorio.
- Vasoconstricción venosa, lo que provoca hipertensión.

Farmacocinética

(Figura 3)

No es analgésico ni disminuye la hiperuricemia



Reacciones adversas

(Figura 4)

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a alguno de los componentes.
- Insuficiencia hepática y/o renal.
- Afecciones gastrointestinales.
- Embarazo y lactancia.

Dosificación de la colchicina

(Figura 5)

Indicaciones

- Gota aguda
- Profilaxis del ataque.
- Antineoplásico.
- Coadyuvante en el tratamiento de la cirrosis hepática.

Uricosúricos

(Figura 6)

Farmacodinamia

Se trata de drogas ácidas que pueden ser transportadas por el mismo antiporte que el ácido úrico inhibiendo competitivamente su reabsorción, favoreciendo su eliminación. Si las dosis son bajas predomina la competencia por la secreción de ácido úrico, pudiendo producirse hiperuricemia. A dosis adecuadas o elevadas predomina la inhibición de la reabsorción, con aumento de la excreción de ácido úrico.

Complicaciones que devienen del tratamiento

El riesgo potencial que presentan estos fármacos es la formación de cristales de

ácido úrico en orina y el depósito de los mismos en los túbulos renales, pelvis y uréter.

Por este motivo no se indica en pacientes con litiasis y se recomienda mantener un buen flujo urinario y alcalinizar la orina.

Inhibidores de la xantino-oxidasa

Allopurinol

Disminuye la síntesis de ácido úrico y su concentración en sangre y orina.

Farmacodinamia

El oxopurinol es un metabolito menos potente formado por la xantino oxidasa pero tiene mayor vida media.

De esta manera disminuye el nivel de ácido úrico en sangre, aumentando los niveles plasmáticos y la excreción urinaria de hipoxantina y xantina, más solubles.

Acciones farmacológicas

(Figura 8)

Farmacocinética

(Figura 9)

Reacciones adversas

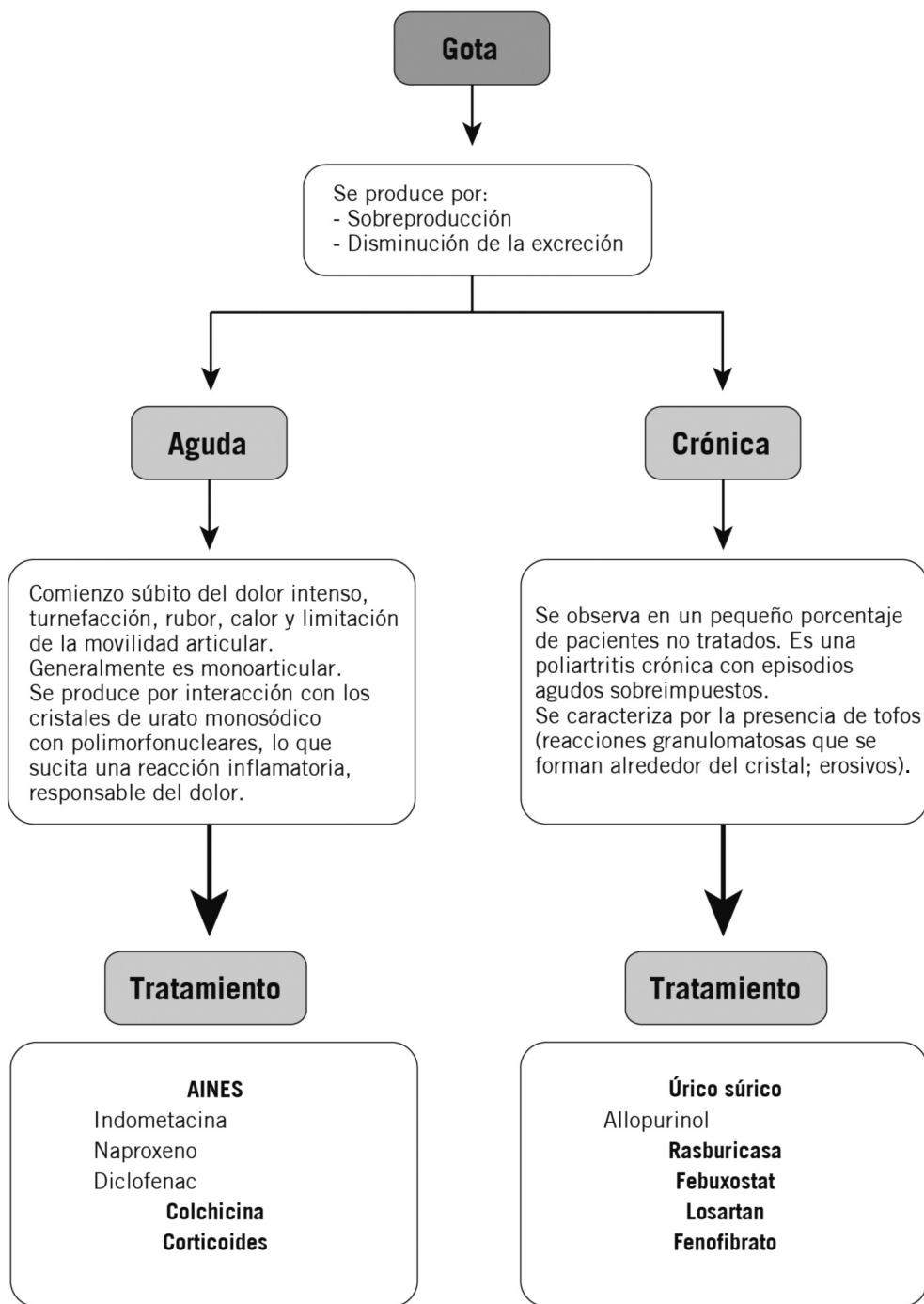
- Hipersensibilidad: erupciones máculo papulosas, pruriginosas, a veces acompañadas de fiebre y síndrome pseudogripal.

- Intolerancia digestiva.

- Raro:

- Leucopenia.
- Trombocitopenia.
- Ictericia transitoria.

- Efecto secundario: aumento de los ataques agudos de gota debido a la movilización de uratos de las articulaciones (Se previene con colchicina).

FIGURA 1**Gota aguda y crónica con sus respectivos tratamientos**

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad.
- Insuficiencia hepática y renal.

- Afecciones gastrointestinales.

- Embarazo y lactancia.

FIGURA 2

Se representa al citoesqueleto celular. Se puede observar cómo la colchicina despolimeriza a los microtúbulos.

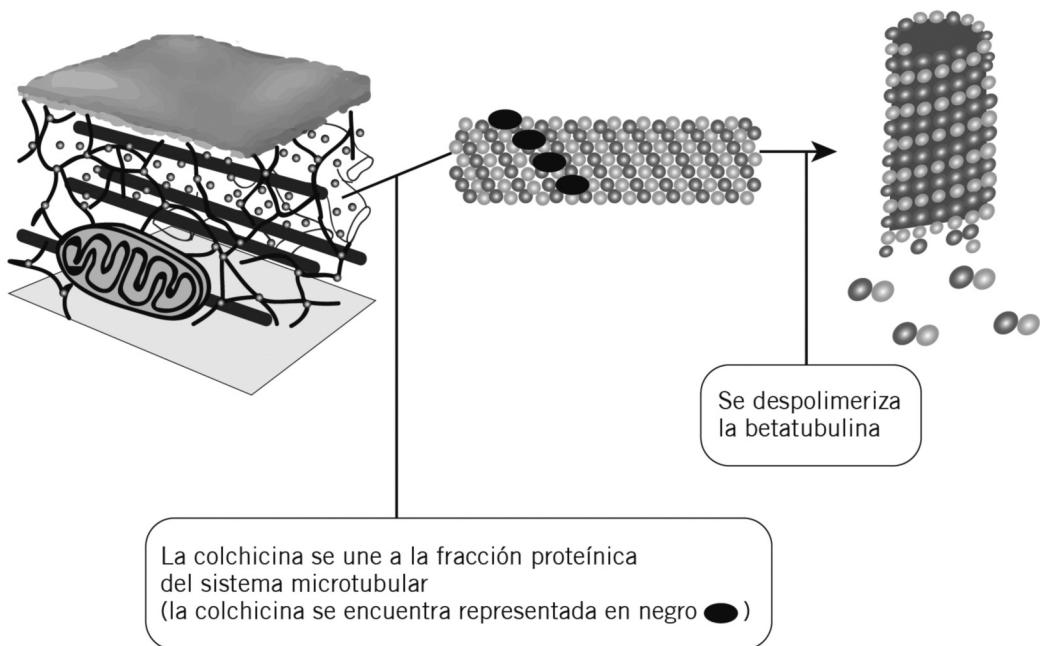
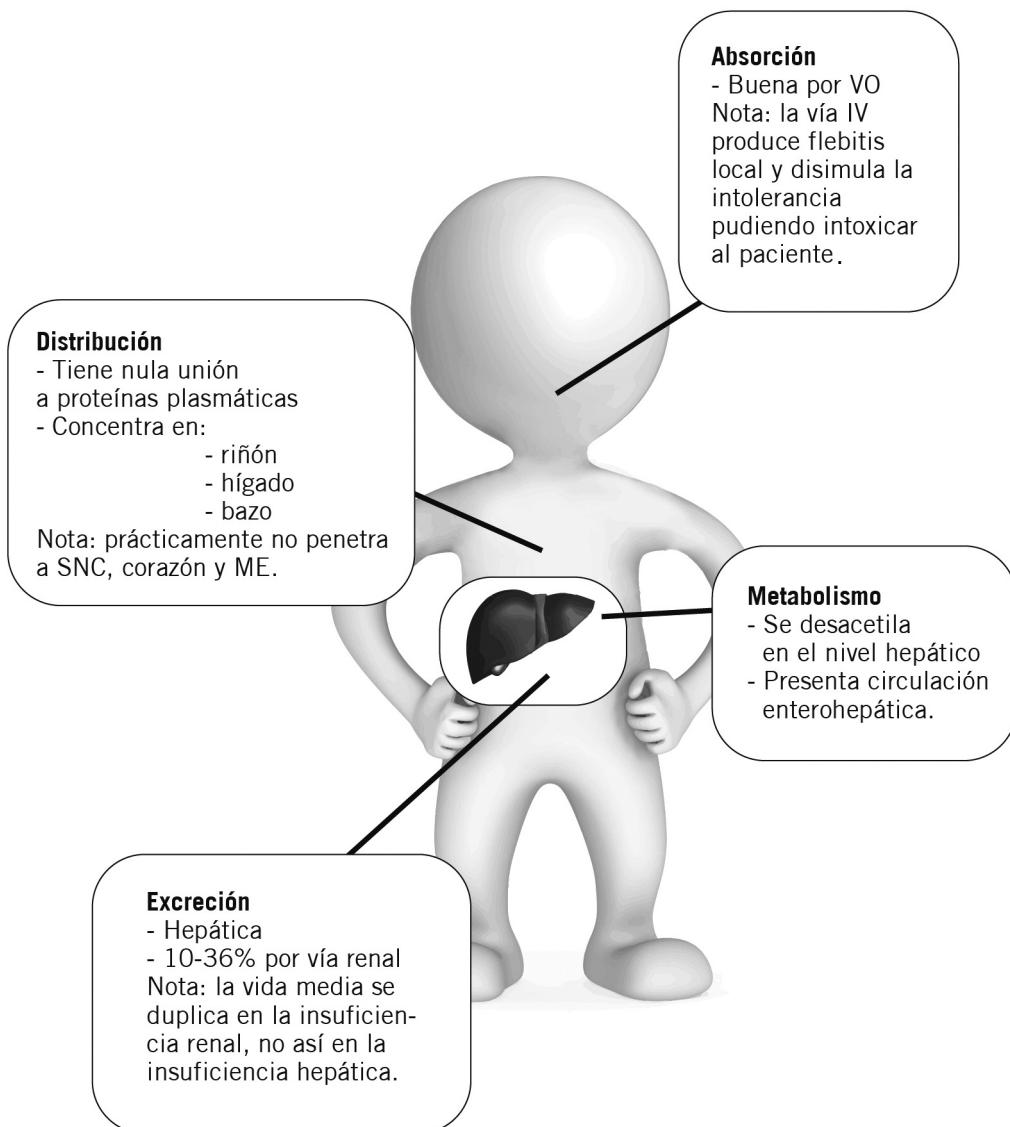


FIGURA 3

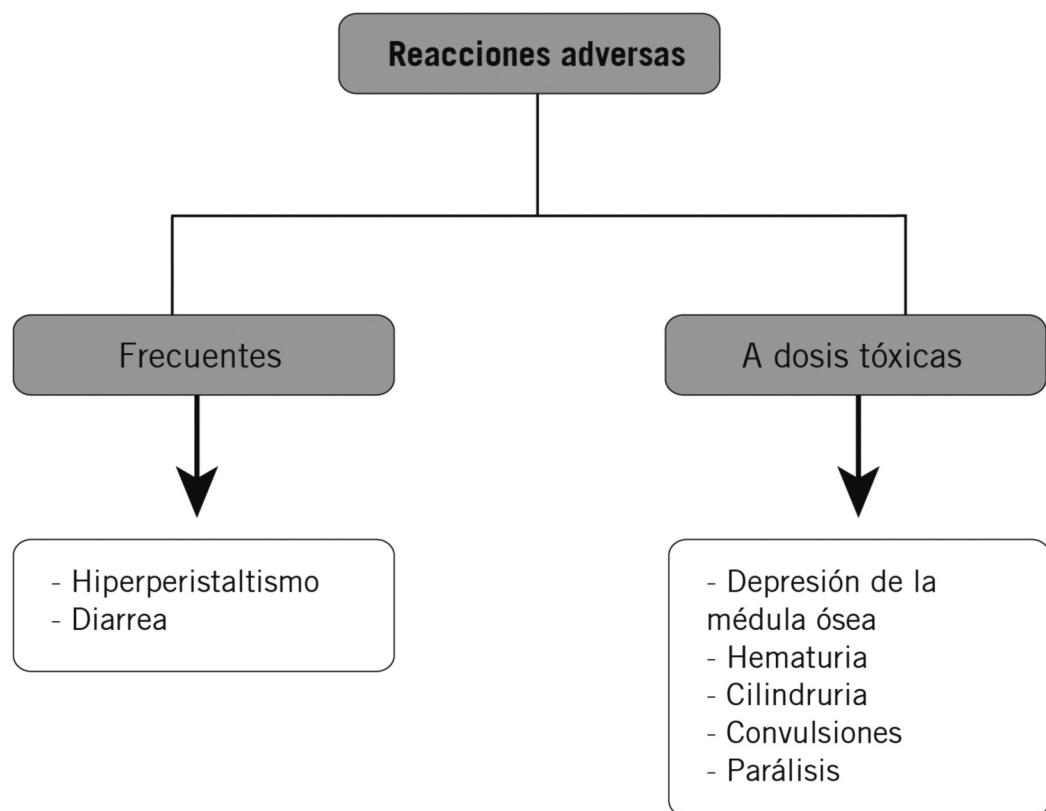
Farmacocinética de la colchicina



VO: Vía oral; IV: Endovenoso; SNC: Sistema Nervioso Central; ME: Músculo esquelético.

FIGURA 4

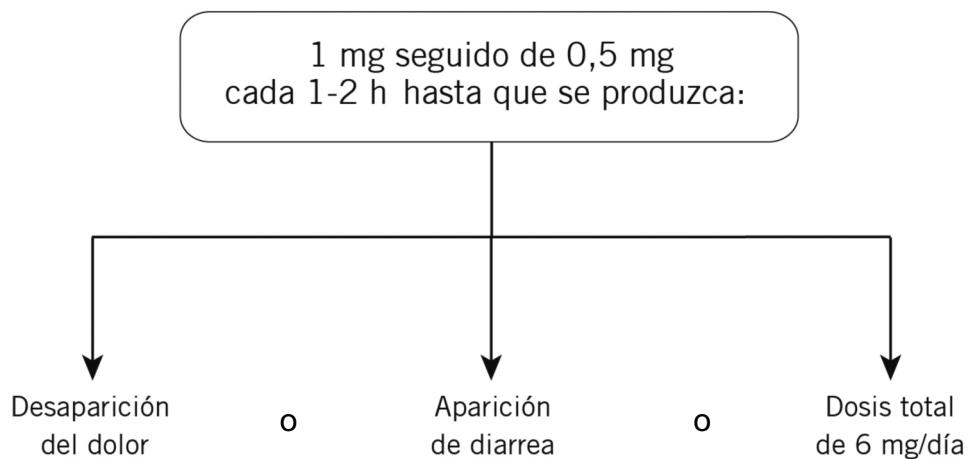
Reacciones adversas de la colchicina



NOTA: Potencia a los simpaticomiméticos pudiendo causar hipertensión.

FIGURA 5

Forma de administración de la colchicina. Precauciones para pacientes.



Si se alcanza alguno de estos resultados,
NO repetir el tratamiento dentro de los próximos 3 días.

FIGURA 6

Principales uricosúricos. Farmacocinética y eventos adversos

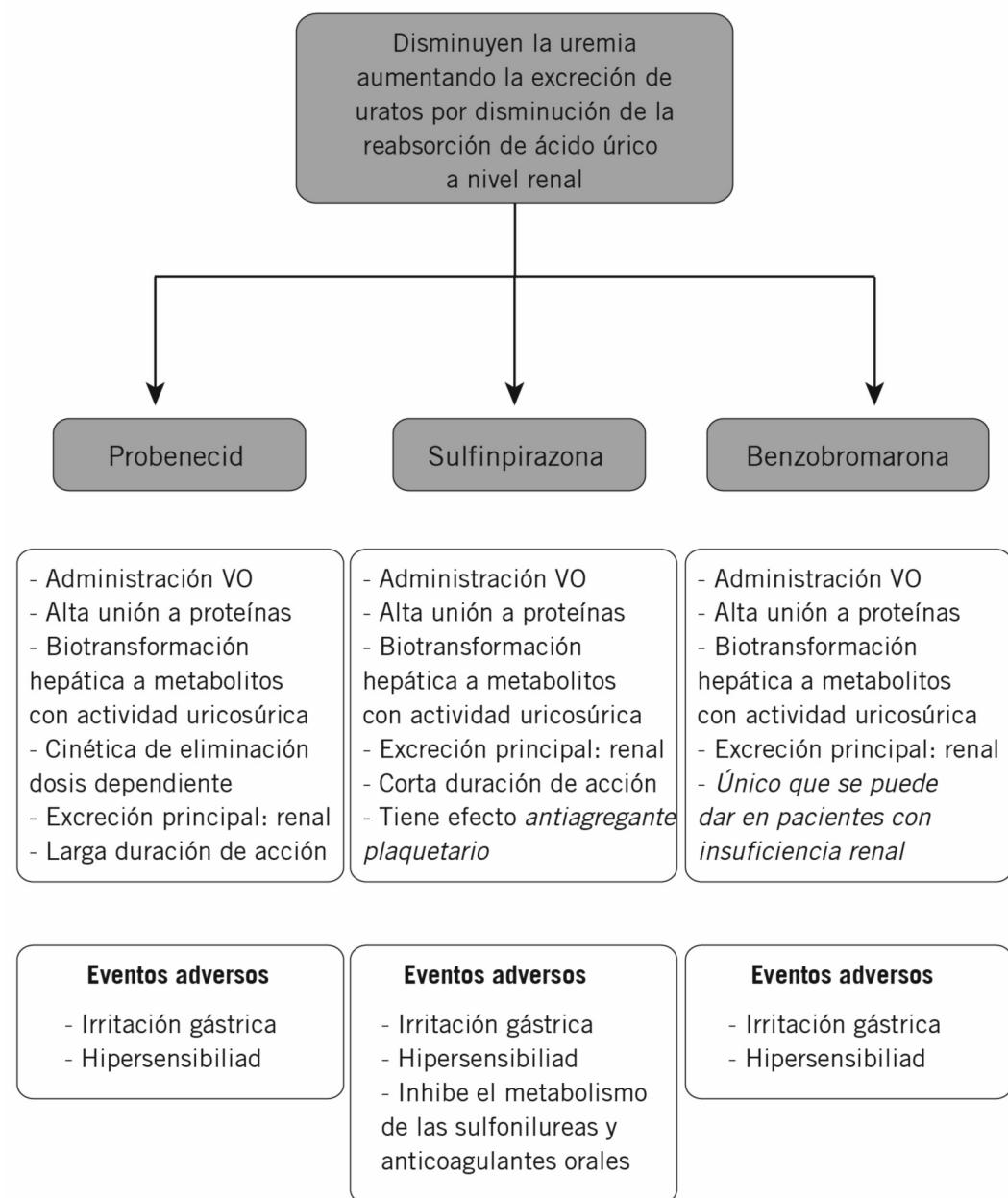


FIGURA 7

Farmacodinamia del allopurinol

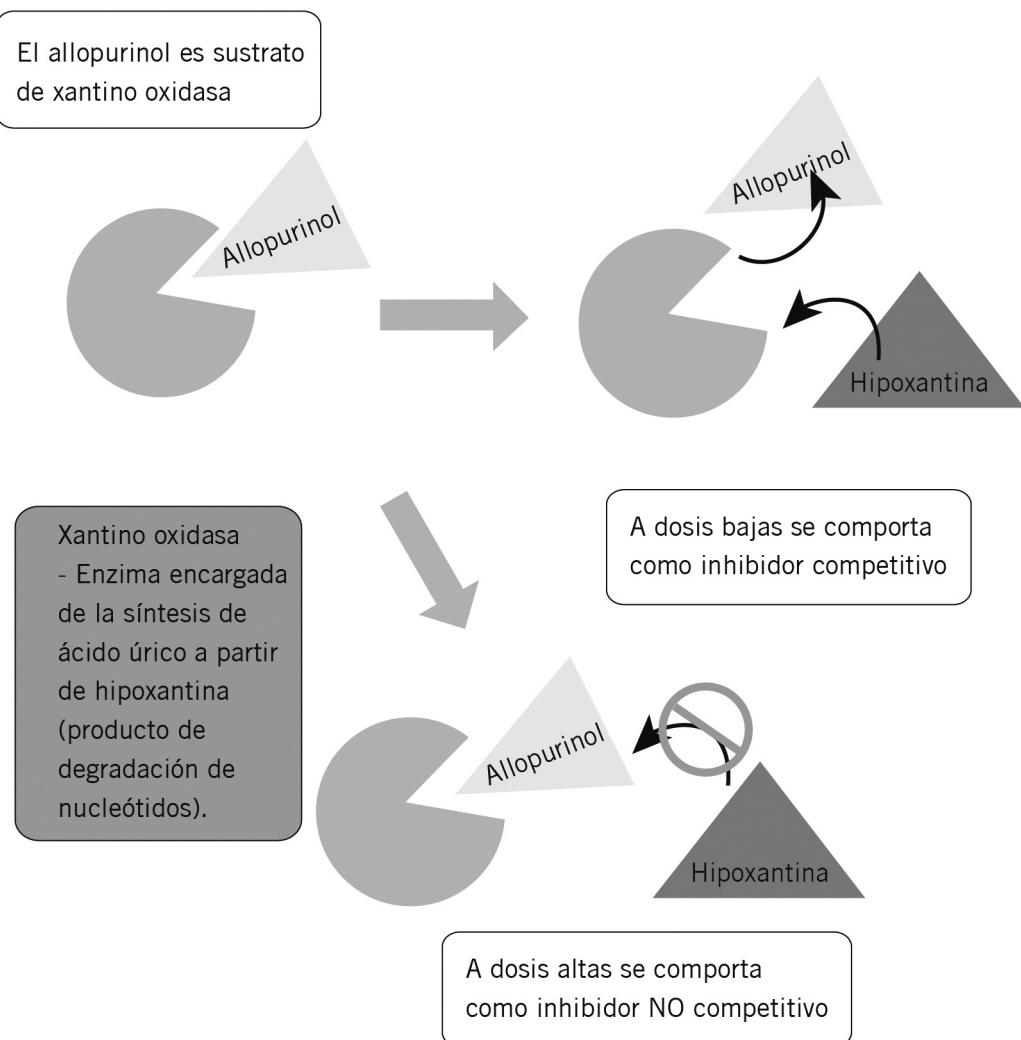


FIGURA 8

Acciones farmacológicas del allopurinol

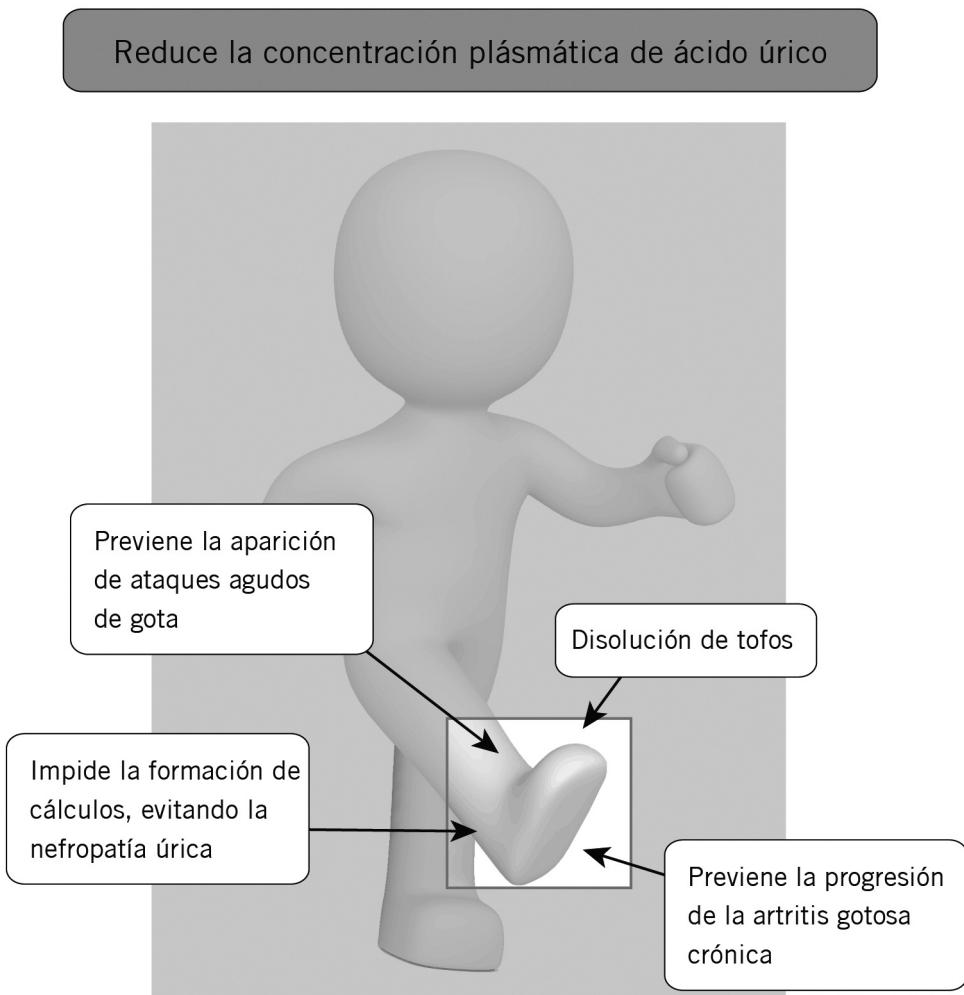
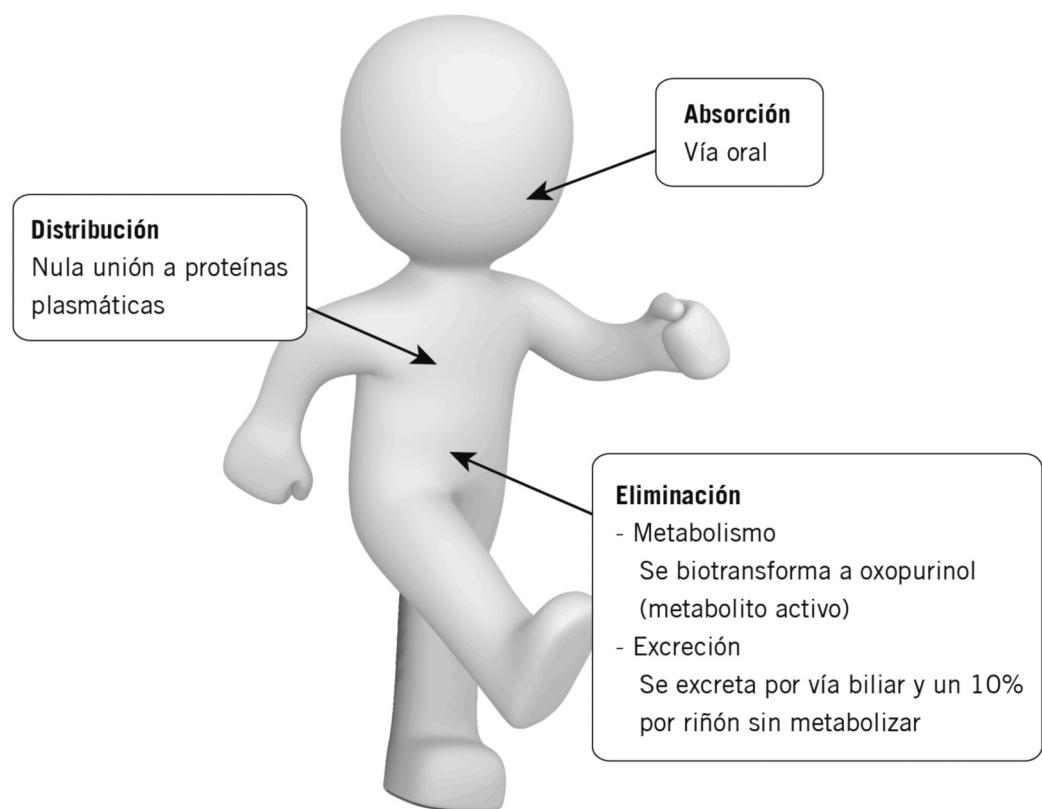


FIGURA 9

Farmacocinética del allopurinol



Bibliografía

- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 12 Ed. México: Mc Graw Hill Interamericana Editores SA de CV, 2012.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana 5 Ed. Barcelona: Masson- Salvat, 2008.
- Katzung BG, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology, 13th Ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.
- Finch A, Kubler P. The management of gout. Aust Prescr 2016; 39:119-22.
- Le Pham D, Kim JH, Kim Trinh TH, Park HS. What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. Korean J Intern Med 2016; 31:417-32.
- Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyrone, paracetamol and NSAIDs – a systematic review. Br J Clin Pharmacol 2015; 80: 381-8.
- Reginster JY, Reiter-Niesert S, Bruyere O, et al. Recommendations for an update of the 2010 European regulatory guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis and reflections about related clinically relevant outcomes: Expert consensus statement. Osteoarthritis Cartilage 2015; 23: 2086-93.
- Takeuchi K, Sathoh H. NSAID-induced small intestinal damage-roles of various pathogenic factors. Digestion 2015; 91: 218-32.
-

Farmacología de los opioides

Guillermo Tomás Holzmann, Pablo Fleitas Rumak, Adriana Sánchez Toranzo

Introducción

Se considera condición necesaria para la comprensión del tema el adecuado manejo de la siguiente terminología:

Opiode: cualquier agonista o antagonista de los receptores para opioides, independientemente de su estructura química u origen.

Opio: resina extraída del fruto inmaduro de la planta *papaver somniferum*, adormidera, o planta de opio (planta parecida a la amapola común). Es una mezcla de varias sustancias.

Opiáceo: compuestos derivados de los alcaloides encontrados en el opio. Estos compuestos incluyen a los alcaloides naturales de la planta como morfina, codeína, papaverina y tebaína, así como a muchos derivados semisintéticos.

Opioides endógenos: son los ligandos fisiológicos de los receptores para opioides, comúnmente llamados endorfinas (cuando se utiliza en plural, se refiere al sistema opioide endógeno, cuando se utiliza en singular, es la familia de las endorfinas).

Objetivos

- Definir los términos aplicados al estu-

dio de los derivados del opio y sus congéneres, independientemente de su origen.

2. Distinguir los grupos de drogas utilizadas para producir analgesia, nivel(es) en que actúan, opioides endógenos y exógenos (naturales, semisintéticos y sintéticos), tipos de receptores: mu (μ), delta (δ) y kappa (κ), sistemas de acoplamiento receptor – efecto, localización, respuestas asociadas a la activación de cada uno.

Caso clínico

Un hombre de 60 años con antecedentes de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) llega a la guardia por presentar una fractura costal debido a un accidente de tránsito. Se queja de dolor severo. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico inmediato más apropiado para su dolor? ¿Es necesario tener alguna precaución en particular considerando las comorbilidades del paciente?



FIGURA 1

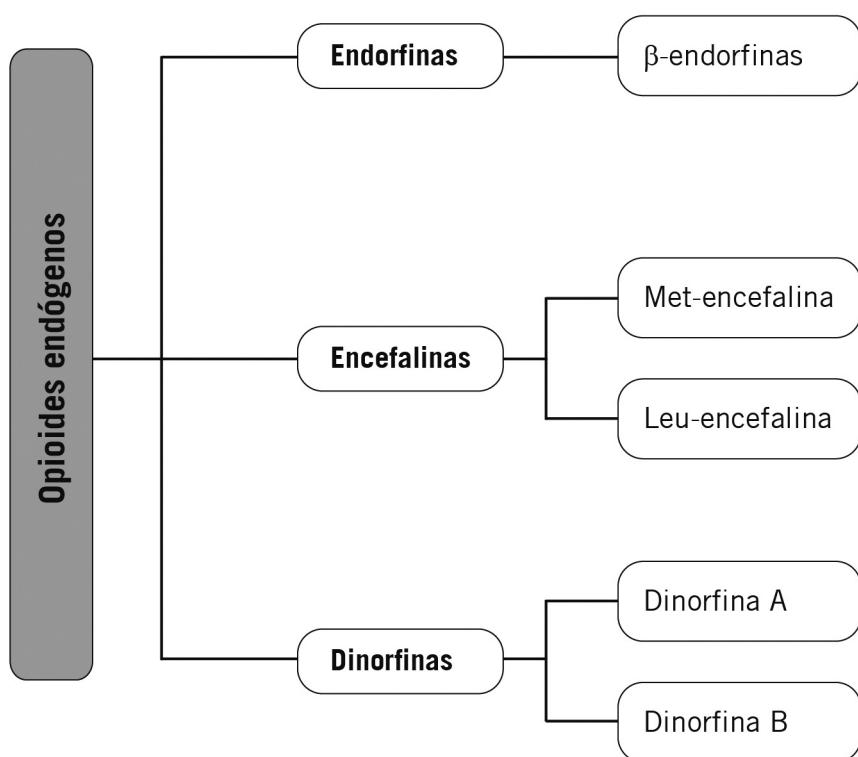
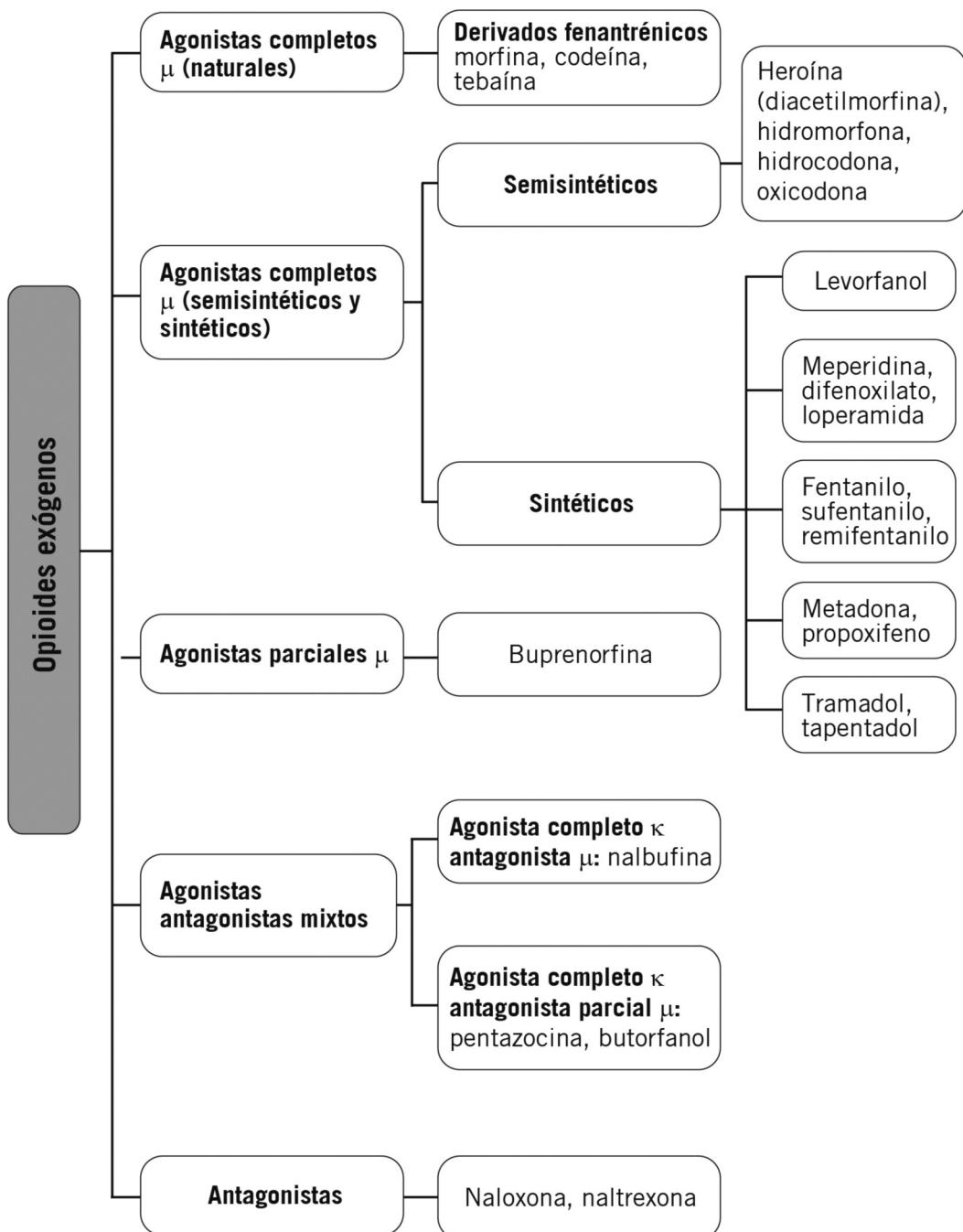


FIGURA 2



3. Reconocer a la morfina como opiáceo patrón: describir su farmacodinamia, efectos farmacológicos, farmacocinética, efectos adversos y sus características como droga de adicción.

4. Describir las características particulares de otros agonistas opiáceos (naturales, semisintéticos y sintéticos): heroína, codeína, meperidina, dextropropoxifeno, fentanilo y análogos, tramadol y metadona.

5. Identificar a la buprenorfina como agonista parcial.

6. Describir las características particulares de opiáceos con actividad mixta: agonista-antagonista (κ y μ): nalbufina, pentazocina y butorfanol.

7. Describir las interacciones generales de los opiáceos.

8. Describir los efectos de los antagonistas competitivos: naloxona y naltrexona. Sus diferencias en el tratamiento de la intoxicación aguda con opiáceos.

- Delta (δ), OP1 o DOR (*Delta opioid receptor*)
- Kappa (κ), OP2 o KOR (*Kappa opioid receptor*).

Al unirse a su receptor, ya sea μ , κ o δ , activan la proteína Gi/Go, que inhibe la adenilato ciclase, disminuye la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, estimula corrientes entrantes de potasio, y activa la proteína quinasa C (PKC) y la fosfolipasa C (PLC). El efecto final de estas acciones resulta en la hiperpolarización de las membranas, con la inhibición del potencial de acción neuronal o neurotransmisión.

Acciones farmacológicas

Efectos sobre el SNC

Analgesia

Los opioides son conocidos por sus propiedades analgésicas las cuales se caracterizan por variar según la dosis. A bajas dosis se puede decir que los opioides mejoran la respuesta emocional al dolor, por lo que muchos pacientes relatan sentirse mejor aunque el dolor siga presente. A altas dosis, o sea las clínicamente efectivas, los opioides tienen efecto tanto en la respuesta emocional al dolor como en la intensidad del dolor percibido.

En relación a los tipos de dolor, los opioides son más eficaces en el tratamiento del dolor nociceptivo, teniendo menor implicancia en el control del dolor neuropático. En lo que respecta al dolor nociceptivo se logra mejor control del dolor continuo y sordo, como el debido a una lesión tisular

Clasificación

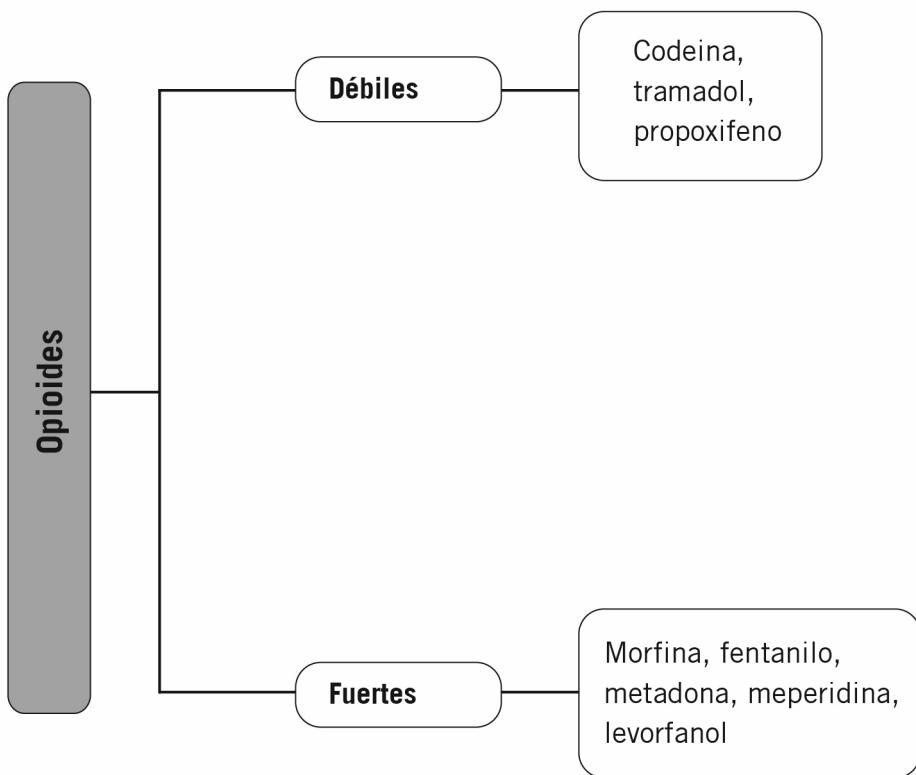
La siguiente clasificación considera tanto el origen como la farmacodinamia de los opioides, dividiéndolos en primer lugar según su presencia en el organismo, como agonistas fisiológicos de los sistemas opioides (endógenos) o su obtención exógena, ya sea a partir de la planta de opio o su síntesis de novo. Luego se clasifican según su potencia clínica.

Farmacodinamia

Los opioides llevan a cabo su efecto al interactuar con los siguientes receptores:

- Mu (μ), OP3 o MOR (*Mu opioid receptor*)

FIGURA 3



inflamatoria, que del agudo provocado, por ejemplo, por el movimiento de una articulación inflamada.

Los efectos analgésicos dependen de la interacción de los distintos opioides sobre sus receptores a principalmente tres niveles:

Analgesia supraespinal: la analgesia supraespinal producida por este grupo de drogas depende del bloqueo de las respuestas nociceptivas en distintas regiones cerebrales. La sustancia gris periacueductal (SGP) es el mejor descripto de estos sitios.

Es en este nivel que a través de los receptores MOR que la morfina produce un bloqueo de las señales GABAérgicas que regulan inhibitoriamente y de manera tónica a las proyecciones descendentes de la SPG, las cuales en el nivel meduloespinal activan la liberación de noradrenalina y serotonina. Se podría decir, de una forma más clara, que al inhibir al inhibidor (GABA) de las vías reguladoras del dolor, como lo son la noradrenalina y serotonina en el nivel medular, los opioides disminuyen la respuesta al estímulo nociceptivo.

Además de este mecanismo, la SGP aumentaría la excitabilidad del locus coeruleus y del núcleo dorsal del rafe, de donde parten proyecciones hacia las regiones del sistema límbico, regulando de esta manera la respuesta emocional al estímulo nociceptivo.

Analgesia espinal: en el nivel espinal, los opioides demostraron interferir con la neurotransmisión dolorosa tanto en el nivel presináptico como post sináptico en relación a las fibras encargadas de la neurotransmisión nociceptiva.

Es en el nivel presináptico que la capacidad de los receptores para opioides de inducir el cierre de los canales de Ca^{2+} disminuye la liberación de neurotransmisor. A

su vez, la capacidad de abrir canales de K^+ hiperpolarizando la célula es lo que lleva a una menor respuesta post sináptica.

Analgesia periférica: en el nivel periférico y en situaciones de inflamación, los opioides tienen la capacidad de aumentar el umbral nociceptivo debido a la presencia de receptores para opioides en dichos nociceptores. Esta acción se contrapone a la de las prostaglandinas capaces de disminuir este umbral, lo que justifica el sinergismo de potenciación obtenido con el uso concurrente de AINEs.

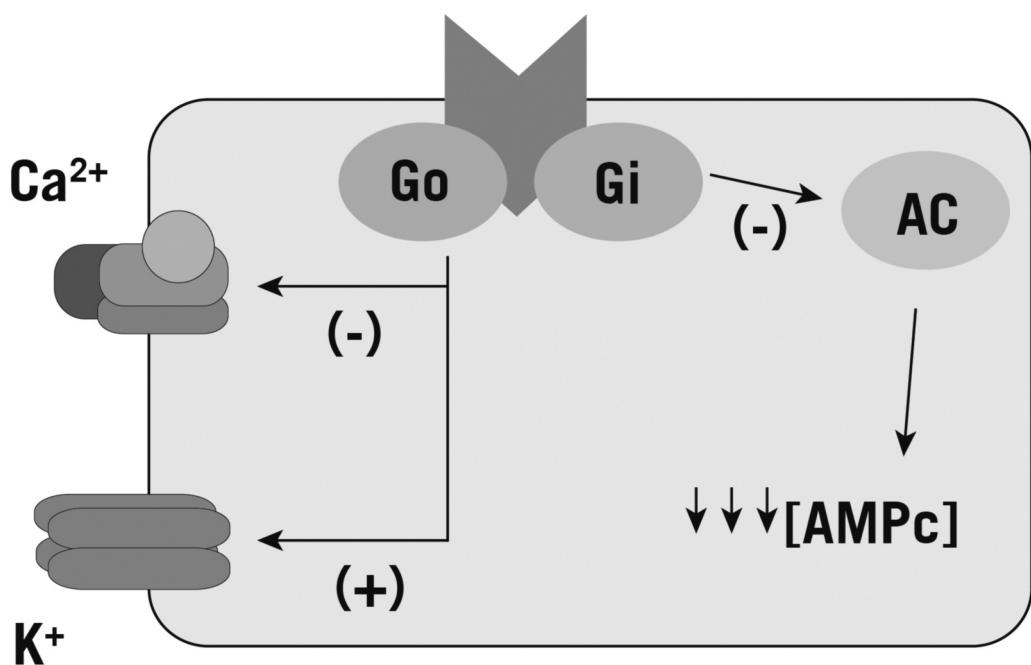
Efectos sobre la respiración

Los opioides tienen la capacidad de producir alteraciones en todas las fases de la actividad respiratoria, las cuales incluyen la frecuencia respiratoria, el volumen minuto y el volumen corriente. Esta capacidad es la que determina que la depresión respiratoria sea la mayor causa de morbimortalidad inducida por estas drogas.

Los mecanismos subyacentes a la depresión respiratoria se explican por la disminución de la respuesta de los centros respiratorios al CO_2 inducida por los opioides, provocando esto que el único estímulo respiratorio sea la hipoxia. Si el estado de hipoxia es suprimido por la administración exógena de altas concentraciones de O_2 aumenta exponencialmente la probabilidad de inducir un cuadro de apnea.

Es por los motivos previamente expuestos que se requiere especial cuidado en la indicación de opioides en pacientes cuya patología de base se caracterice por alteraciones tanto en la capacidad ventilatoria, aumento de la resistencia de la vía aérea, alteraciones en el intercambio gaseoso, depresión respiratoria preexistente y estados

FIGURA 4



de hipoxia o hipercapnia.

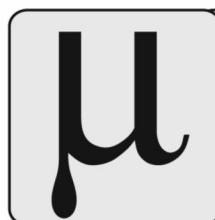
Una de las indicaciones que surge de la capacidad de estas drogas para alterar la actividad respiratoria es la mejora de la disnea inducida por distintos estados patológicos.

Rigidez del tronco

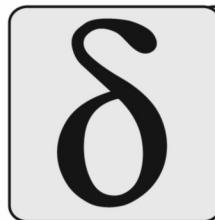
Se ha observado que el uso de opioides, en mayor medida los de alta liposolubilidad utilizados en anestesia general (Ej.: fenta-

FIGURA 5

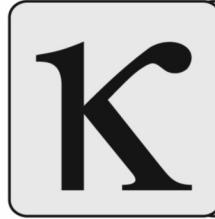
Se describen los efectos mediados por cada uno de los receptores opioides:



Analgesia, depresión respiratoria, dependencia, sedación, hipnosis, euforia, miosis, constipación.



Analgesia.



Analgesia, disforia, miosis.

nilo, remifentanilo), aumentan el tono de los músculos esqueléticos en general y este efecto suele verse principalmente en el tórax. Esta situación puede llevar a una insuficiencia ventilatoria severa cuya reversión depende del uso de antagonistas opioides, con riesgo de perder el efecto analgésico, o de bloqueantes neuromusculares. El grado máximo de rigidez se llama tórax leñoso.

Euforia

Generalmente en relación al alivio del dolor y por mecanismos mediados por el MOR, los pacientes relatan una sensación placentera cuando se encuentran bajo los efectos de los opioides. En ciertas situaciones puede presentarse disforia, situación que se caracteriza por inquietud y malestar que suele ocurrir más típicamente cuando se consume estas drogas en ausencia de dolor.

Sedación

Es característico de los opioides ocasionar somnolencia, alteraciones cognitivas, e incluso inducir el sueño, siendo esta última capacidad más marcada en pacientes ancianos que en jóvenes.

Miosis

El estímulo parasimpático proveniente del núcleo de Edinger-Westphal es el responsable de la contracción del esfínter de la pupila que lleva a la producción de la miosis. Este estímulo es regulado de manera tónica e inhibitoria por neuronas GABAérgicas encargadas de mantener el tono pupilar. Se cree que los opioides alteran esta aferencia parasimpática por bloquear el efecto de estas neuronas inhibito-

rias sobre la misma, produciendo la tan característica miosis, en ciertos casos puntiforme, efecto que adquiere poca tolerancia durante el tratamiento prolongado.

Convulsiones

Es conocida la capacidad de los opioides para provocar convulsiones que característicamente se presentan en dosis mayores a las necesarias incluso para provocar analgesia profunda.

Existen varias teorías capaces de explicar la génesis de la actividad convulsiva, clásicamente descriptas en “*Goodman y Gilman 12th edition*”:

1. Inhibición de neuronas inhibitorias.
2. Efecto estimulante directo.
3. Acciones sobre receptores no opioides.

Este último efecto es característicamente descripto debido a metabolitos de distintos opioides como el caso de la Morfina-3-Glucuronido (Morfina) y la Normeperidina (Meperidina)

Efecto antitusivo

Dentro de los efectos relevantes en el uso clínico de los opioides, el efecto antitusivo es característico. Este efecto se debe a la acción de estas drogas sobre el centro de los ubicado en el nivel medular, donde inhibe el reflejo tisígeno sin alterar, dependiendo de la dosis, la función protectora de la glotis. No posee una relación directa con la depresión respiratoria provocada por los mismos.

Náuseas y vómitos

Los opioides poseen la capacidad de actuar en el nivel de la zona quimiorreceptora gatillo induciendo el vómito. Este efecto

es más marcado en pacientes que deambulan ya que se cree posee un fuerte componente vestibular. Se suele desarrollar tolerancia relativamente rápida a esta situación.

Sistema neuroendocrino

Los efectos de los opioides varían según la hormona a la que hagamos referencia. Los niveles de FSH y LH se ven disminuidos en la terapia crónica con opioides así como los niveles de cortisol y testosterona. Estas acciones son ejercidas tanto en el nivel hipotalámico inhibiendo la secreción de factores liberadores (GnRH, CRH) como así también en el nivel hipofisario inhibiendo la secreción de ACTH, FSH, LH y β -endorfina. Su efecto es menor sobre la regulación del eje tiroideo.

Los niveles de prolactina suelen aumentar ya que los agonistas μ inhiben presinápticamente a las neuronas dopaminérgicas responsables del tono inhibitorio sobre la prolactina.

Efectos periféricos

Sistema cardiovascular

Por lo general, se asume que los opioides poseen poco efecto sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca. En algunas situaciones se puede observar una caída de la resistencia periférica vascular en relación a la capacidad de algunos opioides de generar liberación de histamina o por su efecto desensibilizante del centro vasomotor a las concentraciones de CO_2 , inhibiendo de esta manera la vasoconstricción refleja producida por el aumento de dichas concentraciones.

Es sabido que en pacientes cuyo volumen plasmático se encuentra disminuido es necesario extremar las precauciones en el uso de opioides debido a que vuelven a estos pacientes más susceptibles a sufrir cuadros hipotensivos.

En pacientes que se encuentran cursando un cuadro de angina de pecho o incluso un infarto agudo de miocardio, se vio que la morfina es capaz de reducir el inotropismo y el cronotropismo cardíaco así como también la precarga, reduciendo el consumo de O_2 miocárdico. Sin embargo, las acciones de los opioides sobre el miocardio normal son poco marcadas.

Sistema gastrointestinal

Los opioides poseen efecto sobre todas las funciones del tracto gastrointestinal, siendo la constipación casi una constante en el tratamiento con estas drogas.

En el nivel del estómago se puede ver un aumento en el tono de los músculos antrales y del duodeno superior con lo que se puede prolongar el tiempo de vaciamiento gástrico hasta por 12 horas con dosis relativamente bajas de morfina. En lo que respecta a la secreción de ácido clorhídrico, suele verse disminuida pero puede haber excepciones.

Los opioides aumentan el tono basal del músculo liso intestinal, sin embargo, este aumento del tono no produce ondas propulsivas por lo que se incrementa el tiempo de tránsito, asociado a mayor absorción del agua presente en el contenido intestinal. Estos mecanismos son los que determinan la característica constipación asociada al uso de opioides.

Vías biliares

La mayoría de los opioides pueden inhibir la relajación periódica que sufre el esfínter de Oddi, disminuyendo así el libre flujo de la bilis hacia el duodeno, con el consecuente aumento de la presión a nivel de toda la vía biliar. Este efecto es capaz de inducir la sintomatología típica del cólico biliar.

Sistema renal

Estas drogas inhiben el reflejo miccional y aumentan el tono del esfínter externo generando retención urinaria con el consiguiente aumento del volumen vesical.

Útero

Debido a un mecanismo de acción no del todo claro, los opioides son capaces de prolongar el trabajo de parto por disminución del tono uterino.

Tolerancia y dependencia

Tolerancia

Tolerancia se define como la pérdida del efecto a una dosis determinada o la necesidad de aumento de dosis para conseguir el mismo efecto (corrimiento a la derecha de la curva dosis-respuesta).

Desensibilización (tolerancia aguda): a partir del contacto (incluso una sola vez) de un opioide con su receptor, se desencadenan mecanismos intracelulares, probablemente de fosforilación de receptores, que resultan en el desacople de la proteína G del receptor o su internalización. Este es un mecanismo rápido que se desarrolla en minutos u horas.

Tolerancia (tolerancia crónica): la admi-

nistración de un agonista opioide de forma continua (días) lleva a la disminución del efecto de la droga comparado con el efecto inicial a la misma dosis. Este mecanismo se revierte también de forma lenta (días a semanas).

Este mecanismo se produciría por mecanismos contraregulatorios a la acción de los opioides como superactivación de la adenilato ciclase o aumento en la producción de esta (y no por la densidad de receptores) o en el nivel sistémico o del órgano, por ejemplo, por facilitación de activación de vías nociceptivas.

Tanto la tolerancia aguda como la crónica se relacionan directamente al tiempo de administración y dosis suministrada; son droga y órgano-blanco específicas: no se desarrolla de la misma forma con diferentes opioides, aunque puede ser cruzada entre ellos (de forma parcial por lo general), ni en todos los blancos por igual, pudiendo no desarrollarse para ciertos efectos o ciertos órganos; y es reversible con el tiempo, al suspender la droga.

Dependencia

La dependencia es una adaptación específica del complejo receptor/droga y se manifiesta por un síndrome de abstinencia al discontinuar la droga, por lo general de forma brusca, o al suministrar antagonistas de la droga. Se observan mecanismos de escape de la acción de la droga como por ejemplo aumento en la actividad enzimática inhibida por el agonismo del receptor (o viceversa).

Abstinencia

Se manifiesta por la aparición de sintomatología al haberse desarrollado depen-

dencia a una droga cuya administración se suspende.

En el caso de los opioides se observan cambios como aumento de actividad de la adenilato ciclase que terminan en una hiperactivación de las funciones neuronales y aumento de secreción de neuropeptidos excitatorios, con aumento en sintomatología de tipo autónoma, somática (agitación, hiperalgesia, hipertermia, hipertensión, diarrea, midriasis y cambios neuroendócrinos) y afectiva (disforia, ansiedad e incluso depresión).

Adicción

Son cambios comportamentales que se caracterizan por el uso y búsqueda compulsiva (*craving*) de una droga, con detrimento de alguna forma en la esfera social, laboral, emocional o en la salud del usuario. La evitación de los síntomas de abstinencia puede ser una motivación para las conductas de uso y búsqueda de, en este caso, opioides.

Desarrollar tolerancia o dependencia a los opioides no es sinónimo de tener una adicción. Tanto la tolerancia como la dependencia son respuestas fisiológicas y no es un cambio en el comportamiento del individuo. Puede existir tolerancia y dependencia a una droga sin existir adicción, ni ser predictores de esta.

No debe primar el evitar la dependencia y tolerancia, por miedo a conductas adictivas, si el uso de opioides está indicado.

Agonistas opioides

Fenantrenos

La morfina, hidromorfona, hidrocodona y oxicodona son todas drogas utilizadas como

analgésicos que varían en relación a su potencia. Cumplen con la mayoría de las características ya descriptas para los opioides. La hidrocodona suele comercializarse en combinación con paracetamol para el tratamiento del dolor moderado, mientras que la morfina, hidromorfona y oxicodona suelen utilizarse como monodrogas en el tratamiento del dolor intenso por su mayor potencia.

La codeína, otro derivado fenantrénico del opio, tiene las características de un analgésico mucho menos potente que la morfina, sin embargo, es muy eficaz como antitusivo, motivo por el cual se mantiene en el mercado.

Esta ejerce su acción por ser metabolizada a norcodeína y morfina en el nivel hepático.

Fenilheptilaminas

Son representantes de esta familia, la **metadona** y el **propoxifeno**.

La metadona es un potente analgésico que además de ser agonista MOR posee la capacidad de inhibir la recaptación de monoaminas y de bloquear el receptor NMDA, lo que le brinda propiedades analgésicas particulares, que en algunos casos la lleva a ser efectiva en pacientes donde la morfina ya no lo es.

Las características farmacocinéticas de la metadona son descriptas más adelante en este capítulo, pero vale la pena destacar su larga vida media, de 15 a 40 horas, que hace a esta droga muy útil en la terapia de deshabituación de pacientes adictos a opioides.

El propoxifeno es un opioide débil utilizado como analgésico muchas veces en combinación con AINEs como paracetamol, dipirona o aspirina inclusive. Fue extensamente utilizado por mucho tiempo. Sin

embargo, por la incidencia de efectos adversos como: alucinaciones, confusión, cardiotoxicidad y edema pulmonar, además de depresión respiratoria, es que en muchos países del mundo ya fue retirado del mercado.

Fenilpiperidinas

La familia de las fenilpiperidinas abarca a un extenso grupo de drogas como lo son: el **fentanilo** y sus congéneres **alfentanilo**, **sufentanilo** y **remifentanilo**, y a la **meperidina** y sus congéneres **difenoxilato** y **loperamida**.

El fentanilo y sus congéneres son drogas muy liposolubles de gran utilidad en la práctica anestésica. Todos de gran potencia analgésica, varían entre sí respecto al inicio y duración de acción, y levemente respecto a su potencia. Sin embargo, cabe destacar que el remifentanilo es el más potente del grupo, siendo 4 veces más potente que el fentanilo que de por sí ya lo es 100 veces más que la morfina.

Por su lado, el fentanilo es el opioide sintético más utilizado, tanto en la ya mencionada práctica anestésica, como en el control del dolor severo.

La meperidina es la droga más antigua de la familia de las fenilpiperidinas, se sigue utilizando como analgésico en varias situaciones debido a ciertas excepciones en su farmacología. Esta droga posee, además de una considerable potencia analgésica, la particularidad de tener cierto efecto antimuscarínico debido al cual sería el opioide que menos miosis induce y que menos aumento de la presión de la vía biliar genera. Además se considera que el efecto de la meperidina sobre el músculo liso uterino es muy débil, por ende se la considera útil para su uso durante el trabajo de parto.

La loperamida y el difenoxilato son con-

géneros de la meperidina que se utilizan principalmente como antidiarréicos por los ya mencionados efectos de los opioides sobre el tracto gastrointestinal. Ambos se administran por vía oral. La loperamida actúa selectivamente sobre los receptores MOR en el nivel periférico por su poco pasaje a SNC, haciéndola una droga con un muy bajo potencial de abuso. El difenoxilato si bien en la práctica demuestra un muy buen perfil para el control de la diarrea, sí podría ser utilizado como droga de abuso, sin embargo, su poca solubilidad hace que no se pueda utilizar por vía parenteral y el hecho de que se comercialice combinado con atropina disminuye aún más la posibilidad de abuso.

Morfinanos

El **levorfanol** es el principal agonista opioide de la familia de los morfinanos. Posee un perfil muy parecido al de la morfina. Es agonista MOR, KOR y DOR y se encuentra disponible para su uso por vía IM, IV y oral.

Otros

El **tramadol** es un agonista MOR débil cuyo efecto analgésico se debe en mayor medida a la capacidad de inhibir al SERT (recaptador de serotonina) facilitando así las propiedades de la serotonina sobre la modulación del dolor.

De la misma manera que el tramadol, pero con mayor efecto sobre la transmisión noradrenergética, el tapentadol es un opioide cuyos efectos analgésicos dependen más de la inhibición del NET (recaptador de catecolaminas) que de su efecto sobre los receptores MOR.

Agonistas/Antagonistas opioides

Antes de describir cada uno de los opioides que forman parte de este grupo cabe aclarar con qué fin fueron diseñados. Como ya se explicó previamente en relación a los efectos de cada receptor, el receptor MOR es el responsable en mayor parte de la analgesia producida por los opioides, pero también de efectos indeseables como los que representa la dependencia a este grupo de drogas. Es por este motivo que los agonistas KOR, también capaces de generar analgesia pero con una baja capacidad de producir dependencia y depresión respiratoria, se volvieron un sustrato terapéutico interesante. Fue así que se desarrolló este grupo de compuestos capaces de actuar sobre el receptor KOR, antagonizando los efectos MOR.

Más allá de lo interesante que puede parecer la finalidad con la que estos compuestos fueron desarrollados, en la práctica, demostraron ser mucho menos eficaces como analgésicos, claramente en comparación con los agonistas MOR y además, mantienen la capacidad de cualquier agonista KOR de producir disforia, entre otros efectos adversos.

Agonistas completos κ /antagonistas μ

La **nalbufina** es el mayor representante de este grupo siendo también un derivado fenantrénico. Posee un efecto analgésico equivalente al de la morfina, sin embargo, a partir de ciertas dosis esta droga presenta un techo, tanto para la analgesia como para la depresión respiratoria.

Agonistas completos κ /Agonistas parciales μ

La **pentazocina** es el opioide más antiguo

de este grupo, y fue desarrollada con el objetivo de obtener un opioide de bajo potencial de abuso. Sin embargo, además del efecto techo que ya fue descripto para la nalbufina, la pentazocina en altas dosis es capaz de inducir estados psicotomiméticos.

El **butorfanol** es un derivado de la serie de los morfinanos que se caracteriza por producir analgesia de manera equivalente a la nalbufina y pentazocina, pero es capaz de causar mayor nivel de sedación.

Agonistas parciales opioides

La **buprenorfina** es el agonista parcial MOR prototípico. Muy lipofílica y de acción prolongada, la **buprenorfina** posee la particularidad de tener una disociación muy lenta del receptor opioide, lo que la hace relativamente resistente al antagonismo por **naloxona** (ver más adelante). Al igual que con las drogas ya descriptas que tienen la capacidad de antagonizar o ser agonistas parciales del receptor MOR hay que tener siempre en consideración la posibilidad de causar un síndrome de supresión ante la administración a un paciente que se encontraba previamente bajo tratamiento con agonistas completos.

Antagonistas opioides

Naloxona

La **naloxona** es el antagonista opioide por excelencia, con la capacidad de antagonizar todos los receptores opioides previamente descriptos. Posee una duración de acción corta (1-2 h) cuando se le administra por vía intravenosa, ya que por el extenso metabolismo de primer paso hepático que sufre, la naloxona no es útil por vía oral.

Es debido a su corta duración de acción que siempre debe tenerse presente la posibilidad de que un paciente intoxicado por opioides ya tratado con naloxona vuelva a presentar depresión respiratoria y del sensorio en cuanto este antagonista deje de actuar, motivo por el cual siempre se requiere un seguimiento intensivo del paciente.

Cuando se administra naloxona en un paciente que no se encuentra bajo los efectos de un agonista opioide, esta no posee efecto alguno. En cambio, es capaz de revertir los efectos de la morfina en 1 a 3 minutos después de su administración endovenosa.

Naltrexona

La **naltrexona** es un antagonista opioide útil para ser administrado por vía oral. Con una vida media de aproximadamente 10 h, es capaz de bloquear las acciones de una dosis de heroína por unas 48 h. También se encuentra aprobada para el tratamiento crónico del alcoholismo.

Un derivado metilado de la misma, metilnaltrexona, es utilizado para tratar la constipación inducida por los opioides en tratamientos a largo plazo ya que por sus propiedades farmacocinéticas, actúa selectivamente sobre el tracto gastrointestinal sin efecto alguno en el nivel del SNC.

Farmacocinética

En general, los opioides son absorbidos de forma moderada en el tracto intestinal, con una absorción adecuada por vía rectal. Las drogas más liposolubles pueden ser también absorbidas a través de la mucosa nasal o bucal e incluso de forma transdérmica. Cuando son administrados de forma oral, tienen un alto paso hepático que dis-

minuye su biodisponibilidad con respecto a la biodisponibilidad por vía parenteral, necesitándose dosis más altas cuando se administran por vía oral.

Tienen unión variable a las proteínas plasmáticas, siendo esta unión evidentemente más alta en el caso de los opioides muy liposolubles. El músculo estriado por su gran volumen representa el mayor reservorio para estas drogas, sin embargo, las concentraciones en este son bajas a diferencia de lo que sucede con el tejido adiposo, el cual por su menor flujo sanguíneo tiende a acumular grandes concentraciones de los opioides liposolubles que son clásicamente utilizados en procesos de anestesia general.

La mayoría de los metabolitos opioides son excretados por la orina asociados a ácido glucurónico, motivo por el cual se debe tener presente la función renal del paciente que va a recibir estas drogas, con el fin de evitar efectos adversos graves.

Una parte muy pequeña parte de estas drogas se elimina sin modificaciones por la orina. Algunos glucurónidos conjugados son encontrados en la bilis, pero el circuito enterohepático es muy poco representativo en la excreción de estas drogas.

La **morfina** tiene absorción por todas las rutas, con una unión a proteínas, en dosis terapéuticas, de alrededor del 30%, sin acumulación en tejidos 24 horas después de su administración. La vía principal de metabolismo es la conjugación con ácido glucurónico. Se biotransforma a morfina-3-glucurónico (La M3G es un metabolito con propiedades neuroexitatorias no mediadas por los receptores μ , capaz de producir convulsiones si el organismo no es capaz de excretarlo de manera eficiente y con poca acción sobre los receptores para opioides

en cuanto a la acción analgésica) y morfina-6-glucurónido, con acción farmacológica indistinguible de la droga madre y sería responsable de los efectos analgésicos producidos por la morfina en esquemas multidosis. También hay pequeñas cantidades de morfina-3,6-diglucurónido. Estos compuestos son excretados por el riñón con una vida media de aproximadamente 2 horas (la vida media de la M6G es un poco más larga) con circulación enterohepática de morfina y sus glucurónidos.

La **codeína** tienen menor primer paso hepático (es así también con sus análogos), con el 90% de la droga metabolizada en el hígado y excretada en orina y un 10% biotransformada a morfina por el CYP2D6, con polimorfismo genético que hace que algunas personas no puedan biotransformarla, perdiendo así efectividad analgésica para esta droga ya que su efecto terapéutico sobre los receptores opioides es por esta conversión a morfina, no así su efecto antitusivo. Su vida media es de 2 a 4 horas.

En el caso de la **heroína**, un diacetilester de morfina se biotransforma rápidamente a 6-monoacetilformina que se hidroliza a morfina. Los dos primeros compuestos son más solubles que la morfina, entrando al SNC más rápidamente.

La **meperidina**, como diferencia, tiene absorción intramuscular errática, con 50% de biodisponibilidad oral por primer paso hepático. Presenta un metabolito neurotóxico al ser N desmetilada, la normeperidina, el cual posee una vida media mayor a la **meperidina** y puede acumularse fácilmente, ya sea por el mal manejo de las dosis como por las situaciones de insuficiencia renal e insuficiencia hepática o cirrosis. La norme-

peridina también es capaz de desencadenar convulsiones por mecanismos independientes a los receptores para opioides, lo que significa la imposibilidad de revertirlas con el uso de antagonistas de estos últimos.

El **fentanilo** y sus análogos son altamente liposolubles con un rápido pasaje al SNC, que llegan a un equilibrio plasma/LCR en pocos minutos. El fentanilo y el sufentanilo tienen una vida media de 3 a 4 horas. En este grupo, el remifentanilo tiene un inicio de acción más rápido (1 a 1,5 minutos), y a diferencia de otras drogas es metabolizado por esterasas plasmáticas con una vida media de 8 a 20 minutos, con eliminación independiente a la función hepática. Se observa reversión de los efectos del remifentanilo, de forma completa, en aproximadamente 15 minutos.

La **metadona** es bien absorbida en el trato gastrointestinal, con alta unión a proteínas en dosis terapéuticas y lento Cmax (aproximadamente 4 horas). Puede también ser administrada de forma intramuscular, subcutánea, o transmucosa oral. Presenta acumulación en tejidos con esquemas multidosis, que cuando se suspende la administración, va liberándose de los mismos, que daría cuenta del menor síndrome de abstinencia que se ve con esta droga en comparación con otras. Sufre un extenso metabolismo en el hígado y es excretada en la orina, con mayor excreción al acidificar la misma. Su vida media es de 15 a 40 horas.

La diferencia principal del **propoxifeno** es su vida media de 6 a 12 horas y la capacidad que tiene de acumularse, que sería en parte responsable por la toxicidad del mismo.

Vías de administración

En lo que respecta a vías de administración, los opioides se caracterizan por ser drogas con una amplia variedad de alternativas (Figura 6).

Interacciones

Al ser drogas depresoras del SNC, se debe tener precaución al combinarlas con otros depresores como por ejemplo alcohol, benzodiacepinas, hipnóticos, entre otros.

El efecto antinociceptivo puede verse potenciado al agregarse otros tipos de analgésicos con diferentes mecanismos de acción, por ejemplo los AINEs, que al ser inhibidores de la COX logran un sinergismo de potenciación al combinarse con drogas opioides.

Existen diferentes adyuvantes al tratamiento del dolor que pueden mejorar la acción de los opiáceos, que si bien no tienen acción específica sobre el dolor, sí lo hacen frente a ciertos aspectos del mismo. Dentro de los grupos que pueden utilizarse existen antidepresivos, antipsicóticos, estabilizadores del ánimo, entre otros.

El uso de tramadol, por ser un leve inhibidor de la recaptación de serotonina, no debe ser combinado con antidepresivos selectivos de la recaptación de serotonina por riesgo de producir un síndrome serotoninérgico.

Efectos adversos

Náuseas y vómitos: este efecto adverso como se lo describió previamente poseen un fuerte componente vestibular ya que no suele presentarse en pacientes que por distintos motivos pasan la mayor parte del tiempo en decúbito, al contrario de lo que

sucede en los pacientes que deambulan.

Se encuentra también descrita la posibilidad de que la morfina sea agonista de los receptores dopamínergicos presentes en la Zona Quimiorreceptora Gatillo (ZQG) responsable del control de la emesis, esto debido a que parte de su molécula posee una estructura similar a la dopamina.

Constipación: derivado de las acciones de los opioides sobre la musculatura lisa gastrointestinal, la constipación es una constante en los pacientes que reciben tratamiento crónico e incluso agudo con opioides. Este efecto adverso presenta muy baja tolerancia a lo largo del tiempo, por lo que suele estar presente incluso en pacientes que se encuentran bajo tratamiento por períodos prolongados.

Somnolencia y embotamiento mental: estos efectos característicos del comienzo del tratamiento con opioides se ve reducido en el tiempo por la rápida tolerancia que suele desarrollar.

Depresión respiratoria: es la mayor causa de morbimortalidad que se presenta con el uso de opioides y puede ser alcanzado en dosis terapéuticas. Se debe a la depresión del centro respiratorio en el nivel bulbar.

Convulsiones: como ya fue explicado previamente los opioides poseen varios mecanismos por los cuales son capaces de producir convulsiones. Es necesario destacar nuevamente las producidas por los metabolitos normeperidina y M3G que al ser independientes del receptor opioide son resistentes al tratamiento con antagonistas específicos de este grupo de drogas.

Miosis: la miosis puntiforme, signo

omnipresente en los pacientes tratados con opioides, con la posible excepción de la meperidina debido a sus efectos antimuscarínicos, es otro de los efectos adversos que presentan muy baja tolerancia y se mantienen en el tiempo. Los mecanismos por los cuales se produce ya fueron explicados previamente en este capítulo.

Hipotensión ortostática: la vasodilatación y reducción de la resistencia periférica, en muchos casos asociada a la liberación de histamina, junto a la pérdida de sensibilidad por parte de los barorreceptores que ya fueron explicados en las acciones cardiovasculares de los opioides, hacen posible la aparición de hipotensión en el paciente con el paso de posición supina a una posición sedente.

Aumento de la presión intracraneana: la depresión respiratoria inducida por los opioides y la pérdida de la sensibilidad al CO₂ pueden resultar en una vasodilatación cerebral con el consecuente aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo.

Prurito: este efecto podría estar relacionado con la capacidad de algunos opioides de producir liberación de histamina.

Indicaciones

Analgesia: es la principal indicación terapéutica de los opioides. Como ya fueron descriptos previamente, los efectos analgésicos de los opioides tanto en el nivel central como periférico hacen de estos una de las opciones más efectivas para el tratamiento farmacológico del dolor nociceptivo, con menor respuesta en los casos de dolor neuropático.

Tos: esta indicación surge de la capacidad antitusiva que tienen los opioides incluso a dosis menores de las necesarias para provocar analgesia. Siempre se debe recordar que la tos es un mecanismo de protección de las vías aéreas y es necesario evaluar cada situación en particular para el uso de opioides como antitusivos.

Diarrea: en relación al potente efecto de los opioides sobre el músculo liso del tracto gastrointestinal es que son capaces de controlar la diarrea indistintamente de su etiología. Surge de lo previamente dicho la necesidad de aclarar que estos fármacos deben ser utilizados con suma precaución en las diarreas de causa infecciosa por la posibilidad de retener productos tóxicos de origen bacteriano.

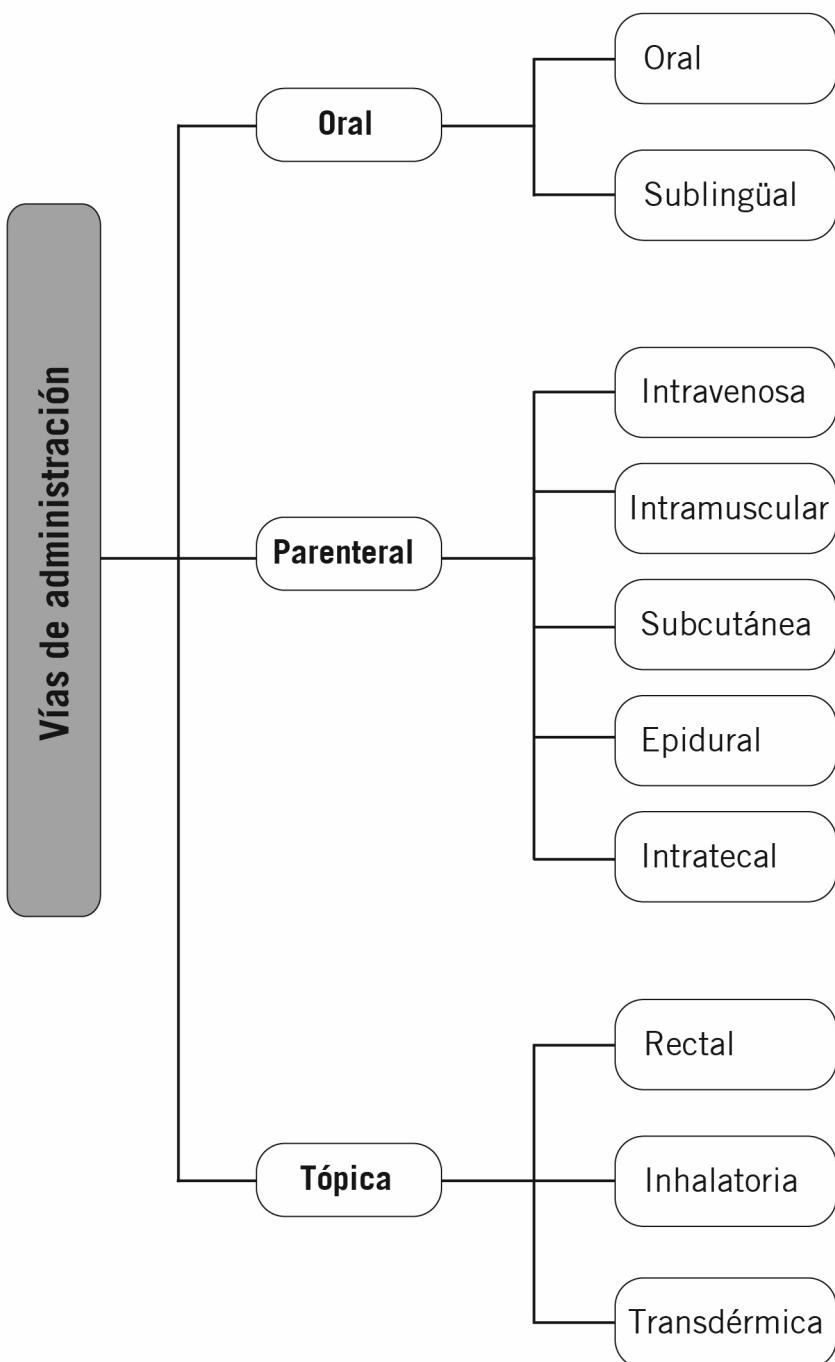
Edema pulmonar agudo: el efecto de los opioides sobre la disnea provocada por el edema pulmonar vinculado a insuficiencia cardiaca izquierda, en contexto de un infarto agudo de miocardio o no, es indiscutido. Se cree que los mecanismos del alivio generado por estas drogas se encuentra en relación tanto con la disminución de la percepción de la disnea como de la capacidad de la morfina para aumentar la capacitancia venosa disminuyendo así la precarga cardiaca.

Anestesia general: los opioides son drogas de uso corriente tanto en el preoperatorio, intraoperatorio o posoperatorio por sus efectos analgésicos e hipno-sedantes, siendo muy buenos adyuvantes en lo que a la anestesia general se refiere.

Contraindicaciones

De los efectos descriptos para estas drogas

FIGURA 6



a lo largo del capítulo surge que los opioides están contraindicados relativamente en situaciones en las cuales el paciente presente insuficiencia respiratoria de cual-

quier etiología, como única terapia en la diarrea de origen infeccioso o en situaciones donde la depresión del sensorio por estos provocada pueda poner en riesgo la vida.

Bibliografía

- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 12 Ed. México: Mc Graw Hill Interamericana Editores SA de CV, 2012.
- Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: Is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 545-52.
- Corbett AD. 75 years of opioid research: The exciting but vain quest for the Holy Grail. *Br J Pharmacol* 2006; 147(suppl 1): S153-62.
- Leppert W. CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. *Pharmacology* 2011; 87: 274-85.
- Pasternak GW, ed. The Opiate Receptors, 2nd Ed. New York: Springer Humana Press, 2011.
- Schuckit MA. Treatment of opioid-use disorders. *N Eng J Med* 2016; 375: 357-68.

Anestesia

Paula Triay, Pablo Díaz, Noelia Donaire, Miguel Miceli, Adriana Sánchez Toranzo y Héctor Alejandro Serra

La anestesia es la génesis farmacológica de bloqueos neurológicos reversibles con el fin de intervenir quirúrgicamente a los pacientes en forma cómoda y exitosa. Los bloqueos son y persiguen:

- Cognitivo-sensorial, pérdida de la conciencia (hipnosis) con eliminación del recuerdo estresor.
- Sensitivo, eliminación del dolor nociceptivo (analgesia) y la posibilidad de génesis de memorias del dolor que lo transformen en neuropático crónico.
- Motor o neuromuscular, eliminación del tono esquelético para acceder fácilmente a planos viscerales.
- Autonómico o neurovegetativo, eliminación de reflejos resultado del estrés, que generen inestabilidad hemodinámica, sangrado excesivo y aumento de secreciones respiratorio-digestivas que perturben la ventilación.

Aunque con algunos fármacos se pueden alcanzar todos los objetivos, en general, se prefiere emplear combinaciones para reducir su toxicidad mejorando el rendimiento terapéutico. Así, los dos primeros bloqueos se resuelven mediante la medicación anestésica sola o complementada con psicofármacos y opiáceos, el motor mediante los relajantes musculares periféricos y el último mediante medicación anticolinérgica, soluciones para infundir y otra medicación según necesidad.

Los tipos de anestesia son: general, regional, local y combinadas (general más regional o general más local).

Caso clínico

Un niño debe ser sometido a una cirugía para la cual lo anestesian. Una vez en la sala de operaciones el cirujano nota que el niño tiene los ojos abiertos, realiza movimientos con los miembros, pero no se queja de dolor. El médico se asusta y le avisa al anestesista, pero este lo tranquiliza diciendo que todo está en orden. ¿Por qué lo tranquiliza, qué anestésico usó y cómo fue administrado? ¿Qué reacción puedo esperar con este anestésico luego de la recuperación?



Anestesia general

Es un estado de depresión no selectiva o no específica, de carácter reversible y transitoria, del SN generado por un grupo de fármacos de muy diferente estructura química, liposolubilidad y tamaño molecular denominados anestésicos generales (AG). En la anestesia general la hipnosis y la analgesia son imprescindibles. Asimismo, en función de la intervención pueden buscarse objetivos adicionales como hipotensión controlada a través del empleo de nitroprusiato de sodio o hipotermia para disminuir el consumo de oxígeno mediante neurolépticos, opiáceos y medios físicos.

Según su vía de administración los AG se clasifican en inhalatorios e inyectables o fijos.

Caso clínico

Una mujer se encuentra realizando un trabajo de parto, y se decide realizarle anestesia raquídea (se aplica anestesia local en el LCR del espacio lumbar) para aliviar el dolor.

¿Puede alargar el parto esta forma de administración?

¿Afectaría la contracción del músculo liso uterino?

Al finalizar el trabajo de parto (resultó un varoncito muy llorón) la paciente refiere que siente “débiles las piernas”.

¿Pudo deberse al anestésico?

¿Por qué?



I. AG inhalatorios:

- Gases: inorgánicos: óxido nitroso (N₂O), xenón; orgánicos: ciclopropano.

- Líquidos volátiles: éteres e hidrocarburos halogenados no inflamables: halotano, metoxiflurano, enflurano, isoflurano, sevoflurano, desflurano.

II. AG fijos o de aplicación IV o IM:

- Barbitúricos de efecto ultracorto: tioental, hexital.

- Opiáceos agonistas completos: morfina, fentanilo y derivados, nalbufina.

- Benzodiazepinas: diazepam, lorazepam, midazolam.

- Ciclohexilaminas: ketamina.

- Alquilenoles: propofol.

Etapas de la anestesia general

Medicación anestésica previa: tiene como objetivo la sedación y tal vez analgesia preoperatoria. Se utilizan benzodiacepinas y opiáceos.

Inducción y mantenimiento:

a. Inducción: tiempo que transcurre desde el comienzo de la administración de las drogas hasta alcanzar el nivel de anestesia requerido.

b. Mantenimiento: dura tanto como la intervención quirúrgica. Durante esta etapa se distinguen cuatro períodos de profundidad anestésica (o períodos de Guedel):

I. Se caracteriza por la analgesia, y finaliza con la pérdida de la conciencia.

II. Comienza con una fase de excitación o delirio por la desactivación de centros inhibi-

bitorios, hasta que progresivamente aparece la pérdida de la conciencia y el comienzo de la hipnosis.

III. Es el periodo de anestesia quirúrgica, y es dividido en 4 planos:

1. Pérdida del reflejo palpebral y conjuntival con miosis.

2. Se suma bloqueo de reflejos laríngeo y faríngeo.

3. Bloqueo de reflejos corneanos y se agrega relajación muscular. Pupilas más dilatadas.

4. Parálisis de músculos intercostales y diafragma, con midriasis paralítica.

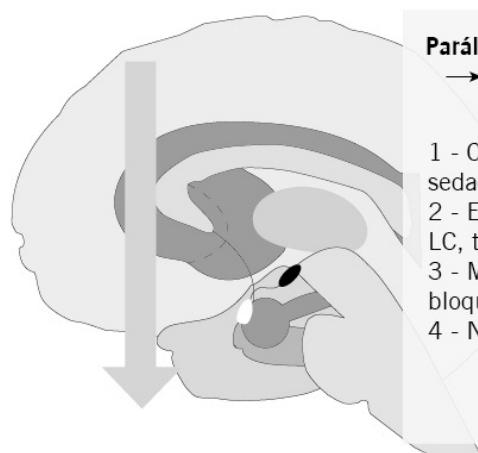
IV. Este periodo no es un objetivo de la anestesia dado que en él se observa parálisis bulbar peligrosa para la vida.

Recuperación: este periodo transcurre desde la finalización de la cirugía hasta que se recuperan la función motora, vegetativa y cognitiva del paciente.

Mecanismos de acción de los AG

Los anestésicos son depresores generales del SN (su no selectividad radica en el hecho de que no afectan estructuras particulares y que, tomando al SNC como unidad,

FIGURA 1



Parálisis descendente de Jackson (se afectan... → causando...)

- 1 - Cortezas cerebral y cerebelosa → embotamiento, sedación, hiporreflexia, ataxia y amnesia.
- 2 - Estructuras subcorticales (núcleo túbero-manilares, LC, tálamo) → sueño, coma, insensibilidad.
- 3 - Médula espinal → parálisis sensitivo-motora, bloqueo neurovegetativo.
- 4 - Núcleos bulbares → depresión respiratoria, apnea.

requieren de una masa crítica de moléculas que cuando se alcanza se observa el efecto anestésico; y esta se alcanza muy rápido, por concentración o presión, dentro del tejido mencionado). Tal como se observa en la figura 1, los AG afectan rápida y progresivamente las estructuras del SNC desde las más evolucionadas a las más primitivas (eso se llama parálisis descendente de Jackson).

Se han propuesto diversas teorías para explicar cómo esa masa crítica afecta la función neuronal:

- Teoría de la liposolubilidad y potencia anestésica: el sitio de acción sería la bicapa lipídica de las membranas celulares, donde se producirían cambios conformacionales responsables del efecto. Así, cuanto mayor sea el coeficiente de partición lípido/agua, mayor será la transferencia del anestésico a la membrana, necesitándose menos presión parcial o concentración plasmática (mayor potencia) para lograr igual plano anestésico (Figura 2).

- Teoría de la expansión de volumen o de Overton - Mayer: el anestésico general actúa produciendo un incremento de volumen en el sitio de acción, al disolverse entre los lípidos de la membrana celular, la cual se expande y se distorsiona afectando de algún modo los flujos iónicos.

- Teoría del potencial termodinámico o principio de Ferguson: esta teoría se basa en dos principios: la potencia farmacológica de un anestésico es función de su actividad termodinámica y no de su concentración. El efecto anestésico se logra cuando se alcanza el estado de equilibrio entre fases. La saturación relativa (actividad ter-

modinámica) mide la energía libre de una droga, necesaria para salir de una determinada fase y resulta de un cociente entre la presión o concentración efectiva y la presión o concentración de saturación.

Siguiendo la biología de sistemas se puede apreciar que:

En el nivel molecular, los AG tienen numerosos blancos especialmente entre los componentes proteicos membranares: canales operados por ligandos (LGICs) o por voltaje (VGICs), receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) y transportadores de la familia SLC (ver la tabla 1), pero aun así resulta necesaria la masa crítica mencionada para que saturen estas estructuras siguiendo el principio de Ferguson (por ello se pensaron las distintas teorías mencionadas).

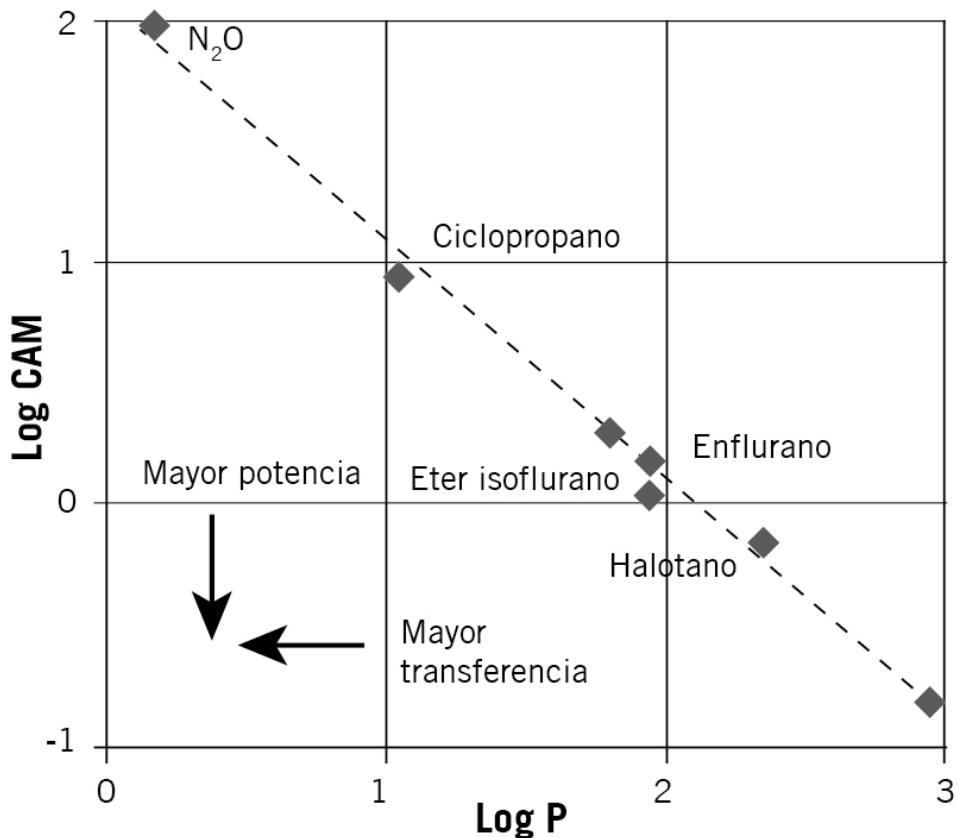
En el nivel tisular los AG expresan selectividad, pues solo afectan células despolarizables (neuronas y células gliales, todo tipo de músculo, células endocrinas, células inmunes).

En el nivel orgánico los estudios en animales y en el hombre han permitido determinar grados de profundidad anestésica siguiendo la parálisis descendente de Jackson.

Relación dosis respuesta de un AG y efecto del primer gas (en realidad debería llamarse efecto del primer anestésico):

La dosis de un AG inhalatorio corresponde a la presión parcial del mismo, y la forma de medir esta variable es en términos de respuesta a la concentración alveolar mínima o CAM. Se define como la concentración alveolar necesaria para abolir la respuesta motora a un estímulo algésico quirúrgico estándar (corte de un plato subcutáneo-muscular) en el 50% de los pacientes. Corresponde a la presión parcial del

FIGURA 2



Relación entre la potencia (CAM, ver inmediatamente luego) y la liposolubilidad de los mismos (medida como log del coeficiente de partición lípido/agua o log P).

TABLA 1

| Sustancia o grupo | Blancos moleculares 1^{rios} | Blancos moleculares 2^{rios} |
|-----------------------------|---|--|
| Óxido nitroso | nAChR neuronal (--) NMDA (--) | Na _v (-) RyR (+) |
| Ciclopropano | nAChR neuronal (----) nAChR muscular(--) NMDA (--) NA _v (-) | AMPA (-) K _v (-) Ca _v (-) RyR (+) |
| Compuestos halogenados | GABA _A y GlyR (+++) nAChR neuronal y muscular (-) | |
| Barbitúricos y propofol | GABA _A y GlyR (+++) | nAChR neuronal y muscular (-) |
| Benzodiazepinas Ketamina | NMDA (--) NET (-) | |
| Opiáceos | MOP (++) KOP (++) DOP (+) | NMDA? |

Blancos moleculares de los AG. Referencias: NMDA y AMPA, receptores para glutamato; GABA_A, receptor para GABA; GlyR, receptor para glicina; nAChR, receptores nicotínicos; Na_V, KV y Ca_V, canales voltaje dependientes para esos iones; RyR, receptor para ryanodina del retículo sarcoplasmico; NET, transportador neuronal de noradrenalina; MOP, KOP y DOP, receptores para opioides. Signo +, estimulación; signo -, inhibición.

anestésico en el alveolo en estado de equilibrio. Es la medida usada para comparar entre sí a los anestésicos inhalatorios porque la CAM equivale a la DE50 de cualquier fármaco no inhalatorio. Factores que aumentan la CAM: hipertermia, hipernatremia, neonatos, lactantes, ingesta alcohólica aguda, anfetaminas. Factores que disminuyen la CAM: hipotermia, hipoxemia, hipotensión severa, embarazo, ancianos, sedantes, anestésicos locales y asociación con opioides o analgésicos.

La respuesta de un AG (y su eficacia), sea inhalatorio o fijo, se calcula a partir del periodo III de la anestesia general, dando una puntuación de 25% a cada uno de los planos que hay en este periodo.

Como la CAM se relaciona inversamente con el log P (ver la figura 2) se verifica que a mayor liposolubilidad (mayor log P) menor transferencia del alveolo a la sangre; por lo tanto, la inducción y recuperación anestésica con AG inhalados más liposolubles (éteres) será más lenta, mientras con los menos liposolubles (N_2O) será más rápida, pero a costa de una CAM muy alta (que obliga a respirar solo AG y no O_2 lo que hace inviable la práctica). Por lo relatado, los AG inhalados exhiben una propiedad que se conoce como efecto del primer gas, que refiere la habilidad de un gas para aumentar rápidamente la presión alveolar de otro y, por ende, su transferencia a la sangre, lográndose un sinergismo de potenciación ya que no son necesarias CAM muy altas de los gases administrados para lograr el mismo efecto anestésico (y hace viable la administración de los anestésicos con O_2). Para ello se usa N_2O o un AG fijo para inducir anestesia seguido de un AG halogenado para mantenimiento.

Acciones farmacológicas y efectos adversos

Efectos centrales: todos los AG fijos e inhalatorios, más o menos en minutos provocan pérdida de la conciencia, y en función de la dosis, la parálisis descendente de Jackson comentada. Con algunos (éteres) pueden verificarse los distintos períodos de Guedel y con otros no, pues se superponen. Sin embargo, no todos modifican en igual medida las variables metabólicas: los compuestos halogenados suelen aumentar levemente el flujo sanguíneo cerebral, el N_2O y la ketamina lo aumentan notablemente, mientras que el resto de los fijos lo reducen bastante. El consumo cerebral de O_2 cae con todos y más con los fijos, excepto la ketamina que no lo modifica. Todos los AG inhalados, los opiáceos y la ketamina exhiben efectos analgésicos adicionales, y el propofol y el tiopental muestran acciones antieméticas. Los inhalados y la ketamina tienden a aumentar la presión intracraneana. El enflurano, los opiáceos y el propofol son proconvulsivantes, en cambio los barbitúricos y benzodiazepinas son anticonvulsivantes. Todos causan amnesia salvo la ketamina que puede producir delirio, alucinosis y mal recuerdo de la intervención efectuada.

Efectos cardiovasculares y hemodinámicos: los anestésicos inhalados deprimen las propiedades miocárdicas al inhibir los NaV y CaV, por ello cae la frecuencia, el inotropismo y el gasto cardíaco. Aunque algunos (N_2O , halotano y enflurano) pueden estimular el simpático, la presión arterial desciende apreciablemente, en especial con los halogenados, por vasodilatación generalizada (efecto directo sobre el músculo liso vascular). Suele decirse que los halogenados (en especial halotano) son arritmogénicos por sensibilizar el miocardio a las

catecolaminas, pero ello tal vez se deba a la suma de efectos simpáticos y directos sobre los VGICs miocárdicos. La ketamina por inhibir el NET es proadrenérgica, favorece el gasto cardíaco y eleva la presión arterial; pero la vasoconstricción puede predisponer fenómenos isquémicos (por ello su uso está contraindicado en cardiópatas e hipertensos). El resto de los AG inyectables producen vasodilatación y caída de la presión arterial por liberación de histamina (opiáceos, tiopental, propofol), pero como no ejercen efectos sobre el miocardio o el reflejo barorreceptor provocan taquicardia refleja.

Efectos respiratorios y gasométricos: todos los anestésicos deprimen el centro respiratorio en forma concentración dependiente hasta el paro, lo que provoca en este caso hipoxia-anoxia e hipercapnia, por lo que el paciente independientemente de la vía de aplicación debe ser ventilado mecánicamente según el plano anestésico a obtener. La frecuencia respiratoria suele aumentar con los AG inhalatorios. Todos causan discrinia, los opiáceos broncoconstricción y la ketamina broncodilatación.

Efectos neuromusculares: los halogenados pueden causar hipertermia maligna, cuadro idiosincrático severísimo (se postula que sería debido a polimorfismos del canal RyR al que los AG estimulan) caracterizado por contracción sostenida del músculo esquelético con daño, mioglobinuria que causa daño renal, hipertermia alta y coagulación intravascular.

Efectos renales y urinarios: los compuestos halogenados reducen notablemente el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular y el sevofluorano puede resultar nefrotóxico. Los AG inhalados y opiáceos suelen generar retención urinaria al inhibir el tono vesical.

Efectos hepáticos: el halotano es hepatotoxicóxico y el tiopental puede por sus efectos inductores generar porfiria aguda en individuos predispuestos.

Efectos gastrointestinales: los AG y los opiáceos causan constipación por depresión del peristaltismo visceral. Los primeros también reducen cerca del 30% el flujo sanguíneo hepático.

Efectos inmunológicos: el tiopental, el propofol y los opiáceos predisponen anafilaxia por liberación masiva de histamina.

Efectos oculares: la ketamina aumenta la presión intraocular.

Farmacocinética

La gran diferencia entre los AG está en la administración y la eliminación: los inhalados tienen absorción y eliminación respiratoria; los fijos, en cambio, carecen de absorción y su eliminación es metabólica. La distribución de todos es tricompartimental y en función de la duración del acto anestésico, comienzan a depositarse en tejidos menos irrigados que actúan como reservorios y desde donde se redistribuyen hacia el final del mismo (Figura 3). El problema se plantea en la obesidad donde la gran acumulación de AG en tejido adiposo se redistribuye causando mala recuperación con despertares parciales seguido de depresión e incluso apnea (cuadro que puede resultar grave si no se tiene en cuenta).

Farmacocinética de los AG inhalados (etapas): 1) transporte ventilatorio (desde la máquina al espacio alveolar). 2) absorción o captación pulmonar que depende de la solubilidad del anestésico (P) y del gasto cardíaco (Q). 3) distribución sanguínea y captación tisular que depende de Q y del gradiente alveolo-venoso ($\Delta A-V$). 4) Eliminación

FIGURA 3

Farmacocinética compartimental de los AG

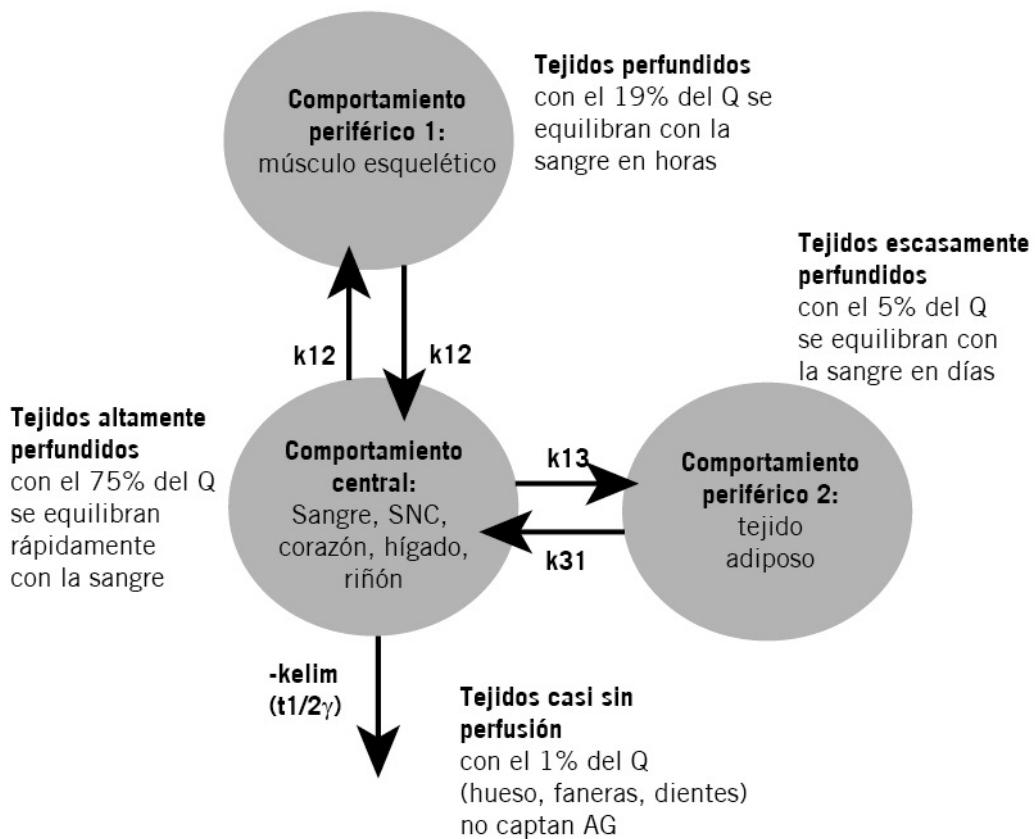


TABLA 2

Datos farmacocinéticos de los AG inhalados

| AG inhalado | Unión proteica (%) | % metabolizado | CYP responsable | t 1/2 (h) |
|--------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------|------------------|
| N2O | Nula | 0 | Ninguno | ? |
| Halotano | ? | 15-20 | 2E1-3A4 | ? |
| Metoxiflurano | ? | 50 | ? | ? |
| Enflurano | 99 | 2,4 | 2E1 | ? |
| Isoflurano | ? | 0,17 | Ninguno | ? |
| Sevoflurano | ? | 3 | 2E1 | 15-23 |
| Desflurano | ? | 0,02 | Ninguno | ? |

TABLA 3

Datos farmacocinéticos de AG fijos

| AG fijo | Unión proteica (%) | Enzimas responsables | t 1/2 (h) |
|----------------|---------------------------|-----------------------------|------------------|
| Tiopental | 80 | 3A4-UGT | 3-12 |
| Propofol | 95-99 | 2C9-2B6-UGT | 3-5 |
| Ketamina | ? | 3A4 | 2,5-3 |
| Midazolam | 97 | 3A4-UGT | 2-7 |

pulmonar, aunque hay metabolismo hepático (vía CYP2E1) que es variable según el tipo de AG durante la exposición (tabla 2). P refleja la afinidad del AG por la sangre y define la cantidad a disolverse para igualar la presión del AG en sangre y alveolos, Q refleja la velocidad de lavado alveolar y la llegada a los tejidos según su perfusión, y $\Delta A-V$ refleja la captación tisular del AG.

Farmacocinética de los AG fijos (etapas):
 1) distribución con alta unión proteica. 2) metabolismo hepático oxidativo (varios CYP, tabla 3) y conjugación con glucuronato. 4) excreción renal de los metabolitos inactivos.

Interacciones medicamentosas

Interacciones farmacodinámicas: los distintos AG se potencian entre sí y con otros depresores del SNC, sinergismo de potenciación (beneficio: efecto del primer gas e inducción con fijos; riesgo: apnea e hipoxia). Los antihipertensivos se potencian con los AG excepto ketamina que los antagoniza. Los AG halogenados prolongan el bloqueo neuromuscular de los curares y se

potencian con aminoglucósidos y lincosamidas en este efecto; antagonizan la ocitocina y la succinilcolina puede aumentar el riesgo de hipertermia maligna. Las aminas simpaticomiméticas y la teofilina pueden aumentar el efecto arritmogénico del halotano y los tuberculostáticos el riesgo de hepatotoxicidad.

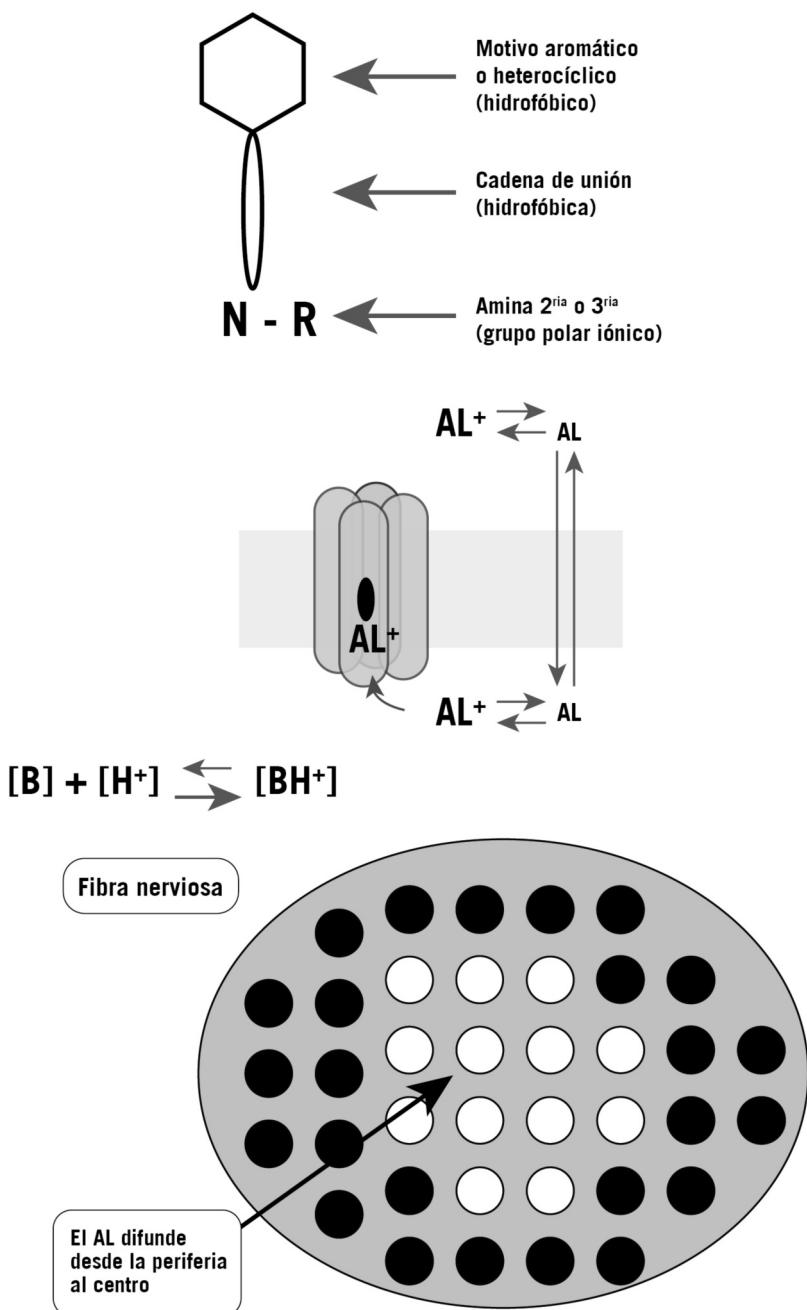
Interacciones farmacocinéticas: el tiopenital es un inductor enzimático.

Anestésicos locales

La anestesia local es un estado de depresión no selectiva o no específica de carácter reversible y transitoria de la conducción nerviosa periférica (sensitiva, motora o autonómica) mediante el uso de anestésicos locales (AL), fármacos que son predominantemente bloqueantes de los canales de Na voltaje dependientes (NaV). La estructura base de un AL se muestra en la figura 4 y de acuerdo con el tipo de enlace presente en la cadena de unión los AL son esteroides o amidas. Los AL se clasifican según su duración de acción en:

| | Esteres | Amidas |
|-------------------------------|------------------------|---------------------------------------|
| Corta (<60 minutos) | Procaína, benzozocaína | |
| Intermedia (60 a 180 minutos) | Cocaína | Lidocaína, prilocaina, mepivacaína |
| Larga (>180 minutos) | Tetracaína | Bupivacaína, ropivacaína |

FIGURA 4



Estructura de los AL, su interacción con los NaV y forma de actuar sobre un nervio al ser aplicado en su vecindad. Referencias: en negro, fibras de inervación proximal no importa si son motoras o sensitivas (se bloquean primero por ser las primeras en el camino), en blanco, fibras de inervación distal.

Mecanismo de acción de los AL

Los AL son drogas con bases débiles protonadas según el pH del compartimiento. Actúan en su forma protonada (ionizada, ver la figura 4) bloqueando principalmente los NaV (estructuras sumamente expresadas en los tejidos excitables) sobre todo cuando se aplican en la vecindad de los troncos nerviosos. Para ello, deben alcanzar los NaV desde interior celular (recordar que solo atraviesa la membrana la fracción no ionizada de los AL y esta, comparada con la ionizada, es escasa) para unirse cuando están abiertos. El complejo AL-NaV es estable en el estado desensibilizado impidiendo la recuperación de los canales. Cuanto más estimuladas están las fibras, más canales se hallan abiertos y, por lo tanto, más rápido se alcanza el bloqueo. Cuando se anula la mayoría de los NaV, las fibras no se despolarizan lo suficiente para alcanzar el umbral que produce los potenciales de acción.

Acciones farmacológicas

La analgesia producida por los AL no es selectiva. Inhibe la transmisión del impulso doloroso, junto con los impulsos de fibras que se encargan de otras modalidades sensitivas (tabla 4), e incluso alteran la función motora. Es importante resaltar la importancia del pH del medio donde se aplicará el AL; en un absceso, el pH ácido del medio extracelular, produce aumento de la proporción de la droga ionizada y, por ello, impide su acceso al medio intracelular para actuar.

En forma local los AL no alteran la conciencia, pero por vía IV pueden actuar sobre el SNC (en receptores NMDA, AMPA, NK-1 y algunos KV) y otros tejidos excitables

como el miocardio. De esta forma son útiles para anestesia general (procaina) o como antiarrítmicos (lidocaína).

Modo de administración local

Para lograr su efecto anestésico los AL se inyectan en las inmediaciones de las fibras nerviosas que se quieren bloquear (o sea, casi directamente en la biofase) y siempre respetando las dosis máximas admitidas.

La administración puede ser:

- Troncular: se anestesia el tronco nervioso de la zona a intervenir (uso odontológico, heridas).
- Regional: abarca un territorio mayor que el anterior, anestesiando plexos (cirugías locales).
- Peridural: se inyecta fuera de la dura-madre para afectar varias metámeras (parto, cirugías que no requieran anestesia general, dolor neuropático).
- Tópica: sobre piel y mucosas (en heridas pequeñas de preferencia no abiertas, aftas, mucositis, uso en ORL).

Los AL son vasodilatadores por dos razones: anulan el tono simpático sobre el músculo liso vascular y actúan directamente sobre este último produciendo vasodilatación. Ello aumenta la propia absorción desde el sitio de acción con dilución del efecto. Para evitarlo algunos preparados contienen como vasoconstrictor, adrenalina o epinefrina (en proporción 1:200.000 es decir 0,5 mg cada 100-500 mg de AL) lo que posibilita prolongar la duración de la anestesia con menor aparición de efectos adversos sistémicos al reducir un ~25% la absorción.

TABLA 4**Tipos de fibras nerviosas**

| Clasificación | Localización anatómica | Diámetro | Función | Sensibilidad al bloqueo |
|--|--|--------------------------------------|--|----------------------------------|
| Fibras A - α - β - γ - δ | α, β y γ aferencias y eferencias musculares y articulares δ aferencias sensitivas | α, β 6–22 μm γ 3–6 μm δ 1–4 μm | α, β: Motora y propiocepción. γ: tono muscular δ: Dolor, temperatura, tacto. | α: + β: ++ γ: ++ δ: +++ |
| Fibras B | Simpáticas pre-ganglionares | < 3 μm | Vasomotora, vísceromotora, sudomotora, pilomotora. | ++++ |
| Fibras C (únicas no mielinizadas) - Simpáticas - Raíz dorsal | Simpáticas pos-ganglionares. Raíces sensitivas y nervios periféricos aferentes | 0.3 – 1.3 μm 0.4 – 1.2 μm | Vasomotora, vísceromotora, sudomotora, pilomotora. Dolor, temperatura, tacto. | ++++ ++++ |

Las fibras mielinicas de mayor diámetro tendrían mayor distancia entre los nódulos de Ranvier, por esta razón serían menos sensibles a la acción de los AL. Es preciso inhibir, por lo menos, 3 nódulos para anular la transmisión del impulso nervioso en las fibras mielinizadas.

Farmacocinética

Los AL no sirven por vía oral porque no se absorben al estar muy ionizados. Aplicados localmente ejercen su acción y luego pierden efecto por la vasodilatación que provocan, por ello se usan con adrenalina. Aplicados por una vía regional o peridural se absorben aceptablemente. Una vez absorbidos o administrados por vía IV se unen en porcentaje muy variable a las proteínas plasmáticas (principalmente α -glicoproteína ácida y albúmina; procaína 6%; lidocaína 65%; bupivacaína 95%), pasan la barrera hematoencefálica o BHE (más los liposolubles) y la placenta con atrapamiento iónico en el feto. El metabolismo depende de la estructura de la cadena lateral: los ésteres se hidrolizan en plasma y tejidos mediante las colinesterasas. Las amidas se oxidan y se rompen en hígado mediante los CYP (lidocaína; CYP1A2, bupivacaína; CYP3A4) y los productos se conjugan y se excretan por vía renal. La lidocaína y la mepivacaína dan metabolitos xilidínicos, mientras que la prilocaina produce derivados toluidínicos. Las amidas son fármacos de alta extracción por lo que su metabolismo se resiente en pacientes con hepatopatías y trastornos circulatorios. Las $t_{1/2}$ de eliminación son variables: procaína 0,2 h; lidocaína-mepivacaína 2 h; bupivacaína 3 h y ropivacaína 4 h.

Efectos adversos

AL solos:

Efectos sobre el SNC: pueden producir desde inquietud, temblor, hasta convulsiones, luego depresión del sensorio (y del centro respiratorio), hasta el coma y la muerte. Depende de la concentración lograda por el AL en la circulación sistémica (y,

por lo tanto, de la velocidad de absorción del sitio de inyección), la administración IV puede generar la muerte sin signos previos. Un signo precoz que refiere el paciente al administrar un AL por vía IV es "sabor metálico" (disgeusia) o el adormecimiento de la punta de la lengua (tener presente estos signos bucales, pues inmediatamente pueden aparecer convulsiones). La xilidina puede ser neurotóxica. Los parabenos (excipientes para conservación del AL) pueden causar desmielinización si se aplican por vía peridural.

Efectos autonómicos: su bloqueo puede llevar a alteraciones vasomotoras y del peristaltismo.

Efectos cardiovasculares: producen depresión de la conductibilidad, excitabilidad y la fuerza de la contracción. Arritmias (fibrilación ventricular y paro). Vasodilatación, hipotensión, shock y muerte. La toluidina produce metahemoglobinemia. El AL más cardiotóxico es la bupivacaína por su lenta disociación desde los NaV.

Hipersensibilidad: dermatitis alérgica, crisis asmáticas. El que más las produce es la procaína (y esta es cruzada con la tetracaína). El bisulfito de los excipientes puede dar también hipersensibilidad.

AL asociados a vasoconstrictores:

Por vasoconstricción: cicatrización retardada de las heridas, isquemia de tejidos de circulación terminal: necrosis y gangrena.

Por absorción de bajas dosis de adrenalina: vasodilatación con taquicardia.

Interacciones medicamentosas

Interacciones farmacodinámicas: aumento del efecto y la toxicidad de otros AL y

antiarrítmicos Ib y III. Potenciación de la hipotensión por antipsicóticos y bloqueantes α_1 . Antagonismo de las sulfonamidas por el PABA liberado de la procaína. Las soluciones de AL con epinefrina pueden aumentar la cardiotoxicidad de los anestésicos fluorados y producir hipertensión cuando se administran a pacientes que reciben β -bloqueantes y alcaloides del cornuezuelo de centeno.

Interacciones farmacocinéticas: la epinefrina reduce la absorción desde una administración regional. Los β -bloqueantes reducen el flujo hepático y el metabolismo de las amidas. La succinilcolina puede reducir el metabolismo de la procaína y viceversa.

Incompatibilidades: la solubilidad de los AL se reduce en soluciones alcalinas ya que los clorhidratos son levemente ácidos.

Precauciones de empleo:

- Se debe asegurar de no estar administrando el AL en un vaso, pues puede ocasionar efectos adversos potencialmente

mortales. Técnica: pinchar-succionar, si viene sangre se está en el vaso, NO inyectar. Retirar y volver a pinchar en adyacencias repitiendo la operación.

- Los AL no deben aplicarse por vía IM, pues sería equivalente en toxicidad a la aplicación IV, la gran absorción se debe a la gran circulación muscular más la vasodilatación derivada del AL.

- Los AL con epinefrina no deben ser administrados en regiones con circulación terminal, dedos, nariz, orejas, órganos genitales externos ya que la vasoconstricción puede provocar isquemia.

- Los AL ésteres no deben ser aplicados en pacientes con déficit de colinesterasas (ver una mayor explicación farmacocinética de relajantes musculares).

- Los metabolitos de las amidas (xilidinas y toluidinas) son eliminados por vía renal por lo que acumulan en insuficiencia renal provocando efectos adversos.

Bibliografía

- Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. Science 2008 322:876-80.
- Catterall WA, Mackie K. Cap 20 Anestésicos locales. En Brunton L, Chabner B, Knollman B, eds. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 12 ed. México:McGraw Hill: Interamericana. 2012.
- Brugger AJ, Alvarez Gomez JA. Relajantes Musculares en Anestesia y Terapia Intensiva. Buenos Aires: Editorial Ela. 1996.
- Patel PM, Patel HH, Roth DM. Cap 19 Anestésicos generales y gases terapéuticos. En Brunton L, Chabner B, Knollman B, eds. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 12 ed. México:McGraw Hill: Interamericana. 2012.
- Prior C. Muscle relaxants: Past, present and future. Curr Anaest Crit Care 2003 14:38-46.
- Wessler I. Control of transmitter release from the motor nerve by presynaptic nicotinic and muscarinic autoreceptors. Trends Pharmacol Sci 1989 10: 110-4.

Farmacología neuromuscular

Miguel Miceli y Héctor Alejandro Serra

La farmacología neuromuscular estudia las drogas que modifican la actividad de las motoneuronas α y de los músculos esqueléticos que inervan (figura siguiente). Estas son:

- Relajantes musculares esqueléticos o curares (uso quirúrgico) y toxina botulínica (uso estético), fármacos que producen parálisis muscular fláccida al interrumpir la neurotransmisión colinérgica neuromuscular. Los primeros bloquean específicamente los nAChR musculares aunque también pueden anular los ganglionares y la segunda impide la fusión vesicular que precede la descarga de acetilcolina por las motoneuronas α .

- Espasmolíticos esqueléticos (dantroleno), drogas que determinan una reducción del tono muscular actuando directamente sobre el retículo sarcoplásmico y pueden inhibir el desarrollo de la hipertermia maligna.

- Antimiasténicos, fármacos que aumentan la disponibilidad de ACh en biofase. Se trata de los anticolinesterásicos periféricos como neostigmina y piridostigmina, ya que los anticuerpos anti- nAChR musculares antagonizan la acción colinérgica.

Relajantes neuromusculares

Los relajantes neuromusculares o curares son compuestos de amonio cuaternario (recordar que están siempre cargados y no atraviesan la BHE) que bloquean los nAChR de la unión neuromuscular provocando curarización. El cuadro clínico conocido como curarización o relajación muscular esquelética se caracteriza por:

- Hipo o arreflexia osteotendinosa y cutánea que es la disminución o abolición de la motilidad refleja.

- Hipo o atonía muscular que es la disminución o abolición del tono estático.

- Paresia o parálisis (plejía) muscular de tipo fláccida que es la disminución o abolición de la motilidad voluntaria.

Tal como fuera demostrado por Bernard y Vulpian en el siglo XIX, los curares actúan exclusivamente en la placa mioneural sin afectar la actividad neuronal o muscular. Los primeros curares fueron obtenidos de los venenos vegetales de los indígenas del Amazonas: el *Chondodendron tomentosum* (una enredadera) y el *Strichnos toxifera* (un árbol) son fuentes de tubocurarina y de toxiferina (precursor del alcuronio) respectivamente; aunque varios vegetales, incluido el ceibo, presentan alcaloides curarizantes.

Durante la Segunda Guerra Mundial se impulsó el desarrollo de curares sintéticos, así surgieron los aminoesteroides, y desde los años 30 se sintetizaron varias sustancias bifuncionales del trimetilamonio que culminó en 1949 con la preparación de la succinilcolina; un curare diferente. Bovet, en 1951, por tamaño y peso molecular dividió los curares en: leptocurares (pequeños) y paquicurares (grandes). Hoy día según su mecanismo de acción sobre el nAChR muscular se clasifican en (figura 5):

- Despolarizantes-desensibilizantes que son agonistas parciales, corresponden a los leptocurares cuyo ejemplo es la succinilcolina o suxametonio.
- No despolarizantes-antidespolarizantes que son antagonistas reversibles del sitio ortostérico, corresponden a los varios paquicurares: bencilioquinolinas como d-tubocurarina (en desuso), atracurio y cis-atracurio, mivacurio. Aminoesteroides como pancuronio y vecuronio. Índoles como alcuronio (en desuso).

Los relajantes musculares periféricos se emplean para intubación traqueal y relajación muscular quirúrgica, facilitación de la asistencia ventilatoria mecánica, reducción de la hipertensión endocraneana grave o severa, control de las convulsiones consecuencia de: estado de mal epiléptico, tétanos, intoxicación aguda por estricnina, y en la terapia electroconvulsiva.

Acciones farmacológicas

Estas pueden dividirse en directas e indirectas. Las directas se deben al antagonismo de los nAChR periféricos musculares y ganglionares generando, respectivamente,

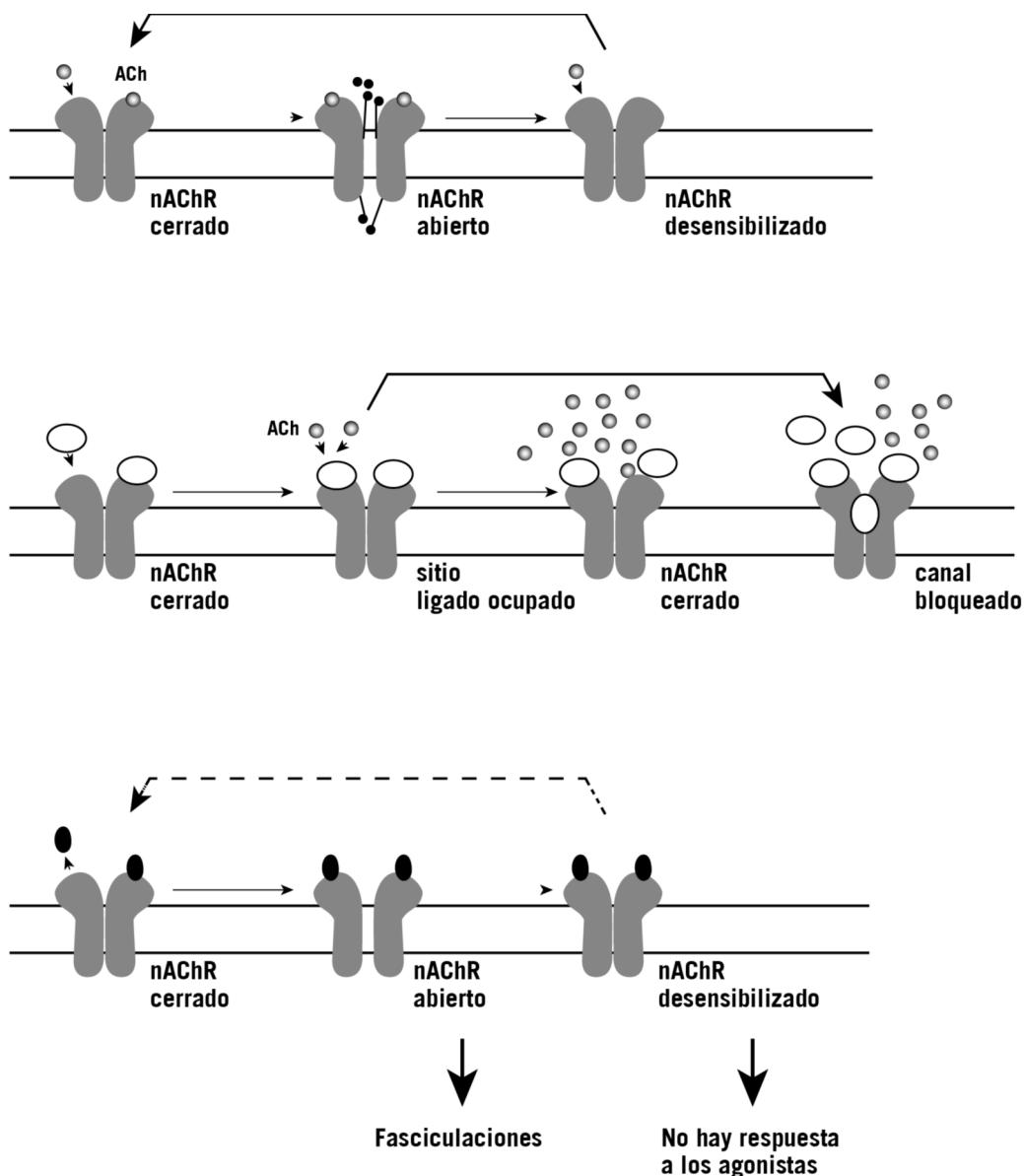
efectos neuromusculares y autónomos. Las indirectas se deben a la liberación de histamina desde los mastocitos (por un mecanismo no inmunológico) especialmente ocasionada por las bencilioquinolinas.

Efectos neuromusculares: la curarización pasa por 4 fases:

- 1º fase de hipotonía muscular;
- 2º fase o atonía muscular de Brenner;
- 3º fase o parálisis muscular de Vulpian (que corresponde a un bloqueo neuromuscular incompleto porque hay respuesta a la estimulación eléctrica del nervio);
- 4º fase o parálisis muscular de Bernard (que corresponde al bloqueo completo con atonía, arreflexia y sin respuesta eléctrica).

Los diferentes grupos musculares exhiben diferente sensibilidad, por ello el bloqueo no es simultáneo: empieza por los músculos motores del ojo, sigue por los palpebrales, faciales, distales de extremidades, faríngeos y lingüales, masticatorios, proximales de extremidades, cuello, abdominales, torácicos, laringeos y termina por el diafragma. La supresión de la actividad que afecta los músculos intercostales y diafragma obliga a someter al paciente a intubación y a asistencia ventilatoria manual o mecánica. El efecto de los curares no despolarizantes cambia en duración o intensidad por: edad, en los neonatos se observa un aumento en la sensibilidad; temperatura corporal, la hipotermia causa mayor duración del bloqueo neuromuscular; acidosis, causa un aumento en la duración del efecto e impide la reversión del bloqueo; hipokalemia, hipocalcemia e hipermagnesemia, estos trastornos incrementan el bloqueo; patologías musculares y neurológicas, pueden determinar una mayor intensidad del efecto bloqueante.

FIGURA 5



Mecanismo de los curares, en la primera fila se ve el ciclo normal del nAChR muscular; en la segunda se ve como los paquicurares bloquean los sitios de la acetilcolina sobre el receptor y a largo plazo por su carga positiva también tapan el poro del canal; en la tercera fila se ve como la succinilcolina activa el receptor, pero al no disociarse del mismo lo estabiliza en el estado desensibilizado afuncional.

Efectos autonómicos: según la molécula considerada los curares modifican en más o en menos la neurotransmisión colinérgica ganglionar y pueden bloquear o estimular los mAChR M2 del nodo sinoauricular. Tener presente que el vecuronio es el que menos modifica la función autonómica.

Efectos cardiovasculares: el pancuronio estimula la neurotransmisión ganglionar simpática y exhibe bloqueo M2 (efecto vagolítico) por lo que produce hipertensión, taquicardia y aumento del gasto cardíaco. Las bencilisoquinolinas causan hipotensión con tendencia al shock y enrojecimiento tóraco-facial por liberación de histamina. Pero la taquicardia refleja esta abolida por bloqueo ganglionar. La succinilcolina posee marcados efectos cardíacos, pues estimula ambos tipos de ganglios autonómicos y es agonista M2: a bajas dosis causa crono e inotropismo negativos que revierten con atropina. La bradicardia sinusal es muy frecuente en niños y en adultos luego de una segunda dosis. También puede ocasionar bloqueo AV y arritmias ventriculares (extrasístoles uni o polifocales; fibrilación ventricular) pues estos efectos pueden exacerbarse por la hipercalemia que la droga induce. Las manifestaciones cardíacas revisten importancia clínica y deben tenerse en cuenta cuando se usen bencilisoquinolinas o succinilcolina.

Efectos respiratorios: las bencilisoquinolinas por liberación de histamina y la succinilcolina por activación parasimpática producen hipercrinia y broncoconstricción que puede obstruir la vía aérea.

Farmacocinética

Los curares pueden ser administrados por

vía IM e IV (en forma intermitente y continua), pero no por vía oral pues son compuestos polares con capacidad limitada para atravesar membranas biológicas. Se unen a las proteínas plasmáticas en forma variable (10-85%), no atraviesan la barrera hematoencefálica y pasan escasamente la placenta. Los paquicurares presentan un modelo de distribución tricompartimental con volúmenes de distribución limitados al agua extracelular (y por ello son ligeramente mayores en los niños y menores en los ancianos). La eliminación de estas drogas es variable: los aminoesteroides, se excretan principalmente inalterados. En cambio, las bencilisoquinolinas se transforman por hidrólisis tisular de sus ésteres (el mivacurio se degrada por la pseudocolinesterasa) y los metabolitos resultantes son subsecuentemente excretados. Debe señalarse que estas drogas se degradan también espontáneamente (efecto Hofmann). La excreción renal de drogas y metabolitos se realiza únicamente por filtración glomerular. Los paquicurares son hemodializables y presentan una $t_{1/2}$ final entre 20 y 200 min según el compuesto. La succinilcolina también se degrada por la pseudocolinesterasa en 2 pasos, el primero a succinilmonocolina es rápido y el segundo a colina, es lento. Su $t_{1/2}$ final es 3 minutos. En algunos individuos el efecto dura más debido a que presentan isoformas atípicas con menor actividad catalítica (la pseudocolinesterasa es codificada por el gen E, que presenta numerosos alelos; la variante homocigota atípica con una frecuencia de 1 en 3200 exhibe una respuesta a la succinilcolina, al mivacurio y a los AL marcadamente prolongada).

Efectos adversos

Los más frecuentes no son atribuibles a

los relajantes sino a una mala práctica anestésica (mala asistencia respiratoria). Los relajantes no despolarizantes causan hipotensión y broncoconstricción por liberación de histamina y su uso prolongado o de altas concentraciones genera bloqueo no competitivo que es difícil de revertir. La succinilcolina, presenta efectos adversos que siempre deben ser tenidos en cuenta: hiperkalemia, mialgias difusas, mioglobinemia, mioglobinuria, elevación de CPK (solo en niños), fasciculaciones musculares, aumento de las presiones intraabdominal, endocraneana e intraocular, síntomas pro-colinérgicos, trismus, hipertermia maligna, apnea.

Interacciones medicamentosas

Interacciones farmacodinámicas: drogas que potencian los efectos de los curares: relajantes musculares centrales, benzodiazepinas, anestésicos inhalatorios, amino-glucósidos, licosamidas, polimixinas, tetraciclinas, AL, drogas estabilizantes de membrana, bloqueantes cárnicos, y toxina botulínica.

Interacciones farmacocinéticas: los anti-colinesterásicos disminuyen la intensidad del bloqueo neuromuscular de los paquicurares porque aumentan la ACh en biofase (se usan para revertir el efecto y la neostigmina es la droga de elección porque es agonista nAChR), pero potencian la succinilcolina porque impiden su degradación. El sugammadex, polisacárido cíclico de eliminación renal exclusiva revierte el efecto de los paquicurares (es más rápido que con neostigmina) por secuestro de la fracción circulante.

Contraindicaciones

Miastenia gravis y otras miopatías, hiper-sensibilidad a los relajantes musculares. La succinilcolina está contraindicada en pacientes con antecedentes familiares de hipertermia maligna o con déficit de pseu-docolinesterasa.

Dantroleno

La hipertermia maligna es un cuadro severísimo caracterizado por hiperpirexia y toxicidad muscular producto de un trastorno genético raro, autosómico dominante. El cuadro se desencadena por la combinación de anestesia inhalatoria con éteres halogenados o succinilcolina (aunque también lo producen algunos neurolépticos) en individuos predisponentes. Estos presentan variantes anómalas del RyR (receptor a ryanodina) uno de los 2 tipos de canales operados por ligandos o LGICs presentes en el retículo sarcoplasmico que producen liberación de Ca^{2+} al citosol ante señales. En este caso, RyR (cuyos ligandos endógenos son el ADP ribosa cíclico y el Ca^{2+}) libera Ca^{2+} ante el estímulo cárneo (liberación de Ca^{2+} , Ca^{2+} inducida). RyR también participa en el llenado del retículo sarcoplasmico durante la relajación. Las variantes polimórficas anormales liberan Ca^{2+} en forma excesiva y sostenida; como resultado se produce contracción muscular sostenida con aumento del temperatura corporal, acidosis láctica, lisis muscular y mioglobinuria. Este cuadro progresa pronto a la insuficiencia renal y muerte por lo que debe ser tratado de inmediato. Dentro de las medidas farmacológicas se halla el dantroleno, droga que administrada por vía IV reduce la hipertonia muscular y la producción de calor, pues inhibe la salida de Ca^{2+} por el

RyR. Por lo tanto, el dantroleno es un relajante muscular de acción directa sobre el músculo estriado esquelético. La droga se usa por vía IV, tiene buena distribución y unión proteica alta (80-90%), atraviesa la BHE y se metaboliza extensamente en hígado dando un metabolito activo. Casi el 50% de lo metabolizado se excreta por bilis y un 20% de la droga sin metabolizar aparece en orina las primeras 24 horas, su $t_{1/2}$ de eliminación es de 5 a 9 h con una amplia variación interindividual y la de su metabolito activo es mayor. Los efectos adversos

son hepatotoxicidad, diarrea, hiperkalemia, edema pleural, mareos, debilidad y fatiga muscular. Se halla contraindicado en la disfunción hepática y en niños menores de 5 años. El uso concomitante de bloqueantes cárnicos también está contraindicado por el riesgo de paro cardíaco. Los estrógenos pueden potenciar la hepatotoxicidad del compuesto. Además de la hipertermia maligna, se indica en el síndrome neuroléptico maligno, el tétanos y en los cuadros espásticos.

Preguntas al final

- 1) Llega a la guardia un paciente con un absceso glúteo, y el residente decide colocar en el absceso un AL para que durante el drenaje, no haya dolor. ¿Estuvo bien la conducta del médico? ¿Qué es lo que sucede con la eficacia del AL en esa situación?
- 2) ¿Cómo se administra un AL? ¿Qué sucedería si se administra IV? ¿Cómo se asegura de no hacerlo? ¿Cuál es el signo más precoz para darse cuenta de la vía incorrecta (lo refiere el paciente)?
- 3) ¿Cuál de los anestésicos locales genera metabolitos neurotóxicos? ¿En qué pacientes esto tendría mayor relevancia?
- 4) ¿Qué precauciones se debe tomar al administrar óxido nitroso?
- 5) Si necesito alcanzar los 4 objetivos de la anestesia general ¿Qué anestésico (administrado por vía parenteral) no voy a usar? ¿Por qué? ¿Cuáles son los objetivos?
- 6) ¿Qué estudio le pediría a un paciente que fue operado y anestesiado con halotano?
- 7) ¿Qué precauciones deberían tenerse en cuenta ante el uso de succinilcolina? ¿Sería útil revertir su efecto con anticolinesterásicos? Justifique.
- 8) Revise los conceptos de neuroleptanalgesia y discútalos con su ayudante.

Esta edición de 5100 ejemplares
se terminó de imprimir en
Provisiones Gráficas
Quilmes 284 - CABA - Argentina,
en el mes de junio de 2017.

