

Farmacología



De la molécula al paciente

Farmacología endocrina y del metabolismo. Parte 2



Adriana Sánchez Toranzo

Farmacología

De la molécula al paciente

Farmacología endocrina y del metabolismo

Parte 2



Editorial Sciens
BUENOS AIRES

Farmacología, de la molécula al paciente: farmacología endocrina y del metabolismo, parte 2 / Adriana Sánchez Toranzo... [et al.]; dirigido por Adriana Sánchez Toranzo. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sciens, 2015. v. 2, 144 p. ; 24 x 17 cm.

ISBN 978-987-3973-04-8

1. Medicina Clínica. 2. Farmacología. 3. Endocrinología. I. Sánchez Toranzo, Adriana II. Sánchez Toranzo, Adriana, dir.

CDD 615.1

PRIMERA EDICIÓN
SEPTIEMBRE DE 2015

IMPRESO EN ARGENTINA

Queda hecho el depósito
que establece la Ley 11.723

ISBN 978-987-3973-04-8

© 2015, Editorial Sciens S.R.L. ®
Franklin Roosevelt 3917, 1° "K", CABA
Tel/Fax: (5411) 45439365
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 mis maestros

Dr. Luis María Zieher en la Farmacología,
Carlos Sánchez Toranzo y Graciela Blanco en la docencia y en la vida.

Agradezco al Laboratorio Roemmers
por ayudar a difundir este material

Índice

Autores	19
Prólogo	21
Descripción de la obra	23
Capítulo 1	
Farmacología de la tiroides	27
Introducción	27
Objetivos	27
Caso clínico	27
Fisiología tiroidea	28
Biosíntesis	28
Conversión de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3) y a T3 inversa (rT3)	31
Transporte en la sangre	31
Metabolismo y excreción	33
Regulación de la función tiroidea	35
Relación del yodo con la función tiroidea	35
Farmacología tiroidea	36
Farmacología del hipotiroidismo	36
Farmacodinamia	38
Mecanismo de acción	38
Acciones farmacológicas	41
Farmacocinética y vías de administración	41
Interacciones	41
Efectos adversos	44
Contraindicaciones	44
Cuidados en poblaciones especiales	47
Farmacología del hipertiroidismo	49
Drogas antitiroideas	49
Farmacodinamia	49
Mecanismo de acción	49
Farmacocinética y vías de administración	49

Efectos adversos	49
Indicaciones	52
Contraindicaciones	52
Inhibidores iónicos	53
Yoduro	53
Farmacodinamia	53
Efecto de Wolff-Chaikoff	53
Farmacocinética y vías de administración	54
Fuentes de yoduros	54
Efectos adversos	54
Indicaciones	54
Contraindicaciones	55
Yodo radioactivo	55
Farmacodinamia	55
Indicaciones	56
Contraindicaciones	56
Ejercicios	56

Capítulo 2

Farmacología de la insulina	61
Introducción	61
Objetivos	61
Caso clínico	61
Insulina humana y análogos de insulina	61
Estimulantes e inhibidores de la secreción de insulina	61
Clasificación	63
Farmacodinamia	63
Mecanismo de acción	63
Acciones farmacológicas	65
Hormona anabólica	66
Farmacocinética	66
Tiempo de acción de los análogos de insulina	68
¿Por qué es importante conocer el tiempo de acción de las insulinas?	68
Esquemas terapéuticos	68

Efectos adversos	70
Indicaciones	72
Contraindicaciones	74
Ejercicios	74

Capítulo 3

Farmacología de los hipoglucemiantes orales (HGO)	77
Introducción	77
Objetivos	77
Caso clínico	77
Clasificación de los HGO	77
Sulfonilureas	77
Clasificación	78
Farmacodinamia	78
Mecanismo de acción	78
Acciones farmacológicas	79
Farmacocinética	79
Interacciones farmacológicas	81
Indicaciones	81
Contraindicaciones	81
Efectos adversos	82
No sulfonilureas o metiglinidas	83
Farmacodinamia	83
Farmacocinética	83
Repaglinida	83
Nateglinida	83
Incretinas	83
Análogos del péptido glucanoide (GLP-1)	83
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DDP-4)	84
Clasificación	85
Efectos adversos	85
Indicaciones	85
Contraindicaciones	85
Tiazolidinedionas o glitazonas	86

Farmacodinamia	86
Mecanismo de acción	86
Efectos farmacológicos	86
Farmacocinética	86
Poblaciones especiales	86
Efectos adversos	88
Interacciones	89
Indicaciones	89
Contraindicaciones	89
Biguanidas	89
Farmacodinamia	90
Mecanismo de acción	90
Acciones farmacológicas	91
Farmacocinética	91
Efectos adversos	92
Interacciones	93
Indicaciones	93
Contraindicaciones	93
Inhibidores de las α glucosidasa	93
Efectos adversos	93
Ejercicios	94

Capítulo 4

Farmacología de la paratiroides y del metabolismo óseo	97
Introducción	97
Objetivos	97
Caso clínico	97
Vitamina D	98
Biosíntesis	98
Farmacodinamia	99
Mecanismo de acción	99
Acciones farmacológicas	100
Farmacocinética	100
Interacciones	100

Efectos adversos	101
Indicaciones	101
Drogas empleadas en el tratamiento de la osteoporosis	102
Bifosfonatos	103
Farmacodinamia	103
Mecanismo de acción	103
Clasificación	104
Farmacocinética	104
Efectos adversos	104
Interacciones	104
Indicaciones	106
Contraindicaciones	106
Colecalciferol (Vitamina D3)	106
Teriparatida	106
Farmacodinamia	106
Mecanismo de acción	106
Acciones farmacológicas	106
Farmacocinética	106
Interacciones	106
Efectos adversos	107
Indicaciones	107
Contraindicaciones	107
Raloxifeno	107
Farmacodinamia	107
Mecanismo de acción	107
Acciones farmacológicas	107
Farmacocinética	108
Interacciones	108
Efectos adversos	108
Indicaciones	108
Contraindicaciones	108
Ranelato de estroncio	108
Farmacodinamia	110
Mecanismo de acción	110
Acciones farmacológicas	110

Farmacocinética	110
Interacciones	111
Efectos adversos	111
Indicaciones	111
Contraindicaciones	111
Calcitonina	111
Farmacodinamia	112
Mecanismo de acción	112
Acciones farmacológicas	113
Farmacocinética	113
Interacciones	114
Efectos adversos	114
Indicaciones	114
Compuestos calcimiméticos y calciolíticos	114
Cinacalcet	114
Farmacodinamia	114
Mecanismo de acción	114
Acciones farmacológicas	115
Farmacocinética	115
Interacciones	115
Efectos adversos	115
Indicaciones	116
Contraindicaciones	116
Denosumab	116
Farmacodinamia	117
Mecanismo de acción	117
Efectos farmacológicos	117
Farmacocinética	117
Interacciones	117
Efectos adversos	118
Indicaciones	118
Contraindicaciones	118
Flúor: efecto sobre hueso y dientes	118
Ejercicios	119

Capítulo 5

Farmacología de la obesidad	123
Introducción	123
Objetivos	123
Caso clínico	123
Drogas para el tratamiento de la obesidad	123
Clasificación	123
Farmacodinamia	123
Anorexígenos y termogénicos	125
Cannabinoides	125
Rimonabant	125
Farmacodinamia	126
Mecanismo de acción	126
Acciones farmacológicas	126
Farmacocinética y vías de administración	127
Efectos adversos	127
Nuevas drogas en estudio	127
Símpaticoiméticos	127
Anfetaminas	127
Fentermina	127
Farmacodinamia	127
Mecanismo de acción	127
Farmacocinética y vías de administración	127
Efectos adversos	127
Interacciones farmacológicas	128
Contraindicaciones	128
Serotonérgicos	129
Sibutramina	129
Farmacodinamia	129
Farmacocinética	129
Efectos adversos	130
Interacciones	130
Contraindicaciones	131
Lorcaserina	131
Farmacodinamia	131
Mecanismo de acción	131

Farmacocinética	131
Efectos adversos	131
Interacciones	131
Inhibidores de la absorción de grasas	132
Orlistat	132
Farmacodinamia	132
Farmacocinética	132
Efectos adversos	134
Nuevos fármacos	134
Fentermina / Topiramato	134
Efectos adversos	134
Interacciones farmacológicas	134
Liraglutide	134
Ejercicios	135

Autora

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).

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).

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).

Daniel Sebastián Cukierman

Médico. Departamento de Urgencias, Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand"

Ayudante de Trabajos Prácticos Departamento de Biología, Colegio Nacional de Buenos Aires, UBA.

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

María Milagros Galardi

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

Valentín García

Médico. Residente de Pediatría. Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde” (ex Casa Cuna).

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

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).

María Laura Reyes Toso

Médica. Residente de 4º año de Clínica Médica, Unidad Asistencial “Dr. César Milstein.” Ayudante de Fisiología, Licenciatura en Obstetricia. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Catalina María Ungaro

Médica. Residente de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires Ayudante de Primera de Farmacología. Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Natalia Vicente

Médica. Residente de Clínica Médica, Hospital de Clínicas “José de San Martín”. Ayudante de Primera de Farmacología. Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Colaborador en tareas de revisión**Dr. Pedro Saúl Lipszyc**

Ex Profesor Titular

Primera Cátedra de Farmacología - Ex Director del Departamento de Farmacología - Facultad de Medicina - Universidad de Buenos Aires (UBA).

Prólogo

Escribir un libro de Farmacología actualizado implica un esfuerzo y una dedicación extraordinarios.

Es la Farmacología el área dentro de la medicina donde se produce una renovación constante por el desarrollo de nuevas drogas y el abandono de otras ya conocidas. Un cálculo arbitrario establece esa renovación entre un 30 a un 40 por ciento cada cinco años.

Es por ello que el trabajo realizado bajo la dirección de la Dra. Adriana Sánchez Toranzo, docente experimentada con larga trayectoria en esta Primera Cátedra de Farmacología, merece nuestro reconocimiento y seguramente los que se actualicen y estudien a través de esta obra a quienes va dirigida.

Por la minuciosidad y detalle con que han sido escritos los diferentes capítulos excede el de un libro dirigido solo a los alumnos y constituirá una obra de consulta para el médico que encontrará las últimas drogas disponibles para su práctica habitual.

Quiero destacar que la Dra. Sánchez Toranzo dirigió un grupo numeroso de auxiliares docentes, que a lo largo de varios años se desempeñó y se desempeña en el turno de los días martes a los que también valoramos por su dedicación a la concreción de esta obra.

Este libro no es simplemente una recopilación de drogas, sino que se describen con mucho detalle los mecanismos de acción y acciones farmacológicas y, sobre todo, sus efectos adversos e interacciones, imprescindibles tanto para el médico como para el estudiante de medicina para su mejor utilización.

Para finalizar, quiero reiterar mis felicitaciones a la Dra. Adriana Sánchez Toranzo y todo su grupo de trabajo por la ímproba tarea que les demandó la realización de este libro.

Dr. Pedro Saúl Lipszyc - Ex Profesor Titular
Primera Cátedra de Farmacología
Ex Director del Departamento de Farmacología

Descripción de la obra

Capítulo 1: Farmacología de la tiroides

Aquí se describe la fisiología de la glándula tiroides y los mecanismos de regulación hormonal para abordar, posteriormente, las características farmacológicas de las hormonas tiroideas cuando son utilizadas como fármacos y de sus derivados sintéticos. Se desarrollan los temas de la farmacología del hipo e hipertiroidismo con el objetivo de comprender las consideraciones a tener en cuenta para el tratamiento de estas patologías, incluyendo las particularidades durante el embarazo.

Capítulo 2: Farmacología de la insulina

El capítulo tiene como objetivo conocer las características de la insulina y sus análogos disponibles en el mercado para el tratamiento de la diabetes tipo I. Se describen las características farmacológicas de cada uno de los compuestos hipoglucemiantes con la finalidad de comprender los fundamentos de la utilización de los diferentes fármacos destinados al tratamiento de esta enfermedad. Se aporta al lector los elementos necesarios y herramientas para prevenir efectos adversos, como también reconocer las situaciones a utilizar cada compuesto en particular.

Capítulo 3: Farmacología de los hipoglucemiantes orales (HGO)

Este capítulo está destinado a desarrollar el tema de las drogas utilizadas para la diabetes tipo II con la finalidad de disminuir los niveles de glucemia a partir de mecanismos pancreáticos y extrapancreáticos. Se desarrollan las características farmacológicas y las diferencias que existen entre los fármacos hipoglucemiantes orales que comprenden los grupos de las sulfonilureas, tiazolidinedionas, biguanidas e inhibidores de las α -glucosidasas; que son los disponibles al día de hoy para el tratamiento de esta patología.

Capítulo 4: Farmacología de la paratiroides y del metabolismo óseo

En este capítulo se desarrolla la farmacología de las drogas actualmente destinadas al tratamiento de las patologías del metabolismo óseo, como cuáles son los efectos del flúor sobre los huesos y dientes; con el objetivo de brindar al lector los conocimientos necesarios para la prescripción.

Para esta finalidad, se describe la farmacodinamia, farmacocinética, interacciones, reacciones adversas, indicaciones y contraindicaciones de los diferentes fármacos que incluyen: la vitamina D, los bifosfonatos, el análogo de la parathormona teriparatida, el raloxifeno, el ranelato de estroncio, la calcitonina y los compuestos calcimétricos y calcinolíticos como el cinacalcet y denosumab.

Capítulo 5: Farmacología de la obesidad

Este capítulo se aboca a la obesidad como entidad patológica que no solamente requiere tratamiento a través de una dieta, siendo la farmacoterapia parte de las alternativas que se fueron probando desde hace unos años hasta la actualidad. Se describen los distintos grupos farmacológicos y su clasificación según los mecanismos de acción, agrupando las drogas en anorexígenos, inhibidores de la absorción de lípidos, termogénicos y otros mecanismos. De cada grupo se desarrollan las características farmacológicas de cada fármaco con el objetivo final de lograr los conocimientos para una adecuada prescripción por parte del profesional.

Farmacología de la tiroides

Natalia Vicente, Adriana Sánchez Toranzo

Introducción

Las alteraciones en la tasa de producción de hormona tiroidea, ya sea en su defecto (hipotiroidismo) como en su exceso (hipertiroidismo) tienen repercusiones en todos los sistemas del organismo.

El hipotiroidismo primario afecta a un 5 % de la población general, con mayor prevalencia en mujeres y aún mayor a medida que estas llegan a edades más avanzadas, llegando a comprometer de forma subclínica hasta un 20 % de las mujeres mayores de 60 años; lo que quiere decir que 20 de cada 100 mujeres en dicho rango etario con las que entren en contacto a lo largo de su vida profesional se encontrarán afectadas.

El hipertiroidismo primario, por otro lado, es una patología que aunque con menor prevalencia que el hipotiroidismo, llega a comprometer a un 2 % de las mujeres y 0,2 % de los hombres de la población general.

Objetivos

- Conocer las drogas disponibles para el tratamiento del hipo e hipertiroidismo.
- Entender el mecanismo de acción, farmacodinamia, farmacocinética, reacciones adversas e interacciones de las drogas utilizadas para el tratamiento del hipo e hipertiroidismo.
- Describir las diferencias farmacocinéticas entre levotiroxina y triyodotironina.

- Analizar las interacciones entre las hormonas y el sistema adrenérgico y sus implicancias clínicas.

- Dar dos ejemplos de drogas que, como efecto adverso, interfieran con la función tiroidea o con las pruebas diagnósticas, de función tiroidea.

- Reconocer las drogas que modifican el cociente T4/T3 y dar un ejemplo de una situación en la cual esto conlleve un efecto adverso y otra en la que cumpla con un objetivo terapéutico.

- Comparar las drogas antitiroideas y dar un ejemplo de una situación en la cual se preferiría una por sobre la otra con la justificación pertinente.

- Poder dar 3 ejemplos de situaciones en las cuales es necesario monitorizar la función tiroidea porque se anticipa que será necesario ajustar la dosis de levotiroxina administrada.

- Comprender las consideraciones especiales a tener en cuenta en el tratamiento del hipotiroidismo en una mujer embarazada.

Caso clínico

Ingresa a la guardia una mujer de 74 años quien comenzó hace varios meses con astenia, intolerancia al frío, somnolencia,

mal estado general y depresión. Al revisarla observamos que tiene el pelo ralo y quebradizo, edema palpebral y en los cuatro miembros, arreflexia, piel fría y áspera, tensión arterial de 100/60 mmHg, bradicardia (46 por minuto), mal estado general y estado comatoso con Glasgow 4/15. Hacemos el diagnóstico de coma mixedematoso (hipotiroidismo profundo) y trasladamos a la paciente a la unidad de terapia intensiva, donde a pesar de recibir tratamiento con hormonas tiroideas y las medidas de sostén necesarias, la paciente fallece.

Fisiología tiroidea

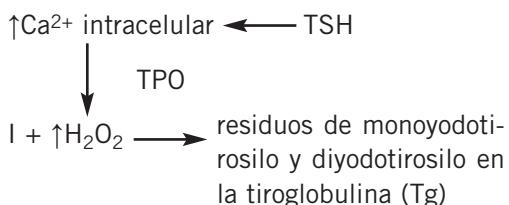
Biosíntesis

La síntesis de hormonas tiroideas es un proceso complejo y único que tiene lugar en las células foliculares tiroideas. La glándula tiroidea tiene la capacidad de almacenar grandes cantidades de hormona como residuos de aminoácidos de tiroglobulina a nivel del coloide folicular. La tiroglobulina es una glicoproteína compleja compuesta de dos subunidades aparentemente idénticas entre sí, perteneciente a la superfamilia de las hidrolasas de serina. A continuación se enumeran con una breve descripción los pasos que abarcan desde la síntesis hasta la liberación de estas hormonas.

1. Captación del yoduro (I): se logra a través de un transportador a nivel de la membrana de la célula folicular de sodio/yoduro (NIS); el cual permite que la concentración intraglandular de yoduro sea 20-50 veces mayor que la del plasma, pudiendo superar la relación 1:100 cuando la glándula es estimulada. Este transportador es inhibido por tiocianato y perclorato y su síntesis e inserción a nivel de la membrana es esti-

mulada por la tirotropina (TSH).

2. Oxidación y yodación: este paso se encuentra a cargo de la tiroperoxidasa (TPO), enzima que tiene un grupo hemo y utiliza al peróxido de hidrógeno (H_2O_2) como oxidante. La TPO se encuentra unida a la membrana apical y concentrada a nivel de la misma, catalizando esta reacción previo al almacenamiento de la tiroglobulina con los residuos de mono y diyodotirosilo a nivel del coloide.

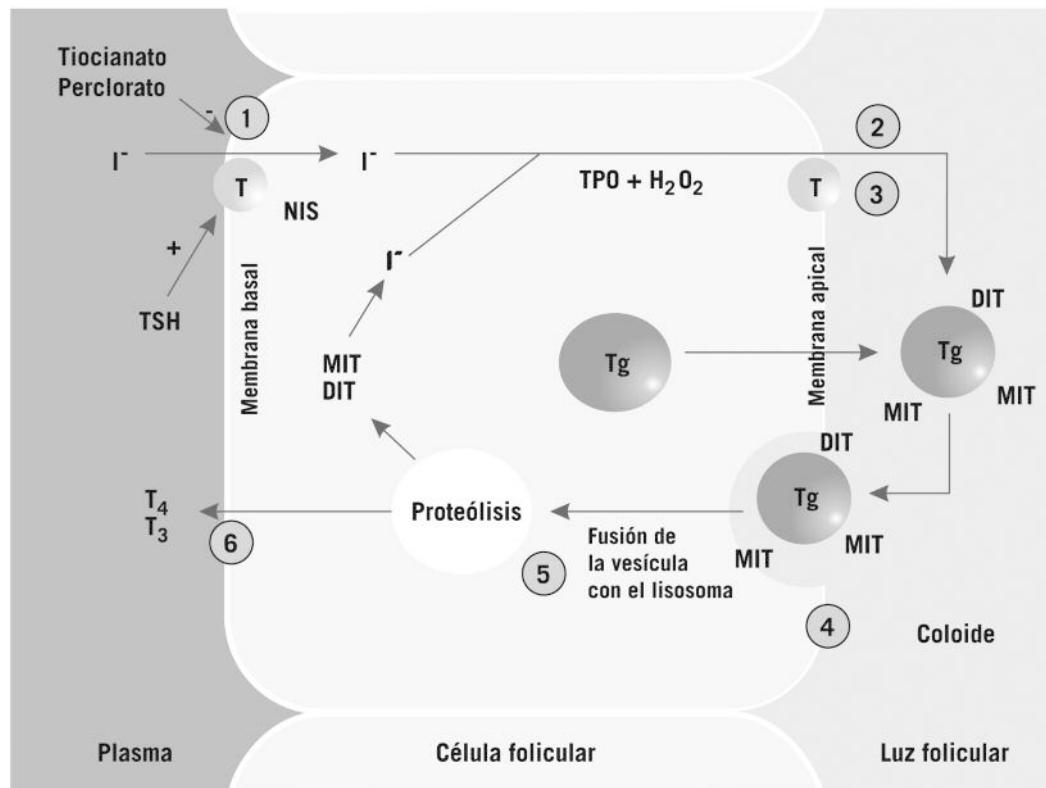


La TSH a través de su receptor vinculado con la proteína Gq se acopla a la vía fosfolipasa C- trifosfato de inositol aumentando el nivel de calcio citosólico, lo cual a su vez estimula la formación del H_2O_2 necesario para la oxidación.

3. Formación de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) a partir de yodotirosinas: en este paso catalizado también por la TPO se forma T4 al acoplar dos residuos de diyodotirosilo, y T3 acoplando un residuo de diyodotirosilo con otro de monoyodotirosilo. En condiciones normales se sintetiza cuatro veces más T4 que T3 (relación 4:1), sin embargo, en estados de déficit de yodo dicha relación cambia a 1:3, lo que permite obtener una hormona 5 veces más activa utilizando menos yodo.

FIGURA 1

Biosíntesis y secreción de las hormonas tiroideas



I⁻: Yodo. T: transportador de membrana. En la membrana basal a cargo de una importadora sodio/yoduro (NIS). TPO: tiroperoxidasa. Tg: Tiroglobulina. DIT: residuo de diyodotiroxina. MIT: residuos monoyodotiroisilo. Números: indican el paso ilustrado.

Modificado de Rang and Dale's Pharmacology.

4. Reabsorción: se produce endocitosis del coloide utilizando un receptor de tiroglobulina llamado megalina que se ubica a nivel de la membrana apical.

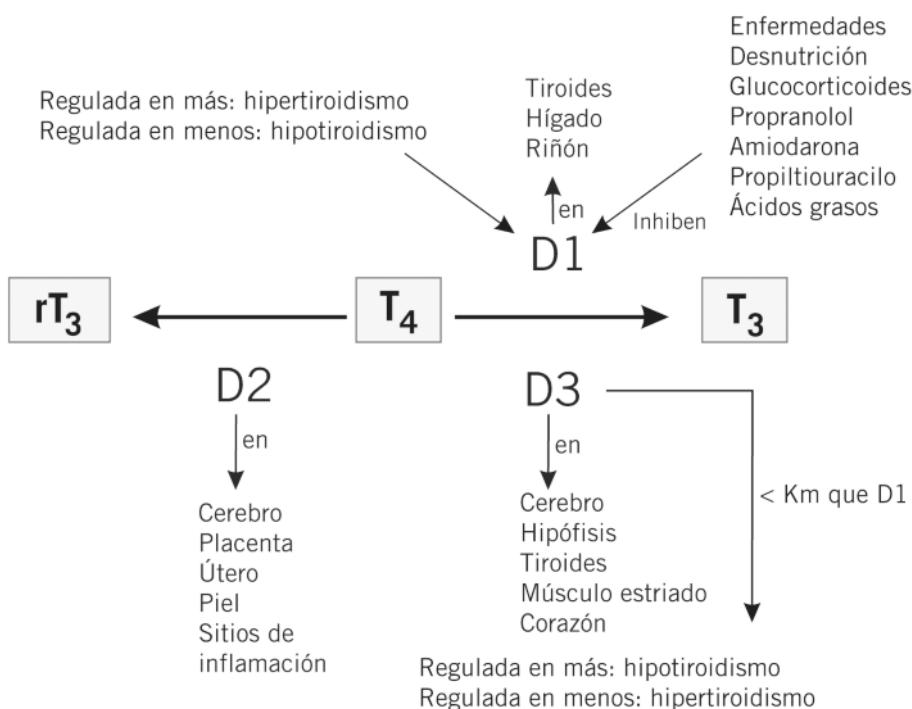
citada luego se fusiona con los lisosomas, estos cuentan con las enzimas proteolíticas necesarias para liberar las hormonas. Este paso está estimulado por la TSH.

5. Proteólisis del coloide: esta vesícula endo-

6. Secreción de hormonas tiroideas: (Figura 1).

FIGURA 2

Conversión de T4 a T3 y rT3



Se esquematiza la conversión de dichas hormonas a nivel de los distintos tejidos y los factores que influyen en la misma.

D1: Desyodasa tipo 1, D2: Desyodasa tipo 2, D3: Desyodasa tipo 3, – : inhiben a la enzima, <Km: menor constante de Michaelis Menten.

Modificado de "Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica".

Conversión de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3) y a T3 inversa (rT3)

La concentración plasmática de T3 es 100 veces menor que la de T4 (60-80ng/dl contra 4,5-11 μ g/dl) proviniendo el 80 % de la misma de la conversión periférica de T4 a T3 y solamente un 20 % es secretada directamente por la glándula tiroides. De esta forma cuando se administra tiroxina a pacientes hipotiroides en dosis terapéuticas, los valores de T3 también alcanzan el rango de la normalidad. Esta es la razón por la cual no es necesario administrar ambas y alcanza con dar únicamente T4 permitiéndole al organismo regular la cantidad de T3 que precisa. Esta reacción de desyodación es catalizada por tres enzimas que contienen selenocisteína en su sitio activo, tal como lo ilustra la figura 2.

Las desyodasas tipo 1 (D1) y 2 (D2) convierten la tiroxina en triyodotironina. La D1 se encuentra a nivel de la membrana plasmática lo que resulta en un acceso rápido de la T3 producida por la misma al plasma; se encuentra principalmente a nivel del hígado y riñón, pudiendo ser inhibida por propiltiouracilo. La D2 se encuentra localizada a nivel del retículo endoplasmático facilitando el acceso de la T3 resultante al núcleo y

siendo el equilibrio logrado con el plasma más lento. Esta enzima es expresada primariamente a nivel del sistema nervioso central y es regulada de forma dinámica por su sustrato permitiendo la autoregulación de la cantidad de T3 disponible en los órganos en los cuales se expresa.

Por el otro lado, la desyodasa tipo 3 (D3) es la responsable de la vía principal de inactivación de las hormonas tiroideas, produciendo como resultado T3 reversa (rT3), una hormona metabólicamente inactiva que mantiene la capacidad de unión al receptor de T3 y de inhibición de D2.

Transporte en la sangre

Las hormonas tiroideas poseen una muy alta unión a proteínas plasmáticas (UPP). Su objetivo es protegerlas contra el metabolismo y la excreción; encontrándose libre en plasma solo el 0,03 % de la T4 y 0,3 % de la T3. Esto explica la mayor vida media de la primera con respecto a la segunda.

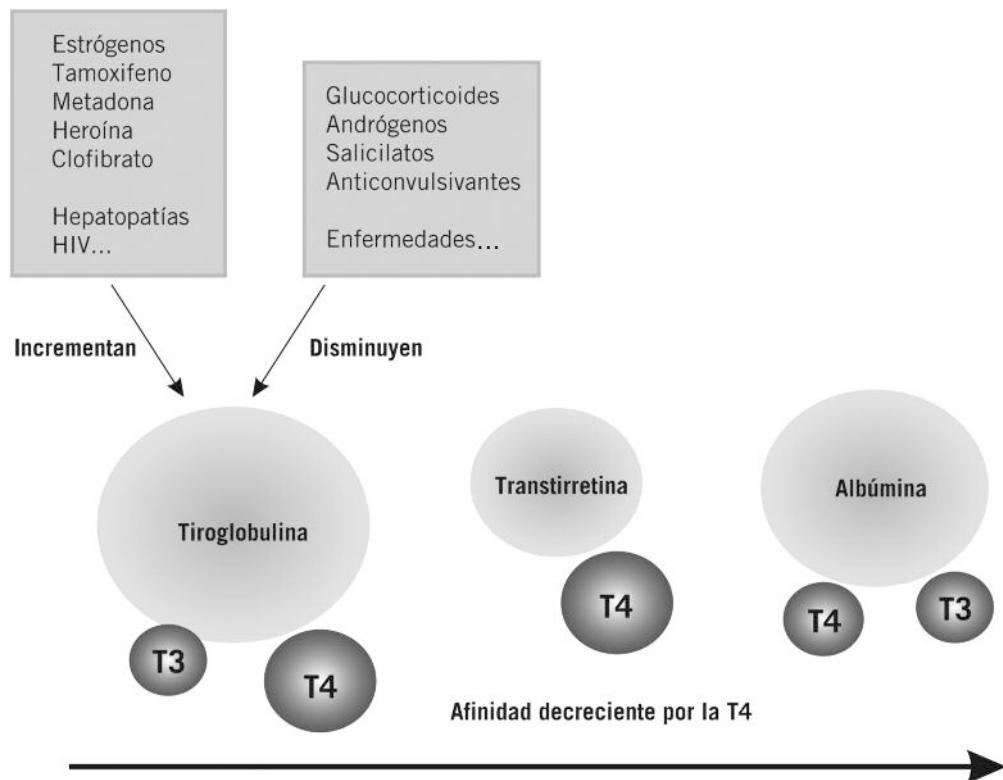
La tiroglobulina o globulina de unión a la tiroxina (TBG) es su principal proteína transportadora, uniéndose a la tiroxina en relación 1:1 con alta afinidad (también puede unirse a la T3, pero con baja afinidad).



Que la D2 posea menor Km que D1 quiere decir que tiene mayor afinidad por la hormona y que en situaciones de escases (hipotiroidismo), esta se unirá de forma preferencial a la D2 garantizando el aporte de T3 a los órganos en los que se expresa.

FIGURA 3

Hormonas tiroideas, su unión a las proteínas plasmáticas y los factores que influyen en esta



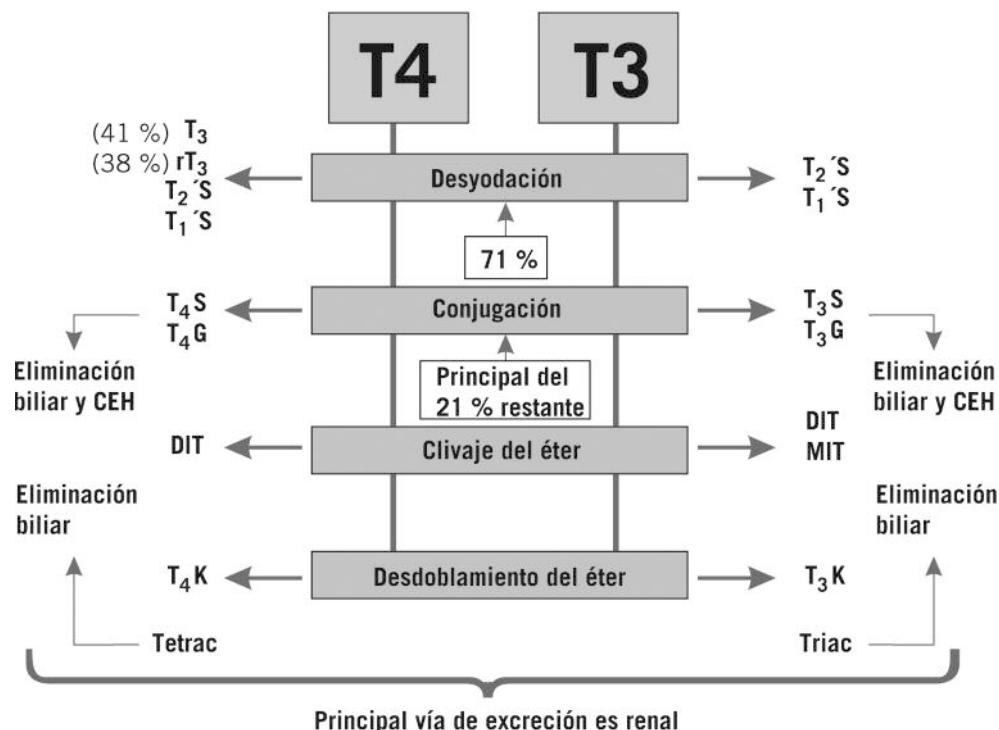
T3: triyodotironina. T4: tiroxina.

La transtirretina posee una mayor concentración plasmática que la TBG, uniéndose a la T4 con alta afinidad (aunque menor que a la TBG). No se une a T3.

La tercera y última proteína transportadora es la albúmina, transporta el excedente de las previamente mencionadas, uniéndose a las mismas con baja afinidad.

FIGURA 4

Vías metabólicas y de excreción de las hormonas tiroideas



T4S: T4 sulfato; T4G: T4 glucurónico; T3S: T3 sulfato; T3G: T3 glucurónico; CEH: circulación entero-hepática; DIT: diyodotirosina; MIT: monoyodotirosina; T4K: ácido pirúvico T4; T3K: ácido pirúvico T3; Tetrac: ácido tetraiodotiroacético; Triac: ácido triyodotiroacético.

Modificado de "Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica".

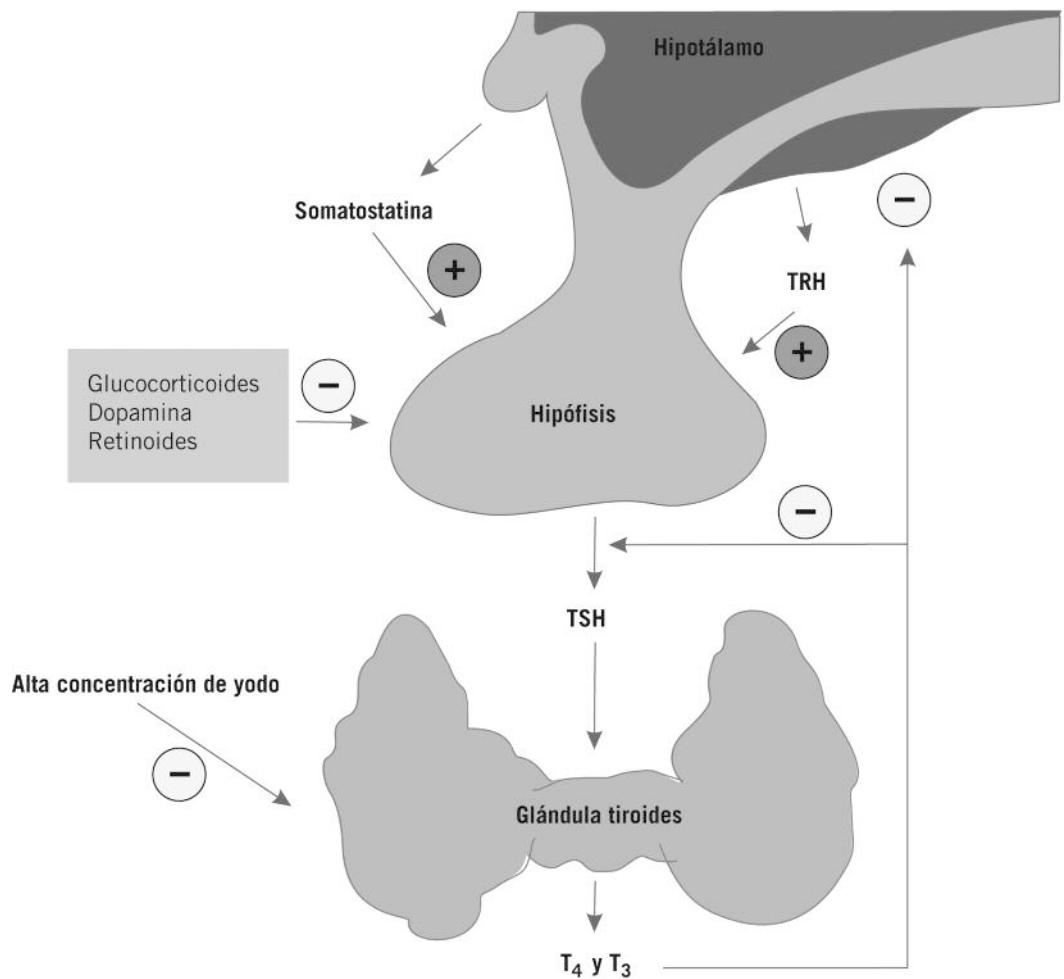
Metabolismo y excreción

En condiciones normales casi un 40 % de la T4 sufre desyodación, siendo convertida en T3 y en rT3, las cuales a su vez son desyodadas a diyodotironinas y estas últimas a monoyodotironinas (metabolitos inactivos). El 20 % restante metabolizado

por otras vías de las cuales la conjugación con ácido glucurónico y sulfúrico a nivel hepático y posterior excreción biliar constituyen el mecanismo principal. En el nivel del intestino delgado parte de lo eliminado es hidrolizado y vuelto a reabsorber (circulación enterohepática).

FIGURA 5

Regulación del eje tiroideo



TRH: hormona liberadora de tirotropina. TSH: tirotropina. -: inhibe/inhiben. +: estimula/estimulan. T₃: triyodotironina. T₄: tiroxina.

Modificado de "Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica".

De las dos vías restantes, desdoblamiento del éter y decarboxilación oxidativa, la última vale la pena ser recordada ya que uno de sus metabolitos finales, el ácido triiodotiroacético (Triac), está siendo utilizado con diversos objetivos en la actualidad, incluyendo el tratamiento del bocio eutiroideo, patologías resistentes a hormona tiroidea entre otras. Este posee una vida media de 6 a 8 horas y la capacidad de unirse al receptor de hormonas tiroideas a nivel hepático e inhibir a la TSH con igual o mayor eficiencia que T3 o T4. En distintos ensayos clínicos se demostró una acción relativamente selectiva de este metabolito a nivel hipofisario y menores efectos adversos que T4.

Regulación de la función tiroidea

La regulación de la función tiroidea está mediada principalmente por dos hormonas, la estimulante de la tiroide o tirotropina (TSH) secretada por las células tirotropas a nivel del lóbulo anterior de la glándula hipofisaria y la hormona liberadora de tirotropina (TRH), la cual es secretada en el nivel hipotalámico hacia la circulación hipofiso-portal en donde interactúa con los receptores de TRH ubicados en las células tirotropas hipofisarias.

Se encuentra esquematizado en la figura 5.

TRH: Ejerce su acción ligando al receptor de TRH y estimulando la liberación de la TSH que se encuentra preformada en los gránulos secretorios hipofisarios y la síntesis hormonal de novo, a través de la vía proteína Gq-fosfolipasa C-inositoltrifosfato-calcio que lleva a la activación de la proteíncinasa C. Su síntesis se encuentra inhibida por somatostatina, dopamina y glucocorticoides en dosis terapéuticas.

Su inyección en animales de experimentación resultó en alteraciones de la conducta, termorregulación, tono autonómico y función cardiovascular actuando sobre receptores ubicados en otras estructuras del sistema nervioso central.

TSH: Se une a su receptor, el cual se encuentra ubicado en la membrana plasmática de las células foliculares tiroideas y estimula todas las fases de la síntesis y liberación hormonal, aumenta la vascularización glandular y genera hipertrofia e hiperplasia tiroidea. Ejerce su efecto a través de la vía proteína Gs-adenilatociclasa-AMP cíclico y en concentraciones más altas sobre la vía proteína Gq-fosfolipasa C.

Posee una secreción pulsátil con un ritmo circadiano que hace un pico durante el sueño nocturno. Su secreción se encuentra regulada en más por TRH y el déficit de hormonas tiroideas libres, y regulada en menos por las concentraciones elevadas de dichas hormonas libres en plasma.

Este sistema mantiene constantes los niveles de hormona libre en pacientes eutiroideos. Este mecanismo se encuentra abolido en pacientes con hipo o hipertiroidismo, en estas situaciones el organismo incapaz de responder al aumento o disminución de los requerimientos hormonales, por lo cual es fundamental que el médico conozca los estados en los cuales varían estos requerimientos para evitar excesos o déficit de dosis.

Relación del yodo con la función tiroidea

El déficit de yodo resulta en una glándula hiperplásica e hipertrófica como consecuencia de niveles aumentados de TSH secundarios a la disminución de hormonas tiroideas circulantes. Cuando el déficit es

leve-moderado la glándula es capaz de compensarlo incrementando el grado de extracción de yodo circulante (llegando a un gradiente hasta 10 veces superior al normal) y aumentando también la producción de T3 en relación a T4; los déficits severos exceden los mecanismos compensatorios del organismo y se produce hipotiroidismo en los adultos y cretinismo en los niños.

La ingesta de yodo diaria recomendada es de 90 a 120 mcg en los niños, 150 mcg en adultos, 220 mcg en el embarazo y 290 mcg diarios durante la lactancia.

Farmacología tiroidea

La patología tiroidea se divide en dos grandes grupos, el hipotiroidismo, en el cual hay un déficit de hormona tiroidea, y el hipertiroidismo, en el cual hay un exceso de esta. Los fármacos utilizados en el tratamiento de estas dos patologías se encuentran enumerados en la figura 6.

Farmacología del hipotiroidismo

El fármaco más comúnmente utilizado es la levotiroxina (contiene T4), pudiéndose utilizar en algunas situaciones específicas liotironina (contiene T3). Esta última no se recomienda para uso rutinario ya que por más que es 3 a 4 veces más potente que la levotiroxina, su vida media es más corta requiriendo múltiples dosis diarias, es más cara, difícil de monitorear con laboratorio convencional y posee un mayor riesgo de cardiotoxicidad.

El liotrix (contiene T4 y T3 en relación 4:1) fue dejada de lado porque aporta en ocasiones niveles supraterapéuticos de T3, sin ofrecer otras ventajas al compararse con

levotiroxina.

La glándula porcina disecada fue la primera opción terapéutica disponible para el tratamiento de esta patología, su utilización actual es causa de controversia ya que implica la administración simultánea de T3 y T4 en la proporción en la que se encuentra en el cerdo; siendo la cantidad de hormona total disponible variable entre preparados o incluso en mismos lotes dificultando mantener niveles plasmáticos constantes de hormona. Es antigénica, inestable, y difícil de monitorear con pruebas de laboratorio convencionales, por esto se desaconseja su uso. Sin embargo, nuevos estudios con número limitado de pacientes lo plantean como opción terapéutica para un subgrupo de pacientes hipotiroides en los cuales se observó mayor pérdida de peso y preferencia de algunos pacientes por este preparado.

Tanto la levotiroxina como la liotironina comparten la mayor parte de sus características, diferiendo únicamente en sus indicaciones y farmacocinética, por lo tanto, lo expuesto a continuación es aplicable a ambas.

La variación de la cantidad de hormona es mayor en aquellas formulaciones que se venden en dietéticas como opción “natural” para el tratamiento del hipotiroidismo y menor en los preparados farmacológicos que cuentan con la aprobación de la FDA.



FIGURA 6**Clasificación de los fármacos utilizados para el tratamiento del hipo e hipertiroidismo**

Usados en:		Fármacos	Comentarios
Hipotiroidismo	Sintéticos	Levotiroxina	T4
		Liotironina/ Triyodotironina	T3
		Liotrix	T4 y T3 (4:1)
	Naturales	Glándula porcina disecada	¡NO USAR!
Hipertiroidismo	Antitiroideos	Carbimazol	Prodroga del MMI
		Propiltiouracilo (PTU)	Inhibe a la D1
		Metilmercaptoimidazol (MMI) / Metimazol	*
	Yoduros	Solución lugol, yoduro de calcio, antisépticos locales, medios de contraste	
	Inhibidores iónicos	Tiocianato	
		Perclorato	
		Litio	
	Yodo radioactivo	$ ^{131}$ $ ^{123}$	Rayos gamma y partículas beta.
			Solo rayos gamma.

$|^{131}$: yodo radioactivo isotopo 131.

$|^{123}$: yodo radioactivo isotopo 123.

MMI: metilmercaptoimidazol o metimazol.

*Nótese la diferencia entre metimazol (sinónimo de MMI) y metamizol (dipirona), una confusión frecuente.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Las hormonas tiroideas ejercen su acción a través de mecanismos principalmente genómicos y no genómicos como se describe a continuación y se esquematizan en las figuras 7 a 9.

- Efectos no genómicos:

Los efectos no genómicos pueden comenzar a nivel de la membrana plasmática o en el citoplasma. Algunos se encuentran mediados por el receptor de hormonas tiroideas (TR) que pertenece a la superfamilia de los receptores nucleares de factores de transcripción, las cuales también incluyen hormonas esteroideas, vitamina D y ácido retinoico entre otros. Estos receptores pueden ser encontrados fuera del núcleo celular donde ejercen efectos rápidos por vías no genómicas, como por ejemplo, a través de la vía de fosfatidil inositol-3-kinasa se estimula la producción de óxido nítrico por parte de las células endoteliales lo cual lleva a vasodilatación.

1. En la membrana plasmática comienzan a través del receptor integrina $\alpha\beta 3$ y culminan en acciones locales sobre:

- Los sistemas de transporte iónico: intercambiador Na⁺/H⁺ y la bomba Na⁺/K⁺ATPasa.

- Proliferación tisular.

- Acciones proangiogénicas y proliferativas sobre ciertas células tumorales incluidos los gliomas.

Estas acciones a su vez repercuten sobre efectos ADN-dependientes.

2. En el citoplasma actúan a nivel:

- Mitocondrial: responsable de la producción de calor y una parte sustancial del consumo de oxígeno modulado por estas hormonas. Asimismo, influyen sobre múltiples factores de transcripción mitocondriales.

- Del citoesqueleto: T4 y rT3 (no T3) regulan la polimerización actínica, siendo críticas para la migración celular neuronal y glial.

- Efectos genómicos:

Son los responsables de los principales efectos de las hormonas tiroideas, mediado por el receptor de hormonas tiroideas; el cual actúa sobre el elemento de respuesta a hormonas tiroideas (ERT) a nivel genómico revirtiendo su inhibición basal.

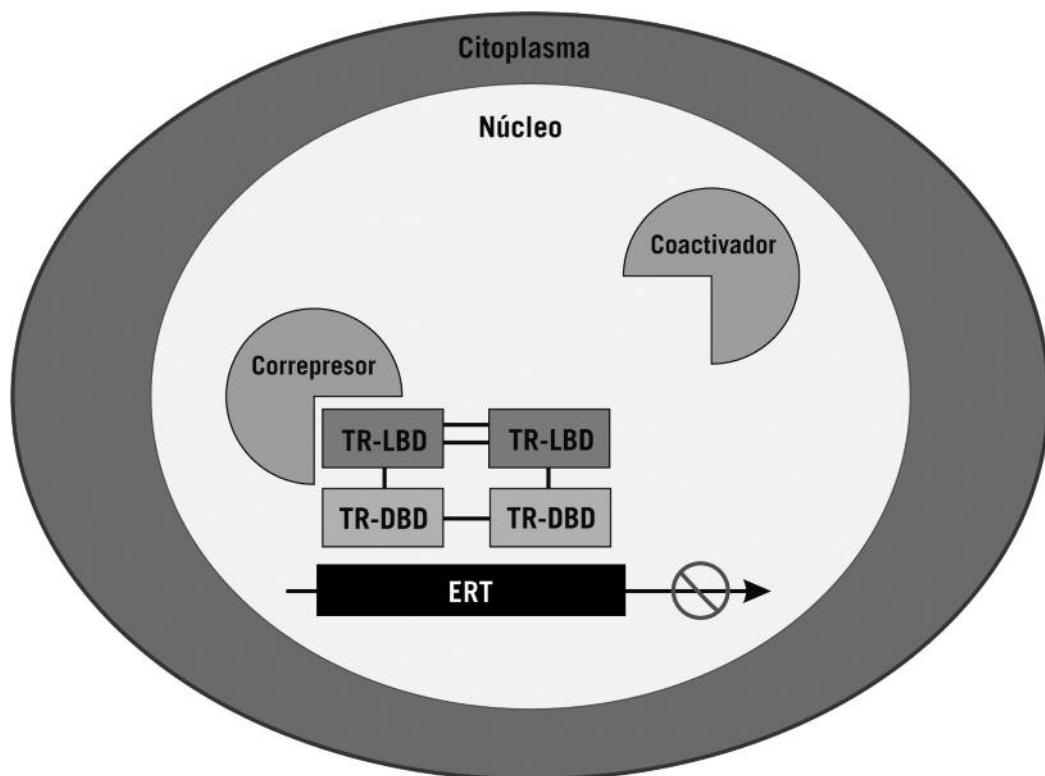
Es importante recordar que la afinidad del receptor por T3 es 10 veces mayor que por T4, y T4 no se considera biológicamente activa en estados no patológicos.



No se deben usar hormonas tiroideas para tratar la obesidad en pacientes eutiroideos. El liotrix no es eficaz para reducir el peso en personas con la glándula tiroides normal y puede producir una toxicidad grave con riesgo de muerte.

FIGURA 7

Fase inactiva de los efectos genómicos de las hormonas tiroideas

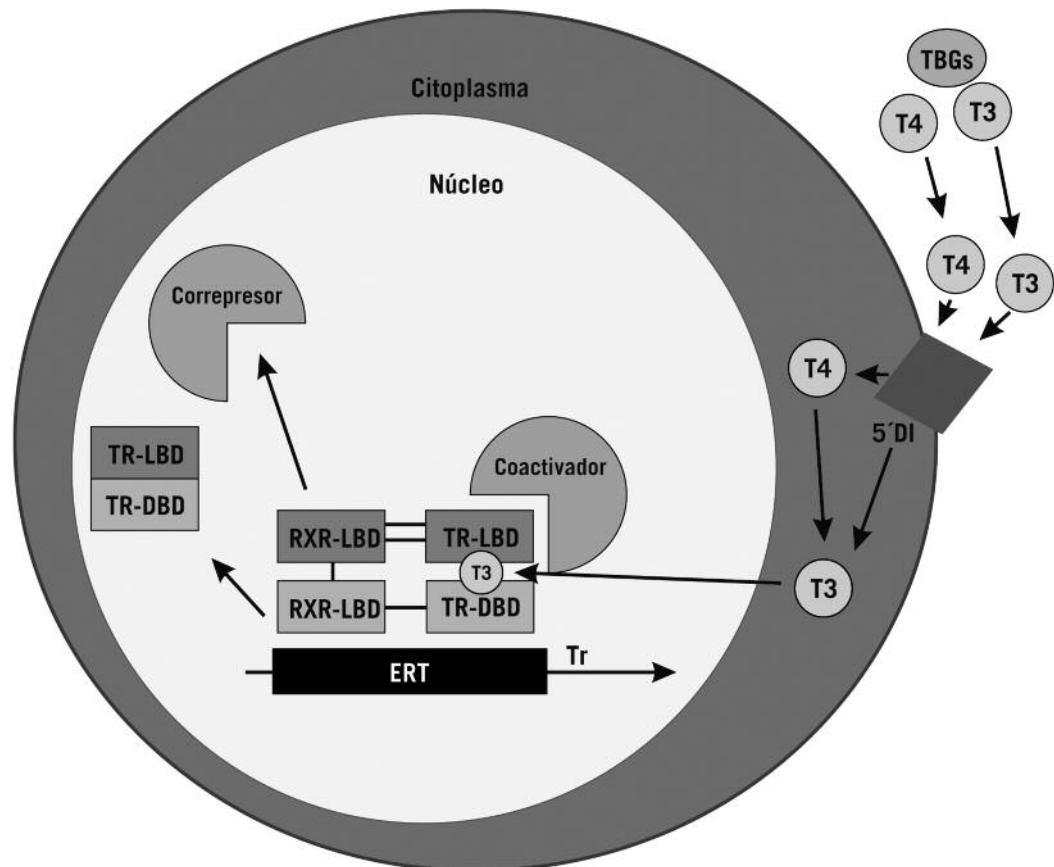


ERT: elemento de respuesta a hormonas tiroideas. TR-LBD: dominio de unión al ligando del receptor de hormonas tiroideas. TR-DBD: Dominio de unión al ADN del receptor de hormonas tiroideas.

Modificado de Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J. Farmacología básica y clínica.

FIGURA 8

Fase activa de los efectos genómicos de las hormonas tiroideas



ERT: elemento de respuesta a hormonas tiroideas. TR: receptor de hormonas tiroideas. LBD: dominio de unión al ligando. DBD: Dominio de unión al ADN. RXR: receptor de retinoides X. Tr: transcripción. T4: tiroxina. T3: triyodotironina. TBGs: globulina de unión a tiroxina.

Modificado de Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J. Farmacología básica y clínica.

El número de estos receptores varía en distintos tejidos, siendo mayor a nivel de la hipófisis, hígado, riñón, músculo, corazón, pulmón e intestino; medio a nivel cerebral y nulo (tejidos no respondedores) a nivel testicular y esplénico.

Se diferencian fases de este proceso:

1. Fase inactiva

Se observa a nivel intranuclear, el receptor de T3 forma un homodímero unido a su vez al elemento de respuesta a hormonas tiroideas (ERT) y a un complejo correpresor que inhibe la transcripción génica de forma basal (Figura 7).

2. Fase activa

Esta fase consta de los pasos enumerados a continuación, los cuales se encuentran esquematizados en la figura 8.

- T3 y T4 se disocian de TBG e ingresan a la célula.
- T4 es metabolizada a T3 por la acción de la desyodasa de tipo 1 ubicada en el nivel citoplasmático.
- T3 ingresa al núcleo (T4 también lo hace, pero en menor medida).
- T3 se une a su receptor específico TR (perteneciente a la familia oncogénica c-erb A).
- Se disocia el homodímero del receptor de hormona tiroidea.
- Se forma un heterodímero con el receptor del retinoides X sobre el elemento de respuesta a hormonas tiroideas.
- El complejo correpresor es desplazado.
- Se une el complejo coactivador.
- Se producen los cambios sobre la síntesis proteica y fenotipo celular que median la mayor parte de los efectos de estas hormonas, con una latencia de efecto que va de horas a días.

Este mecanismo se encuentra modificado en otras secuencias génicas, por ejemplo, las que codifican las subunidades de TSH y TRH; estas son reguladas en menor medida por T3 por un mecanismo que no está bien definido, siendo inducido por el TR no unido a T3 y reprimido por dicha hormona.

Acciones farmacológicas

Son múltiples y todavía se siguen descubriendo más, su descripción detallada excede el propósito de este capítulo. A continuación, se enumeran las principales áreas que afectan.

- Crecimiento y desarrollo: particularmente importante en el embarazo y la primera infancia (SNC: migración axonal, sinaptogénesis y mielinización).
- Calorigénica.
- Cardiovascular.
- Metabólica.

Farmacocinética y vías de administración

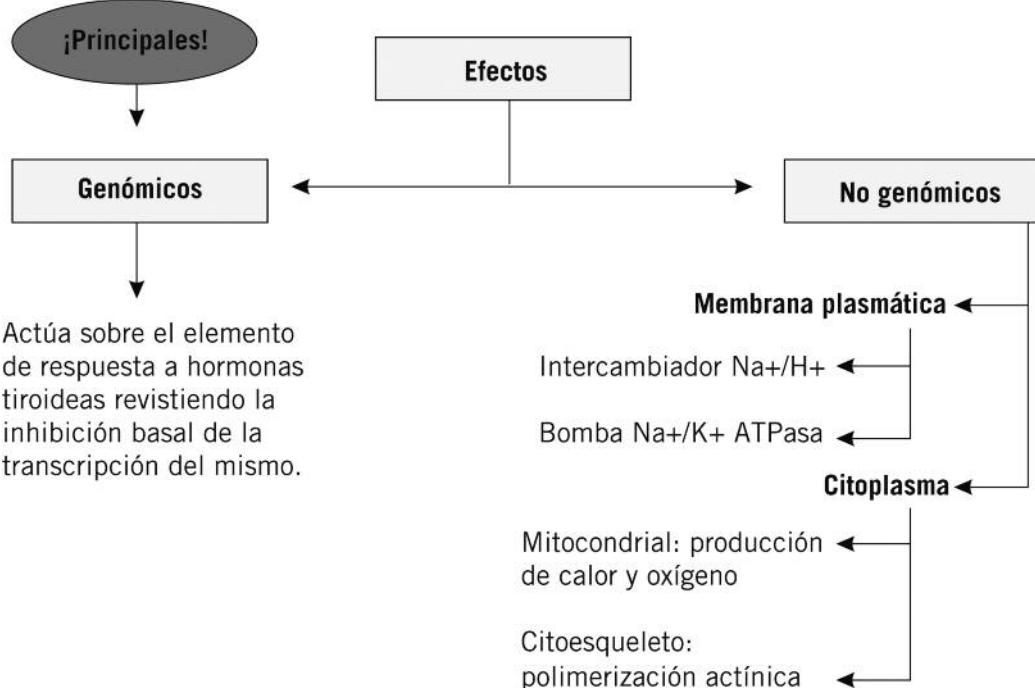
Las principales características farmacocinéticas de la levotiroxina y liotriónina se detallan en la figura 10.

Interacciones

Es frecuente y necesario cuando se estudia un fármaco pensar en este como un elemento aislado, entender cómo funciona, sus efectos adversos, cómo se indica, sus dosis. Es, sin embargo, importante recordar que rara vez cuando uno lo prescribe esta va a ser la única droga que nuestro paciente ingiera diariamente, todos los fármacos y alimentos administrados interaccionan entre sí, y de tener en mente estas interacciones puede en algunas circunstancias depender

FIGURA 9

Farmacodinamia de las hormonas tiroideas



el éxito o fracaso del tratamiento, olvidarlas puede resultar en otras en que el tratamiento resulte peor que la enfermedad.

Las principales interacciones de la levotiroxina son:

- Reducción de la absorción: con colestiramina, inhibidores de la bomba de protones, sulfato ferroso, carbonato de calcio, café, salvado, soja, antiácidos, vitamina C, grandes cantidades de fibra.

- Alteración del transporte: se produce cuando un fármaco altera la cantidad de T4 libre circulante (porción de la hormona farmacológicamente activa), por ejemplo al competir por su sitio de unión desplazándola del mismo o alterando la cantidad de TBG circulante disponible para interactuar con la hormona. La cantidad total de hormona circulante no cambia, pero su fracción activa sí; en un individuo eutiroideo

FIGURA 10**Características farmacocinéticas de la levotiroxina y liotironina**

	Levotiroxina	Liotironina
Administración	Vía oral ¹ e intravenosa ² .	Vía oral e intravenosa ² .
Absorción vía oral	40-80 % ³ .	95 %
Unión a proteínas	Muy alta (99,97 %)	Alta (99,7 %)
Metabolismo	Desyodación, conjugación hepática, desdoblamiento del éter y decarboxilación oxidativa.	
Vida media	7 días (6-8)	1-2 días.
Excreción	Renal (principal) y biliar con circulación enterohepática	

1. Por la mañana, con el estómago vacío (1 h antes del desayuno y con 4 h de diferencia con fármacos que alteren su absorción).
2. En los casos de coma y estados de obnubilación variables por el hipotiroidismo.
3. Aumenta con el ayuno y disminuye en los estados mal absorptivos y con la edad.



Según la FDA (*Food and Drug Administration*) es necesario considerar a todos los preparados inequivalentes salvo que su equivalencia haya sido específicamente probada. La Sociedad Argentina de Endocrinología recomienda monitorear la concentración plasmática si se cambia de marca comercial.

estos cambios son compensados por la glándula funcionante a través de retroalimentación positiva o negativa respectivamente. En un individuo hipotiroideo estas alteraciones tienen que ser compensadas con un ajuste de la dosis.

- Aumento de la TBG: estrógenos, tamoxifeno, fluorouracilo, heroína y metadona.
- Disminución de la TBG: andrógenos y glucocorticoides.
- Desplazamiento: salicilatos, furosemida y fenclofenolato.

Alteraciones del metabolismo:

- Inducción del metabolismo hepático: fenilhidantoina, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, nicardipina, imatinib.
- Inhibición de la desyodasa tipo 1: propranolol, amiodarona, corticoides, propiltiouracilo, ácido iopanoico, flavonoides, ácidos grasos, desnutrición.

- Anticoagulantes: es potencialmente la más severa. En el hipotiroidismo los requerimientos de warfarina se encuentran aumentados (se cree que por aumento de los factores de la coagulación). Por lo tanto, al comenzar el tratamiento con levotiroxina disminuye el requerimiento y hay que ajustar la dosis de anticoagulantes de forma correspondiente para evitar un riesgo innecesario de sangrado.

- Digitálicos: disminuye su efecto y es necesario aumentar su dosis.

- Betabloqueantes: las hormonas tiroideas aumentan los receptores beta a nivel cardíaco (*up-regulation*), pudiéndose requerir una mayor dosis de betabloqueantes. El propranolol inhibe la conversión periférica de T4 a T3.

- Insulina: en el hipotiroidismo la acción de la insulina se encuentra disminuida como también la biotransformación de la glucosa a nivel hepático lo que puede llevar a una disminución de sus requerimientos luego de iniciado el tratamiento para evitar estados de hipoglucemia.

Efectos adversos

Sus reacciones adversas son por exceso o por déficit de dosis, generando los mismos síntomas encontrados en cuadros de hipotiroidismo o hipertiroidismo, siendo este último llamado tirotoxicosis cuando su causa es iatrogénica y su síntoma más frecuente la infertilidad, seguida por la hipertensión arterial y la disminución de peso.

En la figura 12 se enumeran los efectos de estos dos cuadros sobre los diversos sistemas del organismo.

Contraindicaciones

Hay circunstancias en las cuales el uso de levotiroxina es contraproducente, motivo por el cual está indicado postergar su inicio hasta que el cuadro agudo se encuentre resuelto.

- Infarto agudo de miocardio: la regulación en más de los receptores beta cardíacos lleva a un aumento en el gasto cardíaco empeorando la isquemia/infarto.

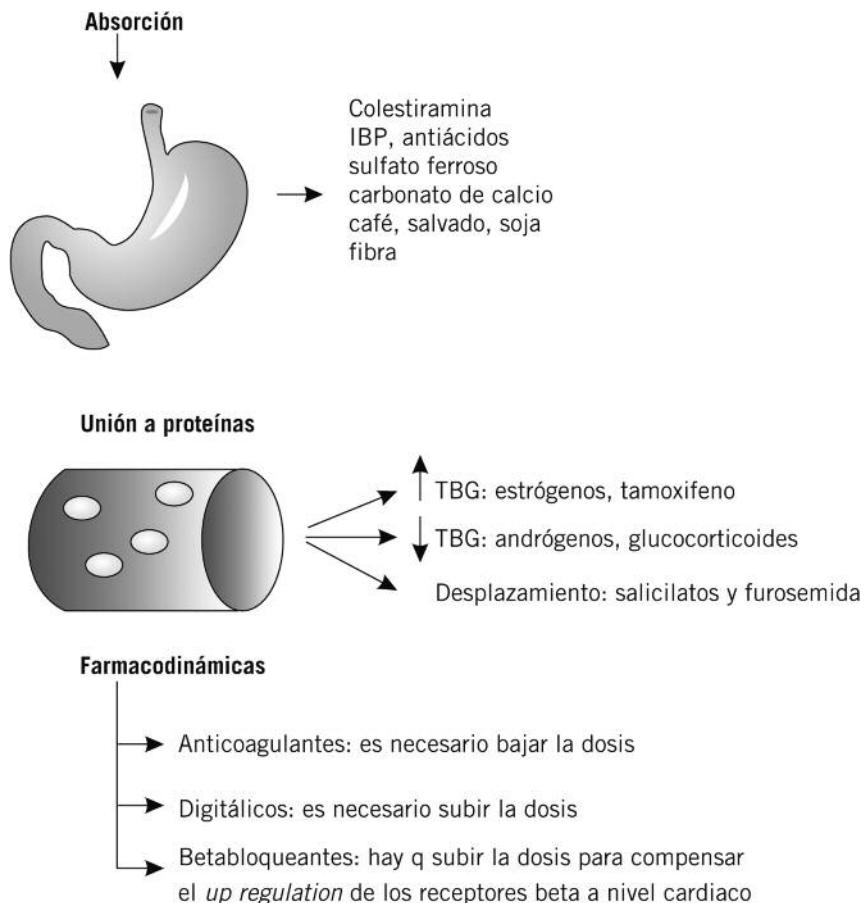
- Insuficiencia suprarrenal: por la falta de capacidad del organismo a responder al estrés es necesario tratar esta patología previo al inicio de la administración de levotiroxina.

- Tirotoxicosis.

- Hipertiroidismo.

FIGURA 11

Niveles de interacciones farmacológicas de la levotiroxina



↓: disminución, IBP: inhibidores de la bomba de protones, ↑: aumento, TBG: globulina de unión a la tiroxina.

FIGURA 12**Efectos del exceso y defecto de hormonas tiroideas**

Sistema	Tirotoxicosis.	Hipotiroidismo.
Piel y apéndices	Piel caliente y húmeda. Sudoración. Intolerancia al calor. Pelo fino. Uñas de Plummer. Dermopatía pretibial (Grave's).	Piel pálida, fría e hinchada. Pelo seco y quebradizo. Uñas quebradizas.
Ojos y cara	Retracción del párpado superior. Edema periorbitario. Exoftalmos. Diplopia (Grave's).	Ptosis palpebral. Edema periorbitario. Pérdida del extremo temporal de las cejas. Cara hinchada. Agrandamiento de la lengua.
Sistema cardiovascular	↓ de la resistencia vascular periférica. Taquicardia. ↑ volumen de eyección. ↑ presión del pulso. Falla cardíaca. ↑ ino/cronotropismo. Arritmias. Angina.	↑ resistencia vascular periférica. Bradicardia. ↓ volumen de eyección. Falla cardíaca. ECG: prolongación PR, aplanamiento T, ↓ voltaje. Derrame pericárdico.
Sistema respiratorio	Disnea. ↓ capacidad vital.	Derrame pleural. Hipoventilación + ↑ CO2.
Sistema gastrointestinal	↑ apetito. ↑ frecuencia de defecaciones. Hipoproteinemia.	↓ apetito. ↓ frecuencia de defecaciones (constipación). Ascitis.
SNC	Nerviosismo. Hiperquinesia. Labilidad emocional.	Letargia. Enlentecimiento de los procesos mentales - Síntomas depresivos. Neuropatías.
Musculoesquelético	Debilidad y fatiga muscular. ↑ ROT. Hipercalcemia. Osteoporosis.	Rigidez y fatiga muscular. ↓ ROT. ↑ LDH, GOT, FAL.

Renal	Poliuria leve. ↑ flujo sanguíneo renal. ↑ tasa de filtrado glomerular.	Incapacidad para excretar agua libre. ↓ flujo sanguíneo renal. ↓ tasa de filtrado glomerular.
Sistema hematopoyético	↑ eritropoyesis. Anemia (normocrómica → ↑ recambio de glóbulos rojos).	↓ eritropoyesis. Anemia.
Sistema reproductivo	Irregularidades menstruales. ↓ fertilidad. ↑ del metabolismo de esteroides gonadales.	Hipermenorrea. Infertilidad. ↓ libido. Impotencia. Oligoespermia. ↓ metabolismo de esteroides gonadales.
Metabolismo	↑ del metabolismo basal. Balance de nitrógeno negativo. Hiperglucemia. ↑ ácidos grasos libres. ↓ colesterol y triglicéridos. ↑ degradación hormonal. ↑ requerimientos de grasas y vitaminas liposolubles. ↑ metabolismo de drogas. ↓ requerimientos de warfarina.	↓ del metabolismo basal. Balance de nitrógeno ligeramente positivo. ↑ sensibilidad y ↓ degradación de insulina. ↑ colesterol y triglicéridos. ↓ degradación hormonal. ↓ requerimientos de grasas y vitaminas liposolubles. ↓ metabolismo de drogas. ↑ requerimientos de warfarina.

ROT: reflejos osteotendinosos. LDH: lactato deshidrogenasa. GOT: transaminasa glutámico oxalacética. FAL: fosfatasa alcalina. ↓: disminuye. ↑: aumenta. CO₂: dióxido de carbono.

Modificado de Katzung BG: Basic & Clinical Pharmacology.

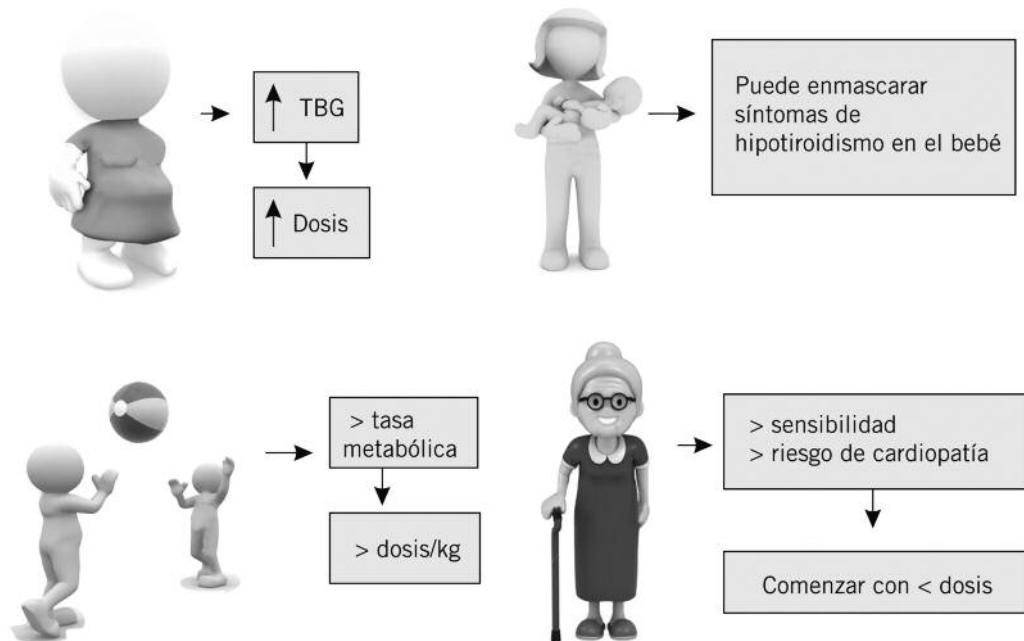
Cuidados en poblaciones especiales

La farmacocinética de las drogas varía entre distintos individuos así como también son diferentes los requerimientos de hormonas tiroideas en los distintos estadios de la vida, siendo esta diferencia más notoria en algunos grupos: embarazadas, lactancia, niños y ancianos. No tener en cuenta

estos cambios y hacer los ajustes pertinentes de la dosis administrada puede tener consecuencias que abarcan desde cuadros de hipo o hipertiroidismo subclínico hasta desencadenar complicaciones que culminen en la muerte. Esto último podría ocurrir, por ejemplo, en el caso de descompensar la cardiopatía de base de un paciente anciano con otras comorbilidades.

FIGURA 13

Factores a tener en cuenta al utilizar levotiroxina en poblaciones especiales



↓: disminución, ↑: aumento, TBG: globulina de unión a la tiroxina, <: menor, >: mayor, kg: kilogramo.

Durante el embarazo la concentración de estrógenos circulantes aumentan, con el consecuente aumento de la TBG disponible y disminución de la fracción libre de T4, por lo que hay que regular la dosis.



El monitoreo de hipotiroidismo en la mujer embarazada no debe basarse en dosaje de TSH ya que durante el primer trimestre su secreción se inhibe por estar la glándula tiroideas bajo control de la gonadotrofina coriónica humana, sino que debería incluir dosaje de T4 libre.

El uso de levotiroxina en estas pacientes no solo es seguro (categoría A de la FDA) sino necesario para asegurar el adecuado desarrollo fetal.



Farmacología del hipertiroidismo

El tratamiento del hipertiroidismo dependerá de la gravedad y la causa que genere el aumento de la producción de hormona tiroidea. Entre las terapéuticas utilizadas se encuentran las drogas antitiroideas, los inhibidores iónicos, la administración de yoduros y el yodo radioactivo.

Drogas antitiroideas

Las drogas antitiroideas utilizadas en la clínica son metilmercaptoimidazol (MMI) y propiltiouracilo (PTU), las dos por diferente mecanismo dan como resultado la disminución de la formación de hormonas tiroideas.

Se considera también como antitíroidio al perclorato, este impide la incorporación de yodo a la glándula pero por su alta toxicidad no se lo utiliza.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El metilmercaptoimidazol y propiltioura-

cilo se concentran a nivel glandular ingresando en contra del gradiente y se unen a la tiroperoxidasa (TPO) inactivándola cuando se encuentra oxidada, inhibiendo así la yodación de la tiroglobulina y el acoplamiento de residuos de mono y diyodotirosilo.

El propiltiouracilo tiene un mecanismo de acción accesorio, inhibe a la desyodasa tipo 1 (Figura 14).

Farmacocinética y vías de administración

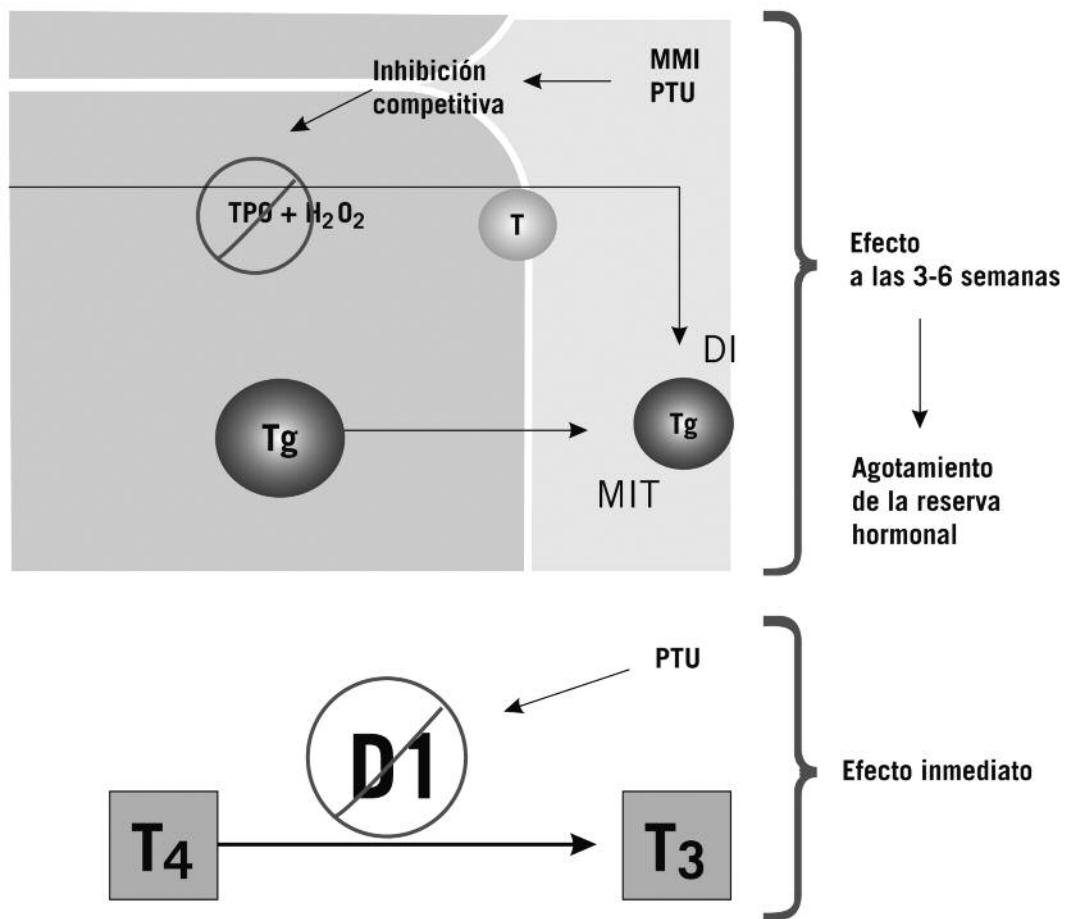
El PTU y MMI son drogas liposolubles, comparten entre sí algunas características y las diferencias farmacocinéticas se consideran al momento de indicarlas en los tratamientos (Figura 15).

Efectos adversos

- Hipotiroidismo: el más frecuente.
- 1-10 %: *Rash*, prurito, pigmentación cutánea y poliartritis.
- <1 %: Agranulocitosis, hepatotoxicidad sobre todo en pacientes pediátricos, nefritis, cefalea, caída del pelo.
- Agranulocitosis es el efecto adverso más grave de estos fármacos, en general ocurre

FIGURA 14

Farmacodinamia del PTU y MMI



TPO: tiroperoxidasa tiroidea, MMI: metilmercaptopimidazol, PTU: propiltiouracilo. Tg: tiroglobulina.

FIGURA 15**Farmacocinética comparativa del PTU y MMI**

	PTU	MMI
Administración	Vía oral	Vía oral
Dosificación	300-500 mg/d (dividido en 4 tomas cada 8 h)	15 mg/d (cada 8 h) o 30-40 mg/d en dosis única.
Absorción	75 %	Rápida
Biodisponibilidad		80-95 %
Comienzo de acción	20-30 min	
Duración de la acción	6-8 h	24 h
Vida media	1-2 h	5-6 h
Unión a proteínas	75-80 %	Ninguna o mínima
Volumen de distribución	Aproximado 20 L/kg	Aproximado 40 L/Kg
Metabolismo	Conjugación hepática	Hepático. Rápido.
Eliminación	Renal (35 % intacto)	Renal (12 % intacto)
Pasaje placentario / Leche	Menor el PTU que el MMI. Categoría D en el embarazo. No se contraindica la lactancia.	

MMI: metilmercaptoimidazol, PTU: propiltiouracilo, hs: horas.

FIGURA 16

Principales efectos adversos del PTU y MMI

	PTU	MMI
Efectos adversos	3 % (poliartritis es el más frecuente)	7 % (<i>rash</i> es el más frecuente)
Agranulocitosis	0,44 % dosis independiente	0,12 % dosis dependiente

MMI: metilmercaptopimidazol, PTU: propiltiouracilo.

durante el primer mes de tratamiento y es reversible al suspenderlo. Los signos de alarma son la fiebre y el dolor de garganta. Es el efecto adverso limitante del uso de MMI por lo que se deberá recurrir a otro método terapéutico (cirugía, yodo radiactivo etc.) (Figura 16).

Indicaciones

- Hipertiroidismo: en la enfermedad de Graves mientras se espera la remisión, posyodo radioactivo antes de la ablación glandular. Se indica usar MMI y no PTU porque disminuye el éxito al neutralizar los radica-

les libres producidos por el yodo radioactivo o quirúrgico.

- Hipertiroidismo diagnosticado durante el embarazo: por más que es categoría D en el embarazo, el tratamiento con yodo radioactivo, la cirugía y el propio cuadro de hipertiroidismo acarrean mayores riesgos.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad.
- Niños: se propone evitar su uso por la mayor probabilidad de hepatotoxicidad.
- Precauciones: hepatopatías, embarazo y

El riesgo de agranulositosis aumenta si se consume concomitantemente con carbamazepina, clozapina o PTU/MMI respectivamente.



uso concomitante de otras drogas que causen agranulocitosis.

Inhibidores iónicos

Los inhibidores iónicos son aniones similares al yoduro que interfieren con la concentración de este a nivel glandular.

Yoduro

El yodo es un micronutriente, como vimos anteriormente, necesario para la producción de hormona tiroidea. En adultos la dosis diaria recomendada es de 150 μ g.

Los yoduros son empleados en medicaciones, suplementos dietarios y contrastes para estudios radiológicos.

Farmacodinamia

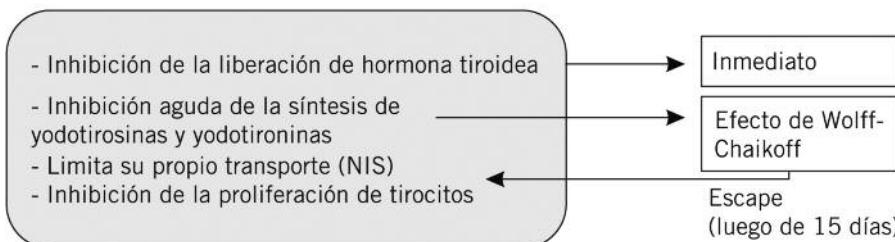
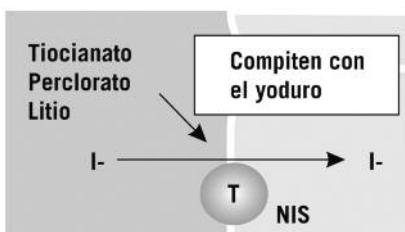
El aumento de la oferta de yodo resulta en un incremento marcado de su concentración a nivel intracelular (20 a 50 veces mayor que en el plasma). Concentraciones altas de yodo parecen influir prácticamente todos los aspectos importantes del metabolismo tiroideo, resultando en una disminución de la liberación hormonal, su síntesis y eventualmente la inhibición de su propio transporte.

Efecto de Wolff-Chaikoff

Este mecanismo cumple con objetivo de evitar que la tiroides sintetise cantidades hormonales excesivas ante una oferta de yodo intracelular que supera umbrales críticos, mediante la inhibición de la organificación.

FIGURA 17

Farmacodinamia de los yoduros



I⁻: yodo. T: transportador de membrana. NIS: importador yodo/sodio.

ción del yodo glandular. El mecanismo de acción propuesto consiste en la formación de yodopéptidos que inhiben temporariamente al ARNm de la TPO y, por lo tanto, la síntesis enzimática.

Existe un fenómeno de escape por decremento adaptativo (*down regulation*) de transportadores de yoduro (NIS), lo que lleva a la disminución de la concentración intracelular del mismo por debajo de los niveles críticos y permite que se reanude la acción del sistema TPO-peróxido de hidrógeno luego de aproximadamente 15 días de tratamiento.

En algunos individuos aparentemente eutiroideos y otros con historias de alteraciones tiroideas como tiroiditis autoinmune, recién nacidos, enfermedad de Graves en remisión, luego de episodios de tiroiditis subaguda y aquellos con historia de tiroiditis posparto; el fenómeno de escape no se logra resultando en cuadros de hipotiroidismo transitorio. La función tiroidea vuelve a la normalidad 2 a 3 semanas luego de la suspensión de la administración de yodo, aunque estos pacientes deben ser seguidos en el tiempo ya que muchos de ellos desarrollarán en el futuro hipotiroidismo primario.

La amiodarona es un antiarrítmico que posee 37 % de yoduro y su estructura es semejante a las hormonas tiroideas pudiendo producir tirotoxicosis o hipotiroidismo.

Farmacocinética y vías de administración

Fuentes de yoduros

Suplementos yodados: en aceites para administración oral o intramuscular, aguas, sal.

Dieta: pan y galletas enriquecidas con yodo, pescado.

Complejos multivitamínicos.

Sustancias de contraste radiológico.

Antisépticos tópicos.

Medicaciones: amiodarona.

Efectos adversos

- Hipersensibilidad.

Indicaciones

Preoperatorio: disminuye de la vascularización glandular, esta se vuelve más firme y pequeña facilitando el procedimiento cuando se administra el mismo 7 a 10 días previos a su realización.

Crisis tirotóxica: inhibe la liberación de hormona tiroidea de forma rápida (usualmente evidente dentro de las 24 horas) y eficaz.



Contraindicaciones

- Hipersensibilidad.

Yodo radioactivo

El yodo para uso en tratamiento del hipertiroidismo puede transformarse en dos isótopos radioactivos, el I-123 y el I-131. Estos isótopos se concentran en las células tiroideas de la misma forma que lo hace el

yodo, pero a diferencia de este emiten radiación. El I-123 no genera lesión en las células y se lo utiliza como método diagnóstico en los centellogramas, el I-131 en cambio, si tiene la capacidad de producir daño celular y se lo utiliza como tratamiento para el hipertiroidismo.

Farmacodinamia

El I-131 administrado por vía oral como

FIGURA 18

Características de los distintos isótopos radioactivos

	I ¹³¹	I ¹²³
Vida media	8 días	13hs
Rayos γ*	Si	Si
Partículas β**	Si	No

* Pasan a través de los tejidos y son cuantificables por detección externa

** No penetran tanto los tejidos como los rayos gamma y son detenidos por 5 mm de aluminio o 1 mm de plomo. Tienen capacidad destructiva y efectos citotóxicos.

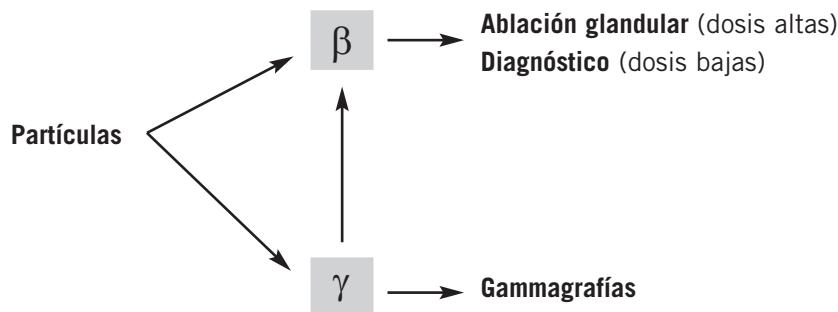
I¹³¹: yodo radioactivo isótopo 131; I¹²³: yodo radioactivo isótopo 123.



El fenómeno Jod-Basedow es la producción de hipertiroidismo transitorio o permanente en pacientes eutiroideos susceptibles al administrar exceso de yodo.

FIGURA 19

Aplicaciones diagnósticas del yodo radioactivo



sal sódica se incorpora a la célula tiroidea y finalmente a la tiroglobulina. Produce la emisión de rayos γ y partículas β .

Indicaciones

- Hipertiroidismo: ablación glandular (el tratamiento previo con PTU, pero no con MMI disminuye la eficacia terapéutica del I^{131} y obliga a aumentar su dosis), los anti-tiroideos deben suspenderse unos días antes y después de la dosis de I^{131} para permitir su acción.
- Aplicaciones diagnósticas: esquematisadas en la figura 19.

Contraindicaciones

- Embarazo: se recomienda esperar 1 año luego de finalizar el tratamiento para intentar concebir.

Ejercicios

- 1) ¿Cuál es la principal vía metabólica de las hormonas tiroideas?
 - Conjugación.
 - Desyodación.
 - Desdoblamiento del éter.
 - Clivaje del éter.
- 2) De los preparados de hormonas tiroideas existentes, ¿cuál elegiría para tratar hipotiroidismo en un hombre de 67 años? Bonus: piense si comenzaría con dosis plenas, o no, y porqué.
 - Levotiroxina.
 - Liotironina.
 - Liotrix.
 - Glándula porcina disecada.
- 3) ¿Cuánto tiempo esperaría para realizar un dosaje hormonal en un paciente al que le inició en el día de hoy tratamiento con levotiroxina?
 - 2 días.

- b) 7 días.
- c) 8 días.
- d) 28 días.

4) Usted es médico endocrinólogo y se encuentra tratando con levotiroxina a una mujer joven hipotiroidea. Ella concurre a su consultorio preocupada porque quedó embarazada y quiere saber si debe dejar su medicación. ¿Qué le responde?

- a) Que deje la medicación de forma urgente y consulte con su obstetra a la brevedad.
- b) Que la suspenda en el tercer trimestre que es cuando el fármaco puede pasar la barrera placentaria.
- c) Que no se preocupe, el fármaco no compromete el embarazo aunque será necesario descender la dosis a medida que este progrese.
- d) Que no se preocupe, el fármaco no solo no compromete el embarazo sino que es necesario para el adecuado desarrollo fetal, siendo esperable que se deba aumentar su dosis.

5) ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta respecto a la interacción entre las hormonas tiroideas y los betabloqueantes y digitálicos? Al iniciar tratamiento con levotiroxina puede ser necesario:

- a) Aumentar la dosis de digitálicos y bajar la de betabloqueantes.
- b) Aumentar la dosis de ambos.
- c) Bajar la dosis de digitálicos y aumentar la de betabloqueantes.
- d) Bajar la dosis de ambos.

6) ¿Qué fármaco utilizaría para tratar a una paciente con enfermedad de Graves? *Nota: causa hipertiroidismo potencialmente transitorio.* Bonus: piense qué señales de alarma le daría a un paciente a quien le indique este fármaco y porqué.

- a) Metimazol.
- b) Tiocianato.
- c) I¹³¹.
- d) Metamizol.

7) ¿Qué opciones conoce para el tratamiento definitivo del hipertiroidismo? Bonus: Si su paciente es una mujer en edad fértil que planea concebir en el futuro cercano ¿Cuál le recomendaría?

- a) I¹²³.
- b) Cirugía.
- c) I¹³¹.
- d) b y c son correctas.

Respuestas

1) b. En condiciones normales el 40 % de la T4 se convierte a T3 y rT3 a través de desyodación, las cuales a su vez son desyodadas a diyodotironinas y monoyodotironinas. Ver figura 4.

2) a. Posee una mayor vida media haciendo que su posología sea más cómoda (1 dosis al día), mantiene concentraciones plasmáticas más estables en el caso de olvido de alguna dosis, le permite al organismo regular la cantidad de T3 que requiere (recuerde que el 80 % de la T3 circulante proviene de conversión periférica de T4 a T3), es más barata, fácil de monitorizar en un laboratorio convencional y en comparación con la glándula porcina disecada el médico conoce la dosis de principio activo que está administrando en cada toma. Ver farmacología del hipotiroidismo.

Bonus: en personas mayores de 50 años de edad (algunos autores dicen 60) y en aquellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular conocida o sospechada, se recomienda comenzar con dosis bajas (12,5 a 50 mcg/d vs 1,7 mcg/kg/d en adul-

to menor de 50 años sano).

3) d. Recuerde que la vida media de la levotiroxina es de 7 días y que toma 4 vidas medias llegar a la meseta plasmática de la dosis de un fármaco $\rightarrow 7 \times 4 = 28$. Ver figura 10 y capítulo de farmacocinética.

4) d. La ingesta diaria recomendada de yodo en 150 mcg en adultos y 220 mcg durante el embarazo (ver relación del yodo con la función tiroidea) para compensar la pérdida de yodo urinaria la que se encuentra aumentada debido al aumento en la filtración glomerular en pacientes eutiroideas. En pacientes hipotiroideas el aumento del requerimiento de hormona exógena se debe en parte al aumento de la TBG circulante (alcanza su máximo a las 14 semanas de gestación) debido al aumento de los estrógenos durante el embarazo, lo que lleva a una menor fracción libre de T4 (hormona activa) en un organismo que no posee la capacidad de aumentar su producción. Tener en cuenta esta interacción en una paciente joven que inicia anticonceptivos hormonales ya que en ella también aumentan los estrógenos circulantes - Ver interacciones: alteración del transporte.

El uso de levotiroxina es seguro (categoría A de la FDA) y necesario para el adecuado desarrollo fetal, especialmente antes que comience la producción hormonal y durante las semanas 18 a 20 la cual corresponde al periodo de mayor multiplicación celular cerebral. Su ausencia/deficiencia causa cretinismo con el consecuente daño neurológico grave irreversible al nacer (sordera, disartria, retraso cognitivo, liberación de reflejos primarios, déficits motores, espasticidad)

Dato: el desarrollo anatómico de la glándula tiroidea comienza como primordio a

los 17 días y alcanza su posición definitiva hacia la semana 7 de gestación, alcanzando la producción de T4 valores elevados recién hacia la semana 20-24.

5) b. Las hormonas tiroideas disminuyen el efecto de los digitálicos y aumentan los receptores beta a nivel cardiaco requiriendo una mayor dosis de beta bloqueantes. Ver interacciones: digitálicos y betabloqueantes.

6) a. Metimazol/Metilmercaptopimidazol (diferente de metamizol/dipirona), una droga antitiroidea (junto con el propiltiouracilo) que disminuye la formación de hormonas tiroideas al inactivar a la TPO de forma reversible. Como señal de alarma debe indicarle que ante un cuadro febril con odinofagia debe consultar en la guardia avisando el consumo de esta droga ya que esta puede causar como evento adverso más grave agranulocitosis. Ver drogas anti-tiroideas.

7) d. El I^{123} no genera lesión en las células por la ausencia de partículas beta y es utilizado como método diagnóstico. El I^{131} posee partículas beta que tienen capacidad destructiva y efectos citotóxicos. Ver yodo radioactivo.

Bonus: ya que se debería esperar 1 año luego de finalizar el tratamiento con I^{131} para intentar concebir le recomendaría cirugía si no se encuentra dispuesta a esperar ese tiempo; explicando claramente los riesgos de tomar dicha decisión (elección de una cirugía de cuello).

Bibliografía

- AHFS DrugInformation; Selected Revisions January 2009. American Society of Health -System Pharmacists, Inc., Monograph - Levothyroxine Sodium.
- Akmal A, Kung J. 2014 Aug. Propylthiouracil, and methimazole, and carbimazole-related hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 26:1-10.
- Bernadette Biondi and Leonard Wartofsky. July 2012. Combination Treatment with T4 and T3: Toward Personalized Replacement Therapy in Hypothyroidism?. *J Clin Endocrinol Metab.* 97(7):2256-2271.
- Brenta G, Schnitman M, Fretes O, Facco E, Gurfinkel M, Damilano S, Pacenza N, Blanco A, Gonzalez E, Pisarev MA. 2003. Comparative Efficacy and Side Effects of the Treatment of Euthyroid Goiterwith Levo-Thyroxineor Triiodothyroacetic Acid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 88(11):5287-5292.
- Casara D, Rubello D. 1993 Mar. Pregnancy after high therapeutic doses of iodine-131 in differentiated thyroid cancer: potentialrisks and recommendations. *Eur J Nucl Med.* 20(3):192-4.
- Chen MK, Yasrebi M, Samii J, Staib LH, Doddamane I, Cheng DW. 2012 Mar. Theutility of I-123 pretherapyscan in I-131 radioiodine therapy for thyroid cancer. *Thyroid.* 22(3):304-9.
- Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. 2010April. Molecular Aspects of Thyroid Hormone Action. *Endocrine Reviews.* 31 (2):139-170.
- Cooper DS. 2005. Antithyroid Drugs. *N Engl J Med.* 352(9):905-17.
- Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir K. 2003. Combined Levothyroxine Plus Liothyronine Compared With Levothyroxine Alone in Primary Hypothyroidism: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 290(22):2952-2958.
- BJ, Greenspan FS. 2009. Capítulo 38: Fármacos tiroideos y antitiroideos. En: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 11ed. McGraw-Hill Interamericana;. p. 665-680.
- Fatima N, Zaman MU, Ikram M, Akhtar J, Islam N, Masood Q, Zaman U, Zaman A. 2014; Baselin estimulated thyroglobulin level as a good predictor of successfulablation after adjuvantradioiodine-treatment for differentiated thyroidcancers. *Asian Pac J Cancer Prev.* 15(15):6443-7.
- Gregory A. Brent and Ronald J. Koenig. 2011. Capítulo 39: Thyroid And Antithyroid Drugs. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editores. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12 ed. McGraw-Hill Companies, Inc.
- Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MK. 2013. Desiccated thyroidextract compared with levothyroxine in thetreatment of hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab.* 98:1982-90.
- Illouz F, Rodien P. [Graves' disease]. *Rev Prat.* 2014 Jun;64(6):828-34.
- Imseis RR, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. 1998. Pretreatmen twith Propylthiouracil But Not Methimazole Reduces the Therapeutic Efficacy of Iodine-131 in Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 83(2):685-687.
- Klootwijk W, Friesema EC, Visser TJ. 2011. A Non seleno protein from *Amphioxus* Deiodinates Triac But Not T3: Is Triacthe Primordial Bioactive Thyroid Hormone? *Endocrinology.* 152(8):3259-3267.
- Lacka K, Fraczek MM. 2013 Jul [Amiodarone treatment and thyroiddisorders]. *Pol Merkur Lekarski.* 35(205):5-9.
- Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrinizedisease: antithyroiddrug use in earlypregnancy and birthdefects: time windows of relative safety and highrisk? *Eur J Endocrinol.* 2014 Jul;171(1):R13-20.

- Leung AM, Braverman LE. 2014 Mar. Consequences of excessiodine. *Nat Rev Endocrinol*. 10(3):136-42.
- Mora IT, Cardosa M, Meriño M, Rowley J. Myxedema coma in a 74 yearoldman: case report and narrativereview. *Medwave* 2013;13(4):e5665.
- Morrale de Escobar G., Ares Segura S., Escobar del Rey F. Capítulo 7: Hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y tranferencia materno-fetal. Pombo Arias M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 4 ed, Mc Graw-Hill, 2010. p. 97-112.
- Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2:215-228.
- Ramos-Prol A, Antonia Pérez-Lázaro M, Isabel del Olmo-García M, León-de Zayas B, Moreno-Macián F, Navas-de Solis S, Merino-Torres JF. 2013. Differentiated thyroid carcinoma in a girl with resistance to thyroid hormone management with triiodothyroaceticacid. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 26(1-2):133-6.
- Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Flower R. J. Section 29: TheThyroid En: Rang and Dale'sPharmacology. 6 ed. Edimburgo: Churchill Livingstone; 2007. p. 437-444.
- Sawicka-Gutaj N, Klimowicz A, Sowinski J, Oleksa R, Gryczynska M, Wyszomirska A, Czarnywojtek A, Ruchala M. 2014 Jul. Pyramidallobedeceasesendogenous TSH stimulation with outimpacton radio-iodinetherapyoutcome in patients with differentiatedt hyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris)*. 75(3):141-7.
- Senese R, Cioffi F, de Lange P, Goglia F, Lanni A. 2014 Apr. Thyroid: biologicalactions of 'non-classical' thyroid hormones. *J Endocrinol*. 22;221(2):R1-12.
- Serrano-Nascimento C, da Silva Teixeira S, Nicola JP, Nachbar RT, Masini-Repiso AM, Nunes MT. 2014 Mar. The acuteinhibitory effect of iodideexcesson sodium/iodidesympporter expression and acti-vity in volves the PI3K/Aktsignalingpathway. *Endocrinology*. 155(3):1145-56.
- Wu L, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ. 2013 Aug. [Iodinenutrition and thyroiddiseases]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 35(4):363-8.

Farmacología de la insulina

Laura Blanco, Adriana Sánchez Toranzo

Introducción

La diabetes es una patología mundial que afecta a aproximadamente 300.000.000 de personas en el mundo. Su tratamiento se encuentra dirigido a disminuir las complicaciones agudas y crónicas que acompañan a la enfermedad. Esto se logra manteniendo niveles estables de glucosa en sangre, en un rango determinado.

Si bien la glucemia es el determinante principal para el diagnóstico de la enfermedad, es su etiopatogenia quien define el tratamiento inicial.

En este capítulo desarrollaremos la farmacología de la insulina y drogas hipoglucemiantes destinadas al tratamiento de esta enfermedad.

Objetivos

- Conocer las características de la insulina humana y sus análogos disponibles para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo I.
- Comprender el fundamento de la utilización de los diferentes análogos de insulina.
- Aprender de manera correcta parámetros farmacocinéticos de la insulina y análogos.
- Incorporar herramientas que permitan prevenir efectos adversos.
- Reconocer las situaciones para utilizar cada fármaco en particular.

Caso clínico

Oscar es un paciente en plan de diálisis debido a extirpación quirúrgica de sus riñones por cáncer renal. Padece diabetes desde los 16 años y se aplica 20 unidades de insulina NPH por la mañana y por la noche. Debido a un accidente cerebrovascular sufrido en la última semana Oscar se encuentra internado con imposibilidad de alimentarse por vía oral, por eso los médicos de sala decidieron iniciar la alimentación parenteral. Durante la noche la alimentación parenteral finalizó y no fue advertido por las enfermeras. No obstante, le aplicaron las 20U de insulina NPH que le correspondían por la noche. A la mañana siguiente el médico de planta lo encuentra obnubilado, tembloroso, con sudoración fría, poco reactivo al llamado y taquicárdico. Usted es médico residente del hospital, ¿cómo interpretaría el cuadro clínico del paciente y qué explicación le daría al médico de planta luego de analizar el caso?

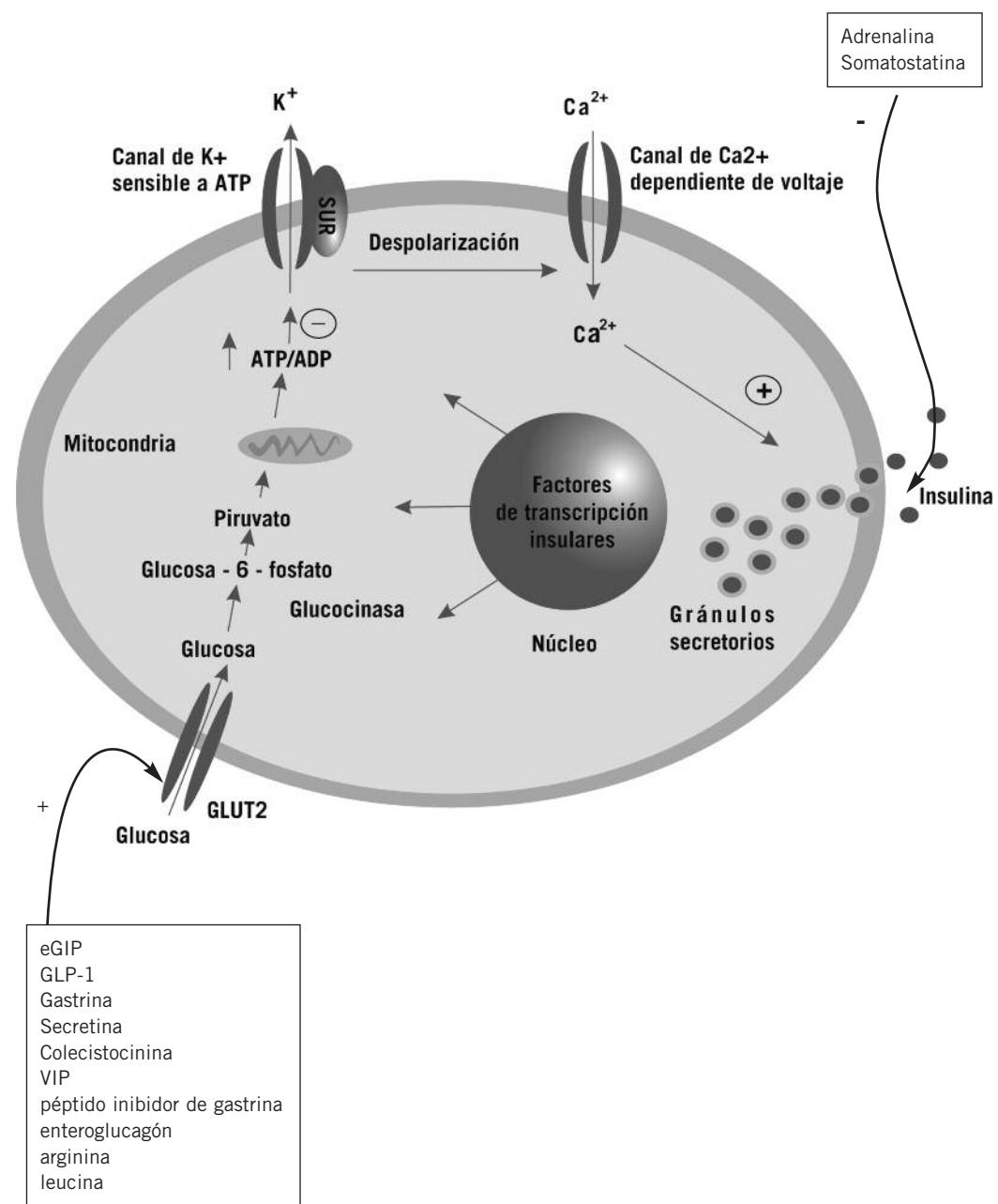
Insulina humana y análogos de insulina

Estimulantes e inhibidores de la secreción de insulina

La insulina es una hormona anabólica producida por las células β del páncreas en respuesta a las concentraciones de glucosa

FIGURA 1

Liberación de insulina. Estimulantes e inhibidores



GIP: péptido inhibidor gastrointestinal. GLP-1: *Glucagon like peptide 1*. VIP: péptido intestinal vasoactivo. +: estimulantes de la secreción. -: inhibidores de la secreción

en la sangre. Las arteriolas que distribuyen la sangre en el páncreas lo hacen fluyendo desde el centro de los islotes pancreáticos β hacia otros tipos celulares, permitiendo que esas células sean las primeras en entrar en contacto con la concentración sanguínea de glucosa. La glucosa es el principal estímulo de liberación de insulina. Es mucho más efectiva cuando el azúcar ingresa por vía oral que cuando es administrado de manera endovenosa (alimentación parenteral) debido a que induce la liberación de hormonas gastrointestinales y estimula la actividad vagal. Dentro de las hormonas que favorecen la secreción de insulina las más potentes son el péptido inhibidor gastrointestinal (GIP) y el *Glucagon like peptide 1* (GLP-1). Otras son la gastrina, secretina, colecistocinina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), péptido inibidor de gastrina y enteroglucagón.

Cuando la secreción de insulina es liberada por estímulo de la glucosa, tiene una secreción bifásica. La primera fase alcanza un máximo después de 1 a 2 minutos y es de corta duración mientras que la segunda tiene inicio tardío, pero duración más prolongada.

El mecanismo propio de la liberación de insulina por parte de la célula β es la despolarización de su membrana celular. La glucosa ingresa a la célula β por medio del receptor GLUT4 (transportador de glucosa 4). Una vez dentro sufre procesos de oxidación que aumentan la concentración de ATP (adenosin trifosfato) y ADP (adenosin difosfato). Este proceso inhibe los canales conductores de K⁺ ATP (potasio adenosin trifosfato) dependientes presentes en la membrana de la célula, y va a generar una disminución en la conductancia. Se produce la apertura de canales de calcio dependientes del voltaje. Una vez que el calcio se

encuentra dentro de la célula actúa como secretagogo y movilizan las reservas intracelulares de insulina.

Clasificación

La insulina se puede clasificar según su origen en bovinas, porcinas, humanas o análogos (recombinantes) y de acuerdo con sus tiempos y picos de acción. Las más utilizadas son las de origen humano y las recombinantes, debido a que la incidencia de hipersensibilidad a la hormona es menor (Figura 3).

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

La insulina inicia sus efectos al unirse a un receptor de membrana que presenta dos subunidades α y dos subunidades β . Las subunidades α son extracelulares, y a ellas se une la insulina. Las subunidades β son transmembranosas y tienen actividad tirosin-quinasa (TK). Una vez que la insulina se une a la subunidad α el receptor sufre un cambio conformacional premitiendo su fosforilación. Se activan dos vías principales de transducción: la vía fosfatidil inositol-3-quinasa (PI3K) y la vía de las quinasas activadas por mitógenos (MAP-quinasas). La activación de estas dos vías harán que se traduzcan los efectos celulares de la insulina en adipocitos, hepatocitos y células musculares esqueléticas.

La vía PI3K activada es el mecanismo principal por el cual la insulina actúa en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. La activación de esta vía regula la síntesis de glucógeno, activa la glucólisis y fosforila diversas enzimas. En términos generales esta vía es la que promueve el transporte de

FIGURA 2

Patrón bifásico de liberación de insulina

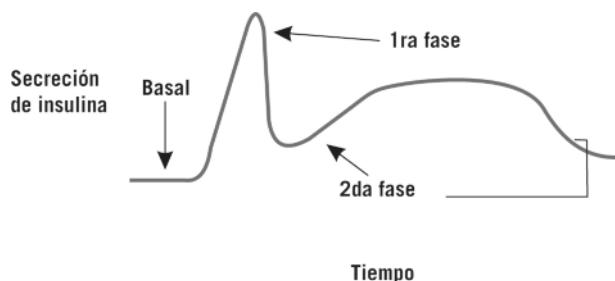


FIGURA 3

Clasificación de insulinas

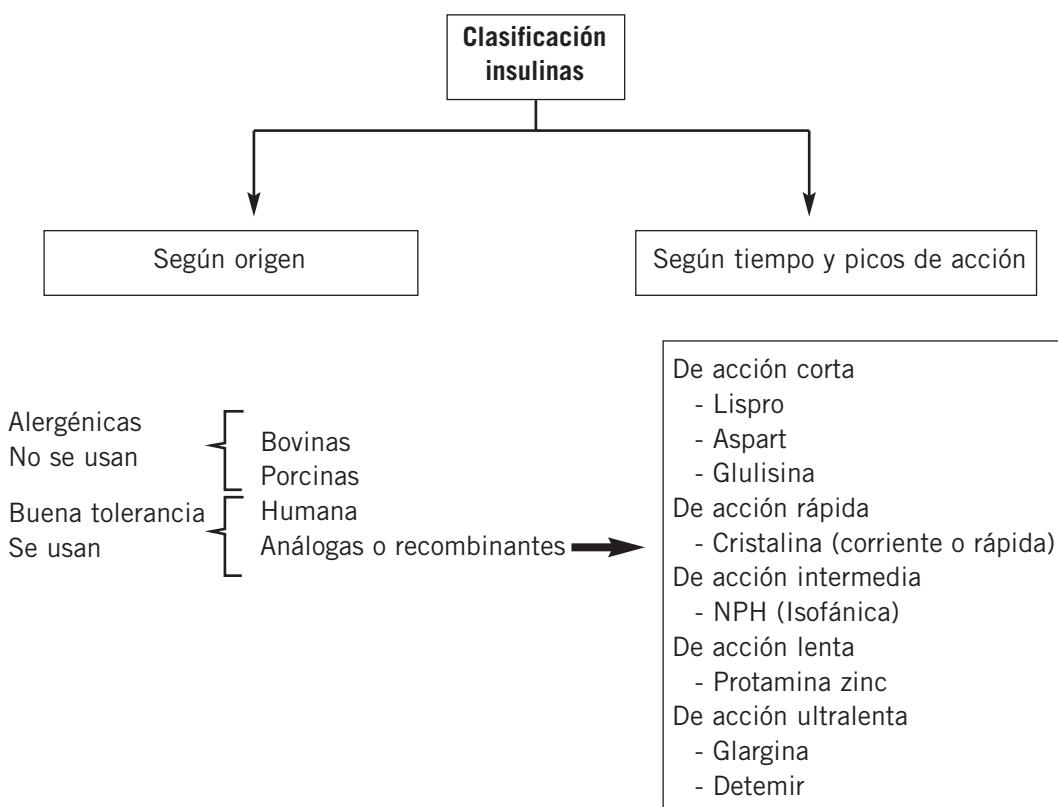
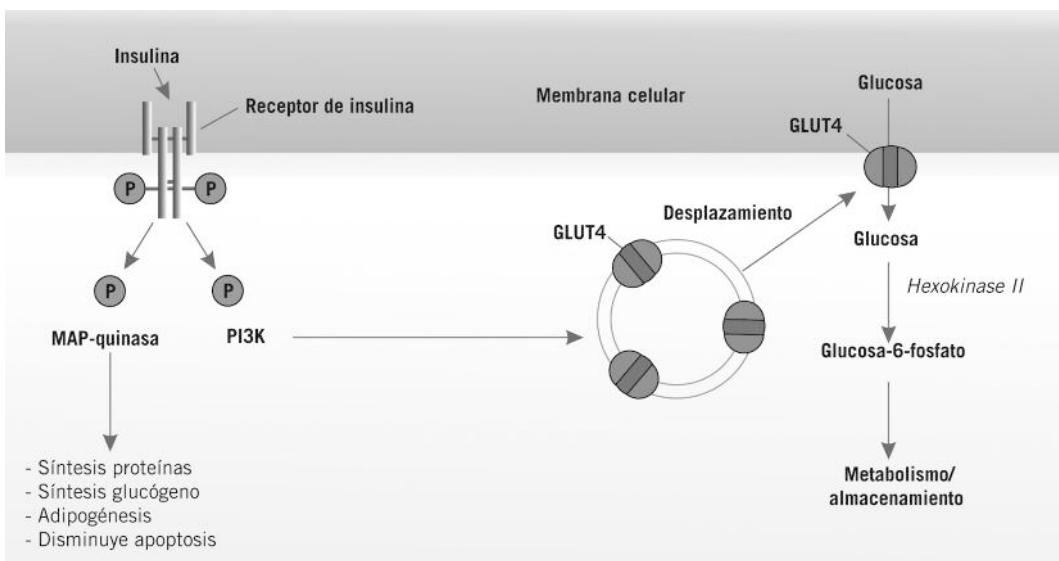


FIGURA 4

Mecanismo de acción de la insulina



P: fosfato, MAP-quinasa: vía de las quinasas activadas por mitógenos, PI3K: vía fosfatidil inositol-3-quinasa, GLUT4: transportador de glucosa.

Modificado de Longo DL, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, Harrison's. Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accesmedicine.com

glucosa al interior celular.

Mediante la vía MAP quinasa la insulina regula la expresión de genes en los tejidos insulino-dependientes (adipocitos-hepatocitos y células del músculo esquelético), y la síntesis de proteínas lipogénicas y glucolíticas. En términos generales esta vía produce efectos mitogénicos, es la que promueve el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular.

La insulina también permite el ingreso de la glucosa a las células por medio de favorecer la traslocación de vesículas intracelulares

que contienen los transportadores de glucosa GLUT4 y GLUT1 hacia la membrana plasmática. Este efecto es reversible. Los transportadores vuelven al fondo celular una vez que la insulina se elimina.

Acciones farmacológicas

La insulina permite el ingreso de la glucosa al medio intracelular. Los tejidos blancos de importancia son el hígado, músculo y grasa. Sus acciones anabólicas incluyen el uso y almacenamiento intracelular de glucosa,

aminoácidos y ácidos grasos, y bloquea procesos catabólicos como el catabolismo de la grasa, proteínas y glucógeno.

Hormona anabólica

Disminuye la glucemia a través de la captación celular de glucosa por tejido adiposo y muscular (aumentando la expresión de los GLUT4).

- Glúcidos: estimula la glucólisis y la gluconeogénesis; reduce la gluconeogénesis hepática.

- Lípidos: aumenta lipogénesis por estímulo de la acetil coenzima A (acetil CoA) carboxilasa y del complejo ácido graso sintetasa; disminuye la β oxidación y la cetogénesis; induce la expresión de la lipoproteína lipoproteína (LPL) favoreciendo degradación de quilomicrones (QM) y lipoproteína de densidad muy baja (VLDL).

- Aminoácidos: favorece su fijación al estimular la glutamato deshidrogenasa; aumenta el transporte y la síntesis proteica y de ADN; inhibe la proteólisis muscular.

- Iones: aumenta la captación muscular y hepática de potasio.

Farmacocinética

Absorción: al ser un péptido se inactiva en tubo digestivo, por lo tanto, no hay compuestos apropiados para la administración oral. Se absorbe por vía inhalatoria.

Distribución: la insulina circula principalmente libre, con un pequeño porcentaje que se liga a las α y β globulinas. El volumen de distribución (Vd) es similar al volumen corporal (Vc) y es mayor en diabéticos.

Metabolización: es degradada principalmente en hígado y riñón.

Excreción: renal.

Vías de administración:

- Intravenosa e intramuscular en situaciones de emergencia.

- Subcutánea: usada para la administración diaria.

- Intraperitoneal: en pacientes con insuficiencia renal.

- Bomba de infusión continua:

- Intenta reproducir la liberación normal de insulina en el organismo.

- Es una máquina de tamaño pequeño (menor a un paquete de cigarrillos) que lleva dentro un reservorio de insulina del que sale un catéter con una aguja que se inserta en el nivel subcutáneo. Posee un sistema computarizado que da la orden para liberar la hormona en forma programada, y luego se le agrega la dosis previa a cada comida (en bolo).

- Logra aporte basal continuo.

- Proporciona perfil de glucemia más estable con esquema de infusión continua, evitando el fenómeno del alba e hipoglucemias inesperadas.

- Se utiliza únicamente con insulinas de acción rápida o ultrarrápida, de manera que libera continuamente microlitros de insulina.

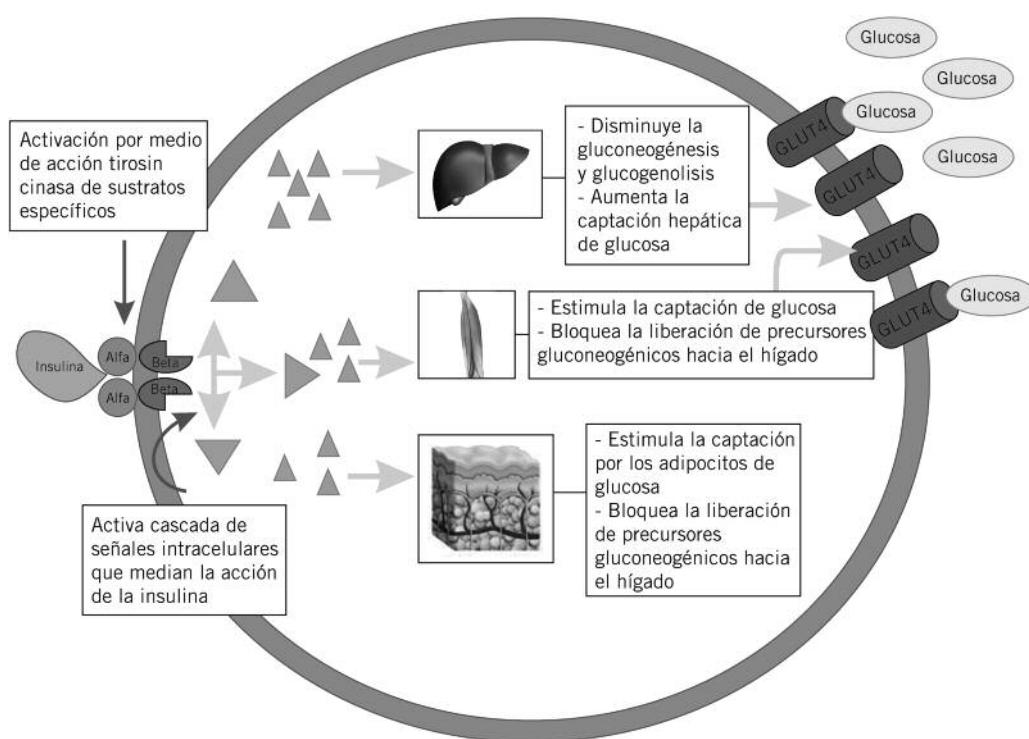
- El paciente debe ser bien instruido ya que es necesario que sepa programar sus dosis.

- Efecto adverso más frecuente: hiperglucemia por interrupción de salida en el nivel del catéter.

- Vía inhalatoria: es una nueva alternativa para la cobertura posprandial con una acción semejante a la insulina lispro y los efectos adversos principales son respiratorios.

FIGURA 5

Farmacodinamia de la insulina en tejidos insulinodependientes



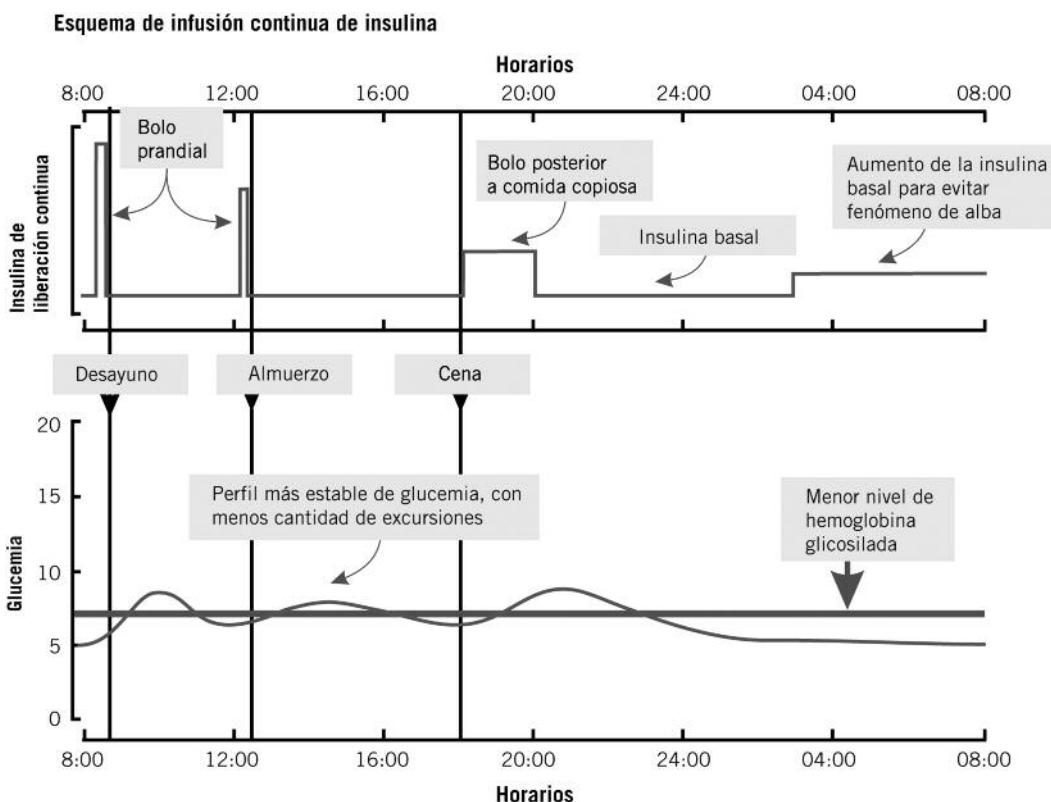
GLUT4: transportador de glucosa.



La vida media de la insulina es 5 a 10 minutos. La diferencia entre las insulinas en cuanto al inicio y duración de acción está dada por modificaciones en la molécula que enlentecen la absorción o su depuración en plasma. Una vez libre, su vida media es la misma para todas.

FIGURA 6

Infusión continua de insulina



GLUT4: transportador de glucosa.

Tiempo de acción de los análogos de insulina

Los análogos de la insulina se obtienen a partir de modificaciones genéticas con la finalidad de variar la farmacocinética y obtener compuestos con diferente comienzo y duración de la acción.

¿Por qué es importante conocer el tiempo de acción de las insulinas?

El principio de la terapia insulínica es

intentar mantener la glucemia dentro de rangos normales, para lo cual se intenta lograr niveles fisiológicos de la hormona que puedan compensar las variaciones glucémicas. Es decir, mantener dentro de rangos normales un basal de glucemia durante todo el día asociado a glucemias posprandiales controladas (Figura 8).

Esquemas terapéuticos

Los tratamientos con insulina están destinados a los pacientes con diabetes

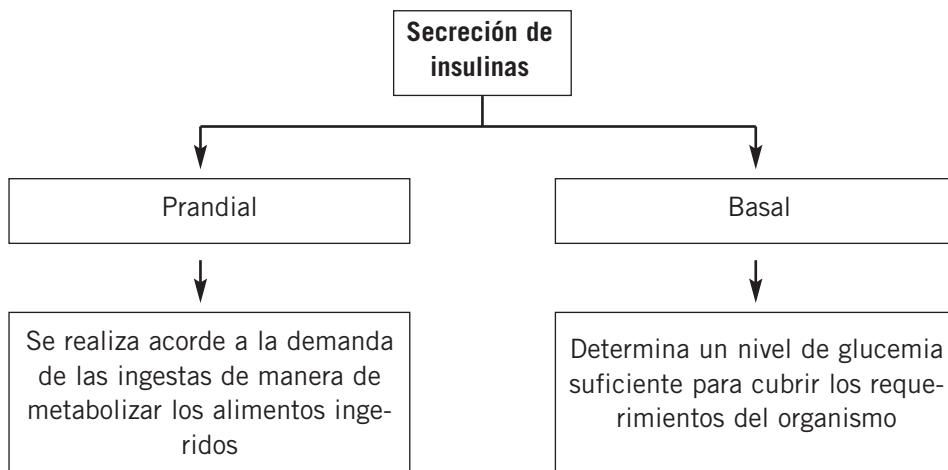
FIGURA 7

Variantes farmacocinéticas de los diferentes tipos de insulinas

Tipos de insulina	Administración	Inicio de acción	Pico plasmático	Duración de la acción
Insulina de acción corta Lispro Asprat Glulisina	Vía subcutánea	15 minutos	1-4 horas	3-5 horas
Insulina de acción rápida Cristalina (corriente o rápida)	Vía subcutánea Vía endovenosa Vía intramuscular	30 minutos	2-5 horas	6-8 horas
Insulina de acción intermedia NPH (Isofánica)	Vía subcutánea	1-2 horas	4-12 horas	18-26 horas
Insulina de acción lenta Protamina zinc	Vía subcutánea	4-6 horas	8-30 horas	24-36 horas
Insulina de acción ultralenta Glargina Detemir				

FIGURA 8

Tipos de secreción de insulina



mellitus tipo I, generada principalmente en niños y jóvenes, debido a la insuficiencia de las células β del páncreas que en la mayoría de las veces tiene una alta predisposición genética.

Los objetivos de los tratamientos son:

1. Evitar el coma diabético hiperglucémico.
2. Evitar el *shock* hipoglucémico generado por exceso de insulina.
3. Evitar las enfermedades derivadas del daño vascular producido por la diabetes.

Para esto existen dos esquemas terapéuticos base (Figura 9).

Efecto Somogy: se trata de valores de hiperglucemia por la mañana consecuentes a la administración inadecuada de insulina, la cual produce hipoglucemias nocturnas, por lo que se liberan hormonas contrarreguladoras que tienden a aumentar la glucemia. De esta manera, la persona al levantar-

se notará cifras de glucemia elevadas. Una mala interpretación del cuadro llevaría al paciente a aumentar las dosis de insulina, cuando lo correcto sería disminuir la de la noche.

Fenómeno del alba: por la mañana se liberan diversas hormonas, como el cortisol, que tienden a aumentar la glucemia. En condiciones normales, el aumento desmedido de la glucemia es contrarrestado por la insulina. En personas con déficit de esta se encontrarán valores elevados de glucemia por la mañana, que corrigen con el ajuste de la medicación.

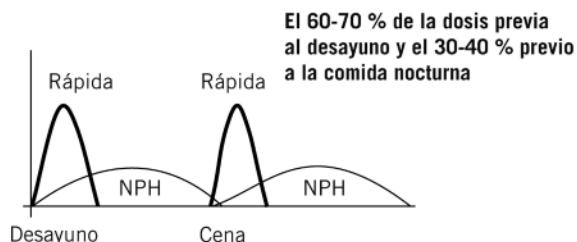
Efectos adversos

- Hipoglucemia: más frecuente con las de acción rápida.

FIGURA 9**Esquemas de terapia insulínica****Insulino terapia convencional**

Propone el uso de 1 o 2 dosis de insulina (2 dosis de NPH mezclada con 1 rápida)

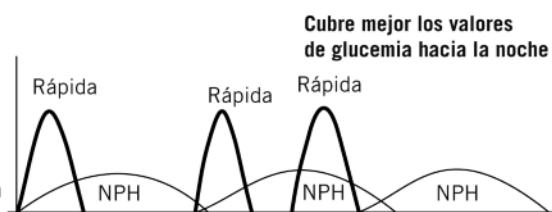
- Cubre la excursión glucémica del desayuno y la comida nocturna con la insulina rápida y el resto del día con las 2 inyecciones de insulina intermedia.
- La insulina rápida debe administrarse 30 minutos antes de las comidas señaladas

**Insulino terapia intensificada**

Propone el uso de 3 o más dosis diarias de insulina

(se considera el más parecido al comportamiento del organismo)

- La insulina NPH no logra cubrir las 24 hs del día y al presentar picos de acción presentan mayor prevalencia de hipoglucemias. Para evitarlo se puede usar 1 sola dosis de DETEMIR o GLARGINA previa al desayuno o antes de acostarse



Reacciones alérgicas: mediadas por IgE como urticaria, rash, shock.

- Hipokalemia: por favorecer entrada de K+ a las células.

- Edema insulínico: especialmente en miembros inferiores, por efecto antinatriurético al activar una ATPasa Na/K dependiente renal, que aumenta la reabsorción de sodio.

- Edema del cristalino: con disminución brusca de la visión.

- Lipodistrofia: en el sitio de la inyección subcutánea. Más frecuente con la bovina, ya

que corresponde a un mecanismo inmune.

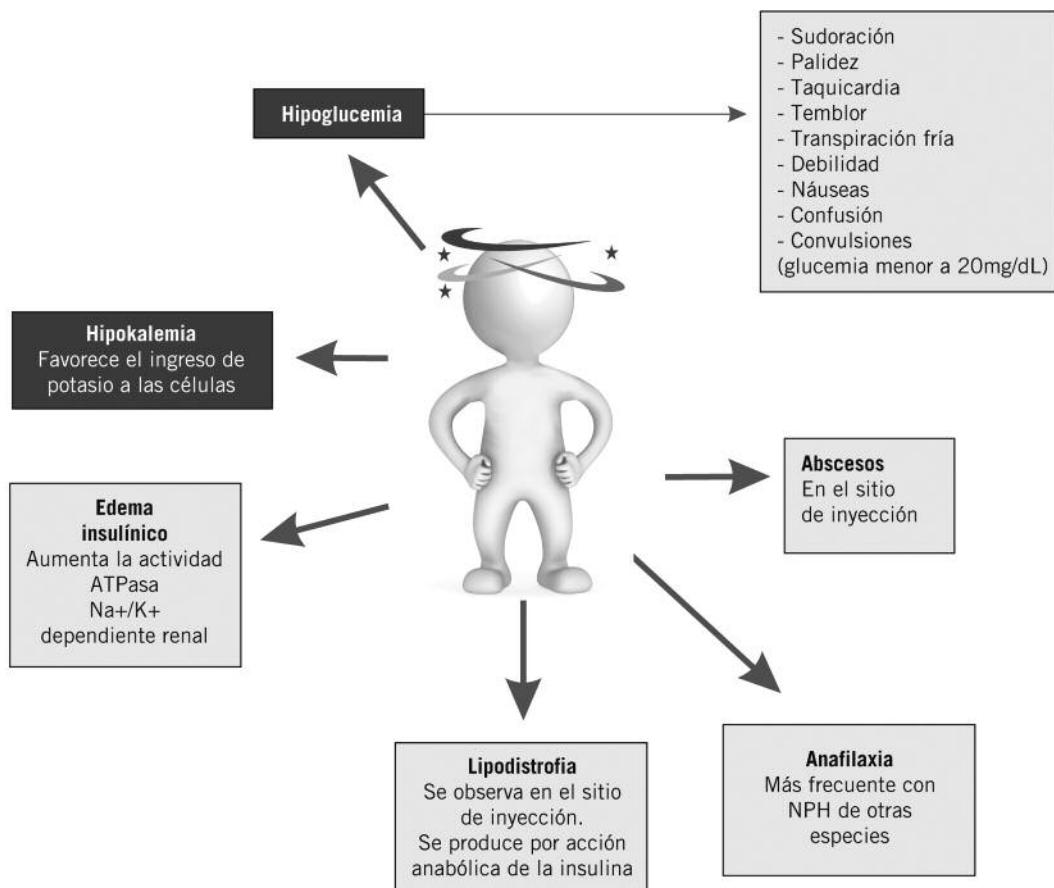
- Abscesos: inadecuada asepsia en la zona de administración.

- Alergia local: más común con la NPH que genera prurito e induración eritematosa local, precoz (por IgE) o tardía (por inmunidad celular).

- Insulinorresistencia: requerimiento de insulina mayor a 200 UI/ día, pudiendo ser primaria (inmunológica o no inmunológica), o secundaria a infección, endocrinopatías asociadas y cetoacidosis. En el 60 % desaparece cambiando a insulinas menos antígenicas. En las secundarias es importante

FIGURA 10

Efectos adversos de la insulina



corregir la causa.

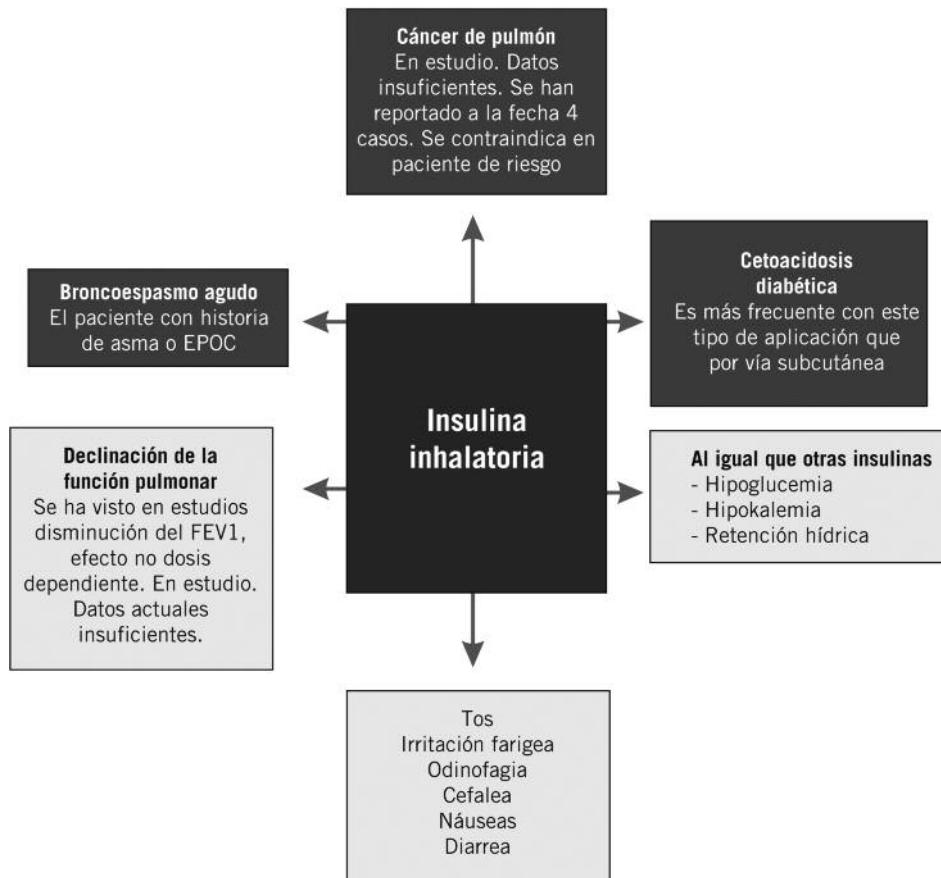
- Cetoacidosis diabética: más frecuente con vía inhalatoria que por administración subcutánea.

- Cáncer de pulmón: solo en insulina por vía inhalatoria.

- Broncoespasmo agudo: solo en insulina por vía inhalatoria.

Indicaciones

- Diabetes mellitus tipo I: en forma crónica. Para mantener una glucemia estable habitualmente se combina un preparado de acción intermedia y uno de acción rápida

FIGURA 11**Efectos adversos de la insulina inhalatoria**

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: volumen de espiración forzada 1.

antes de las comidas.

- Urgencias diabéticas por hiperglucemias.
- Diabetes tipo II: si bien el tratamiento es con hipoglucemiantes orales, algunos pacientes requieren el uso de insulina luego de un tiempo. Otro uso es en situa-

ciones particulares como cirugías, infecciones, infartos de miocardio.

- Diabetes gestacional: urgencias por hipopotasemia: se utiliza para reducir el K+ extracelular administrado con glucosa.

Contraindicaciones

- Alergias
- Resistencia insulínica

Ejercicios

1) Glargina, NPH y aspártica se diferencian en:

- a. La vida media.
- b. La potencia para disminuir la glucemia.
- c. La farmacodinamia.
- d. La farmacocinética.

2) Todas son correctas, excepto:

- a. Todas las insulinas se administran por vía subcutánea.
- b. Las insulinas de acción rápida y ultra-rápida se pueden administrar por vía endovenosa.
- c. Glargina se puede administrar una vez por día.
- d. La insulina aspártica se puede administrar por bomba.

3) La insulina ejerce su acción mediante:

- a. Receptores transmembrana.
- b. Receptores intracelulares.
- c. Receptores nucleares.
- d. A través de otras proteínas.

4) La insulina disminuye la glucemia principalmente a través de:

- a. Favorecer su destrucción en la sangre.
- b. Aumentar su eliminación renal.
- c. Favorecer su ingreso principalmente en el músculo y tejido adiposo.
- d. Aumentar el metabolismo hepático.

5) Dentro de los efectos adversos de la insulina NO se encuentra:

- a. Lipodistrofia.
- b. Aumento de la presión arterial por

retención de sodio.

- c. Edema de cristalino.
- d. Hipokalemia.

6) Los efectos adversos más severos de la insulina son:

- a. Lipodistrofia + absceso en sitio de inyección.
- b. Hipokalemia + edema de cristalino.
- c. Hipoglucemia + lipodistrofia.
- d. Hipoglucemia + hipokalemia.

7) Para corregir la insulina posprandial utilizaría:

- a. Aspártica.
- b. NPH.
- c. Glargina.
- d. Detemir.

8) La insulina es una hormona:

- a. Proteica, por lo que se puede administrar vía oral.
- b. Lipídica, por lo que tiene amplio volumen de distribución.
- c. Proteica, por lo que no se debe administrar vía oral.
- d. Lipídica, por lo que tiene pequeño volumen de distribución.

9) La eliminación de la insulina es predominantemente:

- a. Hepática.
- b. Eritrocitaria.
- c. Cutánea.
- d. Renal.

10) La insulina puede administrarse en:

- a. Diabéticos tipo 1.
- b. Embarazadas y niños.
- c. Diabéticos tipo 2.
- d. Todas son correctas.

Respuestas correctas

- 1) A
- 2) B
- 3) A
- 4) C
- 5) B
- 6) D
- 7) A
- 8) C
- 9) D
- 10) D

Bibliografía

- Aathira R, Jain V. 2014 Oct. World J Diabetes. Advances in management of type 1 diabetes mellitus. 5(5):689-96.
- Antunez P, González C. Farmacología de la diabetes. 1998. En: Zieher LM y Colaboradores. Farmacología Endocrina y Metabólica, de la inflamación y el dolor. 2^a edición.
- Bansal B, Mithal A, Carvalho P, Mehta Y, Trehan N. 2014 Jul. Medanta insulin protocols in patients under going cardiac surgery. Indian J Endocrinol Metab. 18(4):455-67.
- Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, Holl RW, Bergenstal RM, Peters AL. 2015 Apr. InsulinPumpRisks and Benefits: A Clinical Appraisal of Pump Safety Standards, Adverse Event Reporting, and Research Needs: A Joint Statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. Diabetes Care. 38(4):716-722.
- Keskinen P, Keskinen P. 2014. [Hypoglycemias as a therapeutic issue in type 1 diabetes?]. Duodecim. 130(12):1245-52.
- King AB. 2014 Jun. Reassessment of insulin dosing guidelines in continuous subcutaneous insulin infusion treated type 1 diabetes. CurrDiab Rep. 14(6):503.
- Klupa T, Benbenek-Klupa T, Matejko B, Mrozinska S, Malecki MT. 2015. The impact of a pure-protein load on the glucose levels in type 1 diabetes patients treated with insulin pumps. Int J Endocrinol:216918.
- Manrique C, Sowers JR. 2014 Dec. Insulin resistance and skeletal muscle vasculature: significance, assessment and therapeutic modulators. Cardiorenal Med. 4(3-4):244-56.
- Nuffer W, Trujillo JM, Ellis SL. 2015 Jan. Technosphereinsulin (Afrezza): a new, inhaled prandial-insulin. Ann Pharmacother. 49(1):99-106
- Rasmussen CH, Røge RM, Ma Z, Thomsen M, Thorisdottir RL, Chen JW, Mosekilde E, Colding-Jørgensen M. 2014 Oct. Insulin as part pharmacokinetics: an assessment of its variability and underlying mechanisms. Eur J PharmSci. 62:65-75.

Singh K, Ansari MT, Patel RV, Bedard M, Keely E, Tierney M, Moher D. 2015 Apr. Comparative efficacy and safety of insulin analogs in hospitalized adults. *Am J Health Syst Pharm.* 72(7):525-535.

Tibaldi JM. 2014 Oct. Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med.* 127(10 Suppl):S25-38.

Vashisth H1, Abrams CF. 2013 Jun. All-atom structural models of insulin binding to the insulin receptor in the presence of a tandem hormone-binding element. *Proteins.* 81(6):1017-30.

Vashisth H. 2015 Feb. Theoretical and computational studies of peptides and receptors of the insulin family. *Membranes (Basel).* 5(1):48-83.

Zhang Y, Xu W, Ai H, Lü J, Zhu Y, Yang D, Lin S, Liu L, Zheng X, Yan J, Yao B, Weng J. 2014 Dec. [Factors associated with glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus on an insulin pump]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2;94(44):3488-91.

Farmacología de los hipoglucemiantes orales (HGO)

Laura Blanco, Juan Ignacio Alvarez, María Laura Reyes Toso, Adriana Sánchez Toranzo

Introducción

Los hipoglucemiantes (HGO) orales son un grupo de drogas destinadas a disminuir los niveles de glucemia que, a diferencia de la insulina, su administración es por vía oral y producen su efecto a través de mecanismos pancreáticos y extrapancreáticos.

Estas drogas se descubrieron en la década de los 40 a partir del uso de las sulfonamidas para tratar un paciente con fiebre tifoidea que experimentó hipoglucemia; desde ese momento comenzaron los estudios para el uso en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Este grupo de drogas abarcan seis grupos bien definidos, sulfonilureas, no sulfonilureas, incretinas, tiazolidinedionas, biguanidas e inhibidores de las α -glucosidasas.

Desarrollaremos en este capítulo las características de cada una de las familias destinadas al tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.

Objetivos

- Conocer los grupos de hipoglucemiantes orales disponibles para el tratamiento de la diabetes tipo II.
- Conocer las diferencias farmacológicas de los diferentes grupos de HGO.

- Aprender de manera correcta parámetros farmacocinéticos implicados en la administración, metabolismo, excreción e interacciones asociadas al uso de los medicamentos.

- Incorporar herramientas que permitan prevenir efectos adversos.
- Reconocer a los pacientes candidatos a utilizar cada fármaco en particular.

Caso clínico

Se presenta Maximiliano a la consulta con usted. Se trata de un paciente obeso, sedentario, de 55 años, con dos *stents* coronarios, tabaquista y con esteatosis hepática con aumento leve de las transaminasas. Trae unos datos de laboratorio que refleja glucemia persistentemente elevada desde hace 2 años y no ha recibido tratamiento alguno. ¿Qué opciones existen en el mercado y cuál sería de indicación en primera instancia y cuáles no considera adecuadas para Maximiliano?, ¿por qué?

Clasificación de los HGO

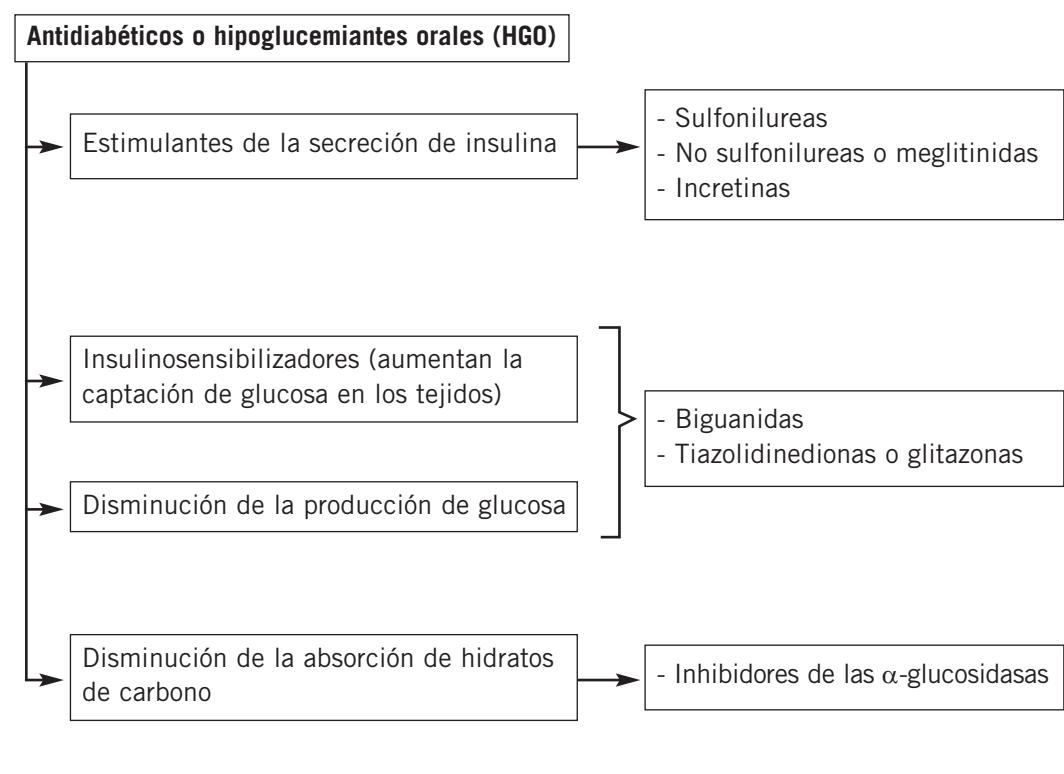
(Figura 1)

Sulfonilureas

Las sulfonilureas son un grupo de fármacos

FIGURA 1

Clasificación de los hipoglucemiantes orales



destinados al control de la diabetes tipo II. Tienen un efecto hipoglucemante, debido a que aumentan la secreción de insulina por parte del páncreas. Se pueden utilizar solas o combinadas con otras drogas.

Clasificación

Los primeros fármacos en salir al mercado fueron la clorpropamida y la tolbutamida. Posteriormente, se comercializaron las sulfonilureas de segunda generación, a las que se les reemplazó la cadena alifática de su molécula por un grupo ciclohexidilo.

Esto les confirió mayor afinidad de la molécula por los sitios de unión en la célula β , lo que explicaría la mayor actividad intrínseca y mayor potencia de este grupo.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Las sulfonilureas actúan en dos niveles pancreáticos y extrapancreáticos diferenciándose el mecanismo de acción (ver más adelante).

FIGURA 2**Clasificación de las sulfonilureas**

Sulfonilureas	Vida media (V1/2)	Duración de acción	Características
1^a Generación			
Clorpropamida	33 h	60 h	Efectos adversos serios debido a sus largas vidas medias.
Tolbutamida			
2^a Generación			
Glibenclamida	4 – 10 h	12 h	Única que estimula la síntesis de insulina.
Glipizida	3 h	8 – 12 h	Buena para uso en insuficiencia renal. Más potente. Efecto máximo igual que glibenclamida.
Gliclazida	10 h	12 h	Efectos antiplaquetarios y antitrombóticos.
Glimepirida	10 – 12 h.	12 h	Bueno en pacientes con riesgo coronario por mayor afinidad por canales de K ⁺ ATP dependientes del miocardio y músculo liso vascular vascular puede ser utilizada en pacientes con riesgo coronario aumentado.

K⁺: Potasio. ATP: adenosin trifosfato.

Acciones farmacológicas

Reducen la glucemia en ayunas y posprandial (Figura 3).

Farmacocinética

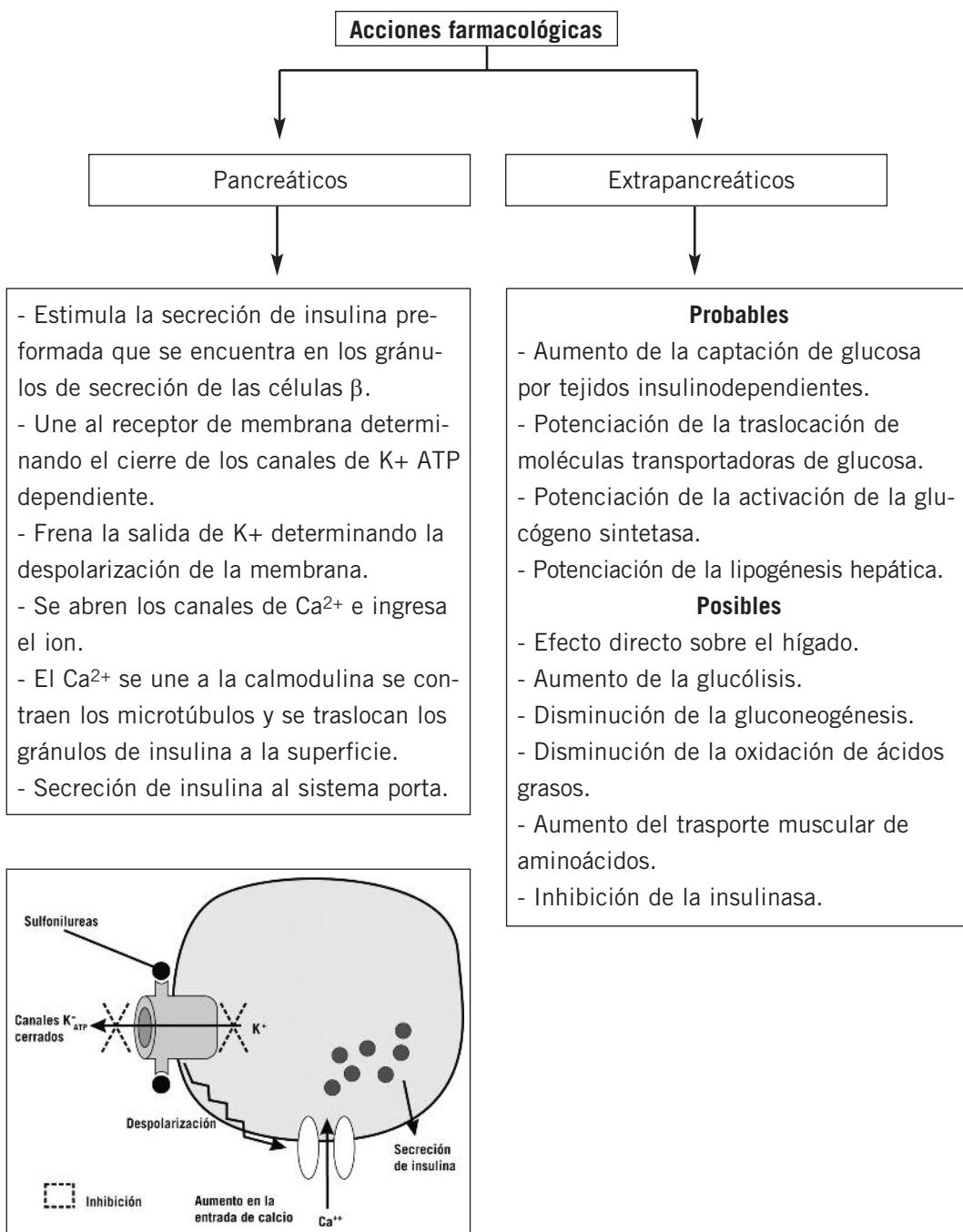
Absorción: Es muy buena por vía oral. Los

alimentos y la hiperglucemia pueden disminuir la absorción. Son más eficaces cuando se administran 30 minutos antes de las comidas.

Distribución: Se distribuyen por el torrente sanguíneo con una unión a proteínas plasmáticas (UPP) del 90 a 99 %, principal-

FIGURA 3

Farmacodinamia de las sulfonilureas



mente a albúmina. Las sulfonilureas de segunda generación presentan mayor unión a proteínas. El volumen de distribución (Vd) para todas las sulfonilureas es similar y es de alrededor de 0.2 L/Kg.

Metabolismo: se metabolizan en el nivel hepático por el citocromo CPY450 2C9 y en menor medida por 3A4. El metabolismo de la clorpropamida es incompleto, excretándose sin cambios el 20 %.

Excreción: se eliminan por orina.

Interacciones farmacológicas

Aumentan su acción hipoglucemiente:

- AINES, trimetoprima: por desplazamiento de su UPP.
- Antibióticos: claritromicina, cloranfénicol, sulfamidas.
- Antimicóticos: fluconazol, miconazol, ketoconazol.
- β bloqueantes: por antagonismo de hormonas contrarregulatorias.
- Alcohol, anticoagulantes orales: inhibición competitiva de su metabolismo.

Disminuyen su acción hipoglucemiente:

- Barbitúricos, difenilhidantoína, rifampicina: aumentan su metabolismo (inductores enzimáticos).
- Tiazidas, diuréticos de asa, β bloqueantes: inhiben secreción de insulina.
- Glucocorticoides, estrógenos: inhiben acción insulínica.
- Bosentán: produce aumento de las transaminasas hepáticas. Ambos fármacos inhiben la bomba de excreción de sales biliares, conduciendo a su acumulación hasta niveles tóxicos.

Indicaciones

- Diabetes tipo II

Son más eficaces cuando la masa celular beta del páncreas no se encuentra severamente comprometida. Se la utiliza sola o con otras drogas insulinosensibilizantes.

Contraindicaciones

- Diabetes tipo I.
- Insuficiencia hepática (primera generación).
- Insuficiencia renal (primera generación).

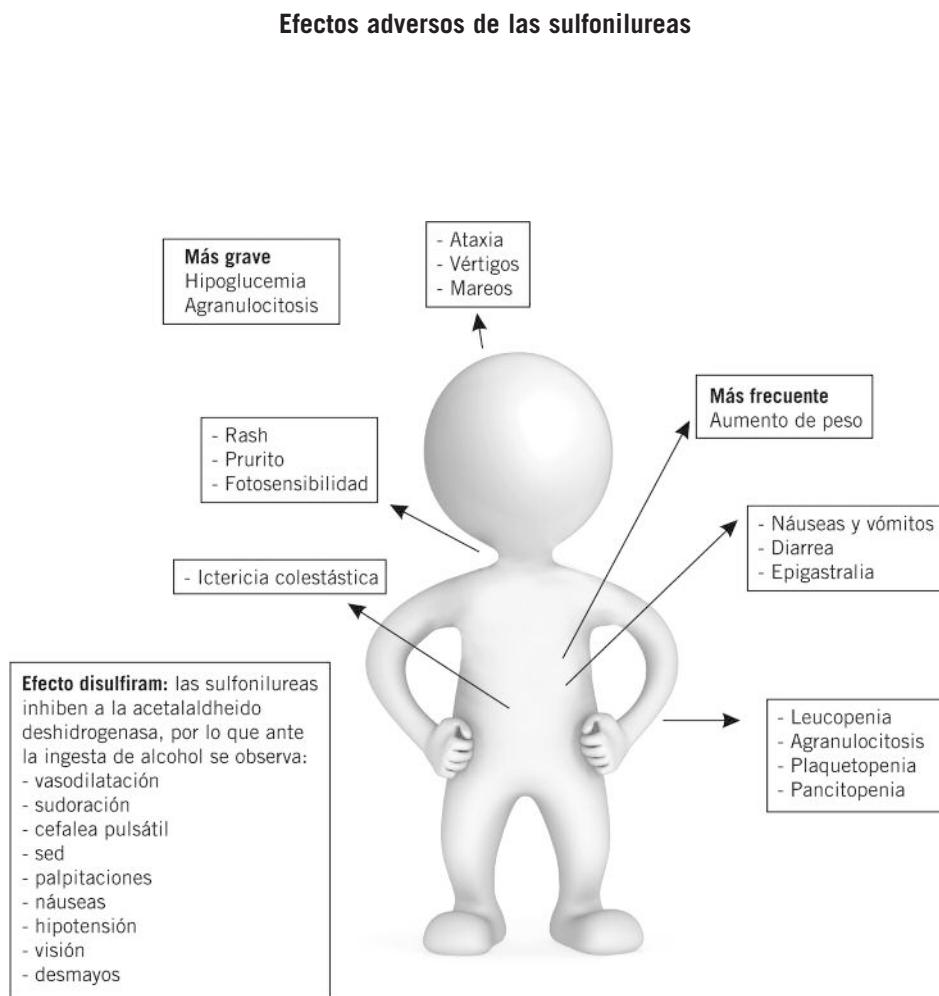


Al tomar alcohol junto con glibenclamida puede producirse sensación de bochorno con enrojecimiento de la cara y agitación. Este cuadro se denomina efecto disulfiram.

FIGURA 4

Efectos adversos

Si bien el efecto adverso más importante es la hipoglucemia que es mayor con clorpropamida y glibenclamida, también hay otros a considerar:



No sulfonilureas o metiglinidas

Se desarrolló este grupo de fármacos con la intención de lograr un hipoglucemiantre que pudiera actuar sobre la glucemia posprandial. La repaglinida y la nateglinida tienen una acción semejante a las sulfonilureas pero el comienzo de acción rápida y corta, con un riesgo menor de producir hipoglucemia. Se las administra antes de las comidas para evitar la hiperglucemia posprandial. La diferencia con las sulfonilureas es, además de no tener la misma estructura, que producen menos aumento de peso.

Farmacodinamia

- Cierre de los canales de K^+ y apertura de los de Ca^{2+} .
- Actividad glucosa dependiente.
- La secreción de insulina es rápida y corta.
 - Se indica antes de las comidas para controlar la glucemia posprandial.
 - Reduce el riesgo de hipoglucemia prolongada.

Farmacocinética

Repaglinida

Absorción: administra por vía oral. Se absorbe con rapidez por el tubo digestivo.

Distribución: biodisponibilidad de 56 % a la hora de la administración. Pico plasmático a la hora. UPP alta de 98 %.

Metabolización: Se metaboliza en primera instancia en el hígado por CYP3A4 a derivados inactivos, motivo por el cual debe ser usada con precaución en pacientes con

insuficiencia hepática. Una pequeña cantidad se metaboliza en los riñones, motivo por el cual también debe ajustarse su dosis en pacientes con insuficiencia renal. Vida media de 1 hora.

Excreción: 92 % en materia fecal, el 8 % por orina.

Nateglinida

Absorción: activo por vía oral. Se administra 1 a 10 minutos antes de las comidas.

Distribución: la concentración plasmática máxima (Cmax) es la hora de la administración. Alta UPP 98 %. V1/2 de 1,5 hs.

Metabolismo: en el hígado por CYP2C9 y en menor medida por CYP3A4

Excreción: 16 % se elimina por riñón. Por este motivo no requiere ajuste en insuficiencia renal.

Incretinas

Las incretinas son un grupo de hormonas que intensifican la secreción de insulina dependiente de glucosa que liberan a las porciones altas y bajas del intestino luego de la administración de glucosa por vía oral. Estas hormonas son conocidas como polipéptido insulinotrópico dependiente de insulina o también conocido como polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido 1 similar al glucagón o péptido glucanoide (GLP-1).

Análogos del péptido glucanoide (GLP-1)

Esta última, además de estimular la secreción de insulina, disminuye la secreción de glucagón, limita la apoptosis (solo

demostrado en ratones) de la célula β , identifica el vaciamiento del estómago y disminuye el apetito. Las incretinas son las responsables de la secreción del 60 % de la insulina posprandial.

La hormona GLP-1 es rápidamente inactivada por la enzima dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-4).

Los análogos de la hormona GLP-1 liraglutida y exenatida son más estables metabólicamente que la hormona; sus características se detallan en la figura 5.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DDP-4)

La DDP-4 es la enzima encargada de degradar a las incretinas en el organismo y por lo tanto la acción de la GLP-1 se mantiene por más tiempo y la glucemia no aumenta demasiado. El grupo de fármacos que inhiben su acción se utiliza como alternativa para el tratamiento de la diabetes tipo II.

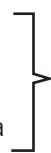
FIGURA 5

Características de los análogos de GLP-1

Liraglutida	Exenatida
Subcutánea 1 vez por día. Duración de acción de 24 h.	Subcutánea cada 12 h.
No presenta pico de acción.	Presenta pico de acción.
Buen efecto sobre la HbA1c y la glucemia en ayunas.	Buen efecto sobre la HbA1c y la glucemia en ayunas.
Potente inhibidor de la secreción de glucagón.	Potente inhibidor de la secreción de glucagón.
Reduce la ingesta y el peso corporal.	Reduce el peso corporal.
No genera anticuerpos.	Se han descripto presencia de anticuerpos.
Sin reacción en el sitio de inyección.	Esporádicamente produce reacción en el sitio de inyección.

Clasificación

Sitagliptina
Vidagliptina
Saxagliptina
Teneligliptina
Linagliptina



Usadas en Argentina

producir hipoglucemia y a diferencia de las sulfonilureas no produce aumento del peso corporal.

En la figura 6 vemos los efectos adversos característicos de este grupo.

Efectos adversos

Si bien este grupo de drogas no produce hipoglucemia, la asociación con otros hipoglucemiantes pueden generar las molestias típicas de la hipoglucemia como mareo, hambre, temblor, confusión, entre otras.

La mayor ventaja de estas drogas es no

Indicaciones

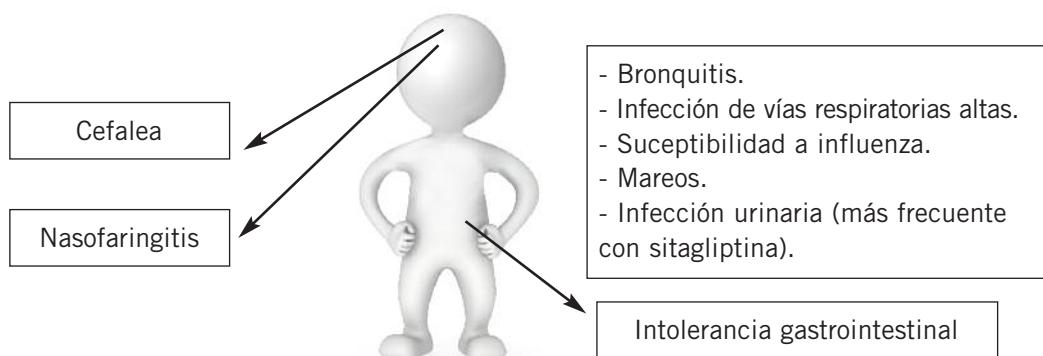
Diabetes tipo II

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad.
- Embarazo y lactancia.
- Menores de 18 años.

FIGURA 6

Efectos adversos de incretinas



Tiazolidinedionas o glitazonas

Las tiazolidinedionas o glitazonas son un grupo de fármacos que potencian la acción de la insulina al formar un complejo entre los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas gamma (PPAR γ), el receptor de ácido retinoico y la glitazona.

Dentro de este grupo de fármacos se encuentran la troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona. La primera fue retirada del mercado debido a que se encontraba relacionada con fuertes efectos adversos a nivel hepático junto con las más antiguas, ciglitazona y troglitazona, que generaban alto grado de toxicidad hepática.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

En la superficie de las células blanco de la acción insulínica, adipocitos, miocitos y hepatocitos principalmente; se encuentran receptores llamados receptores activadores de la proliferación de peroxisomas tipo gamma (PPAR γ) para un conjunto de factores de transcripción estimulados por la insulina.

Las glitazonas son agonistas de los receptores gamma. Al formar un complejo triple que incluye la glitazonas, el PPAR γ y el receptor de ácido retinoico, las acciones de insulina se potencian aumentando el transporte celular de glucosa. De esta manera favorece la transcripción de todos los genes inducidos por la insulina: lipoproteinlipasa (LPL), proteínas transportadoras de ácidos grasos, transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4), entre otras.

Efectos farmacológicos

Estos fármacos no solo actúan sobre la respuesta glucémica sino también presentan acciones como descenso de triglicéridos, aumento del lipoproteínas de alta densidad (HDL), disminuye las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la grasa visceral, moderan los valores de presión arterial, reducen la microalbuminuria y mejoran la función endotelial (Figura 7).

Farmacocinética

Absorción: buena y rápida absorción por vía oral. El pico plasmático se alcanza en 2 h.

Distribución: Alta UPP (99 %).

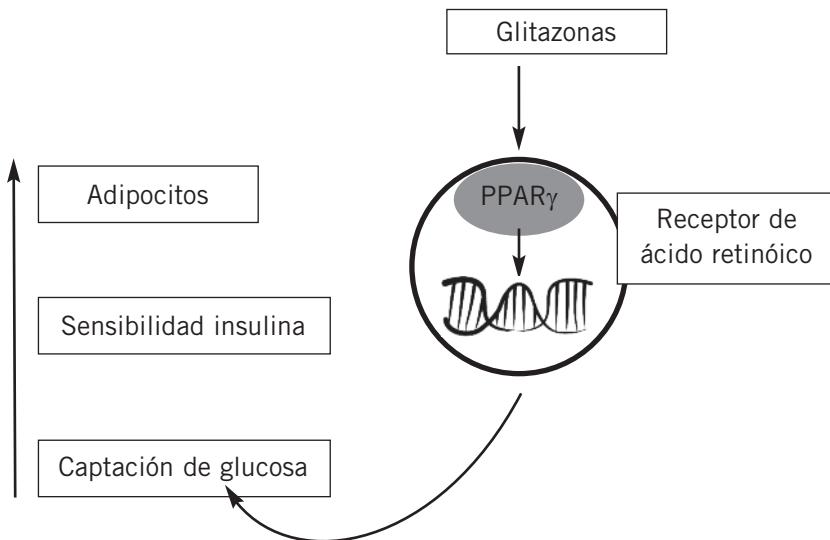
Metabolización: hepática, la rosiglitazona por CYP2C8 y la pioglitazona por CYP2C y CYP3A4. Tanto la rosiglitazona como la pioglitazona tienen una V1/2 corta menor de 7 hs, pero se generan metabolitos activos con vidas medias de 150 hs para la rosiglitazona y 24 hs para la pioglitazona.

Excreción: difieren, los metabolitos de la rosiglitazona por orina y los de la pioglitazona principalmente por bilis (Figura 8).

Poblaciones especiales

- **Edad:** los estudios farmacocinéticos no evidenciaron que la edad modifique la farmacocinética de estos medicamentos.

- **Sexo:** la eliminación de la rosiglitazona en las mujeres es un 6 % menor que en los hombres de igual peso corporal. Estudios realizados en ambas poblaciones demostraron que la eficacia es mayor en mujeres cuando es utilizado como monoterapia.

FIGURA 7**Farmacodinamia de las tiazolidinedionas o glitazonas****FIGURA 8****Características farmacocinética de las tiazolidinedionas**

Características farmacológicas	Rosiglitazona	Pioglitazona
Biodisponibilidad	99 %	80 %
Unión a proteínas plasmáticas	99 %	99 %
Metabolismo	Hepático	Hepático
Pico plasmático	1 h	2 h
Vida media	3 a 4 h	7 h
Eliminación	Urinaria 64 % Bilis 23 %	Urinaria 64 %

Ambos fármacos se toman 1 vez al día y comienzan a actuar 2 h más tarde. El efecto máximo se ve luego de 6 a 12 semanas.

Cuando se combina con otros hipoglucemiantes orales no se objetiva diferencia.

- Insuficiencia hepática: la vida media de la droga en pacientes con insuficiencia hepática aumenta 2 h. El tratamiento con estas drogas no debe iniciarse si la transaminasa glutámico pirúvica (GPT) es mayor de 2.5 veces el valor normal.

- Insuficiencia renal: no se ve afectada la farmacocinética del fármaco.

- Pediatría, embarazo y lactancia: no se han realizado estudios en estas poblaciones, por lo que no se recomienda su uso.

Efectos adversos

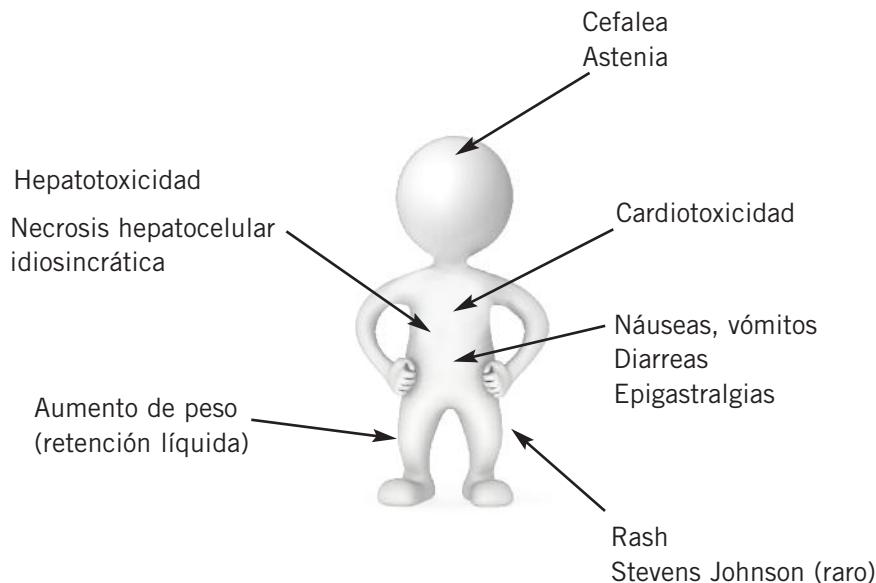
Las glitazonas más antiguas, ciglitazona y troglitazona presentaban alta toxicidad hepática por lo que fueron sacadas del mercado y reemplazadas por las nuevas que no producen toxicidad hepática.

Los efectos adversos habituales de la rosiglitazona y pioglitazona son:

- Aumento de peso.
- Retención de líquidos que puede empeorar casos de insuficiencia cardíaca.
- Cefalea.
- Astenia.
- Trastornos digestivos: náuseas, vómitos, epigastralgia, diarrea.

FIGURA 9

Efectos adversos de las tiazolidinediona





La rosiglitazona se asocia a infarto agudo de miocardio y enfermedad cardiovascular

cardiaca. Deberá considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de la droga.

Contraindicaciones

- Insuficiencia cardiaca moderada a severa (clasificación NYHA III o IV).
- Diabetes tipo 1.
- Cetoacidosis diabética.
- Hepatopatía (GPT mayor a 2.5 veces el valor normal).

Biguanidas

- Hepatotoxicidad en menor frecuencia.
- Más raros: síndrome de Stevens Johnson, aumento del índice de fracturas en mujeres.

Interacciones

No presenta interacciones clínicamente significativas a dosis terapéuticas.

Aumenta el efecto de otros hipoglucemiantes.

Indicaciones

Diabetes tipo II: rosiglitazona solo en quienes no se logran alcanzar niveles adecuados de glucemia con tratamientos específicos de primera línea, y en los cuales está contraindicada la pioglitazona o son intolerantes a ella. Los pacientes a quienes se les administra rosiglitazona requieren un monitoreo continuo de los profesionales de la salud para detectar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca (incluyendo aumento rápido y excesivo de peso, disnea y edema) luego del inicio de la terapia o al aumentar la dosis. En caso de que se presenten estos síntomas, deben recibir el manejo adecuado para la insuficiencia

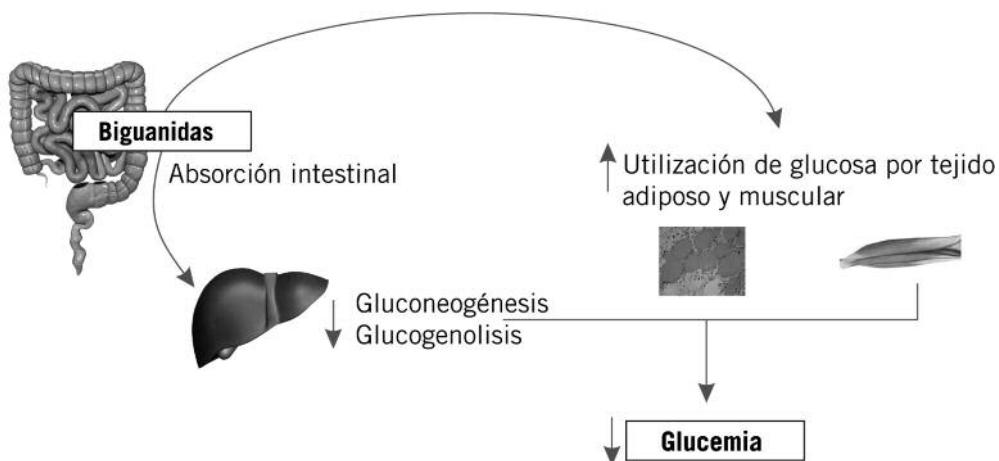
Hace más de 50 años que las biguanidas se encuentran en el mercado. Son consideradas de primera elección en el tratamiento de la diabetes tipo II. Inicialmente se introdujeron al mercado la metformina y la fenformina, sin embargo, el uso de esta última fue cayendo en desuso por su mayor tendencia a producir acidosis láctica en comparación con la metformina. Actualmente, la metformina se puede administrar sola o en combinación con otras drogas para el manejo de la diabetes.



El embarazo y la lactancia eran una contraindicación para el uso de hipoglucemiantes orales, actualmente se sugiere el uso de metformina y glibenclamida como alternativas posibles a la insulina luego del primer trimestre de gestación.

FIGURA 10

Mecanismo de acción de las biguanidas



Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Las biguanidas son drogas antihiperglucemiantes orales, debido a que no producen un aumento en la liberación de insulina a partir del páncreas, sino que disminuye las concentraciones de glucemia aminoran-

do la producción hepática de glucosa y aumentando la captación de insulina por parte del tejido adiposo y muscular.

Luego de su absorción en el intestino, produce disminución de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis, reduciendo la relación ATP/ADP e inhibiendo a la piruvato carboxilasa, junto con la disminución de los



No olvidar que la metformina por no estimular la secreción de insulina no produce hipoglucemia.

ácidos grasos libres en un 13-30 %. Por otro lado, inhibe la glucogenolisis.

Actúa, a su vez, en el nivel periférico, elevando la sensibilidad de la insulina en el tejido muscular por mayor actividad de las tirosinquininas y aumento de los transportadores de glucosa GLUT1 y GLUT4.

Actúa principalmente sobre la glucemia en ayunas, y en menor grado sobre la glucemia posprandial.

A su vez, mejora el *binding* de la insulina a sus receptores en eritrocitos y monocitos de diabéticos y sujetos normales.

Acciones farmacológicas

- Incrementa la utilización periférica de glucosa elevando la tasa de síntesis de glucógeno, inhibe gluconeogénesis y glucógenolisis con la disminución de glucemia basal en ayunas y la tasa de hemoglobina glicosilada.

- Reduce los niveles plasmáticos de insulina en ayunas (en sujetos hiperinsulínicos) y del péptido C. Mejora la resistencia a la insulina, acción anorexígena y disminución de peso. Contribuye con el control de peso en los diabéticos tipo II. No produce liberación de insulina, motivo por el cual no produce hipoglucemias.

- Induce redistribución de GLUT1 y

GLUT4, mejorando la captación celular de glucosa (especialmente en músculo).

- Aumenta glucólisis anaeróbica a nivel intestinal y reduce la gluconeogénesis a partir de lactato, ambos contribuyen a la elevación de las concentraciones sanguíneas de ácido láctico.

- Disminuye absorción de vitamina B12 y ácido fólico.

- Mejora perfil lipídico: por disminuir los triglicéridos y ácidos grasos en sangre e incrementa los niveles de HDL, reduce el colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y la relación LDL/ HDL.

- Aumenta actividad fibrinolítica sanguínea.

Farmacocinética

Absorción: Se absorbe correctamente por vía oral. Luego de 2.5 h se alcanza la concentración plasmática máxima. Su biodisponibilidad se encuentra entre el 50-60 % en individuos sanos. Existe entre un 20-30 % de fracción no absorbida que se excreta por las heces. El proceso de absorción es saturable e incompleto, lo que define que la farmacocinética de la metformina es no lineal. Los alimentos disminuyen y retardan su absorción.

Distribución: tiene muy baja UPP. Se dis-

La metformina al tener una eliminación no lineal está particularmente contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y gerontes por riesgo de acumulación y probable aparición de acidosis láctica. Se debe mantener un buen control de la glucemia y de otros factores de riesgo asociados tales como la cetosis, ayunos prolongados, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y otras condiciones asociadas con hipoxia.



tribuye principalmente por medio de los eritrocitos. Estos últimos representan el compartimiento secundario de distribución. El volumen de distribución (Vd) se encuentra en el rango de 63-276/l.

Metabolismo: se excreta de manera inalterada por medio de la orina. Su vida media es cercana a las 2 h.

Excreción: la eliminación es renal por filtración glomerular y secreción tubular.



No se encuentran establecidas dosis de seguridad y eficacia en niños menores de 10 años. En niños mayores no se ha detectado trastornos en el crecimiento o la pubertad. Se recomienda un seguimiento estricto.

FIGURA 11

Efectos adversos

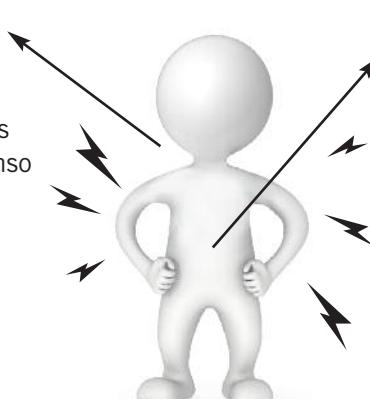
Los efectos adversos derivados del uso de la metformina son:

Más graves

Acidosis láctica

Sospechar:

- Calambres musculares
- Dolor abdominal intenso
- Disnea acidótica
- Hipotermia
- Coma



Más frecuentes

- Anorexia
- Náuseas
- Diarrea
- Sabor metálico
- Dolor abdominal

Otros

- Hipersensibilidad cutánea
- Absorción reducida de vitamina B12

Interacciones

Aumentan su efecto: trimetoprima, amiloride, ranitidina, morfina, etanol, digoxina y vancomicina; reducen su clearance renal aumentando el riesgo de acidosis láctica.

Evitar el uso de contraste iodado endovenoso, suspender metformina 24 a 48 h antes por aumento de riesgo de acidosis láctica.

Indicaciones

Pacientes diabéticos tipo II

Pacientes NO diabéticos que presenten:

- Síndrome metabólico.
- Intolerancia a la glucosa.
- Mujeres que buscan un embarazo y presentan síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones

- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Hepatopatía crónica.
- Insuficiencia renal.
- Alcoholismo (aumenta el riesgo de acidosis láctica).
- Úlcera gastroduodenal activa (podría empeorar el cuadro).



Estudios recientes sugieren que el uso de la metformina durante el embarazo, como alternativa a la insulina, es mejor para el desarrollo del neonato que la glibenclamida.

Inhibidores de las α -glucosidasa

Disminuyen la absorción intestinal de almidón, dextrina y disacáridos (hidratos de carbono complejos), favoreciendo el descenso de las glucemias posprandiales. Esto se logra mediante la inhibición de las enzimas α -glucosidasas de manera competitiva y reversible. De esta manera, se bloquea la digestión de la glucoamilasa, sacarosa e isomaltosa en el ribete en cepillo del intestino delgado.

Estos fármacos no estimulan la secreción de insulina, por lo que no producen hipoglucemia. Se administran al inicio de la alimentación y su absorción es muy pobre.

Son menos potentes en monoterapia que otros hipoglucemiantes, pudiendo descender la hemoglobina glicosilada (HbA1c) solamente en un 0.4 a 1.2 %. Producen efectos neutros sobre el aumento del peso.

Presentaciones:

- Acarbose
- Miglitol

Efectos adversos

- Malaabsorción.
- Flatulencia.
- Diarrea.
- Meteorismo abdominal.

Para disminuir la presentación de estos efectos se comienza con la titulación lenta de la dosis del fármaco.

Ejercicios

1) La metformina:

- a. Aumenta la secreción de insulina.
- b. Aumenta la captación de insulina por los tejidos insulinodependientes.
- c. Aumenta la eliminación de glucosa por orina.
- d. Disminuye la secreción de insulina.

2) El efecto adverso más frecuente de la metformina es:

- a. Acidosis láctica.
- b. Calambres.
- c. Intolerancia digestiva.
- d. Insuficiencia cardiaca.

3) La farmacodinamia de las sulfonilureas es:

- a. Inhibir los canales de potasio.
- b. Estimular a los canales de potasio.
- c. Activar canales de calcio.
- d. Inhibir los canales de calcio.

4) Las ventajas de la glibenclamida sobre la clorpropamida radican en:

- a. No produce hipoglucemia.
- b. Presenta menor vida media y mayor potencia de acción.
- c. Presenta mayor vida media, por lo que presentan menor número de dosis diarias.
- d. Se puede utilizar en diabéticos tipo I.

5) Las rosiglitazona se encuentra contraindicada en:

- a. Pacientes con insuficiencia renal.
- b. Pacientes con insuficiencia cardiaca.
- c. Pacientes con pancreatitis aguda.
- d. Pacientes con insuficiencia hepática.

6) Cuál de los siguientes grupos de fármacos no producen hipoglucemia:

- a. Sulfonilureas + biguanidas.
- b. Tiazolidinedionas + meglitinidas.

- c. Incretinas + meglitinidas.
- d. Biguanidas + incretinas.

7) La eliminación de la metformina se produce principalmente por:

- a. Hígado.
- b. Pulmón.
- c. Riñón.
- d. Esterasas leucocitarias.

8) Que grupo de hipoglucemiantes se asocia al efecto disulfiram:

- a. Meglitinidas.
- b. Inhibidores de las α -glucosidasa.
- c. Sulfonilureas.
- d. Biguanidas.

9) Cuál es la sulfonilurea de elección en pacientes con insuficiencia renal:

- a. Gliclazida.
- b. Glimepirida.
- c. Glibencamida.
- d. Glipizida.

10) Cuál de las siguientes NO es correcta:

- a. Las incretinas producen hipoglucemia.
- b. Las incretinas no producen hipoglucemia.
- c. Las incretinas y las biguanidas no producen hipoglucemia.
- d. Actúan principalmente sobre la glucemia en ayunas.

Respuestas correctas

- 1) A
- 2) C
- 3) A
- 4) B
- 5) B
- 6) D
- 7) C
- 8) C
- 9) D
- 10) A

Bibliografía

- Antunez P, González C. Farmacología de la diabetes. 1998. En: Zieher LM y Colaboradores. Farmacología Endócrina y Metabólica, de la inflamación y el dolor. 2^a edición
- Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. 2015 Jan. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 350:102.
- George A, Mathews JE, Sam D, Beck M, Benjamin SJ, Abraham A, Antonisamy B, Jana AK, Thomas N. 2015 Feb. Comparison of neonatal outcomes in women with gestational diabetes with moderate hyperglycaemia on metformin or glibenclamide - A randomised controlled trial. *Aust N Z J ObstetGynaecol*. 55(1):47-52.
- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition, Laurence L. Brunton, PhD, John S. Lazo, PhD y Keith L. Parker, MD, PhD, McGraw Hill's , 2012
- Holt RI, Lambert KD. 2014 Mar. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. *Diabet Med*. 31(3):282-91.
- Kalra B, Gupta Y, Singla R, Kalra S. 2015 Jan. Use of oral anti-diabetic agents in pregnancy: a pragmatic approach. *N Am J Med Sci*. 7(1):6-12.
- Kaneto H, Matsuoka TA. 2015 Mar. Role of Pancreatic Transcription Factors in Maintenance of Mature β -Cell Function. *Int J Mol Sci*. 16(3):6281-6297.
- Komatsu M, Takei M, Ishii H, Sato Y. 2013 Nov. Glucose-stimulated insulin secretion: A newer perspective. *J Diabetes Investig*. 4(6):511-6.
- Kostev K, Dippel FW, Rathmann W. 2015 Jan. Glycemic control after initiating basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes: a primary care database analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 8:45-8.
- Singh AK, Singh R. 2015 Mar-Apr. Metformin in gestational diabetes: An emerging contender. *Indian J Endocrinol Metab*. 19(2):236-44.
- Sivalingam VN, Myers J, Nicholas S, Balen AH, Crosbie EJ. 2014 Nov-Dec. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. *Hum Reprod Update*. 20(6):853-68.
- Takeshita Y, Takamura T, Kita Y, Otoda T, Kato K, Wakakuri H, Yamada M, Misu H, Matsushima Y, Kaneko S. 2015 Mar. Establishment of Rationale for Antiaging Diabetic Medicine (ERA-DM) Study Chapter 2 Group. Vildagliptin vs liraglutide as a second-line therapy switched from sitagliptin-based regimens in patients with type 2 diabetes: A randomized, parallel-group study. *J Diabetes Investig*. 6(2):192-200.
- van der Meulen T, Huisng MO. 2015 Apr. Role of transcription factors in the transdifferentiation of pancreatic islet cells. *J Mol Endocrinol*. 54(2):R103-R117.
- Yanai H, Adachi H, Katsuyama H, Moriyama S, Hamasaki H, Sako A. 2015 Feb. Causative anti-diabetic drugs and the underlying clinical factors for hypoglycemia in patients with diabetes. *World J Diabetes*. 15;6(1):30-6.

Farmacología de la paratiroides y del metabolismo óseo

Daniel Cukierman, María Milagros Galardi, Valentín García, Adriana Sánchez Toranzo

Introducción

El calcio (Ca^{2+}) como el fosfato son iones minerales esenciales en numerosos procesos que se llevan a cabo constantemente en nuestro organismo. Distintas hormonas, entre las cuales se destacan la hormona paratiroides (PTH), y la vitamina D actúan en órganos blanco como el intestino, el riñón, y el hueso para lograr la homeostasis de dichos iones.

Es importante tener en cuenta que el 99 % del calcio y el 80 % del fosfato total del cuerpo se encuentran depositados en los huesos, y se hallan en equilibrio dinámico con las concentraciones de iones en líquidos intersticial y plasmático. Hablar de metabolismo fosfocalcico es, en gran medida, hablar del metabolismo del hueso.

En este capítulo presentamos los fármacos que se emplean cuando este delicado equilibrio se altera, como también los utilizados en el tratamiento de la osteoporosis.

Objetivos

- Presentar a la vitamina D como fármaco.
- Describir la farmacología de las drogas clásicamente utilizadas en el tratamiento de la osteoporosis.
- Presentar las drogas recientemente

incorporadas al tratamiento de la osteoporosis.

Caso clínico

Se presenta a la consulta al servicio de endocrinología y metabolismo Aníbal, de 80 años, quien refiere un antecedente de fractura de cadera al acostarse en su cama hace aproximadamente un mes. Viene acompañado de su hija quien relata que lo encuentra deprimido, sin apetito y sin ganas de salir de su casa a caminar bajo el sol con sus nietos.

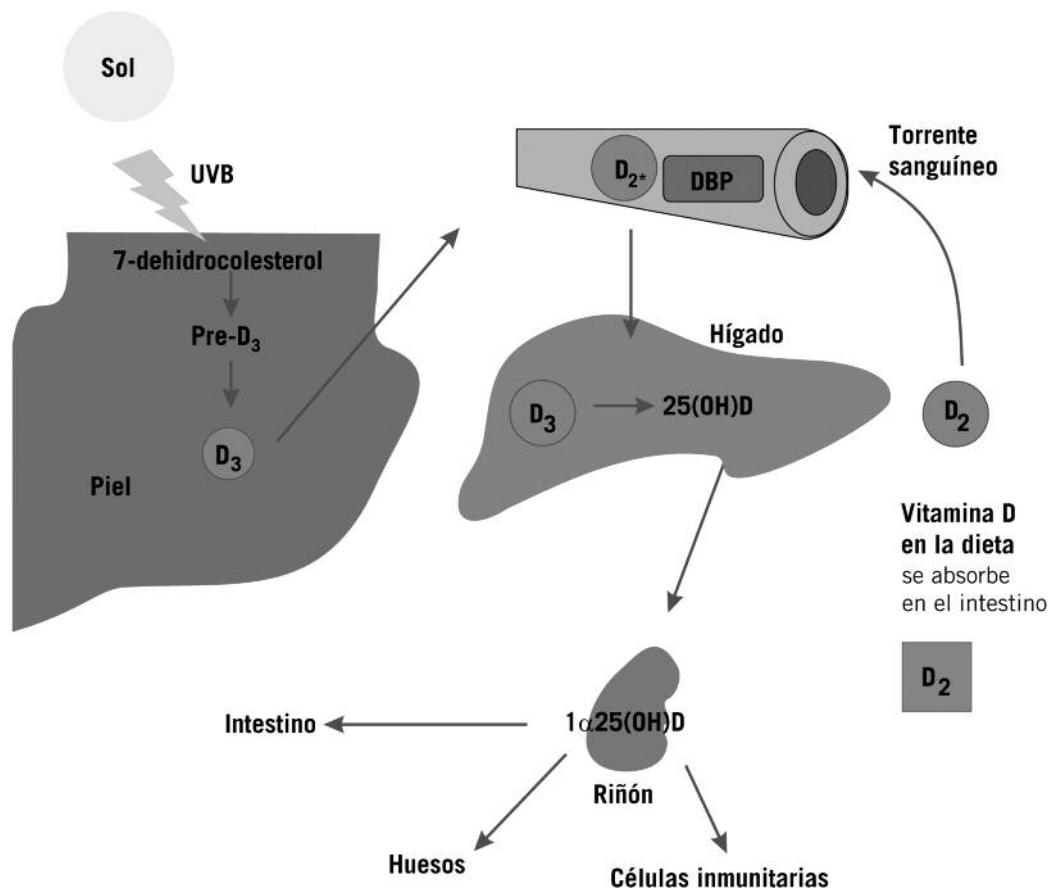
Usted decide pedir exámenes de laboratorio para evaluar las concentraciones de metabolitos de vitamina D, de hormona paratiroides, de calcio y fosfato. Luego realiza una biopsia ósea donde detecta alteraciones compatibles con osteomalacia, un trastorno caracterizado por la acumulación generalizada de matriz ósea con mineralización deficiente.

Con este resultado, los antecedentes del interrogatorio, y al recibir los valores de química analítica diagnostica deficiencia de vitamina D y decide iniciar tratamiento.

¿Cuál es el fármaco de elección?

FIGURA 1

Metabolismo de la vitamina D



UVB: luz ultravioleta, D₃: colecalciferol, D₂: ergosterol, D₂*: vitamina D₂ activa, 25(OH)D: 25-hidroxcolecalciferol, 1- α -25(OH)D: 1- α -25 dihidroxcolecalciferol.

Vitamina D

Biosíntesis

El calcitriol (1,25-dihidroxcolecalciferol) o vitamina D es una hormona sintetizada por mecanismos endógenos en el ser humano o proveniente de la alimentación y tiene particular interés por su acción en la home-

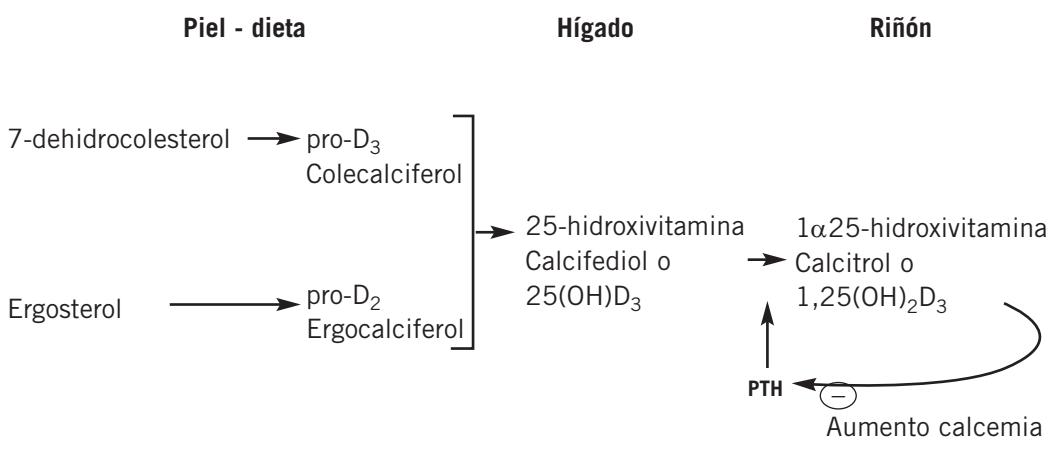
ostasis del calcio y el fósforo.

El ser humano cuenta con dos fuentes de provisión de vitamina D, la fisiológica (D₃) y la que proviene de la dieta (D₂).

En su forma fisiológica se sintetiza en la piel la provitamina liposoluble derivada del 7-deshidrocolesterol. Pre D₃ se activa por acción de la radiación ultravioleta (UV) transformándose en colecalciferol o vitamina D activa.

FIGURA 2

Metabolismo vitamina D



PTH: hormona paratiroides o parathormona

La vitamina D de origen vegetal es la provitamina D2 o ergosterol se transforma en vitamina D2 activa o ergocalciferol por acción de la luz UV.

Tanto D2 y D3 se transporta por sangre unida a la proteína transportadora (DBP) y posee una doble activación a nivel hepático y renal mediante hidroxilaciones en los carbonos 25 y 1 respectivamente, transformándose en 1 α ,25-dihidroxcolecalciferol si deriva de D3 (fisiológica) o bien 1 α ,25-dihidroxergocalciferol si deriva de D2 (vegetal).

Ambas cumplen el mismo papel en la homeostasis del calcio (Ca^{2+}), se genera el aumento de la absorción en el nivel intestinal, regulando la resorción ósea y disminuyendo la excreción renal, de esta manera se mantiene el Ca^{2+} plasmático.

En este capítulo pondremos el énfasis en la administración exógena de la hormona en forma de fármaco.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción es mediado por la interacción con el receptor de vitamina D, presente en estado inactivo en el citosol de las células que responden a la droga. Este receptor pertenece a la super familia del receptor de hormonas esteroideas y tiroideas. Luego de la unión con su ligando, el receptor se activa y el complejo se transloca hacia el núcleo donde interactúa con el ADN, en secuencias conocidas como “elementos de respuesta hormonal” que son específicas para cada tipo de receptor. De esta forma modifica la transcripción génica, codificando proteínas que van a ser las encargadas de generar la acción farmacológica de la droga.

Se cree que el calcitriol tiene también

efectos no genómicos, pero aún están en estudio.

Acciones farmacológicas

El calcitriol intensifica la absorción en intestino delgado de calcio y fósforo (P) estimulando su transporte activo desde la luz al interior celular.

Su acción en el nivel renal incluye la retención de ambos iones estimulando la reabsorción, aunque aún no se ha dilucidado la importancia de este efecto.

1. Suprime directamente la expresión génica de hormona paratiroides.

2. En el hueso: la vitamina D, en dosis fisiológicas, moviliza el calcio óseo. A mayores dosis, puede generar un excesivo recambio óseo. Dosis pequeñas, sin embargo, suprimen el remodelado.

3. Otros:

Además de los efectos clásicos del calcitriol sobre el metabolismo óseo y mineral, otros efectos descriptos han resultado en el estudio de su potencial aplicación en diversas patologías.

- Entre dichos estos efectos “no clásicos” se incluyen su acción a sobre el nivel de la maduración, diferenciación y producción de citoquinas por parte de las células mononucleares del sistema inmune.

- La inhibición de la proliferación de la epidermis y el estímulo de su diferenciación.
- Acciones sobre el músculo esquelético.
- Efecto neuroprotector en el sistema nervioso central.

Farmacocinética

Existen diferentes formas de presentación de la vitamina D usada como fármaco. Si bien se administra principalmente por vía oral, hay algunas excepciones de admi-

nistración por vía intravenosa en ciertas indicaciones terapéuticas.

Absorción: el calcitriol (1,25-dihidroxcolecalciferol) se administra por vía oral y la bilis es esencial para su absorción adecuada en intestino delgado.

Distribución: circula en sangre unido a una globulina alfa específica (DBP) y se almacena en depósitos grasos durante períodos prolongados.

Metabolismo: no necesita activación, su V1/2 es de 19-25 hs.

Excreción: la vía principal de excreción es la bilis, solo un pequeño porcentaje se excreta por orina.

Otras presentaciones en la figura 3.

Interacciones

Las interacciones al momento de administrar la vitamina D como fármaco se da por mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

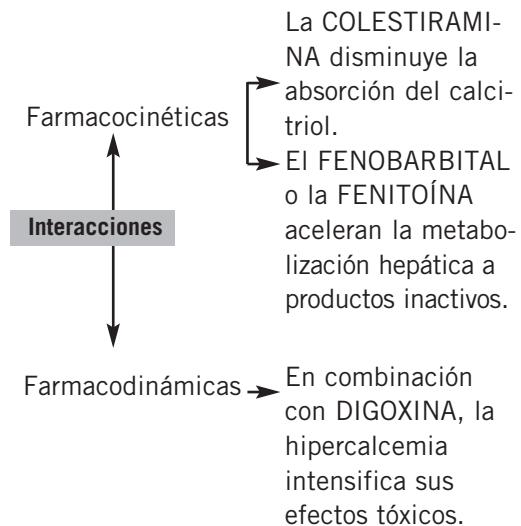


FIGURA 3**Presentaciones de vitamina D**

Doxercalciferol	Activado por 25-hidroxilación en hígado para generar compuesto activo 1α -25(OH)2D2.
Dihidrotaquisterol	Activado por 25-hidroxilación en hígado para formar 25-hidroxidihidrotaquisterol.
Alfacalcidol	Activado en hígado para formar calcitriol.
Ergocalciferol	Vitamina D2 pura.
Calcipotriol, paricalcitol, 22-Oxacalcitriol	Derivados sintéticos del calcitriol.

Efectos adversos

Las reacciones adversas propias del uso de vitamina D, son resultado de su efecto terapéutico, es decir, efectos secundarios, y reflejan su efecto potente para intensificar la absorción de calcio y fosfato en intestino, junto con la posibilidad de movilizar el calcio y el fosfato de los huesos. Es decir, que las manifestaciones clínicas serán consecuencia del aumento de calcio y fósforo en plasma por encima de los niveles normales.

La hipercalcemia genera:

- síntomas neuropsiquiátricos vagos como dificultad para concentrarse, cambios de personalidad o depresión.
- úlcera gastroduodenal.
- nefrolitiasis.
- mayor riesgo de fracturas.

En casos de aumentos intensos de la concentración de calcio puede presentarse

- Letargo, estupor, coma.
- Síntomas digestivos como náusea, anorexia, estreñimiento o pancreatitis.
- Notables cambios electrocardiográficos, incluidos bradicardia, bloqueo auriculoventricular e intervalos QT cortos.

En niños: un solo episodio de hipercalcemia moderadamente intensa puede frenar todo el crecimiento durante seis meses o más, y nunca se corregirá por completo el déficit de la talla.

La hiperfosfatemia solo genera manifestaciones clínicas en caso de que sea grave y aguda, y se generan debido a la formación de precipitados de fosfato o de calcio generalizados y la hipocalcemia resultante. En consecuencia puede presentarse

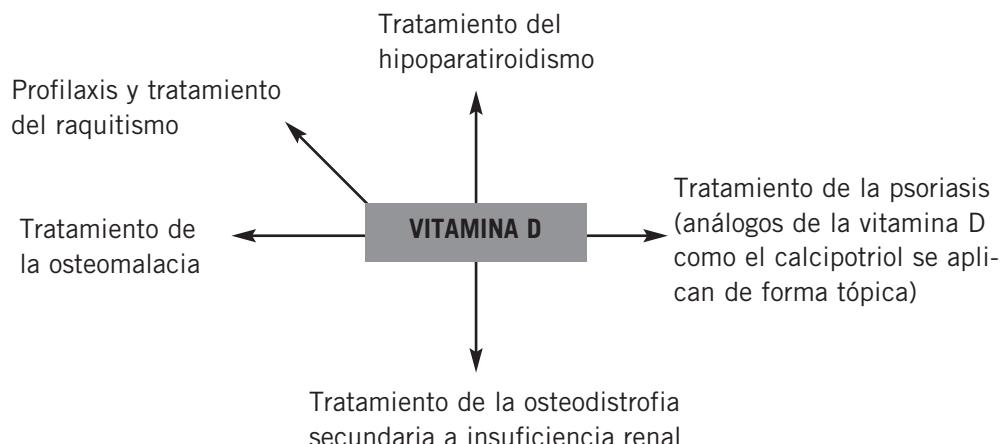
- Tetanía, convulsiones
- Nefrocalcinosis
- Calcificaciones pulmonares o cardíacas.

Indicaciones

(Figura 4)

FIGURA 4

Indicaciones de la vitamina D



La hipercalcemia suele corregirse con la disminución del consumo de calcio y manteniendo hidratación adecuada. En ciertos casos se utilizan diuréticos de asa, glucocorticoides, y otras drogas.

Drogas empleadas en el tratamiento de la osteoporosis

La osteoporosis es un importante problema de salud, incluyendo principalmente fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca. A pesar de las consecuencias de esta enfermedad y de la disponibilidad de tratamientos médicos efectivos, es frecuente que se subdiagnóstique y, en consecuencia, no se trate. Las estrategias terapéuticas

incluyen tanto cambios en el estilo de vida (promover la actividad física y el cese del tabaquismo y/o alcoholismo, por ejemplo) como la indicación de fármacos.

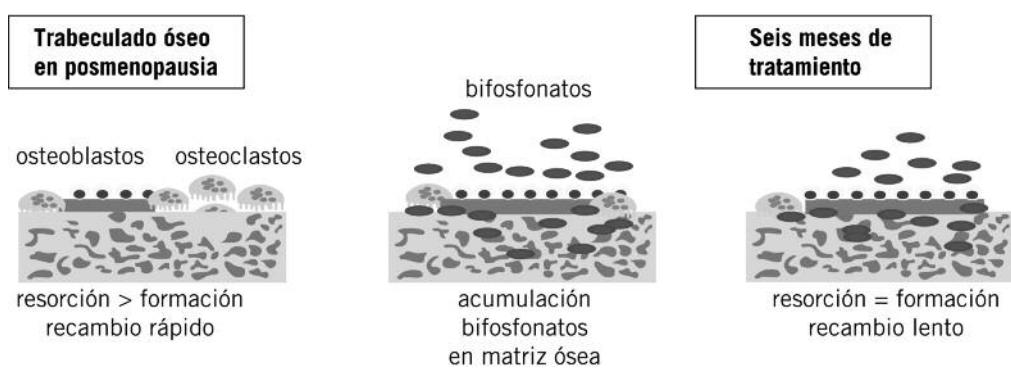
El objetivo primario del tratamiento de la osteoporosis es la reducción de la incidencia de fracturas osteoporóticas. Desde el punto de vista farmacológico, se pueden emplear distintos agentes, siempre con el objetivo común de aumentar la masa ósea y mejorar la estructura ósea.



El ejercicio, como la ingesta adecuada de calcio y el mantenimiento de niveles aceptables de vitamina D son componentes fundamentales del tratamiento para prevenir las fracturas óseas en pacientes con osteoporosis.

FIGURA 5

Acción de los bifosfonatos



Bifosfonatos

Los bifosfonatos son el grupo de fármacos que se utilizan para prevenir y tratar enfermedades relacionadas con la resorción ósea. Las drogas principales de este grupo son alendronato, risedronato, ácido zolendrónico, ibandronato, entre otros.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El pirofosfato es un compuesto natural-

mente presente en el organismo que actúa como inhibidor fisiológico de la resorción ósea y es rápidamente degradado. Los bifosfonatos son análogos estructurales del pirofosfato resistentes a la rápida degradación. Inhiben la actividad de los osteoclastos de manera directa mediante distintos mecanismos como la inducción de su apoptosis (bifosfonatos de primera generación) y la inhibición de la síntesis de colesterol (bifosfonatos de segunda y tercera generación). Estos últimos, que contienen nitrógeno, son más potentes que los de primera generación debido a este mecanismo de

La biodisponibilidad de los bifosfonatos es muy baja, por lo cual, se recomienda tomarlos con un vaso lleno de agua después de una noche previa de ayuno y al menos media hora antes del desayuno.



inhibición de la síntesis de colesterol y lípidos isoprenoides necesarios para la correcta función de los osteoclastos.

Clasificación

Los bifosfonatos se clasifican según su estructura química que genera, a su vez, diferencias significativas en las potencias de las drogas (Figura 6).

Farmacocinética

Absorción: Biodisponibilidad oral de entre 1 y 6 %.

Distribución: unión a las proteínas plasmáticas variable, se unen a albúmina. Entre el 20 al 80 % se fija en hueso (20 % clodronato, 50 % etidronato, más del 50 % alendronato y pamidronato).

Metabolismo: no se metabolizan y se eliminan como molécula sin modificar.

Excreción: la proporción captado por el hueso tiene una V1/2 superior a 10 años y el resto es eliminado por la orina, por filtración y por secreción tubular con una V1/2 de 0,5 a 2 h.

Vías de administración: vía oral (VO) o

intravenosa (IV), no intramuscular (IM) o subcutánea (SC). Lejos de las comidas, o de la suplementación cálcica. La vía IV se indica en aquellos pacientes que tienen baja adherencia o intolerancia al tratamiento por VO.

Efectos adversos

- Bifosfonatos orales: irritación esofágica o esofagitis, dolor abdominal, diarrea.

- Bifosfonatos por vía IV rápida: insuficiencia renal aguda, hipocalcemia, reacción de fase aguda, fiebre medicamentosa.

- Otros: osteonecrosis mandibular, más frecuente en pacientes oncológicos tratados con altas dosis de bifosfonatos por vía IV que en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos por VO. Un disparador frecuente son los procedimientos odontológicos invasivos en estos pacientes.

Interacciones

Calcio, antiácidos, otros medicamentos administrados por VO y alimentos pueden retrasar la absorción.



Cuando los bifosfonatos se ingieren con un vaso de agua y el paciente permanece un tiempo en posición erecta después de tomarlos durante 30 minutos, los efectos adversos esofágicos son poco frecuentes.

FIGURA 6

Clasificación de los bifosfonatos

1^a generación	Etidronato disódico (produce osteomalacia, ya no se usa). Clodronato.
2^a generación 100 a 1.000 veces más potentes que los de 1 ^a generación.	Pamidronato disódico. Alendronato. Pamidronato. Ibandronato
3^a generación 10.000 veces más potentes que los de 1 ^a generación.	Risedronato. Zoledronato.



La administración IV de los bifosfonatos debe ser lenta para evitar su toxicidad renal.

Indicaciones

- Osteoporosis
- Enfermedad de Paget
- Hipercalcemia tumoral
- Alivio sintomático y prevención de fracturas patológicas en el mieloma múltiple.
- Hiperparatiroidismo e hipercalcemias no tumorales.
- Calcificaciones ectópicas (etidronato).

Contraindicaciones

- Úlcera péptica o gastritis.
- Anormalidades en esófago que retarden el vaciamiento como estenosis o acalasia.
- Personas que no puedan permanecer en posición erecta.
- Embarazo y lactancia.

Colecalciferol (Vitamina D3)

Ver antes en este capítulo.

Teriparatida

La teriparatida es un análogo sintético de la hormona paratiroides (PTH).

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Ejerce su acción al unirse a, por lo menos, dos receptores específicos en la membrana celular.

Acciones farmacológicas

Participa en la regulación a corto plazo de la calcemia, gracias a la estimulación de la absorción intestinal de calcio -mediada por la vitamina D-, y el aumento de la excreción renal. Ambos mecanismos, sumados a un

aumento en la liberación ósea producen un efecto hipocalcemiantre, sin modificar las concentraciones séricas de fosfatos.

La teriparatida estimula el remodelado óseo al inducir un aumento en la formación de hueso seguido de un aumento más lento en la resorción ósea. Aumenta de forma notoria la densidad mineral ósea en el hueso trabecular, principalmente de la columna lumbar y el cuello femoral, mientras que el efecto sobre el hueso cortical sería menor que el de los bifosfonatos.

Farmacocinética

Absorción: luego de una dosis de 100 microgramos por vía subcutánea presenta una biodisponibilidad del 55 %.

Distribución: se desconoce su unión a proteínas plasmáticas, presenta un volumen de distribución de 5,4 litros.

Metabolismo: principalmente hepático, siendo captado desde la sangre mediante un transportador específico. El extremo amino-terminal es degradado en el hepatocito, mientras que el extremo carboxi-terminal continúa circulando en la sangre, y se cree que tiene un rol fundamental en la regulación de la liberación de PTH.

Excreción: el extremo carboxi-terminal libre en plasma es excretado por vía renal. Su vida media es de aproximadamente 1,5 horas.

Vía de administración: debido a su estructura peptídica se administra por vía subcutánea.

Interacciones

Digitálicos.

Efectos adversos

En animales de experimentación se ha observado un aumento de la incidencia de osteosarcoma. Si bien la evidencia no es clara en humanos no debe utilizarse en pacientes con riesgo aumentado de padecer osteosarcoma.

Indicaciones

La teriparatida aumenta la densidad ósea en posmenopáusicas con osteoporosis, y disminuye el riesgo de fracturas. Actualmente se utiliza como fármaco de segunda línea en mujeres con antecedentes de una fractura osteoporótica previa con factores de riesgo para padecer nuevas fracturas.

Otros candidatos a utilizar teriparatida son aquellos pacientes con muy bajo índice de densidad mineral ósea y respuesta insatisfactoria a la terapia antirresortiva.

Contraindicaciones

- Hiperparatiroidismo primario.
- Enfermedad de Paget.
- Radioterapia previa.
- Neoplasia maligna ósea primaria o secundaria.

Raloxifeno

Es un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), aprobado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis.

Farmacodinamia

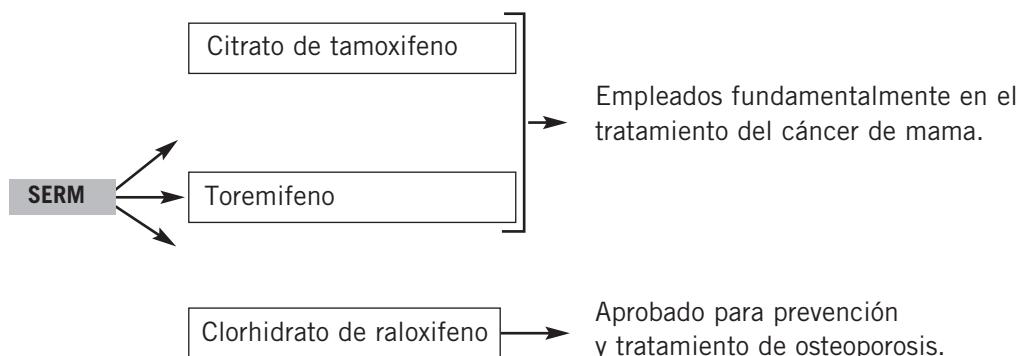
Mecanismo de acción

El raloxifeno se une al receptor de estrógeno para ejercer su acción, actúa como antagonista del receptor en mama y endometrio, pero posee acción agonista en huesos, encéfalo e hígado.

Acciones farmacológicas

El concepto de SERM implica lo que se conoce como histoselectividad, es decir la capacidad de un mismo compuesto de ejercer diferentes acciones farmacológicas en distintos tejidos.

Disminuye la resorción ósea y este efecto es el buscado en el tratamiento de la osteoporosis.



Si bien se ha demostrado que el raloxifeno disminuye hasta en 50 % el índice de fracturas vertebrales, no se ha probado aún que la disminución en el índice de fracturas extraverterbrales sea significativa.



El raloxifeno es una droga de categoría X, genera alteraciones en el desarrollo fetal, malformaciones y disminución de supervivencia del recién nacido.

Farmacocinética

Absorción: rápida por vía oral, pero con una biodisponibilidad absoluta de alrededor del 2 % por presentar elevado efecto de primer paso hepático.

Distribución: es generalizada. La unión a albúmina es muy alta mayor del 95 %. La vida media de 27 horas.

Metabolismo: glucuronidación hepática, aparentemente no tendría biotransformación significativa por el CYP. Tanto el raloxifeno como sus metabolitos glucuronados realizan circulación enterohepática.

Excreción: principalmente en heces. Por orina solo el 5 %. Vida media de 28 horas.

Vía de administración: oral.

Interacciones

Ampicilina reduce la absorción y las concentraciones del raloxifeno por la disminución en la flora bacteriana que modifica el circuito enterohepático, es probable que ocurra también con otros antibióticos.

Isoflavonas pueden competir por el receptor estrogénico.

Efectos adversos

Sofocos, calambres en miembros inferiores y riesgo aumentado de trombosis venosa profunda.

Indicaciones

Tratamiento y profilaxis de osteoporosis en pacientes posmenopáusicas.

Contraindicaciones

- Trastornos circulatorios: antecedentes de tromboembolismo, trombosis venosa profunda.

- Hipertriglicidemia: las pacientes pueden llegar a aumentar el índice de triglicéridos durante el tratamiento.

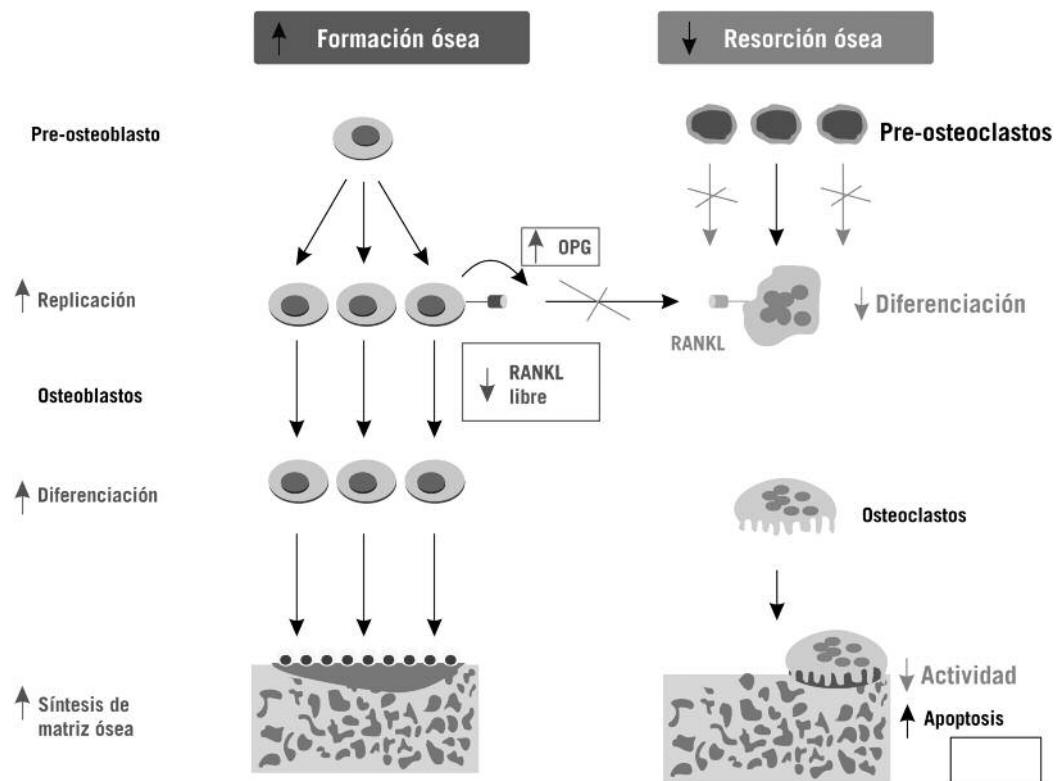
- Disfunción hepática: en caso de cirrosis puede aumentar las concentraciones plasmáticas hasta 2,5 veces.

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio está aprobado para el tratamiento de osteoporosis. Tiene efecto de antirresorción. Se incorpora en la hidroxiapatita en lugar del calcio y así se obtiene beneficio contra las fracturas.

FIGURA 7

Farmacodinamia del ranelato de estroncio



POG: proteína osteoprotegerina, RANKL: ligando de unión al receptor activador de NF- κ B (factor nuclear de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas).

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Los mecanismos moleculares de señalización que median los efectos del ranelato de estroncio en osteoblastos, osteocitos, osteoclastos y sobre el metabolismo óseo aún no han sido completamente aclarados. Debido a su similitud con el calcio, uno de los receptores estudiados por su probable implicancia es el receptor - sensor de calcio (CaSR). Sin embargo, la activación de ese receptor no es el único mecanismo de acción.

Acciones farmacológicas

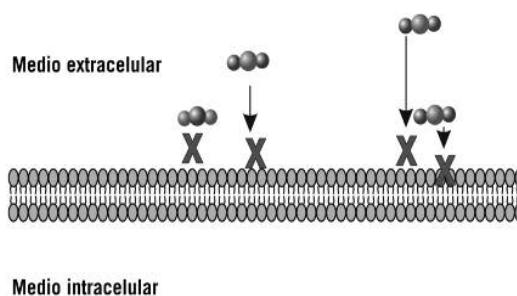
El ranelato de estroncio ha demostrado ser capaz de incrementar los niveles de ARNm y de la proteína de osteoprotegerina (OPG), a la vez que suprimir RANKL (ligando de unión al receptor activador de NF- κ B). Además, el ranelato de estroncio también estimula la replicación y diferenciación osteoblástica aumentando la supervivencia celular bajo estrés. El mecanismo de acción del ranelato de estroncio se basa en la capacidad de aumentar la formación y

disminuir la resorción ósea de forma simultánea pero en magnitud moderada, re estableciendo el balance entre ambos procesos de forma similar al observado en la mujer antes de la menopausia. Este mecanismo de acción dual tiene también efectos positivos sobre la resistencia ósea.

El ranelato de estroncio incrementa los marcadores de formación ósea, disminuye los marcadores de resorción ósea, y aumenta la densidad mineral ósea de forma progresiva. En mujeres osteoporóticas posmenopáusicas que recibieron tratamiento a largo plazo, este fármaco redujo la incidencia de fracturas vertebrales y extrvertebrales.

Farmacocinética

La molécula es muy polar.



Al comenzar el tratamiento con ranelato de estroncio el médico tiene que advertir al paciente que ante la aparición de erupción cutánea deben discontinuar la medicación y comunicarse con el profesional. El síndrome DRESS suele aparecer a las 3 a 6 semanas de iniciada la administración del ranelato de estroncio, desaparece al discontinuar el tratamiento y puede ser mortal.



Se recomienda monitorear el riesgo cardiovascular del paciente antes y durante el tratamiento con ranelato de estroncio.

Absorción: baja. La biodisponibilidad es de 25 % aproximadamente. La concentración máxima plasmática (Cmax) se alcanza entre las 3 a 5 horas y la concentración estable se alcanza luego de 2 semanas de tratamiento.

Distribución: volumen de distribución bajo aproximadamente 1 l/Kg. La unión a proteínas plasmáticas es baja de 25 % y no se acumula en tejidos.

Metabolización: no se metaboliza ni interfiere en las CYP450.

Excreción: renal y por materia fecal de la molécula sin modificar rápidamente luego de la absorción. Vida media de 60 horas.

Interacciones

Alimentos e ingesta de calcio: retrasan la absorción. Evitar la ingesta antes y después de la toma oral.

Efectos adversos

- Gastrointestinales: náuseas y diarrea que aparecen con el inicio del tratamiento y generalmente remiten después de 3 meses de uso. Son los más comunes.

- Vasculares: ligero amento en el riesgo

de trombosis venosa que pueden generar embolia pulmonar. El mecanismo es desconocido. Recientemente, se ha advertido sobre la posible asociación entre la droga y aumento del riesgo cardiovascular.

- SNC: convulsiones y alteraciones cognitivas.

- Hipersensibilidad: muy raramente reacciones dermatológicas potencialmente letales que incluyen un cuadro con erupción cutánea, eosinofilia, fiebre y síntomas sistémicos (síndrome DRESS).

Indicaciones

Osteoporosis severa en hombres y mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas.

Contraindicaciones

- Antecedentes de enfermedad cardiovascular o hipertensión no controlada.

- Antecedentes de trombosis venosa o embolismo.

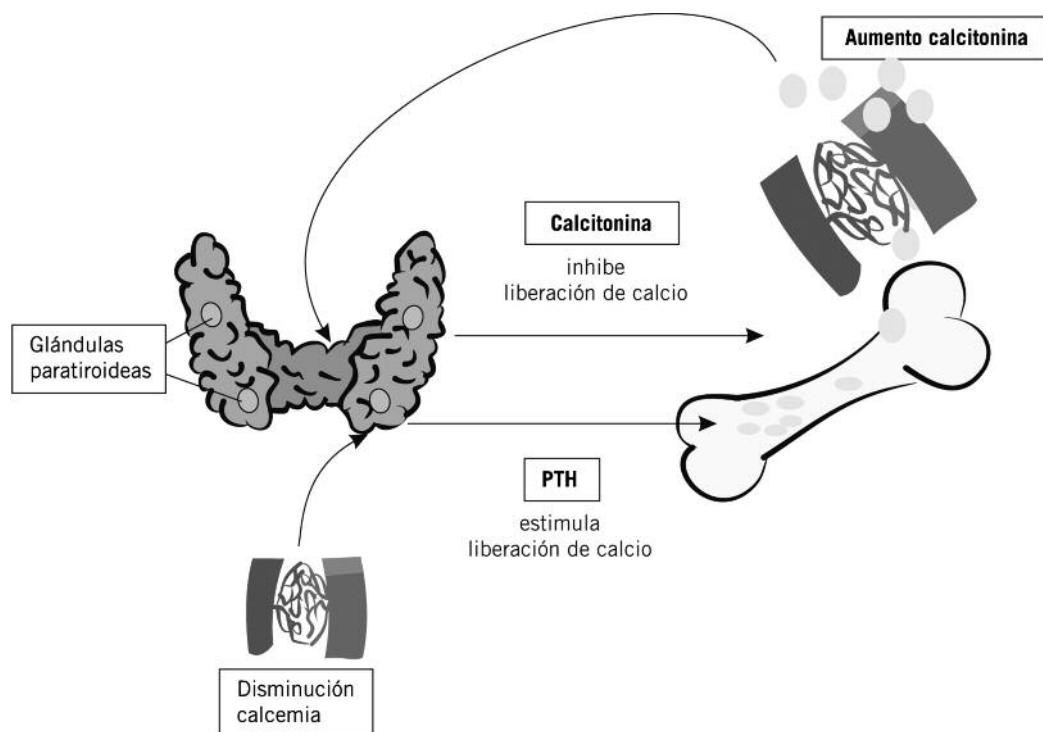
- Pacientes postrados que tengan riesgo aumentado de tromboembolismo.

Calcitonina

La calcitonina es una hormona peptídica hipocalcemiante sintetizada en las células C parafoliculares del tiroides. Regula la concentración plasmática del calcio gene-

FIGURA 8

Acción de la calcitonina y parathormona (PTH)



rando hipocalcemia en contraposición a la parathormona (PTH).

La calcitonina de salmón es más potente que la humana se usa para el tratamiento de la osteoporosis y se comercializa en diferentes formas de presentación, entre ellas la de spray nasal.

La calcitonina tiene importancia médica como marcador tumoral en los casos esporádicos y hereditarios de carcinoma medular de tiroides, y por su empleo para el tra-

tamiento adjunto de hipercalcemia grave y enfermedad de Paget del hueso.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Las acciones de la calcitonina son mediadas por su receptor, que es miembro de la familia de receptores de membrana acoplados a proteína G, en este caso se acopla

con la vía de Gs, activando la adenilciclasa quien sintetiza al segundo mensajero AMP cíclico y este activa a la proteína kinasa A (PKA). El efecto final de esta cascada de reacciones es la inhibición directa de la resorción de hueso por osteoclastos. También existe una acción menos importante de aumento de excreción renal de calcio.

Acciones farmacológicas

Debido a su acción inhibitoria de la resorción ósea la calcitonina genera efectos hipocalcémiantes e hipofosfatémicos.

Farmacocinética

Absorción: por ser un polipéptido se destruye en tracto digestivo. La biodisponibili-

dad tras inyección subcutánea e intramuscular en humanos es alta y similar para las dos vías de administración (71 % y 66 %, respectivamente).

Por mucosa nasal se absorbe de manera rápida.

Distribución: volumen de distribución de 0,15 a 0,3 L / kg. Unión a proteínas del 30-40 %. No atraviesa barrera hematoencefálica ni placentaria, pero no hay experiencia en embarazo; pasa a leche materna.

Metabolismo: la calcitonina humana y de salmón está principalmente y casi exclusivamente degradada en los riñones, formando fragmentos farmacológicamente inactivos de la molécula. También se metaboliza en la sangre y el tejido periférico.

FIGURA 9

Variables farmacocinética de la calcitonina sintética de salmón

Vía de administración	V/O	I/M	S/C	I/V	I/N
Biodisponibilidad	mala	buena	buena	buena	Variable 3 % de las otras vías
Comienzo de acción		15 min	15 min	inmediata	variable
Duración de acción		8 a 12 hs	8 a 12 hs	0,5 a 12 hs	
Absorción	Se degrada	buena	buena		rápida
Cmax		60 min	60 min		20 a 40 min
V1/2		60 min	60 min	60 min	16 a 43 min

V/O: vía oral, I/M: intramuscular, S/C: subcutánea, I/V: intravenosa; I/N: intranasal, Cmax: concentración máxima. V1/2: vida media.

Existe tolerancia al efecto terapéutico tras el uso prolongado, debido a la formación de anticuerpos anticalcitonina o a la *down regulation* de receptores en la célula osteoclástica.



Excreción: renal. La V_{1/2} de 60 minutos y en la administración intranasal es de 16 a 43 minutos.

Vías de administración: la vía de elección para administrar calcitonina es la subcutánea o la intramuscular, existe una alternativa que es la de administrarla mediante un aerosol nasal.

Interacciones

- Litio: disminuye la litemia en un 30 %. El mecanismo es desconocido aunque probablemente por inducción en la eliminación renal.

Efectos adversos

- Frecuentes: mareos, náuseas y brotes de enrojecimiento en cara y cuello que aparece entre los 10 a 20 minutos luego de la inyección.

- Poco frecuentes: son variadas como hipertensión, urticaria, alteraciones en la visión, síntomas semejantes a la gripe, entre otras.

Indicaciones

Detención de osteoporosis en posmeno-

pausia.

Dolor por metástasis óseas.

Compuestos calcimiméticos y calciolíticos

Los calcimiméticos y calciolíticos son fármacos que remedan el efecto estimulante del calcio para inhibir la secreción de hormona paratiroidea por la glándula paratiroides. Los calcinomiméticos y calciolíticos, cinacalcet y ronocaleret, son drogas que actúan en distintos sitios alóstéricos del receptor de calcio logrando el mismo efecto que consiste en la reducción de la secreción de parathormona y posteriormente la disminución de la calcemia.

Cinacalcet

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Los cambios en el calcio plasmático regulan la secreción de hormona paratiroidea por parte del receptor que capta calcio y que se encuentra en la membrana plasmática de las células paratiroides. Este receptor está acoplado a proteína Gq, su ocupación por el mineral culmina en la activación de proteína quinasa C dando



Las reacciones adversas son menos frecuentes si la calcitonina se administra en horas de la tarde o luego de las comidas.

como resultado la inhibición de hormona paratiroides. El cinacalcet intensifica la sensibilidad del receptor al calcio extracelular, es decir, disminuye la concentración de dicho mineral en la cual queda suprimida la secreción de hormona paratiroides.

Acciones farmacológicas

La droga produce descenso de las concentraciones plasmáticas de hormona paratiroides e indirectamente también desciden los valores de calcio en plasma.

Farmacocinética

Absorción: rápida, en cuestión de 2 a 6 horas de ingerido se alcanzan sus concentraciones máximas en suero.

Distribución: se une a proteínas plasmáticas en un 95 %, aproximadamente.

Metabolismo: hepático, por múltiples citocromos.

Excreción: renal predominantemente. Vida media de 35 horas aproximadamente.

Vía de administración: oral.

Interacciones

Con fármacos que interfieren en la homeostasis de calcio o que disminuyen la absorción de cinacalcet, en este aspecto debemos considerar a los análogos de vitamina D, fijadores de fosfato, bifosfonatos, calcitonina, glucocorticoides, galio y cisplatino.

Otro tipo de interacción es el que se da a nivel del metabolismo de citocromos, se recomienda cautela al administrar el cinacalcet con inhibidores de CYP3A4, como ketoconazol, eritromicina o itraconazol; y del CYP2D6, como beta bloqueantes, flecainida, vinblastina y casi todos los antidepresivos tricíclicos.

Efectos adversos

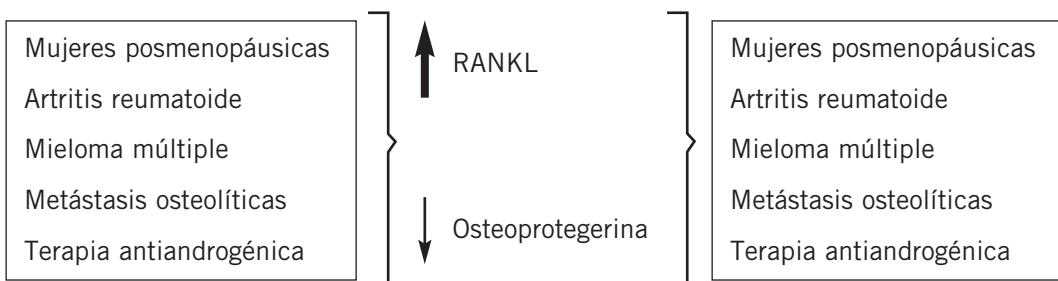
La reacción adversa principal es la hipocalcemia, no debe utilizarse si la concentración sérica inicial de calcio es menor de 8.4 mg/100 ml.

Vigilar detenidamente a toda persona con antecedente de trastornos convulsivos.

Puede surgir osteopatía adinámica si caen las concentraciones de hormona paratiroides a menos de 100 pg/ml.

FIGURA 10

Efectos farmacológicos del denosumab



En un estudio aleatorizado doble ciego en mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea se comprobó que el denosumab fue superior al alendronato en mejorar la densidad mineral ósea en todos los sitios del esqueleto.



El denosumab se administra una dosis subcutánea aplicada en muslo, abdomen o parte posterior del brazo cada 6 meses.

Todos los pacientes en tratamiento con denosumab deben recibir aportes de calcio y Vit D para evitar la hipocalcemia.

Indicaciones

Osteoporosis crónica posmenopáusica.

Contraindicaciones

- Enfermedad renal.

Denosumab

El denosumab es un nuevo antirresortivo óseo del grupo de los anticuerpos monoclonales aprobado en 2010 por la *Food and Drugs Administration* (FDA) ocupando actualmente la primera línea de fármacos usados para la prevención primaria y secundaria de pacientes con fracturas por osteoporosis.

Son factores de riesgo pacientes con cáncer y lesiones óseas, tratamientos concomitantes, mala higiene bucal, extracciones dentarias y radioterapia de cabeza y cuello.



Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El denosumab está dirigido contra el ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL).

Efectos farmacológicos

A través del equilibrio entre resorción ósea llevada a cabo por osteoclastos y formación ósea realizada por osteoblastos es que se produce el llamado remodelado óseo. La actividad de estos dos tipos de células se encuentra en gran parte coordinada por dos moléculas sintetizadas por los osteoblastos: RANKL y osteoprotegerina.

Al unirse al receptor RANK en preosteoclastos y osteoclastos, RANKL induce su diferenciación y activación, respectivamente.

La osteoprotegerina, por su parte, se une a RANKL bloqueando su capacidad de unirse a RANK y provocar ese efecto.

En escenarios como la posmenopausia y algunas patologías se produce un desequilibrio entre RANKL y osteoprotegerina a predominio del primero, con el consecuente aumento en la resorción ósea. El denosumab se une a RANKL inhibiendo la maduración de preosteoclastos y promoviendo la apoptosis de osteoclastos. Su efecto, por lo tanto, es disminuir la resorción ósea. En pacientes con osteoporosis, el denosumab ha disminuido la incidencia tanto de falturas vertebrales como de fracturas no vertebrales.

Farmacocinética

Absorción: con la administración es subcutánea tiene una biodisponibilidad del 78 %.

Distribución: C_{max} se alcanza a los 10 días.

Metabolismo: al estar formado por aminoácidos y carbohidratos sufren catabolismo y no se metabolizan en hígado.

Excreción: sistema retículo endotelial del organismo. V_{1/2}: 26 días.

Vías de administración: subcutánea e intravenosa.

Interacciones

- Corticoides, inmunomoduladores y agentes antineoplásicos: el uso asociado a

estas medicaciones puede aumentar el riesgo de infecciones.

Efectos adversos

- Frecuentes: infecciones en la piel y el aparato respiratorio, constipación, dolor de extremidades.

- Menos frecuentes: osteonecrosis mandibular, diverticulitis, infecciones en oído, eczemas.

Indicaciones

- Tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y hombres con alto riesgo de fracturas.

- Tratamiento de osteoporosis cuando hay intolerancia a otra medicación.

- Hombres bajo terapia antiandrogénica con alto riesgo de fractura.

Contraindicaciones

- Hipocalcemia.

- Infecciones cutáneas.

Insuficiencia renal grave.

- Osteonecrosis de maxilares sobre todo en pacientes con cáncer.

- Lactancia.

Mujeres embarazadas o en busca de un embarazo.

Flúor: efecto sobre hueso y dientes

La exposición a fluoruros proviene más bien de la ingestión de plantas y agua, y también de la inhalación del fluoruro que aparece en polvos y gases. Este fluoruro se distribuye ampliamente en órganos y tejidos, pero se concentra en huesos y dientes. Los huesos en crecimiento muestran un depósito mayor que los maduros. La excreción principalmente es por vía renal.

En el hueso el fluoruro intensifica la actividad de osteoblastos e incrementa la densidad mineral y el volumen óseo.

Las manifestaciones principales en hueso y dientes se observan en casos de intoxicación crónica. A nivel óseo se produce otoesclerosis, caracterizada por una mayor densidad de huesos como consecuencia del incremento de la actividad osteoblástica y de la sustitución de hidroxiapatita por la fluoroapatita, que es más densa. El grado de afección es variable, desde mínimos cambios hasta el engrosamiento extraordinario de la cortical de huesos largos, exostosis y calcificación de ligamentos, tendones y zonas de inserción muscular. Puede llegar a ser incapacitante e invalidante.



Antes del tratamiento con denosumab debe realizarse tratamiento odontológico preventivo y durante la administración se deben evitar procedimientos dentales invasivos.

Sobre el nivel dental se produce la llamada fluorosis dental o mancha del esmalte. En los casos leves se disponen irregularmente en la superficie dental zonas pequeñas opacas, de color blanquecino. En casos graves, las depresiones circunscritas o confluentes de color pardo oscuro o negras dan a la pieza una imagen de corrosión. Estas lesiones son propias del desarrollo, es decir, la ingestión de fluoruros luego del surgimiento de los dientes no tiene efecto alguno.

Sin embargo, hoy se sabe que la incorporación adecuada de fluoruro en los dientes endurece las capas externas del esmalte y mejora la resistencia a la desmineralización, aminorándose la incidencia de caries.

Ejercicios

1) Con respecto a la vitamina D, indique si el enunciado es verdadero o falso

a) Intensifica la absorción tanto en intestino delgado como en riñón de calcio y fósforo.

b) Su principal vía de excreción es la renal.

c) Como efecto adverso produce hipocalcemia e hiperfosfatemia.

d) La hiperfosfatemia solo genera manifestaciones clínicas en caso de que sea grave.

2) Elija la opción correcta:

a) Los bifosfonatos producen, como efecto adverso, leucocitosis, anemia y trombocitosis.

b) El etidronato disódico es de 100 a 1000 veces más potente que el alendronato.

c) Los bifosfonatos son análogos estructurales del pirofosfato y su acción principal es inhibir la resorción ósea.

d) En enfermedades tales como el mielo-

ma múltiple el alendronato no se utiliza por el riesgo de fracturas patológicas.

3) Elija la opción correcta:

a) La teriparatida es un análogo sintético de la PTH, estimula la absorción intestinal de calcio y aumenta su excreción renal, produciendo efecto hipocalcemiante sin modificar la fosfatemia.

b) La calcitonina es sintetizada por las células C en las paratiroides, siendo su vía principal de administración la oral.

c) La teriparatida es utilizada actualmente como droga de primera línea en mujeres con antecedentes de fracturas osteoporóticas.

d) La acción principal de la calcitonina se debe a su acción estimulante sobre la resorción ósea.

4) Elija la opción correcta:

a) En el hueso el fluoruro estimula la actividad de osteoclastos.

b) Los fármacos calcimiméticos como el cinacalcet producen disminución de los niveles séricos de PTH e indirectamente de calcio plasmático.

c) El cinacalcet tiene una baja unión a proteínas plasmáticas, metabolismo hepático y excreción renal.

d) El flúor se concentra principalmente en hueso y en menor medida en los dientes.

Respuestas correctas

1) a) V, b) F, c) F, d) V

2) c

3) a

4) b

Bibliografía

- Anagha PP, Sen S. 2014. The efficacy of bisphosphonates in preventing aromatase inhibitor induced bone loss for postmenopausal women with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Oncol*; 2014:625060.
- Bernabei R, Martone AM, Ortolani E, Landi F, Marzetti E. 2014. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Clin Cases Miner Bone Metab*; 11(3): 201–207.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG. 2009. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res*; 24:153–161.
- Brunton L, Chabner B, Knollman B. 2012. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12a edición, McGraw Hill Interamericana.
- Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, Motala A, Shekelle PG. 2014. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med*; 18;161(10):711-23
- Filopanti M, Corbetta S, Barbieri AM, Spada A. Pharmacology of the calcium sensing receptor. 2013. *Clin Cases Miner Bone Metab*; 10(3):162-5.
- Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. 2015) Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev*.41(5):455-464.
- Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. 2012. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *nt J Clin Pract*; 66:1139–1146.
- Inderjeeth CA, Glendenning P, Ratnagobal S, Inderjeeth DC, Ondhia C. 2014. Long-term efficacy, safety, and patient acceptability of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Int J Womens Health*; 17;7:7-17.
- Katzung B, Masters S, Trevor A. 2012. Basic & Clinical Pharmacology. Mc.Graw-Hill. 12Th Edition.
- Ono K, Ohashi S, Tanaka S. 2014. [Anti-osteoporosis drugs based on the guidelines for the Prevention and Treatment of Osteoporosis (2011 edition)]. *Clin Calcium*; 24(3):401-6.
- Rizzoli R1, Reginster JY, Boonen S, Bréart G, Diez-Perez A, Felsenberg D, Kaufman JM, Kanis JA, Cooper C. 2011. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*; 89(2):91-104.
- Rizzoli R1, Sigaud A, Azria M, Herrmann FR. 2015. Nasal salmon calcitonin blunts bone microstructure alterations in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int*; 26(1):383-93.
- Sugiyama T, Torio T, Sato T, Matsumoto M, Kim YT, Oda H. 2015. Improvement of skeletal fragility by teriparatide in adult osteoporosis patients: a novel mechanostat-based hypothesis for bone quality. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 6:6.
- Suresh E, Abrahamsen B. 2015. Denosumab. A novel antiresorptive drug for osteoporosis, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*; 82:105-114.

Vestergaard P. 2014. New strategies for osteoporosis patients previously managed with strontium ranelate. *Ther Adv Musculoskelet Dis*; 6(6):217-25.

Wrzosek M, Wrzosek M, Lukaszewicz J, Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piątkiewicz P, Radziwoń-Zaleska M, Wojnar M, Nowicka G. 2013. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Rep*; 65(2):271-8.

Farmacología de la obesidad

Guillermo Tomás Holzmann, Catalina María Ungaro, Adriana Sánchez Toranzo

Introducción

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasas. El peso corporal está determinado por la relación entre la ingesta y el gasto metabólico y regulado por mecanismos neurohumorales.

En la actualidad el sobrepeso y la obesidad son consideradas enfermedades pandémicas y su prevalencia crece en forma exponencial día a día debido al estilo de vida sedentario y a la alimentación poco saludable de la mayoría de la población. Es por esto que el estudio de la farmacología de la obesidad es de especial relevancia, no solamente para el conocimiento de fármacos que hoy en día constituyen indicaciones válidas en el ámbito médico, sino también para reconocer aquellas drogas que se utilizan ilegalmente con el propósito del descenso de peso y que constituyen un peligro para la población que los consume.

Objetivos

- Reconocer cuáles son los fármacos utilizados en el tratamiento de la obesidad.
- Clasificarlos según su mecanismo de acción.
- Conocer su farmacocinética y farmacodinamia con el objetivo de lograr una adecuada prescripción en relación a las características individuales de cada paciente.

- Reconocer sus efectos adversos e interacciones para poder evitarlos si fuera posible.

Caso clínico

Andrea Pérez es una mujer de 47 años, hipertensa y tabaquista. Tiene colesterol elevado a predominio de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), presenta intolerancia oral a la glucosa y un índice de masa corporal (IMC) de 35. Usted decide que le es imperioso reducir su peso debido a que la obesidad representa para Andrea un riesgo en sí misma, además de ser un agravante para toda patología concomitante.

Drogas para el tratamiento de la obesidad

Clasificación

La forma más práctica de clasificar a las drogas utilizadas en el tratamiento de la obesidad es según su mecanismo de acción, dividiéndolas en 4 grandes grupos:

- Anorexígenos (generan saciedad).
- Inhibidores de la absorción de lípidos.
- Termogénicos (aumentan el gasto energético).
- Otros mecanismos (ej.: agonistas del receptor de glucagon tipo I).

Farmacodinamia

Siguiendo la clasificación previamente establecida podemos observar cómo cada

FIGURA 1

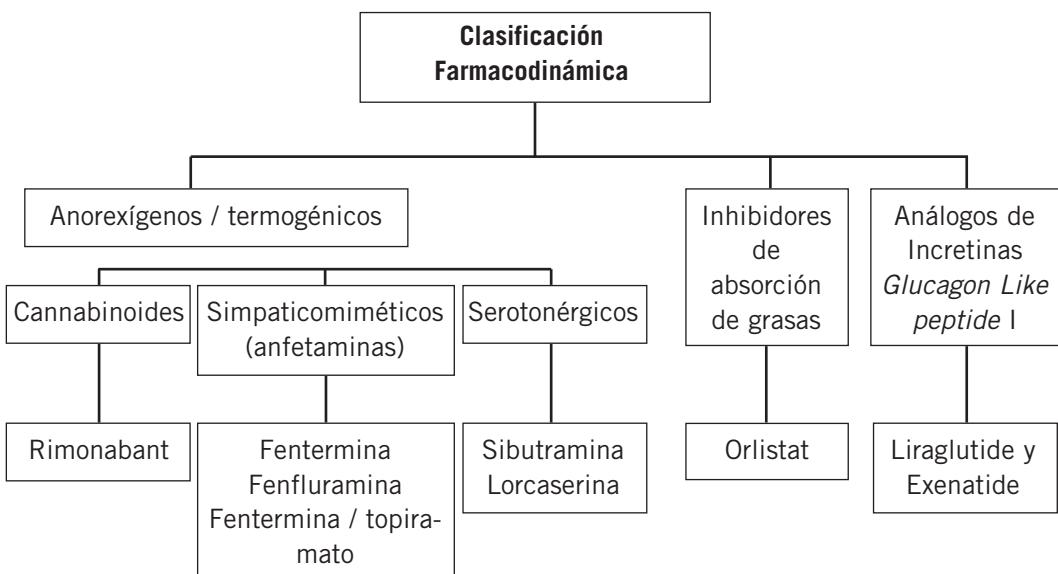
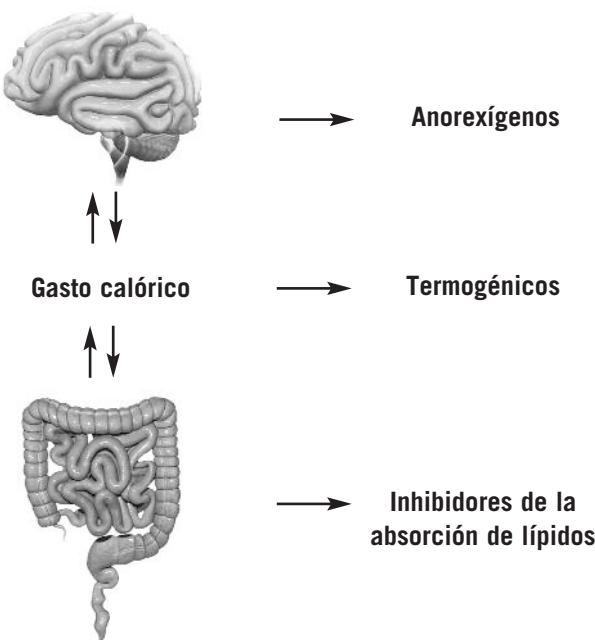


FIGURA 2



grupo de drogas usadas en el tratamiento de la obesidad posee distintos sitios de acción, siendo para los anorexígenos el SNC, para los inhibidores de la absorción de lípidos el tracto gastrointestinal y para los termogénicos las distintas vías metabólicas que regulan el gasto calórico.

Anorexígenos y termogénicos

Cannabinoides

La planta *Cannabis sativa* ha sido usada de manera terapéutica y recreacional por siglos. La bien conocida capacidad de la marihuana recreacional para estimular el apetito generó interés en el uso de agonistas y antagonistas cannabinoides para el tratamiento de los desórdenes relacionados

con el peso y el apetito.

El sistema endocannabinoide cuenta con dos receptores clásicos, tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2), y dos ligandos clásicos, anandamida y 2-arachidonoyl-glycerol (2-AG). Estos cannabinoides son eicosanoides derivados de fosfolípidos poliinsaturados y actúan en varias respuestas biológicas contraregulando estímulos estresantes como la privación de la ingesta y el dolor.

Los endocannabinoides actúan sobre varias vías anorexígenas y orexígenas en el SNC aumentando el apetito y estimulando la ingesta.

Rimonabant

El rimonabant se introdujo en el mercado en 2006 con esperanzas de implementar

FIGURA 3

SNC	Disminuye la ingesta a través de la inhibición del receptor CB1 en el nivel del sistema mesolímbico.
Tronco encefálico	Potenciación de las señales de saciedad vagales y mediadas por colecistoquinina.
Músculo esquelético	Aumento de la termogénesis producida por el músculo.
Hígado	Disminución de la lipogénesis.
Tejido adiposo	Disminución de la lipogénesis. Aumento de los niveles de adiponectina.

una terapéutica eficaz actuando sobre los componentes centrales y periféricos que regulan la ingesta de alimentos. Debido a los efectos adversos psiquiátricos que producía se lo retiró del mercado en 2008.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El rimonabant es el primer antagonista

sintetizado del receptor CB1, el cual es 1000 veces más afín sobre este receptor en comparación al CB2.

Es capaz de reducir de manera dosis dependiente la ingesta alimentaria, efecto que parece deberse tanto a sus efectos en el nivel del SNC como periféricos.

Acciones farmacológicas

Potenciales mecanismos de acción meta-

FIGURA 4

Absorción	Alto nivel de absorción VO.
Unión a proteínas plasmáticas	99,9 %.
Pico plasmático	2 horas.
Metabolismo	CYP 3A4 y aminohidrolasas. Metabolitos inactivos.
Excreción	Excreción biliar y eliminación fecal (86 %).
Vida media de eliminación	6-9 días (16 días en pacientes obesos).
Vía de administración	Oral.

bólicos y antiobesidad del rimonabant (Figura 3).

Farmacocinética y vías de administración

El rimonabant cumple con la farmacocinética característica de las drogas altamente liposolubles (Figura 4).

Efectos adversos

- Más frecuentes: son náuseas, mareos, diarrea e insomnio, los cuales ocurren con una frecuencia 1-9 % mayor que con el placebo.

- Trastornos psiquiátricos: los cuadros de depresión aumentan 2-5 % más que con el placebo en los pacientes bajo tratamiento, este es el motivo de retiro de la droga del mercado.

Nuevas drogas en estudio

Actualmente se trabaja en sintetizar nuevas moléculas con un perfil menos liposolubles para minimizar el impacto a nivel del SNC manteniendo los beneficios de las acciones periféricas. Ejemplo de estas drogas son el otenabant y la oleoiletanolamina (OEA) que reducen de manera segura la ingesta modulando las conductas que llevan a la ingesta, actualmente probado en ratas.

Símpaticomiméticos

Anfetaminas

Dentro de este grupo se encuentran la fentermina y la fenfluramina. Estos fármacos son derivados anfetámicos que se caracterizan por ser drogas capaces de inhibir la recaptación de catecolaminas, lo que

acentúa las acciones del sistema nervioso simpático, reduciendo tanto el nivel de ingesta de alimentos como aumentando el nivel de consumo energético del organismo.

Fentermina

La fentermina se caracteriza por ser una de las pocas anfetaminas aún utilizadas con el fin de ayudar al descenso de peso en pacientes obesos. Solía utilizarse en asociación fija con fenfluramina, droga del mismo grupo que fue sacada del mercado debido a efectos adversos graves sobre el sistema cardiovascular como valvulopatías e hipertensión pulmonar.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

La fentermina actúa estimulando la liberación de adrenalina, noradrenalina y dopamina en el nivel del SNC y el periférico.

Farmacocinética y vías de administración

Posee las características generales de las drogas altamente liposolubles, lo cual es de esperar para una droga cuyo sitio de acción es el SNC (Figura 5).

Efectos adversos

Por interactuar a nivel de la neurotransmisión adrenérgica y dopamínica, las anfetaminas en general provocan efectos adversos a dos niveles principalmente:

- Cardiovasculares: tienden a generar taquicardia e hipertensión, además de los ya mencionados efectos sobre las válvulas cardíacas y la circulación pulmonar reportados

FIGURA 5

Absorción	Alto nivel de absorción VO.
Pico plasmático	1 - 3 horas.
Metabolismo	Desaminación oxidativa y reducción. Metabolitos activos.
Excreción	Excreción por vía renal inalterada (30 %). pH dependiente.
Vida media de eliminación	20 horas.
Vía de administración	Oral.

con el uso de algunas drogas del grupo (fenfluramina).

- SNC: pueden provocar insomnio, alteraciones en la memoria y la atención cuadros de excitación, euforia, en algunos casos convulsiones. Su efecto sobre la neurotransmisión dopamínérgica explica la capacidad de estas drogas para causar adicción al modular los circuitos de recompensa.

Interacciones farmacológicas

Debido a la capacidad para aumentar la

liberación catecolaminas es importante considerar la posibilidad de crisis hipertensivas graves cuando cualquiera de estas drogas se combinan con antidepresivos de tipo inhibidores de la mono-amino-oxidasa (IMAO).

Contraindicaciones

- Antecedentes de hipersensibilidad a la fentermina.
- Estados de excitación.
- Enfermedad cardiovascular sintomática,



La fentermina y sus combinaciones pertenecen a la categoría X en el embarazo.

incluyendo arritmias.

- Isquemia cerebral.
- Glaucoma.
- Hipertensión arterial moderada o severa.
- Antecedentes de trastornos psiquiátricos, especialmente esquizofrenia, anorexia nerviosa y depresión.
- Alcoholismo activo o en remisión.
- Antecedentes de dependencia o abuso de drogas.
- Uremia: puede alterar la excreción de la droga.

Serotonérgicos

Dentro de las variadas acciones fisiológicas que cumple la serotonina (5-Hidroxíptamina) en nuestro organismo, la regulación del apetito fue sin duda un punto relevante a la hora de buscar nuevas drogas para el tratamiento de la obesidad. Los niveles de ingesta de comida son regulados por el centro de la saciedad localizado en el núcleo ventromedial del hipotálamo y por el centro del hambre en el hipotálamo medial. Estos núcleos son regulados por neuronas superiores las cuales para producir inhibición de la ingesta, responden a las acciones de la serotonina.

Sibutramina

La sibutramina fue suspendida para su comercialización por la FDA en EE.UU., por la Agencia Europea de Medicamentos (EMEA) en Europa, en 2010 por ANMAT debido a los riesgos cardíacos.

Actualmente la prohibición de la venta se ha extendido a la mayoría de los países del mundo.

Farmacodinamia

La sibutramina, originalmente pensada como un antidepresivo, es un inhibidor de la receptación de varias aminas, principalmente serotonina (5-HT2A y 5-HT2C) pero con efectos también sobre la neurotransmisión adrenérgica ($\beta 1$ y $\beta 3$) y en muy poca medida sobre la dopaminérgica.

Es a través de estos mecanismos que favorece las vías anorexígenas (5-HT2A, 5-HT2C y $\beta 1$) y aumenta secundariamente el gasto energético del organismo ($\beta 3$).

Farmacocinética

Es importante resaltar el hecho de que la sibutramina posea dos metabolitos activos, M1(mono-desmetil-sibutramina) y M2 (di-desmetil-sibutramina), los cuales son a su vez metabolizados por una vía distinta a la

FIGURA 6

Absorción	Buen nivel de absorción VO.
Unión a proteínas plasmáticas	97 %.
Pico plasmático	1.2 horas.
Metabolismo	CYP 3A4 Metabolitos activos. M1 y M2.
Excreción	Excreción urinaria de metabolitos glucuronizados.
Vida media de eliminación	1 hora.

droga madre, lo que en caso de pacientes con ciertos polimorfismos para el CYP2B6 puede llevar a una significativa acumulación del metabolito activo M1 (Figura 6).

Efectos adversos

- Neurológicos: son los más frecuentes caracterizados por: cefalea, nerviosismo, insomnio y vértigo.

- Cardiovasculares: se encuentran en estrecha relación con los efectos sobre la neurotransmisión adrenérgica (taquicardia e hipertensión arterial).

- Gastrointestinales: produce sequedad de boca, náuseas, dispepsia y gastralgia.

Interacciones

- IMAO: incrementa el riesgo de crisis hipertensiva por aumentar la actividad simpática indirectamente.

- Otros: inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS), sumatriptán, meperidina en pacientes que consuman fármacos que actúen en forma similar se pueden generar crisis serotonérgicas con la aparición de sofocos, diarrea e hipotensión.



Pertenece a categoría X en embarazo.

Contraindicaciones

- Antecedentes de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmias, ACV o hipertensión pulmonar.
- Hipertiroidismo.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Antecedentes de convulsiones.
- Predisposición a sangrados.
- Disfunción hepática severa.
- Niños o adolescentes debido al riesgo de alteraciones conductuales.

Lorcaserina

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

La lorcaserina en dosis terapéuticas actúa como un agonista selectivo de los receptores 5HT-2C a nivel de las neuronas productoras de propiomelanocortina (POMC), neuronas responsables de la inhibición de los centros hipotalámicos previamente mencionados en la introducción a esta familia de drogas.

En dosis supraterapéuticas la lorcaserina también posee efectos sobre los receptores 5HT-2B y 5HT-2A para serotonina.

Farmacocinética

(Figura 7)

Efectos adversos

- Más frecuentemente son: náuseas, vómitos, diarrea y fatiga, así también comocefaleas y mareos.
- Cognitivos: la incidencia de trastornos de la memoria y atención es de 1.9 % a diferencia del 0.5 % que se presenta con el placebo.
- Psiquiátricos: los pacientes deben de ser evaluados ante la presencia de sintomatología relacionada con depresión o por el empeoramiento de trastornos depresivos preexistentes así como también de tendencias suicidas.
- Tolerancia: en duda, fue demostrado en ratas hembras aumento de incidencia de adenocarcinoma y fibroadenomas de mama, pero no hay datos en humanos.

Interacciones

Al ser un agonista serotonérgico se debe tener en cuenta la siempre presente posibilidad de presentar síndrome serotonérgico en combinación con inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS).

La lorcaserina es un inhibidor del CYP 2D6, por lo tanto, interacciona con las drogas que

FIGURA 7

Absorción	Buen nivel de absorción VO.
Unión a proteínas plasmáticas	70 %.
Pico plasmático	1.5 - 2 horas.
Metabolismo	Hepático a sulfamato de lorcaserina.
Excreción	Excreción urinaria del metabolito (92 %). Excreción menor por heces.
Vida media de eliminación	11 horas.

comparten este citocromo en su metabolismo.

Inhibidores de la absorción de grasas

Orlistat

Farmacodinamia

El orlistat es un compuesto derivado de una lipstatina endógena producida por *Streptomyces Toxytricini*. Es un inhibidor tanto de la lipasa gástrica y la intestinal, como de la pancreática, por lo que no per-

mite el clivado de los ácidos grasos de la dieta, reduciendo de esta manera la absorción de grasa hasta en un 30 %.

Farmacocinética

El orlistat se caracteriza por su extremadamente baja absorción por vía oral, lo cual es alentador para su perfil de seguridad. Esta particularidad sumada al hecho de poseer metabolitos de muy poca actividad hace muchos de sus datos farmacocinéticos no posean relevancia en la práctica (Figura 8).

FIGURA 8

Absorción	Muy baja absorción VO.
Unión a proteínas plasmáticas	??
Pico plasmático	??
Metabolismo	Hepático a metabolitos inactivos.
Excreción	Excreción mayoritaria por heces (97 %).
Vida media de eliminación	14-19 horas (de los metabolitos en plasma).



Pertenece a categoría X en
embarazo

Es teratogénica, se debe suspender en embarazo.



Ante la aparición de distorsiones cognitivas, dificultad en el habla o para encontrar las palabras, en la memoria o confusión se debe suspender la medicación.

Efectos adversos

- Gastrointestinal: son los efectos adversos más frecuentes, hecho que tiene mucho sentido si recordamos su pobre absorción sistémica. Estos son: estatorrea, incontinencia fecal y manchado graso.

- Otros: son los que se encuentran en relación directa con la disminución de la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) que no suelen presentarse siempre y cuando el orlistat sea acompañado por un complejo multivitamínico que las sustituya.

Nuevos fármacos

Fentermina / Topiramato

La *Food Drug Administration* (FDA) aprobó recientemente la combinación de fentermina con topiramato, droga del grupo de los antiepilepticos que produce anorexia como efecto adverso. El mecanismo por el cual produce este efecto no es del todo conocido, se sugiere que es por alterar el balance energético. La combinación a bajas dosis de ambos fármacos garantizaría menores efectos adversos cardiovasculares.

Efectos adversos

- Fentermina: boca seca, constipación, insomnio y palpitaciones.

- Topiramato: somnolencia, parestesia, alteraciones en la atención, acidosis metabólica y cálculos renales.

- Combinación de ambas: cefaleas, disgeusia (distorsión del gusto), alopecia e hipokalemia, aumento de la frecuencia cardíaca en reposo, ansiedad, depresión, aumento de miopía aguda y glaucoma de ángulo estrecho secundario.

Interacciones farmacológicas

- Anticonceptivos orales (ACO): interfiere la farmacocinética de los ACO aumentando el riesgo de embarazo.

- IMAO: puede producir pico hipertensivo.

Liraglutide

Es un análogo del péptido similar al glucagón tipo I (GLP-1). Que se utiliza para el tratamiento de la diabetes tipo II. Disminuye la glucemia y produce pérdida de peso.

Ejercicios

1) Respecto al uso de las drogas para el tratamiento de la obesidad en el embarazo marque la respuesta correcta.

a. El orlistat es una droga segura en el embarazo por su baja absorción a nivel gastrointestinal.

b. El rimonabant es categoría B en el embarazo.

c. La fentermina se encuentra aprobada para su uso en el embarazo.

d. No se recomienda el uso de ninguna droga para tratar la obesidad durante el embarazo.

2) Respecto al mecanismo de acción del rimonabant marque la opción incorrecta.

a. Disminuye la ingesta por antagonizar el receptor CB2 para cannabinoides.

b. Potencia las señales de saciedad vagales y las mediadas por colecistoquinina.

c. Actúa en el nivel del SNC.

d. Reduce de manera dosis-dependiente la ingesta.

3) Respecto a los efectos adversos de la fentermina marque la opción correcta.

a. Solo posee efectos adversos en el nivel cardiovascular.

b. Interacciona con los circuitos dopamínergicos pudiendo generar adicción.

c. Puede generar cuadros graves de hipotensión.

d. Sus efectos adversos se deben exclusivamente a su acción sobre la neurotransmisión adrenérgica.

4) Respecto a las vías de administración de las drogas anti-obesidad marque la opción correcta.

a. El orlistat se administra exclusivamente por vía oral.

b. El rimonabant puede ser administrado por vía intramuscular en ciertos casos.

c. La fentermina varía en su forma de administración dependiendo a que otras drogas se la asocie.

d. El orlistat posee un alto nivel de absorción cuando se lo administra por vía oral.

5) Respecto a las siguientes afirmaciones marque la opción incorrecta.

a. El orlistat puede alterar la absorción de vitaminas liposolubres (A, D, E, K).

b. La lorcaserina es un agonista serotonérgico.

c. La sibutramina posee poco efecto sobre la neurotransmisión dopamínérgica.

d. El rimonabant es una droga muy hidrosoluble.

Respuestas correctas

1= D

2= A

3= B

4= A

5= D

Bibliografía

- Brashier, D. B. S., Sharma, a K., Dahiya, N., Singh, S. K., & Khadka, A. 2014. Lorcaserin: A novel antiobesity drug. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*; 5(2):175–8.
- Bray GA, Ryan DH. 2014 Apr. Update on obesity pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci*; 1311:1-13.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. 2012. *Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Mc Graw Hill's; 12a edición.
- Chung, J. Y., Jang, S. B., Lee, Y. J., Park, M. S., & Park, K. 2011. Effect of CYP2B6 genotype on the pharmacokinetics of sibutramine and active metabolites in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 51(1):53–9.
- Comerma-Steffensen S, Grann M, Andersen CU, Rungby J, Simonsen U. 2014 May; *Cardiovascular effects of current and future anti-obesity drugs*. *Curr Vasc Pharmacol*, 12(3):493-504.
- Fleming JW, McClendon KS, Riche DM. 2013 Jul-Aug. New obesity agents: lorcaserin and phentermine/topiramate. *Ann Pharmacother*; 47(7-8):1007-16.
- Flórez J, Amijo JA.Florez, Farmacología Humana. 2008. África Mediavilla, Masson. 5a Edición.
- Fulp A, Bortoff K, Zhang Y, Snyder R, Fennell T, Marusich JA, Wiley JL, Seltzman H, Maitra R. 2013 Oct 24. Peripherally selective diphenyl purine antagonist of the CB1 receptor. *J Med Chem*; 56(20):8066-72.
- Hofbauer, K. G., Nicholson, J. R., & Boss, O. 2007. The obesity epidemic: current and future pharmacological treatments. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*; 47:565–92.
- Hruba L, McMahon LR. 2014 Mar. The cannabinoid agonist HU-210: pseudo-irreversible discriminative stimulus effects in rhesus monkeys. *Eur J Pharmacol*; 727:35-42.
- Jager G, Witkamp RF. 2014 Jun. The endocannabinoid system and appetite: relevance for food reward. *Nutr Res Rev*; 27(1):172-85.
- Kaplan LM. 2010. Pharmacologic therapies for obesity. *Gastroenterology Clinics of North America*; 39(1):69–79.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2009. *Katzung, Basic & Clinical Pharmacology*. Mc Graw Hill. 11th edition.
- Klumpers LE, Fridberg M, de Kam ML, Little PB, Jensen NO, Kleinloog HD, Elling CE, van Gerven JM. 2013 Dec. Peripheral selectivity of the novel cannabinoid receptor antagonist TM38837 in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*; 76(6):846-57.
- Leung WYS, Thomas GN, Chan JCN, Tomlinson B. 2003. Weight management and current options in pharmacotherapy: orlistat and sibutramine. *Clinical Therapeutics*; 25(1):58–80.
- Mahgerefteh B, Vigue M, Freestone Z, Silver S, Nguyen Q. 2013 Sep. New drug therapies for the treatment of overweight and obese patients. *Am Health Drug Benefits*; 6(7):423-30.
- Manning S, Pucci A, Finer N. 2014 May *Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms*. *Ther Adv Chronic Dis*; 5(3):135-48.
- Ng SY, Wilding JP. 2014 Aug. Liraglutide in the treatment of obesity. *Expert Opin Biol Ther*; 14(8):1215-24.
- Padwal RS, Majumdar SR. 2007. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*; 369(9555):71–77.
- Romano A, Coccurello R, Giacovazzo G, Bedse G, Moles A, Gaetani S. 2014. Oleylethanolamide: a novel potential pharmacological alternative to cannabinoid antagonists for the control of appetite. *Biomed Res Int*; 2014:203425.
- Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. 2000. Influence of topiramate in the regu-

lation of energy balance. *Nutrition*; 16:961–966.

Sharma MK, Murumkar PR, Kanhed AM, Giridhar R, Yadav MR. 2014 May. Prospective therapeutic agents for obesity: molecular modification approaches of centrally and peripherally acting selective cannabinoid 1 receptor antagonists. *Eur J Med Chem*; 22(79):298-339.

Shin J., Gadde K. 2013. Clinical utility of phentermine/topiramate (Qsymia) combination for the treatment of obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*; 6:131–139.

Sweeting AN, Tabet E, Caterson ID, Markovic TP. 2014 Feb. Management of obesity and cardiovascular risk - role of phentermine/extended release topiramate. *Diabetes Metab Syndr Obes*; 7:35-44.

Woloshin S, Schwartz LM. 2014 Apr. The new weight-loss drugs, lorcaserin and phentermine-topiramate: slim pickings? *JAMA Intern Med*; 174(4):615-9.

Zieher, Farmacología endocrina y metabólica, de la inflamación y el dolor, Porf. Dr. Luis M. Zieher editor, 3ra edición.

Esta edición de 5.100 ejemplares
se terminó de imprimir en
En el Blanco Producciones SRL
Bermúdez 3321 - Olivos, Provincia de Buenos Aires, Argentina,
en el mes de Septiembre de 2015.

