

En esta sección, y en los sucesivos números de AFT, incluiremos cinco casos clínicos con énfasis en los fármacos y sus pautas terapéuticas. Cada caso se seguirá de algunas preguntas con sus correspondientes respuestas razonadas. Pueden utilizarse libremente con fines docentes, mencionando la fuente. Estos casos se han tomado de la sección “Problemas de Farmacoterapia” de la web de la Fundación Teófilo Hernando, y han sido redactados por Antonio G. García, de la Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid.

Antonio García García

Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid.



16- VIEJO POLIMEDICADO

Abril de 2020

El doctor Francisco Guirado Sánchez era director-gerente del “Hospital de Molina de Segura”. Durante mis visitas a Molina de Segura, tomando un café en la cafetería de su hospital, me contó el caso del paciente PGG, quien acudió a consulta desorientado y con dificultad para caminar. Tenía 81 años y su hija contó que había visitado a varios médicos que le prescribieron distintas medicaciones. No es frecuente que el médico haga una cuidadosa anamnesis farmacológica durante la historia clínica. Sin embargo, el doctor Guirado si pidió a la hija de PGG que le contara los detalles de la medicación que se había prescrito a su padre, de forma acumulativa, durante los últimos meses. El paciente estaba tomando el antidepresivo paroxetina, el antipsicótico atípico quetiapina, el hipnótico clometiazol y el potente analgésico opioide fentanilo.

Tras su cuidadosa anamnesis y la exploración del paciente, el doctor Guirado llegó a la conclusión de que el cuadro de somnolencia y cansancio del paciente se debía, seguramente, a una interacción medicamentosa. Estas interacciones, y en general las reacciones adversas a los fármacos, son más frecuentes en personas mayores. Por una razón; el metabolismo hepático de los fármacos por las numerosas isoenzimas de la familia del citocromo P450, está mermado en los pacientes añosos. Ello da origen a que los niveles plasmáticos de los fármacos que sufren degradación

metabólica en el hígado, se encuentren elevados en sangre. Como consecuencia de ello, la mayor toxicidad de un fármaco concreto es más que probable; y si el susodicho fármaco se administra con otros, la mezcla puede ser “explosiva”.

El doctor Guirado hizo una retirada escalonada de los fármacos y un ajuste de dosis; permitió así que, en pocos días, el paciente PGG recuperara su autonomía e hiciera vida normal.

Preguntas de estudio

16.1. Describa el mecanismo de la acción antidepresiva de la paroxetina.

La paroxetina es un bloqueante selectivo de la recaptación neuronal de la serotonina.

16.2. Indique, asimismo, el mecanismo de acción del antipsicótico atípico quetiapina.

Bloquea los receptores dopaminérgicos D2

16.3. ¿Cómo actúa en el cerebro el clometiazol para inducir el sueño?.

Actúa en el receptor $GABA_A$, como las benzodiacepinas.

16.4. ¿Y el fentanilo, cuál es su mecanismo de acción analgésica?

Bloquea los receptores opioides mu, como la morfina.

16.5. Estudie el grado de metabolismo hepático que sufre cada uno de los cuatro fármacos citados.

La paroxetina se metaboliza por el citocromo P450 CYP2D6. La quetiapina se metaboliza extensamente por el CYP3A4. El fentanilo también se metaboliza por el CYP3A4 a norfentanilo y metabolitos hidroxilados. Esta información y los parámetros farmacocinéticos para el ajuste de dosis se encuentra en el apéndice II del Goodman y Gilman, edición XIII de 2018. No existen datos para el clometiazol.

17-CRISIS HIPERTENSIVAS

Abril de 2020

En la sección “Casos Farmacoterápicos” de la revista “Actualidad en Farmacología y Terapéutica”, he leído un curioso caso clínico de crisis hipertensivas repetitivas (C.A. Urbano Carrillo y L.D. Muñoz Jiménez, AFT. 2008; 6:281-283). Se trata de una mujer de 57 años, con antecedentes de hiperreactividad bronquial. Acude a urgencias con un cuadro de 3 días de evolución de cefalea intensa y cortejo neurovegetativo. Su presión arterial de 200/91 mmHg requirió el uso de urapidilo intravenoso. Durante su estancia en la Unidad Coronaria se repiten las crisis hipertensivas seguidas de hipotensión acusada. Una ecografía abdominal reveló la presencia de una masa en el polo superior derecho renal de 6x6 cm, confirmada con TAC abdominal. Las catecolaminas, metanefrina y normetanefrina en orina de 24 h estaban elevadas. La gammagrafía confirmó la existencia de un feocromocitoma. Se inició tratamiento con doxazosina y posteriormente con fenoxibenzamina con lo que se obtuvo una rápida mejoría de la paciente; las crisis hipertensivas habían desaparecido. Al alta, se le prescribió propranolol. Dos meses después estando asintomática, se le practicó una suprarrenectomía con la consiguiente desaparición del cuadro sintomático y de las crisis hipertensivas.

Preguntas de estudio

17.1. El urapidilo es un bloqueante de los receptores adrenérgicos alfa. En consecuencia, bloquea los efectos vasoconstrictores de la noradrenalina liberada de las células cromafines del feocromocitoma. (V)

Este mecanismo hipotensor del urapidilo es cierto.

17.2. La dosis iv de urapidilo para yugular una crisis hipertensiva es de 20 mg en 20 s, que puede repetirse transcurridos 5 min tras la primera dosis. (V)

Esta pauta es habitual en las crisis hipertensivas.

17.3. La doxazosina es un bloqueante de los receptores adrenérgicos beta. (F)

Es falsa porque la doxazosina es un bloqueante de los receptores α_1 adrenérgicos, cuyo bloqueo produce vasodilatación y caída de la presión arterial. La inhibición de estos receptores es reversible por lo que el exceso de catecolaminas circulantes, procedentes del feocromocitoma, desplazará a la doxazosina de esos receptores, impidiendo así su efecto antihipertensivo. Por ello se sustituyó por fenoxibenzamina.

17.4. La fenoxibenzamina es un bloqueante irreversible de los receptores adrenérgicos alfa, que produce una vasodilatación y caída de la presión arterial estables. (V)

Es verdadera porque la fenoxibenzamina, al bloquear irreversiblemente los receptores adrenérgicos alfa, por muy elevadas que se encuentren las catecolaminas en sangre, no la desplazarán de esos receptores. En consecuencia, está indicada en el tratamiento del feocromocitoma para evitar las crisis hipertensivas, mientras que se prepara al paciente para la cirugía.

17.5. Par acompañar a la fenoxibenzamin, se prescribió a la paciente propranolol con el fin de bloquear los receptores adrenérgicos beta y proteger así al corazón frente a los efectos arritmogénicos de las catecolaminas. (V)

Esta pregunta es parcialmente verdadera. El propranolol bloquea los receptores adrenérgicos β_1 cardíacos, pero también bloquea los receptores β_2 bronquiales. Como en la historia clínica de la paciente se menciona en los antecedentes que padece una hiperreactividad bronquial, el bloqueo por el propranolol de los receptores β_2 bronquiales puede desencadenar una crisis asmática. Por ello, debería haberse utilizado un beta-bloqueante cardioselectivo β_1 , tipo atenol.

18-ORIGEN EXPERIMENTAL DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS QUE BLOQUEAN LA RECAPTACIÓN DE NEUROTRANSMISORES

Mayo de 2020

La profesora Almudena Albillos, catedrática de farmacología en Medicina de la UAM, ha tenido la gentileza de acercarme un artículo sobre los hallazgos científicos del neoyorquino Julius Axelrod, escritos por él mismo y publicados en la revista estadounidense "The Journal of Biological Chemistry". En 1970 compartió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina con el sueco Von Euler y el alemán emigrado al Reino Unido Bernard Katz. Sus aportaciones se relacionan con el establecimiento de los principios básicos de la liberación e inactivación de los neurotransmisores y de la comunicación neuronal.

Julius trabajó en muchos campos farmacológicos (metabolismo de los analgésicos, cafeína, efedrina y anfetaminas, enzimas microsomales implicadas en dicho proceso, descubrimiento de metiltransferasas) pero quizás, su trabajo más conocido sea el descubrimiento de la inactivación de neurotransmisores mediada por su recaptación en las terminaciones nerviosas.

Uno de los experimentos que hizo consistió en la extirpación del ganglio cervical superior derecho, cuyas neuronas simpáticas inervan los músculos oculares (iris y cuerpos ciliares) y las glándulas salivares; al extirpar el soma de las neuronas simpáticas alojadas en ese ganglio, sus axones degeneran y por consiguiente, los músculos oculares y las glándulas salivares del lado derecho quedan denervadas. Las del lado izquierdo permanecen inervadas.

Inyectó al animal noradrenalina radiactiva marcada con tritio y encontró muy poca radiactividad en los órganos denervados y mucha en los inervados. Ello sugería que la citada noradrenalina, el neurotransmisor fisiológico en las sinapsis neuroefectoras simpáticas, se captaba en las terminaciones nerviosas de los músculos oculares y las glándulas salivares.

Tras este elegante experimento, observó que inyectadas en el gato, la anfetamina, imipramina y cocaína bloqueaban la captación de noradrenalina tritiada en los nervios simpáticos. Más tarde observaría que este fenómeno de la recaptación neuronal de noradrenalina acontecía también en neuronas noradrenérgicas del sistema nervioso central; es más, también la dopamina y la serotonina se captaban en sus respectivas neuronas

cerebrales. Sentaba así las bases para comprender los mecanismos básicos de la depresión, el descubrimiento de fármacos antidepresivos y la caracterización ulterior de los transportadores específicos para cada neurotransmisor. Un apunte final sobre la personalidad de Julius Axelrod. El experimento que comento aquí lo sugirió Georg Hertting cuando hacia una estancia en el laboratorio de Axelrod en los Institutos de Salud Pública de los Estados Unidos, en Bethesda; Julius lo confiesa en su artículo autobiográfico, lo que denota su gran generosidad, humildad y honradez, atributos que todo científico debería ostentar. El otro apunte se relaciona con la conferencia que escuché a Axelrod en un inmenso salón con bastantes más de 1000 científicos, en Atlantic City. Fue en la primavera de 1972, cuando asistía yo al congreso anual de la FASEB (del inglés "Federation of American Societies of Experimental Biology"). Cuando tras su presentación por Irwin Kopin Axelrod se dirigió al atril para impartir su conferencia, todos los científicos puestos en pie dimos un duradero y entusiasta aplauso al recién galardonado Nobel.

Preguntas de estudio

18.1. El neurotransmisor fisiológico en las sinapsis neuroefectoras simpáticas es la adrenalina. (F)

Es falsa porque el neurotransmisor fisiológico simpático es la catecolamina noradrenalina.

18.2. Una vez liberada al espacio sináptico por el estímulo de los nervios simpáticos, la noradrenalina se inactiva fundamentalmente por la MAO (monoamino oxidasa) y la COMT (catecol-o-metiltransferasa). (F)

Es falsa porque aunque estas dos enzimas pueden degradar la noradrenalina, lo hacen en hígado y otros tejidos. Pero la noradrenalina liberada en las uniones neuroefectoras de los órganos inervados por el simpático, que son prácticamente todos, se inactiva fundamentalmente por recaptación en las terminaciones nerviosas simpáticas, como demuestra el clásico experimento de Axelrod.

18.3. El antidepresivo tricíclico imipramina potencia las acciones de la noradrenalina sobre el corazón (aumento de la frecuencia, de la fuerza de contracción y de la demanda de oxígeno). (V)

Es verdadera porque como demostraran Axelrod y sus colaboradores, la imipramina bloquea la recaptación neuronal de noradrenalina.

Ello conlleva una mayor concentración de noradrenalina en el corazón y que sus efectos cardíacos estén peligrosamente aumentados.

- 18.4. Precisamente, uno de los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos tipo imipramina, desipramina o amitriptilina es el riesgo de que produzcan graves arritmias cardíacas, por bloquear la recaptación neuronal de noradrenalina. (V)

Es verdadera; esta respuesta queda implícita en el experimento de Axelrod.

- 18.5. En la muerte por sobredosis de cocaína interviene el aumento de las acciones arritmogénicas de las catecolaminas, por el hecho de que la droga bloquea la recaptación neuronal de noradrenalina y adrenalina. (V)

La respuesta queda implícita en el experimento de Axelrod. Sin embargo, la pregunta también menciona la adrenalina que procede de la médula suprarrenal y que, en el corazón, también se capta en las terminaciones nerviosas simpáticas.

19-ACETANILIDA Y PARACETAMOL

Mayo de 2020

Cuando era profesor de farmacología en la Universidad de Nueva York, Bernard Brodie recibió la visita de un joven graduado del neoyorquino City College; se trataba de Julius Axelrod que acudió a Brodie para discutir la causa de la toxicidad de acetanilida. Brodie que estaba desarrollando métodos para medir los niveles plasmáticos de fármacos, invitó a Axelrod para que desarrollaran juntos el problema. Es curioso que de ese estudio sobre el metabolismo de acetanilida se derivara el descubrimiento de que su metabolito, paracetamol, exhibía igual potencia analgésica que el fármaco original. En 1948, Bernard Brodie and Julius Axelrod publicarían su hallazgo en "The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics".

En los años de 1940, la acetanilida y la fenacetina se usaban ampliamente como analgésicos. Algunas personas que tomaban cantidades excesivas de estos fármacos se habituaban a ellos y sufrían metahemoglobinemia. En 1946, Julius Axelrod tomó acetanilida y encontró anilina en su orina. Un experimento en perros demostró una relación directa entre los niveles plasmáticos de anilina y la metahemoglobinemia. Sin embargo, tras la

administración oral de acetanilida a humanos, el fármaco se metaboliza completamente pero solo el 4% es anilina. El metabolito predominante identificado era *N-acetil-p-aminofenol* que da lugar a la formación de tan solo minúsculas cantidades de metahemoglobinemia. Resultó que el tal metabolito era el responsable de los efectos analgésicos de la acetanilida; se le conocería más tarde como paracetamol (acetaminofeno en los EEUU).

Tras este curioso hallazgo parecía lógico que el más seguro paracetamol desplazaría a la aspirina como analgésico ya que la aspirina producía gastroerosión y riesgo de hemorragia digestiva. No fue así hasta que a principios de los años 1970 Johnson and Johnson comercializara el paracetamol con el atractivo nombre de Tylenol, que resultó ser uno de los analgésicos más utilizados no solo en los EEUU sino en todo el mundo. Hoy hay casi medio centenar de preparados comerciales de paracetamol genérico en España; más algunos preparados que asocian el paracetamol a otros analgésicos.

Preguntas de estudio

- 19.1. La acetanilida produce metahemoglobinemia al metabolizarse a anilina (V)

Es verdadera porque los niveles plasmáticos de anilina se correlacionan con el riesgo de metahemoglobinemia.

- 19.2. El metabolito activo principal de la acetanilida es el paracetamol, que posee menores efectos analgésicos que la acetanilida. (F)

Es falsa porque la potencia analgésica del paracetamol es similar a la de acetanilida.

- 19.3. El paracetamol comparte con la aspirina los efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios de esta. (F)

Es falsa porque el paracetamol está desprovisto de efectos antiinflamatorios.

- 19.4. El paracetamol comparte con la aspirina (ácido acetilsalicílico) el riesgo de producir úlcera gastroduodenal (F)

Es falsa porque el paracetamol no afecta la mucosa gastroduodenal.

- 19.5. Las dosis elevadas de paracetamol pueden producir hepatotoxicidad. (V)

Es verdadera. Las dosis de paracetamol para un adulto de 70 Kg son de 1 g cada 6 h; más allá de esta pauta, existe ese riesgo hepatotóxico.

20-ORINA OSCURA EN UN NIÑO DE 5 AÑOS

Mayo de 2020

Al iniciarse las clases, tras las vacaciones veraniegas, se produjo un caso de meningitis en el colegio. La madre de un niño acudió a la consulta del pediatra, alarmada porque habían mandado a todos los niños a casa durante 1 semana. La alarma se debía a que su hijo de 5 años había orinado esa mañana muy oscuro. El médico tranquilizó enseguida a la madre, aclarándole que se trataba de un simple problema de distribución, difusión y eliminación de fármacos ¿Cuál?

(Adaptado de un caso de la sección "Casos farmacoterápicos" de la revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica, Vol. 1, Nº 1 p.34).

Respuesta

Junto con la isoniazida, la rifampicina es un excelente antibiótico antituberculoso que se utiliza además de para tratar la tuberculosis, para la quimioprofilaxis de meningitis meningocócicas o la producida por *Haemophilus influenzae*, en sujetos que han estado en contacto con pacientes que sufren esta infección. A pesar de su gran tamaño, la molécula posee una elevada lipofilicidad, lo que permite su elevada difusión y amplia distribución en todos los tejidos del organismo. Prueba de ello es el hecho de que la rifampicina tiene la particularidad de teñir de color rojo naranja la orina, las heces, la saliva, el esputo, las lágrimas y el sudor. El médico que aconsejó a las madres de los niños la quimioprofilaxis con rifampicina debió advertirles también de sus propiedades colorantes. Así hubiera ahorrado a la madre del niño una alarma innecesaria y al pediatra una consulta.