

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.



### 6-SUBIDÓN DE ADRENALINA

Octubre de 2019

El otro día pasé una agradable tarde con mis alumnos del Máster en Investigación y Comercialización del Medicamento (MICOM). Dibujé la fórmula de la adrenalina en la pizarra y les pregunté qué sabían de esta prodigiosa molécula. Unos recordaron el término “subidón de adrenalina”, otros la utilización de esta hormona en anuncios de coches con motores preparados para la alta velocidad y otros recordaron vagamente el estrés.

Pero la adrenalina no interviene en el moderado estrés de la vida cotidiana; las constantes basales que aseguran la homeostasia del organismo a lo largo de las 24 horas del día las regula la noradrenalina, que se libera en las terminaciones nerviosas del sistema nervioso simpático e inerva profusamente corazón y vasos, ojo y pulmón, fibra muscular lisa no vascular, hígado y aparato genitourinario y, prácticamente, todos los órganos de la economía.

La adrenalina se comporta con más fiereza. Por eso está firmemente atrapada en las 15.000 vesículas que tiene cada una de las células cromafines alojadas en la médula del par de glándulas suprarrenales que coronan nuestros riñones. Si no fuera así, la adrenalina liberada incontroladamente podría producir una arritmia cardíaca mortal. Ante un serio conflicto, una amenaza, un violento ejercicio, una situación de miedo o incertidumbre, las vesiculitas que la almacenan se fusionan con la membrana plasmática y, por un poro que se abre en milisegundos, arrojan la adrenalina al torrente circulatorio, que la lleva a todos los órganos en segundos. Allí, combinándose con los receptores adrenérgicos alfa y beta, va a ocasionar una repentina

aceleración del latido cardíaco, un asombroso aumento de la fuerza de contracción del corazón, una drástica elevación de presión arterial para oxigenar bien los tejidos y, curiosamente, una vasoconstricción en lechos arteriales dérmicos y gastrointestinales y una vasodilatación en lechos arteriales del músculo esquelético, desviando la sangre de los primeros al segundo. La adrenalina circulante también moviliza glucosa del hígado, al tiempo que dilata los bronquios para llevar más oxígeno a los tejidos, al tiempo que dilata las pupilas para aumentar la agudeza visual. Esta vasta y bien orquestada respuesta, controlada desde el cerebro pero interpretada por la médula suprarrenal, pone al conjunto del organismo en tensión para reaccionar ante el conflicto con dos opciones, luchar o huir, en suma, para sobrevivir. En 1932, el fisiólogo estadounidense Walter Cannon definió esta reacción como la “respuesta de lucha o huida”.

¿Tiene la adrenalina alguna aplicación farmacológica?, pregunté a mis alumnos. Algunos respondieron que quizás podría funcionar en la resucitación cardiorrespiratoria. Hace tres días, una amiga excelente internista, me contaba que un familiar de 82 años tuvo un infarto de miocardio, con una taquicardia ventricular. En la sala de espera recibió la noticia de que había tenido un paro cardíaco. En su testamento vital había decidido donar sus órganos, y por ello, los familiares pensaron en poner en marcha el papeleo correspondiente. En eso, la noticia del fallecimiento de la paciente se cambió por la de su resucitación. La adrenalina hizo su trabajo. Y la paciente celebraba su centenario, 18 años después de aquel episodio. Les conté también el episodio de shock anafiláctico por una picadura de abeja, que sufrió un amigo nefrólogo, y del que se recuperó milagrosamente gracias a la adrenalina.

## Preguntas de estudio

6.1. La adrenalina (elija la opción **incorrecta**):

- a. Disminuye la frecuencia cardiaca
- b. Produce broncodilatación
- c. Aumenta la presión arterial
- d. Moviliza glucosa del hígado
- e. Produce midriasis

Correcta: **a**. Al contrario; la adrenalina acelera el corazón por activar los receptores adrenérgicos beta-1 cardiacos.

6.2. Receptores adrenérgicos que median los efectos de la adrenalina (seleccione el **incorrecto**):

- a. Taquicardia (beta 1)
- b. Efecto inotrópico positivo (beta 1)
- c. Broncodilatación (beta 2)
- d. Movilización de glucosa desde el glucógeno hepático (alfa 2)
- e. Vasoconstricción en lecho esplácnico (alfa 1)

Correcta: **d**. Esta opción es falsa, ya que este efecto metabólico de la adrenalina está mediado por receptores beta adrenérgicos.

6.3. El shock anafiláctico es una reacción alérgica aguda, producida por antibióticos (particularmente del grupo de las penicilinas), por una picadura de abeja o por alimentos. ¿Cómo actúa la adrenalina y cómo se administra al paciente que se encuentra en esta situación de emergencia? (elija la opción **incorrecta**)

- a. La adrenalina produce broncodilatación mediada por receptores beta 2 adrenérgicos.
- b. Ello permea la vía respiratoria para que llegue más oxígeno a los órganos.
- c. Produce también vasoconstricción en lechos arteriales bronquiales mediada por receptores adrenérgicos alfa.
- d. Ello detiene la extravasación de plasma desde la luz vascular al alveolo.
- e. En estos casos, la adrenalina se administra por vía oral con una jeringa cargada.

Correcta: **e**. La jeringa precargada con 1 mg/mL de adrenalina está preparada para inyectarla subcutáneamente y mejor intravenosamente (si se puede coger un vaso); por vía oral, al no absorberse, no ejercería efecto alguno.

## 7- CENTENARIA FENITOÍNA

Diciembre 2019

La difenilhidantoína (fenitoína para los amigos) se sintetizó en 1908 por el alemán Heinrich Biltz. En 1923, la compañía Parke-Davis también la sintetizó en Detroit, EEUU, en el marco de un programa de desarrollo de barbitúricos sedantes. Al comprobar que la fenitoína carecía de dichos efectos, los químicos orgánicos Dox y Thomas la arrojaron a las llamas de la oscuridad.

En 1937, Tracy Putnam y Hiram Houston Merritt, recibieron siete compuestos barbitúricos que habían solicitado a los químicos de Parke-Davis. Con gran sorpresa, observaron que uno de ellos, la fenitoína, a pesar de carecer de efectos sedantes, desplegaba pronunciados efectos anticonvulsivantes en un modelo animal de epilepsia. Un año después, estos investigadores publicarían el primer estudio clínico en 142 pacientes epilépticos, descubriendo los notables efectos antiepilépticos de fenitoína, particularmente en el grand mal.

Durante décadas se creyó que el mecanismo de la contundente acción anticonvulsivante de la fenitoína era su "efecto estabilizador de las membranas" neurales, que es como no decir nada; incluso en la edición de 1985 del Goodman y Gilman no se mencionan sus efectos bloqueantes de canales de sodio y calcio. Su mecanismo de acción aún se desconoce, y hay acuerdo en que la fenitoína es un bloqueante de canales iónicos de amplio espectro, con indicaciones en epilepsia y arritmias cardíacas. La Edición de 2018 del Goodman y Gilman dice que a concentraciones terapéuticas la fenitoína actúa selectivamente sobre los canales de sodio, estabilizando su estado inactivado. A dosis más altas bloquea también los canales de calcio.

Hay una curiosa indicación colateral derivada de un conocido efecto adverso de la fenitoína, la hipertrofia gingival. Este efecto estimuló la investigación dermatológica enfocada al potencial efecto cicatrizante de la fenitonina. Por ello se estudió en la cicatrización de heridas, en varias enfermedades inflamatorias de la piel y en la epidermolisis bullosa. Aunque incierta, se cree que su eficacia se debe a la inhibición de la excesiva síntesis de colágeno, sin que se conozca la diana sobre la que actúa.

[Ver más en J.M.K. Hessenling y D.J. Kopsky, *J Neurol*, 2017, DOI 10.1007/S00415-17-8391-5]

## Preguntas de estudio

- 7.1. Molecularmente, la fenitoína es un derivado barbitúrico pero carece de efectos sedantes (V)
- 7.2. La fenitoína ejerce sus efectos anticonvulsivantes debido a sus efectos sedantes (F)
- 7.3. La fenitoína es más eficaz antiepiléptico en el petit mal, en comparación con el grand mal. (F)
- 7.4. El mecanismo de la acción antiepiléptica de fenitoína se relaciona con su capacidad de estabilizar los canales de sodio en su conformación inactivada. (V)
- 7.5. Precisamente, este efecto sobre canales de sodio es la base mecanicista de su utilización en arritmias cardíacas. (V)
- 7.6. La hiperplasia gingival es un efecto colateral típico de la fenitoína (V)
- 7.7. De este efecto adverso se dedujo su indicación en la epidermolisis bullosa. (V)

## 8- BOCA SECA

Diciembre de 2019

La afinidad de un fármaco por un determinado subtipo de receptor tiene interés clínico, sin duda. Por ejemplo, la atropina reconoce a los cinco subtipos de receptores muscarínicos. Por tanto bloqueará los efectos de la acetilcolina sobre los mismos, a saber: contracción del iris (produce midriasis y dificultad para la acomodación visual), contracción del músculo liso intestinal (produce estreñimiento), contracción del músculo detrusor de la vejiga de la orina (disminuye la urgencia de orinar en la vejiga hiperactiva), secreción bronquial (la bloquea) o la secreción de saliva (la bloquea), entre otras muchas funciones del parasimpático. Parece meridianamente claro que si pretendemos bloquear con atropina una determinada función colinérgica mediada por un subtipo de receptor muscarínico, por ejemplo, la contracción de la vejiga para disminuir la urgencia urinaria y la nocturia, los efectos colaterales serán cuantiosos (estreñimiento, sequedad de mucosas, dificultad para la acomodación visual). Por ello, la industria farmacéutica ha hecho esfuerzos para encontrar moléculas anticolinérgicas más selectivas a nivel de un determinado subtipo de receptor colinérgico.

Tal es el caso del anticolinérgico solifenacina, que se diseñó para bloquear con mayor afinidad los receptores muscarínicos M3 del músculo detrusor de la vejiga urinaria. Sobre la base de esta selectividad, se pretendía eliminar los efectos colaterales de un fármaco “todo receptor” como la atropina. Les cuento un caso que pone en duda la selectividad receptoral de la solifenacina.

Con la idea de disminuir el número de mis despertares nocturnos para ir al baño a vaciar mi vejiga, mi urólogo me recomendó que tomara solifenacina; así lo hice, aunque por poco tiempo. Continué despertándome con cierta frecuencia, con un síntoma añadido: las mucosas de mi boca estaban secas, como acorchadas, una sensación harto desagradable que me obligaba a beber agua varias veces durante la noche. Recordé entonces que la selectividad de los fármacos por ciertos subtipos de receptores (en este caso los muscarínicos) en un concepto relativo ya que, a la postre y dependiendo de la dosis y de la variabilidad individual, esa pretendida selectividad se merma considerablemente. En mi caso, mi boca seca con la “selectiva” solifenacina, lo explica todo.

## Preguntas de estudio

- 8.1- La atropina es el clásico bloqueante de los receptores muscarínicos en general (V)
- 8.2.-La solifenacina tiene gran selectividad por los receptores muscarínicos del subtipo M3, sin que afecte a los otros receptores del grupo (F).
- 8.3.- Esta pretendida selectividad de la solifenacina se ha aprovechado para su utilización en casos de vejiga hiperactiva, para mitigar la frecuencia y urgencia urinaria (V).
- 8.4.-Cuando se utiliza para tratar la vejiga hiperactiva, la solifenacina no produce los efectos colaterales mediados por otros receptores muscarínicos en distintos órganos. (F)
- 8.5.- Sin embargo, la solifenacina bloquea, además de los M3, otros receptores muscarínicos, produciendo una molesta sequedad de boca (xerostomía). (V)

## 9- ANABOLIZANTES Y AGRESIVIDAD

Enero de 2020

La deficiencia androgénica es la indicación principal de los esteroides androgénicos anabolizantes. También se han utilizado en el tratamiento de ciertas formas de anemia aplásica, en el prurito secundario a ictericia en el cáncer terminal o en la osteoporosis posmenopáusicas. Pero es el abuso de esta medicación (testosterona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fluoximesterona, estanozolol) la que ocasiona más problemas sanitarios, por su alto consumo en grandes dosis y sus efectos adversos.

En un instructivo y curioso libro de farmacología forense (R.E. Ferner, Oxford University Press, 1995), leo algunos casos judiciales asociados a agresiones realizadas por sujetos que consumen estos anabolizantes para mejorar el rendimiento en atletas. Ello se puso de manifiesto cuando en la final de los 100 metros lisos en los Juegos Olímpicos de 1988, Ben Johnson ganó la prueba ayudado por los esteroides androgénicos. El abuso de los anabólicos está bastante extendido en el público en general, con el fin de incrementar la masa muscular. A costa, claro está, de llamativos efectos adversos irreversibles, en mujeres la virilización y en hombres la impotencia e infertilidad. Y en ambos sexos, un mayor riesgo de hipertensión, isquemia coronaria e ictus.

En el citado libro se presentan tres casos de conducta agresiva asociados al consumo continuado de andrógenos anabolizantes, de los que he seleccionado uno de celos patológicos. Se trata de un portero de discoteca de 29 años, que había sido boxeador. Tomaba andrógenos anabolizantes por vía oral e intramuscular, para sentirse psíquicamente mejor. Al principio sintió un incremento de la libido, que luego disminuyó paulatinamente.

Una noche volvió a casa y acusó a su novia de haber estado con otro hombre mientras él se encontraba en el trabajo. Ella le dijo que había estado todo el tiempo en casa, pero él la golpeó repetidamente en la cara con un cenicero y le asestó una puñalada en el pecho. La novia sobrevivió tras practicarle cirugía torácica y cirugía plástica para arreglarle la cara. Curiosamente, la novia decidió casarse con el agresor cuando estaba en prisión, por lo que se retiraron los cargos de asesinato. La defensa argumentó que la crisis de celos y la agresividad fueron consecuencia de los andrógenos anabolizantes. El juicio no se celebró nunca pues el agresor murió de un disparo antes del mismo.

### Preguntas de estudio

- 9.1- El uso de andrógenos anabolizantes está permitido en ciertos deportes. (F)
- 9.2.- Los esteroides androgénicos están indicados médicamente en hombres con un déficit androgénico. (V)
- 9.3.- Los anabolizantes androgénicos se utilizan para incrementar la masa muscular (V).
- 9.4.- Los esteroides androgénicos pueden incrementar la libido inicialmente, pero más tarde la inhiben. (V)
- 9.5.- El aumento de la agresividad es efecto adverso característico de los andrógenos anabolizantes. (V)
- 9.6.- Aunque el aumento de la agresividad es deseable en deportes de alta competición, ello puede desembocar en violencia, como en el caso clínico-forense presentado. (V)

## 10- ANTICOLINESTERÁSICOS

Enero de 2020

En el texto "Aids to Pharmacology" (Churchill Livingstone, Londres, 1986), Howard Rogers y Roy Spector presentan una sucinta farmacología, yo diría que telegráfica, para ayudar con esquemas, diagramas, tablas y listados, a los estudiantes de medicina a preparar los exámenes de esta materia. En la introducción dan una serie de consejos al estudiante, tanto para el examen escrito tipo test como para el oral. Una de las preguntas tiene el clásico directo y claro estilo de frases cuyo contenido hay que tildar de verdadero (V) o falso (F).

Reza así:

Las acciones de anticolinesterásicos tipo fisostigmina:

- A- No se afectan por atropina
- B- Son similares a las de acetilcolina
- C- Bloquean las acciones del curare
- D- Bloquean las acciones del suxametonio
- E- No se afectan por el propranolol

¿Se atreven a poner las letras V o F delante de cada una de las frases? Yo sí, aunque juego con ventaja porque tengo delante el didáctico "Rang y Dale" de Farmacología. Veamos.

Frase A. La atropina es el clásico y potente bloqueante de los receptores muscarínicos; al inhibirse la acetilcolinesterasa por fisostigmina, las concentraciones sinápticas de acetilcolina se incrementarán, y también sus efectos gastrointestinales (aumento del peristaltismo y de las secreciones, pongo por caso). Luego la atropina sí que bloqueará estas acciones indirectas de la fisostigmina. Luego a la opción A podemos ponerle una F, ya que está formulada en sentido negativo ("no se afectan").

Frase B. Esta es más que cierta; de hecho, a los inhibidores de la acetilcolinesterasa se les conoce también como parasimpaticomiméticos de acción indirecta. Indirecta porque ellos, por sí mismos, no estimulan los receptores muscarínicos y nicotínicos. Pero al inhibir la enzima que degrada la acetilcolina (con la velocidad del rayo de luz, decía Sir Henry Dale), la acetilcolina aumenta en las sinapsis y también sus efectos. Es muy bonito ver cómo la fisostigmina aumenta la contracción del diafragma inducida por la estimulación del nervio frénico y la consiguiente liberación de acetilcolina en la placa motora. U observar cómo una paciente con miastenia gravis aumenta su fuerza muscular cuando se le administra fisostigmina.

Frase C. ¿Por qué la fisostigmina tendría que antagonizar la drástica acción relajante muscular del curare?. Bueno, esta frase se merece una V ya que la respuestas se infiere de los razonamientos anteriores: más acetilcolina en la placa motora (por estar inhibida la acetilcolinesterasa) significa que podrá desplazar al curare de los receptores nicotínicos y antagonizar así sus efectos paralizantes del músculo esquelético. Para entender esta pregunta debe recordarse que el curare es un bloqueante neuromuscular de tipo competitivo.

Frase D. Bloquea los efectos del suxametonio. Esta afirmación es más sutil que la anterior. Para entenderlo, debemos recordar que el suxametonio es un bloqueante neuromuscular no competitivo. En otras palabras, se une a los receptores nicotínicos de la placa motora y ocasiona una despolarización; de hecho, el suxametonio es un agonista nicotínico que, sin embargo, se utiliza clínicamente como relajante muscular. ¿Cómo puede ser, se preguntarán, que un agonista nicotínico relaje el músculo? Pues sí, lo hace: produce un bloqueo por despolarización (y desensibilización de los receptores nicotínicos). Este bloqueo no puede revertirlo la fisostigmina ya que la acetilcolina en exceso nada puede hacer con su receptor nicotínico desensibilizado y con un músculo ya despolarizado. La pregunta se merece una F.

Frase E. Esta opción es excesivamente fácil. Siempre que sepamos que el propranolol es un bloqueante beta-adrenérgico y que nada tiene que ver con los receptores colinérgicos, claro está. Pues que la frase está formulada negativamente ("no se afectan") podemos escribir una V sin riesgo de equivocarnos.

¡Qué bonita es la farmacología cuando nos permite aplicar el razonamiento científico, que es casi siempre!