

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. En las respuestas, V es verdadera y F falsa.

## 26-Flutter auricular y calcio-antagonistas

En 1991 comenté el siguiente caso clínico en la revista "Noticias Médicas". Se trata de una mujer de 24 años que acude a urgencias por fatiga, dificultad respiratoria y sensación de que su corazón late muy deprisa. Su presión arterial es de 110/70 mmHg, con una frecuencia cardiaca regular de 170 lpm. El ECG revela un flutter auricular, con frecuencia auricular de 300 lpm.

El médico le administra iv 0,4 g de sulfato de quinidina y una segunda dosis a las 2 horas, que produce un cuadro de taquicardia paradójica (la frecuencia cardiaca se eleva, aún más, a 240 lpm), la presión arterial desciende y la enferma cae en un cuadro de shock.

### Preguntas de estudio

26.1. La taquicardia paradójica se debe al efecto simpaticomimético de la quinidina. (F)

Es falsa porque, en realidad, la quinidina posee un efecto vagolítico; al frenar el parasimpático (efecto atropínico) domina el simpático, que aumenta aún más la frecuencia cardiaca de la paciente.

26.2. La quinidina bloquea los receptores adrenérgicos alfa y puede provocar hipotensión. (V)

Al bloquear los receptores  $\alpha$  vasculares se produce vasodilatación y caída de la presión arterial, que explica el cuadro de shock.

Los calcio-antagonistas tipo verapamilo y diltiazem son eficaces en el tratamiento de arritmias supraventriculares, tipo fibrilación auricular o flutter auricular. La frecuencia cardiaca a nivel de los nodos sinusal y aurículo-ventricular se controla por potenciales de acción calcio-dependientes; es el calcio que penetra por los canales de calcio del tipo L (y no el sodio, como ocurre en el resto los tejidos excitables del corazón) el que genera la despolarización de las células nodales.

26.3. El verapamilo es un bloqueante de los canales de calcio activados por voltaje, del subtipo L.(V)

Es así; posee efectos "depresores" cardiacos mayores que los calcio-antagonistas tipo nifedipino, y menores efectos vasodilatadores periféricos que este.

26.4. A la enferma se le administró verapamilo por vía oral. (F)

Aunque se absorbe por vía oral, la urgencia del cuadro arritmico requiere la infusión lenta iv del fármaco.

26.5. El verapamilo revirtió el cuadro de flutter auricular por incrementar la duración del segmento PR del ECG. (V)

En efecto, al deprimir la excitabilidad de los nodos auriculares y auriculo-ventricular, por bloquear los canales de calcio L, se frena el paso de potenciales de acción de aurícula a ventrículo, disminuyendo así la frecuencia cardiaca. Cabe reseñar que, actualmente, los calcio-antagonistas se utilizan poco como antiarrítmicos, aunque continúan estando indicados en arritmias supraventriculares.

## 27-Placenta y fármacos

Hay un curioso experimento que incluimos en los seminarios de problemas, para los estudiantes de medicina de la UAM. Ilustra el paso de fármacos a través de la barrera placentaria.

El experimento se realizó en una mujer cuando se encontraba embarazada de 8 meses (C.B. de Padua y J.S. Gra-venstein, JAMA. 1969; 208:1022). Se le administraron iv, en días separados, dos fármacos bloqueantes de los receptores colinérgicos muscarínicos a saber, sulfato de atropina y metilbromuro de atropina. Para explorar sus efectos se monitorizó la frecuencia cardiaca del feto y de la madre. Ambos fármacos aumentaron la frecuencia cardiaca en la madre, pero solo el sulfato de atropina incrementó la frecuencia cardiaca en el feto. El experimento es relevante en el contexto del uso de fármacos en la mujer embarazada, que pueden causar efectos tóxicos en el feto si cruzan la barrera placentaria.

### Preguntas de estudio

*27.1. Las dos sales de atropina, sulfato y metilbromuro, aumentaron la frecuencia cardiaca de la madre porque la atropina bloquea los receptores nicotínicos del nodo sinusal. (F)*

Es harto falsa porque la acetilcolina liberada de las terminaciones nerviosas parasimpáticas que inervan el nodo sinusal, ejerce sus efectos bradicardizantes por activar los receptores muscarínicos, no los nicotínicos.

*27.2. Las sales de la atropina condicionan sus efectos cardiacos. (F)*

Es falsa porque las sales de los fármacos en general se preparan para mejorar su solubilidad y farmacocinética. La atropina se libera en su forma de base y es ella, y no sus sales, la que ejerce sus efectos taquicardizantes sobre el corazón.

*27.3. En el feto solo la sal sulfato de atropina aceleró el corazón porque cruzó la barrera placentaria. (V)*

Es más que verdad; esta sal de atropina es lipofílica, no se encuentra ionizada y por tanto puede atravesar las barreras lipídicas placentarias sin dificultad.

*27.4. El metilbromuro de atropina no aceleró el corazón del feto porque no pudo cruzar la barrera placentaria. (V)*

Es verdadera porque esta sal de atropina está cargada y las moléculas cargadas, positiva o negativamente, no pueden cruzar las membranas lipoideas del organismo y por ende, la barrera placentaria.

*27.5. La atropina acelera el corazón porque bloquea los receptores muscarínicos y por tanto, la acción bradicardizante de la estimulación parasimpática. (V)*

Así es; al bloquear la atropina el parasimpático queda libre el simpático para trabajar a sus anchas, liberando norepinefrina, estimulando los receptores beta-1 adrenérgicos del nodo sinusal haciendo que el corazón lata más deprisa, como en la incertidumbre de una declaración de amor (que no tiene nada que ver con la atropina, por cierto).

## 28-Hipertensión y asma

Por su riqueza en receptores adrenérgicos y colinérgicos, la contracción del músculo liso bronquial responde con presteza a los fármacos adrenérgicos y colinérgicos. De hecho los broncodilatadores agonistas adrenérgicos beta-2 (salbutamol, terbutalina, orciprenalina) son importantes para el tratamiento del asma, a fin de dejar expedita la vía aérea. También está recomendada la medicación anticolinérgica muscarínica (ipratropio, tiotropio) en pacientes asmáticos en los que está contraindicada la medicación agonista beta-2 o en el caso de hipertensos tratados con antagonistas adrenérgicos beta-1 (atenolol, metoprolol, bisoprolol, carvedilol) que podrían precipitar un ataque agudo de asma. En un debate reciente (N Engl J Med 2019; 381: 2278-2279) se escudriñan los pros y contras del uso de una y otra medicación en pacientes que tienen el doble problema de ser hipertensos y asmáticos.

### Preguntas de estudio

28.1. *Los receptores que median la broncodilatación producida por ipratropio son de tipo colinérgico nicotínico y muscarínico. (F)*

Es falsa porque los receptores nicotínicos no tienen vela en este entierro; son solo los muscarínicos los que están implicados en la broncoconstricción producida por la acetilcolina liberada de los nervios parasimpáticos que inervan el músculo liso bronquial.

28.2. *Cuando se administra tópicamente en inhalación, el tiotropio difunde sistémicamente, causando molestos efectos anticolinérgicos. (F)*

No es cierto; aunque podría serlo pero con rareza. Las verdades farmacocinéticas absolutas no existen. El tiotropio, como su pariente ipratropio, posee en su molécula un nitrógeno cuaternario, una carga positiva que impide (o más bien limita) su paso a sangre y su difusión sistémica.

28.3. *Administrada en inhalación, la medicación agonista beta-2 adrenérgica produce broncodilatación más rápidamente que la anticolinérgica. (V)*

Es verdadera pues en una crisis asmática se prefieren, por su rapidez, los agonistas beta-2 adrenérgicos tipo terbutalina.

28.4. *Aún siendo el atenolol un antagonista beta-1 selectivo cardíaco, puede sin embargo utilizarse sin riesgo en el paciente hipertenso asmático. (F)*

Es más que falsa. El concepto de selectividad absoluta de los medicamentos no existe en farmacología. En consecuencia, el atenolol sí podría bloquear, eventualmente y a dosis altas, los receptores beta-2 adrenérgicos bronquiales, y precipitar una crisis asmática.

28.5. *Más seguro que el atenolol sería el carvedilol. (F)*

También es falsa pues es al revés; el carvedilol no es selectivo beta-1 pues también bloquea los receptores adrenérgicos beta-2 bronquiales lo que podría precipitar, con más probabilidad que el atenolol, una crisis asmática.

## 29-Asesinar con curarina en el café

Cuando el inspector Salvo Montalbano vio el cadáver de un hombre mayor con un tiro en la cabeza, no dudó en diagnosticar el caso. Pero al forense gordinflón y glotón, que siempre aparece comiendo pasteles en la serie que TVE2 repite cuando en verano no tiene otra cosa, dice a Montalbano que el tiro se le propició cuando la víctima ya estaba muerta. Previamente, se le había administrado curarina en el café.

Hace 1000 años, los amerindios de la Amazonía sabían más farmacocinética que el novelista Camilleri, creador del personaje Montalbano. Los indios untaban los dardos de sus cerbatanas con el extracto de una planta que hoy sabemos contenía d-tubocurarina; disparaban sus cerbatanas contra los animales que querían cazar, que enseguida quedaban paralizados. Luego los comían sin miedo a envenenarse porque sabían que el tal veneno no se absorbía por vía oral. Montalbano resolvió el caso sin saber que la curarina no pudo matar a la víctima. ¿Por qué?

### Preguntas de estudio

29.1. *¿Qué es la curarina o curare?*

Es un bloqueante neuromuscular de origen natural.

29.2 *¿Por qué los amerindios no se intoxicaban cuando comían la carne de los animales que mataban con sus dardos impregnados de curare?*

Porque la d-tubocurarina de sus dardos posee un nitrógeno cuaternario en su molécula; en consecuencia, no puede atravesar las membranas celulares de la pared intestinal.

29.3. *¿Por qué la víctima del episodio de la serie "Montalbano" no pudo morir con la curarina vertida en el café?*

Por la misma razón de la pregunta anterior. El nitrógeno cuaternario del curare impide su absorción gastrointestinal.

29.4. *¿Cuál es el mecanismo implicado en la parálisis inducida por d-tubocurarina?*

El bloqueo por el curare de los receptores nicotínicos de la placa motora.

29.5. *¿Qué indicaciones clínicas tiene?*

Relajación muscular en la anestesia general.

## 30-Distonia asociada a cleboprida

La revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT; vol. 17-Nº2, junio 2019, pp.75-77) recoge un curioso caso clínico de distonia iatrogénica, que comentan las doctoras Marina Moga Lozano (Departamento de Farmacología y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga) y Silvia Moga Lozano (Centro de Salud Torre del Mar, Distrito Sanitario Axarquía, Málaga). Se trata de una mujer que acude a consulta por su incapacidad para controlar los movimientos de la lengua y tener que apretar las mandíbulas. No muestra otra sintomatología asociada. Tras una intervención de histerectomía total por un adenocarcinoma de útero de alto grado de malignidad, se prescribe Flatoril a demanda. El cuadro distónico antes mencionado apareció tras 8 días de tomar esta medicación, un comprimido cada 8 horas. Tras la exploración física y las pruebas complementarias se suspende el Flatoril y se prescribe Akineton 2mg/8h vía oral, con rápida mejoría, quedando la paciente asintomática a los 3-4 días de tratamiento. En lo sucesivo, se proscriben el Flatoril y otras medicaciones cuyo mecanismo de acción esté relacionado con el bloqueo de los receptores dopaminérgicos.

El Flatoril contiene dos principios activos, a saber, el antiflatulento simeticona y el antiemético y procinético cleboprida. Esta combinación de fármacos se utiliza como tratamiento preventivo del meteorismo en las exploraciones radiológicas del tubo digestivo así como en los trastornos funcionales de la motilidad gastrointestinal, náuseas y vómitos postoperatorios que cursen con flatulencia.

El cuadro distónico de la paciente se debió seguramente al hecho de que la cleboprida bloquea los receptores D2 de la vía nigroestriada; es este bloqueo el que ocasiona un síndrome de parkinsonismo asociado a los neurolépticos-antipsicóticos clásicos y, en el caso de la paciente, asociado a la cleboprida. Que ello es así lo demuestra el hecho de que la paciente mejorara rápidamente con el Akineton, que contiene el fármaco anticolinérgico muscarínico biperideno, que se utiliza en la enfermedad de Parkinson para mitigar el temblor, y en casos de parkinsonismo medicamentoso.

### Preguntas de estudio

30.1. *La cleboprida es un fármaco con efectos antieméticos. (V)*

En efecto; por bloquear los receptores para dopamina del subtipo D2 en el área gatillo quimiorreceptora del tronco del encéfalo, interfiere con la integración de los impulsos emetógenos aferentes, inhibiendo así las náuseas y vómitos.

30.2 *La cleboprida posee también efectos procinéticos, aumentando el peristaltismo intestinal por bloquear los receptores de serotonina. (F)*

Es falsa porque esos efectos periféricos de la cleboprida se deben precisamente al bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2, y no a los serotoninérgicos.

30.3. *El cuadro distónico de la paciente de esta historia se debe al bloqueo de los receptores D2 en la vía nigroestriada. (V)*

Es verdadera porque, en efecto, el bloqueo de esos receptores D2, que es beneficioso en el tratamiento de la esquizofrenia con antipsicóticos, da lugar a cuadros secundarios de parkinsonismo y distonias iatrogénicas. La cleboprida, que también bloquea los receptores D2 en el sistema extrapiramidal, fue la causante del cuadro distónico de la paciente.

30.4. *El Akineton (biperideno) a pesar de que cruza mal la barrera hematoencefálica, posee efectos antiparkinsonianos. (F)*

Es falsa porque el biperideno es una molécula lipofílica que cruza bien la barrera hematoencefálica.

30.5. *Una vez resuelto el caso distónico de la paciente, estaría indicada la prescripción de cleboprida y simeticona, pues su cuadro de meteorismo no está resuelto. (F)*

Es falsa porque la paciente volvería a padecer un desagradable cuadro distónico. Podría tomar simeticona solo, aunque su eficacia para combatir el meteorismo es limitada.