

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.

31-Asesinar con morfina

En el entretenido libro "Forensic Pharmacology" (R.E. Fermer, Oxford University Press, 1996) leo el caso del doctor John Bodkin Adams, quien trató a la señora Edith Morrell cuando tenía 79 años. Sufrió un ictus cuyas secuelas la dejaron incapacitada; a los dos años, murió. Siete años después el doctor Adams fue acusado de asesinarla con morfina y di-morfina (heroína). Meses antes de morir le había prescrito 10,5 gramos de morfina y 8,9 gramos de heroína. Cuando se le detuvo, argumentó que la señora Morrell quería morir y que se limitó a hacer comfortable su agonía. El fiscal argumentó que las dosis de opioides prescritas fueron excesivas y que las dos últimas causaron la muerte intencionada de la víctima para conseguir heredarla. Argumentó que la máxima dosis diaria de morfina es de 30 mg y la de heroína 16 mg/día.

Durante el juicio, el doctor Douthwaite, un farmacólogo clínico del "Guy's Hospital", argumentó inicialmente que había inducido la adicción a opioides para tener a la paciente bajo su control. Con los registros de enfermería se supo que días antes de la muerte de la paciente, el doctor Adams cambió la morfina por heroína; sobre esta base, el farmacólogo reconsideró su argumento inicial y defendió que este cambio en la prescripción demostraba su intención de asesinar a la señora Morell. Sin embargo, la defensa argumentó que este cambio de medicación tenía como objetivo facilitar el confort de la paciente para que descansara por la noche. Por otra parte, como farmacólogo clínico, el doctor Douthwaite debía saber que existe tolerancia cruzada entre la morfina y la heroína, lo que debilita el argumento de que el cambio de morfina a heroína tuviera como objetivo asesinar a la víctima. En este contexto, la defensa preguntó al farmacólogo si aceptaría el cargo de intento de asesinato y que otro médico pudiera compartir esta opinión. El doctor Douthwaite respondió afirmativamente, abriendo la puerta a la duda razonable sobre la intención del doctor Adams cuando cambió el tratamiento de morfina a heroína. Al parecer, el doctor Douthwaite había forzado al fiscal para que imputara al doctor Adams y le llevara a juicio; en consecuencia, durante el juicio se vio obligado a defender la hipótesis de asesinato. El jurado concluyó que el doctor Adams era inocente. Sin embargo, más tarde fue multado por mala práctica prescriptora y se le retiró la licencia para ejercer la medicina. Es más, siempre se mantuvo la sospecha de que el protocolo terapéutico de la señora Morrell lo había practicado con otras víctimas ajenas para beneficiarse de su herencia. Aunque no se pudo probar en ningún caso, si el fiscal hubiera basado su argumentación en la repetición sistemática de los tratamientos en distintos pacientes, habría sido condenado, con razón o sin ella.

Preguntas de estudio

31.1. Con la dosis terapéutica de 10 mg de morfina 3 veces al día, la morfina puede producir una depresión respiratoria letal. (F)

Con sobredosis muy superiores a las terapéuticas, la morfina puede ciertamente causar la muerte por depresión del centro respiratorio; ello no acontece con dosis terapéuticas.

31.2 La heroína (diacetil-morfina) es más lipofílica que la morfina y por ello tarda más en llegar al cerebro y ejercer sus efectos sedantes y analgésicos. (F)

Es justamente lo contrario; por ser más lipofílica, la heroína cruza más fácilmente la barrera hematoencefálica y ejerce en cerebro sus efectos con más rapidez que la morfina.

31.3. Cuando el doctor Adams cambió la morfina por heroína a su paciente, la señora Morrell, sabía que pondría en peligro su vida. (F)

No es así. Existe tolerancia cruzada entre morfina y heroína y por tanto, los efectos de la heroína no podían ser mayores que los de morfina (a dosis terapéuticas, claro).

31.4. La adicción a la morfina es compartida por la heroína. (V)

Así es. Solo que la adicción a la heroína se produce más rápidamente debido a su mayor liposolubilidad y el hecho de que llegue a cerebro más rápidamente para producir los efectos de recompensa con más intensidad.

31.5. Tras la deshabituación del adicto a opioides, una dosis similar a la que utilizaba antes de su tratamiento, puede causarle la muerte. (V)

Desde luego. Durante su tratamiento de deshabituación, la tolerancia desaparece. Por ello, una dosis como la que tomaba antes de entrar en el programa de deshabituación, causará una drástica depresión respiratoria y la muerte.

32-Sospecha de asesinato con lidocaína

Un bebé de 15 meses de edad ingresó en el hospital con una grave crisis de asma. Inesperadamente entró en una situación de colapso y murió tras varios intentos de resucitación cardiaca. Una enfermera que había estado presente en casos similares fue acusada y juzgada por homicidio. Durante el juicio, la acusación aportó una prueba que incriminaba a la enfermera, la presencia de lidocaína en la sangre de la niña. Ello sugirió que se le había administrado este fármaco durante el proceso de resucitación; esto parecía factible ya que la lidocaína se utiliza para estabilizar el ritmo cardiaco en estas situaciones. Sin embargo, el pediatra y otros médicos que intervinieron en el proceso de resucitación declararon categóricamente que no habían usado lidocaína; lo que sugería que el fármaco se había administrado erróneamente, o con la intención de asesinar a la niña. La enfermera fue declarada culpable de asesinato. [Caso adaptado del libro "Forensic Pharmacology", de R.E. Ferner, Oxford University Press p.42, 1996].

Preguntas de estudio

32.1. *Las arritmias cardiacas se tratan con fármacos que pueden producir, por si mismos, una arritmia. (V)*

Es cierto; son una espada de Damocles ya que pueden yugular una arritmia cardiaca y restablecer el ritmo sinusal o, por el contrario, producir ellos mismos, o agravar, la citada arritmia.

32.2 *Los medicamentos antiarrítmicos se clasifican en cuatro grupos (Vaughan-Williams): I, bloqueantes de los canales de sodio; II, bloqueantes beta adrenérgicos; III, bloqueante de los canales de potasio; IV, bloqueantes de los canales de calcio o calcio-antagonistas. (V)*

Es cierta; esta clasificación de Vaughan-Williams se acepta universalmente para referirse a los tipos de fármacos antiarrítmicos disponibles; sin embargo, algunos fármacos ejercen otros efectos no relacionados con el mecanismo de acción del grupo que les identifica.

32.3. *La lidocaína pertenece al subgrupo de los antiarrítmicos de clase I, cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de los canales de sodio. (V)*

En efecto; este grupo de fármacos son anestésicos locales que por bloquear los canales de sodio (en nervios y corazón) despliegan un efecto antiarrítmico.

32.4. *La lidocaína contribuyó probablemente a la muerte de la bebé del caso clínico, por enlenteecer el potencial de acción cardíaco. (V)*

En efecto; al bloquear los canales de sodio y aumentar la duración del potencial de acción puede producir una arritmia ventricular.

32.5. *El bloqueo de los canales de sodio cardiacos enlentece la velocidad de ascenso del potencial de acción (fase 0). (V)*

Es verdad; la fase 0 (despolarización rápida) de potencial de acción cardiaco se debe a la apertura de los canales de sodio dependientes del voltaje.

33-Autoexperimento con debrisoquina

El profesor R.L.Smith tomó una dosis baja de debrisoquina, 40 mg/Kg. Y lo hizo para conocer sus efectos en su propio organismo. Su presión arterial descendió hasta 70/50 mmHg, la mitad de su presión normal. En estas condiciones no pudo ponerse de pie durante las 4 horas que siguieron a la ingesta del fármaco.

La debrisoquina es un fármaco antihipertensivo que bloquea el sistema nervioso simpático por interferir con el almacenamiento y la liberación de noradrenalina en las sinapsis neuroefectoras simpáticas. Se metaboliza en hígado por una citocromo oxidasa, la CYP2D6, que también metaboliza otros fármacos como los beta-bloqueantes metoprolol y timolol y el antidepressivo nortriptilina. Por ello, los metabolizadores lentos de estos fármacos, que poseen una deficiencia en el CYP2D6 (por ejemplo, una mutación en el gen que la expresa), están expuestos a un riesgo mayor de efectos adversos, pues se alcanzan concentraciones plasmáticas de dichos fármacos más elevadas de lo normal. [Caso clínico real, adaptado del libro "Forensic Pharmacology" de R.E.Ferner, p.34, Oxford University Press, 1996).

Preguntas de estudio

33.1. *El profesor Smith sufrió una caída drástica de sus presiones arteriales sistólica y diastólica, con una dosis baja de debrisoquina, debido a que sus niveles plasmáticos eran bajos. (F)*

Todo lo contrario; sus niveles plasmáticos eran mucho más altos de lo normal.

33.2 *Los niveles plasmáticos de debrisoquina se elevaron sustancialmente, debido a su rápido metabolismo enzimático en el hígado. (F)*

Todo lo contrario; sus niveles plasmáticos subieron porque el gen que codifica el citocromo P450 CYP2D6, tenía una mutación que ocasionaba una lenta metabolización (y la consiguiente lenta eliminación del organismo) de la debrisoquina.

33.3. *Sin embargo, el profesor Smith si que podría tomar, sin riesgo, otros fármacos como el beta-bloqueante metoprolol. (F)*

Es falsa porque el metoprolol, que se utiliza como antihipertensivo y antianginoso, también se metaboliza por el citocromo CYP2D6 y por consiguiente, puede producir una marcada bradicardia al elevarse sus niveles plasmáticos excesivamente.

33.4. *Tras la ingestión de 40 mg de debrisoquina, el profesor Smith no pudo levantarse de la silla durante 4h porque sufría una pronunciada hipotensión ortostática. (V)*

En efecto; tenía bloqueado el reflejo vasorregulador simpático debido al efecto bloqueante neuronal simpático de la debrisoquina.

33.5. *En caso de que el profesor Smith fuera hipertenso, debería tratarse con otros fármacos antihipertensivos que no se metabolizaran por el citocromo CYP2D6. (V)*

En efecto; podría tratarse con otros fármacos antihipertensivos que no se metabolizaran por el CYP2D6 por ejemplo, el diurético hidroclorotiazida, el inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina enalapril o el bloqueante selectivo de los receptores α_1 adrenérgicos terazosina, o el bloqueante de los receptores de angiotensina II losartán.

34-Una florista intoxicada con nicotina transdérmica

En 1932, mientras reparaba una avería eléctrica en su mesa de trabajo, una florista se sentó en una silla para estar más cómoda. A los pocos minutos sintió que un líquido empapaba su ropa y penetraba hasta la piel de su glúteo izquierdo, cubriendo aproximadamente una zona del tamaño de la palma de su mano. No le dio mayor importancia y continuó trabajando durante unos 15 minutos. Interrumpió su tarea porque tuvo un episodio de náuseas, mareos y sudoración copiosa. Camino al hospital sufrió un síncope y perdió el conocimiento.

El cuadro clínico era compatible con una intoxicación por nicotina. Posteriormente se supo que se había derramado en la silla un poco de líquido de un preparado llamado Nico-Fume, una concentrada solución de nicotina al 40% que se utilizaba para fumigar las plantas en los invernaderos. La paciente se recuperó y al darle el alta 4 días después, se le devolvieron las mismas ropas que llevaba puestas cuando ingresó en el hospital. Las ropas todavía estaban húmedas pues se habían guardado en una bolsa. Por ello, camino a casa con las mismas ropas, tuvo una repetición del cuadro de intoxicación, que afortunadamente superó tras otro ingreso hospitalario. En lo sucesivo, la florista se sintió incapaz de entrar en un invernadero que hubieran fumigado con nicotina.

He tomado esta historia de un ameno texto de farmacología que en los entornos del medicamento conocemos como el Rang. En su séptima edición, se describen en el capítulo 8 las vías de administración de los fármacos y los principios que gobiernan el paso de fármacos a través de las membranas biológicas. Si bien los fármacos penetran la piel con dificultad, los que exhiben alta lipofiliencia sí que la cruzan, caso de la nicotina. Hay un puñado de fármacos lipofílicos que se administran transdérmicamente en forma de parches por ejemplo, los estrógenos en terapias de reposición hormonal, el fentanilo para el tratamiento del dolor agudo intermitente o la nicotina en parches, en programas de deshabituación tabáquica. Los parches tienen la ventaja de que liberan el fármaco de forma sostenida y evitan el metabolismo presistémico.

Preguntas de estudio

34.1. *La florista del caso clínico se intoxicó con la nicotina concentrada y derramada en la silla sobre la que se sentó, porque la nicotina es un fármaco hidrofílico que se absorbe muy bien por vía transdérmica. (F)*

Es falsa porque un fármaco que se disuelve en el agua (hidrofílico) no puede disolverse en los lípidos que forman las membranas biológicas.

34.2 *La intoxicación nicotínica de la florista se debió a la absorción transdérmica de la nicotina que empapó sus ropas. (V)*

Es verdadera porque la solución tan concentrada de nicotina que se derramó en la silla, se absorbe vía sistémica por la piel, dada su lipofiliencia.

34.3. *La vía transdérmica solo se utiliza para la administración tópica de fármacos, por ejemplo, corticosteroides o antiinflamatorios no esteroideos. (F)*

Es falsa porque esta vía tiene otras aplicaciones para la absorción sistémica de fármacos lipofílicos.

34.4. *Los parches de estrógenos se utilizan en terapias de sustitución hormonal. (V)*

Es verdadera porque los estrógenos son muy lipofílicos y por tanto cruzan bien las distintas capas celulares de la piel.

34.5. *Los parches de nicotina se utilizan para mitigar los síntomas de abstinencia que aparecen cuando se deja de fumar. (V)*

Es verdadera porque la nicotina del tabaco crea dependencia en el fumador; por ello, al dejar de fumar aparece el cuadro de abstinencia.

35-El jugador y la dopamina

La novela de Fiódor Dostoievski "El jugador", presenta un sombrío cuadro sobre dos grandes impulsos: la pasión amorosa y los juegos de azar; ambos tienen lazos en común. Describe el ambiente hipócrita y hostil en el que pululaban los holgazanes y las miserias de la alta sociedad europea del siglo XIX, las mesas de ruleta y de juegos de azar; así como las vidas desesperanzadas y los estados de ánimo llevados al límite en el joven adicto al juego Alexéi Ivánovich, el protagonista de la novela. En Ivánovich, Dostoievski retrata su propia ludopatía, su desastrosa adicción al juego.

Los agonistas dopaminérgicos que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tienen mucho que ver con la ludopatía. Lo documenta el siguiente caso clínico. Se trata de un hombre de 68 años que sufre la enfermedad de Parkinson y lleva tratándose con levodopa y pramipexol 30 meses. Sufre un cuadro de adicción al juego que le conduce a una pérdida de 150.000 euros en 6 meses. Se ausenta del hogar con frecuencia y sufre un trastorno de hipersexualidad que hace sospechar a su esposa de infidelidad. El neurólogo le reduce la dosis de los fármacos a la mitad lo que hace que a los dos meses, el paciente muestre escaso interés por el juego. Seis meses después, se desinteresa totalmente por el juego (M.L. Dod y col., Arch Neurol 2005; 62:1-5, Clínica Mayo, EEUU).

Preguntas de estudio

35.1. *La hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas explicaría el acceso de ludopatía del paciente. (V)*

Es cierto, ya que la reducción de la dosis de pramipexol revirtió el cuadro.

35.2 *El pramipexol es un agonista solo de los receptores dopaminérgicos vasculares periféricos. (F)*

Es falsa pues sus efectos agonistas sobre los receptores dopaminérgicos se ejercen a nivel central en caso de ludopatía que nos ocupa.

35.3. *Los agonistas dopaminérgicos remedan los efectos inhibidores de la dopamina en el cuerpo estriado. (V)*

Es cierto; de ello depende su utilidad terapéutica en el Parkinson, mejorando la sintomatología motora del paciente.

35.4. *La levodopa es un agonista dopaminérgico directo. (F)*

Es falsa porque la levodopa carece de afinidad y eficacia directa sobre los receptores dopaminérgicos. La levodopa es el precursor de la dopamina; es decir, facilita la neurotransmisión dopaminérgica indirectamente por aumentar las concentraciones de dopamina en el eje nigro-estriatal.

35.5. *La asociación levodopa-pramipexol está indicada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. (V)*

Es cierto; sin embargo, debe tenerse en cuenta el ajuste de las dosis para evitar los efectos adversos asociados a la hiperexcitación de los receptores dopaminérgicos, con el consiguiente riesgo de generar un cuadro de ludopatía.