
Resúmenes SIIC

● DESTACAN LA EFICACIA Y TOLERANCIA DEL PARACETAMOL EN EL DOLOR AGUDO

Hvidovre, Dinamarca

El paracetamol presenta un buen perfil de eficacia y tolerancia que lleva a recomendarlo como analgésico de elección en primera instancia para el tratamiento del dolor agudo y como componente de la analgesia multimodal.

Drugs 63(Supl. 2):15-22, 2003

Autores:

Kehlet H y Werner MU

Institución/es participante/s en la investigación:

Département de Chirurgie Digestive 435 et Centre Anti-Douleur, Département d'Anesthésie, Hôpital Universitaire de Hvidovre, Hvidovre, Dinamarca

Título original:

[Rôle du Paracétamol dans la Prise en Charge des Douleurs Aiguës]

Título en castellano:

Papel del Paracetamol en el Manejo del Dolor Agudo

Introducción

El manejo del dolor agudo posoperatorio tiene por principal objetivo aliviar a los pacientes, aunque también favorecer la recuperación temprana y mejorar potencialmente la evolución clínica. La elección de un analgésico para tratar un dolor agudo se basa en diferentes criterios: eficacia, efectos indeseables, perfil farmacocinético, costo e impacto sobre la evolución clínica. Además, es importante destacar que el dolor agudo no puede considerarse como una entidad única, ya que sus características y su intensidad pueden variar según el tipo de afección. Debido a esto, las estrategias de manejo del dolor deben ser personalizadas, y la elección del analgésico debe basarse no sólo en las circunstancias clínicas y en la intensidad del dolor sino también en las comorbilidades del paciente y en los tratamientos farmacológicos en curso. Desgraciadamente, no existe ningún analgésico hasta el presente que reúna todas esas cualidades, lo que ha llevado a formular el principio de analgesia multimodal o equilibrada, para mejorar la eficacia analgésica y reducir los efectos indeseables mediante la asociación de varias drogas. El paracetamol, que es uno de los analgésicos más antiguos actualmente disponibles, responde a varios de los criterios mencionados.

Eficacia analgésica

Se determina habitualmente por el número de pacientes que es necesario tratar (NPT) para obtener, en uno de ellos, una disminución del dolor de por lo menos el 50% durante un período de tiempo definido, en comparación con un placebo o con una droga activa. Los valores obtenidos constituyen un parámetro importante, aunque deben ser interpretados con prudencia, ya que provienen de individuos que sufrieron una intervención quirúrgica menor, generalmente dentaria, por lo que pueden no ser extrapolables a las intervenciones más importantes. Además, se debe considerar las diferencias en la posología y en las formas de administración, la cantidad de pacientes evaluados y la duración del tratamiento. *Monoterapia* En diversas revisiones de la

literatura, el paracetamol ha acreditado un NPT de 4 cuando se administró en dosis única de 1 000 mg. Una dosis de 600 a 650 mg tiene un NPT más alto (5.4), mientras que el NPT para el ibuprofeno varía de 2.7 a 3.1, y el de 100 mg de tramadol oscila entre 4.8 y 5. En un análisis cualitativo de estudios que compararon directamente el paracetamol con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la eficacia de éstos últimos fue permanentemente superior en un 20% a 30% a la del paracetamol luego de intervenciones dentarias, mientras que no se constataron diferencias sustanciales de eficacia entre las drogas, luego de cirugía mayor u ortopédica. Es de destacar que la mayoría de los datos provienen de estudios con dosis únicas, lo que difiere de una situación clínica en la cual se justifica la repetición de las dosis. Los resultados actualmente disponibles no permiten sacar conclusiones en lo que respecta a las dosis repetidas de paracetamol, si bien su eficacia fue demostrada por numerosos estudios aleatorizados, comparativos contra placebo, en el dolor agudo de diverso origen. Además, la forma inyectable del paracetamol podría ser más eficaz que la oral a la misma dosis. Varios ensayos sugieren que esta forma inyectable tendría eficacia comparable a la del ketorolac endovenoso o a la del metamizol en el curso de intervenciones de cirugía mayor. *Paracetamol en asociación con opioides* Estudios previos demostraron que la forma inyectable posee propiedades que permiten reducir el consumo total de morfina entre 24% y 46%, lo que produce mayor bienestar general de los pacientes frente al tratamiento analgésico. Los estudios con paracetamol oral han también demostrado un efecto de ahorro del consumo de opioides entre 20% y 30%. *Con opioides débiles* La asociación de 600 mg de paracetamol con codeína brinda un NPT entre 7.7 y 9.1, si bien los efectos indeseables de la codeína (somnolencia, náuseas, constipación) parecen limitar la administración de dosis repetidas. La asociación de 650 o 975 mg de paracetamol con 75 o 112.5 mg de tramadol, produce un NPT significativamente inferior al obtenido con una u otra de las drogas por separado, y similar al del ibuprofeno a 400 mg. Estos resultados se obtuvieron, una vez más, en cirugía dentaria, por lo que la falta de datos en cirugía mayor impide emitir cualquier juicio definitivo. Los efectos indeseables de tipo somnolencia del tramadol no aumentan cuando se asocia con paracetamol. *Con AINE* Parece lógica su asociación ya que actúan en sitios diferentes, y casi todos los estudios han demostrado aumento de la eficacia analgésica en relación con el paracetamol solo, e incluso con los AINE administrados como monoterapia, aunque esto último debería ser confirmado en el marco de intervenciones quirúrgicas mayores y menores. En cuanto a los efectos indeseables, no se ha constatado aumento de su incidencia, aunque sería conveniente realizar estudios adicionales, comentan los autores. Una comparación más adecuada, en el contexto de la analgesia multimodal, podría realizarse con los AINE inhibidores selectivos de la COX-2, ya que han acreditado mejor perfil de tolerancia, aunque las informaciones actualmente disponibles no permiten emitir un juicio de valor. En conclusión, comentan los autores, la asociación de paracetamol con otros analgésicos podría mejorar la analgesia sin aumento manifiesto de los efectos indeseables.

Efectos indeseables

La elección de un analgésico para el tratamiento del dolor agudo depende con frecuencia del riesgo potencial de los efectos indeseables; ese parámetro puede ser particularmente importante en el curso de una intervención quirúrgica, debido a la gran cantidad de comorbilidades y de tratamientos concomitantes. Los efectos colaterales del paracetamol para el tratamiento de los dolores posoperatorios son mínimos debido al perfil de tolerancia favorable del fármaco. Sin embargo, los ensayos comparativos aleatorizados hacen difícil su evaluación debido a la falta de información sobre los efectos secundarios más graves; los estudios previos no precisaban los criterios de inclusión y exclusión, los anestésicos utilizados ni los tratamientos concomitantes. A pesar de estas carencias, la experiencia clínica basada en la amplia utilización de la droga demuestra que la incidencia de efectos indeseables graves es muy baja si se respetan las posologías recomendadas. Por otra parte, estudios recientes realizados con propacetamol, una prodroga del paracetamol para uso endovenoso, no muestran ningún efecto secundario notable. En resumen, comentan los autores, la asociación de paracetamol con otros analgésicos puede aumentar su eficacia sin incrementar el riesgo de efectos indeseables.

Efectos del paracetamol sobre la evolución posoperatoria

Se admite generalmente que una mayor analgesia mejora la evolución clínica y la recuperación en los estados dolorosos agudos, posoperatorios o de otro tipo, ya que facilita la movilización y la reeducación, y atenúa potencialmente el *shock* operatorio y sus consecuencias orgánicas. Esto ha sido muy difícil de demostrar hasta el presente para los analgésicos corrientes, incluidos el paracetamol y los AINE, dado que parecen tener efectos muy limitados o nulos sobre la respuesta al estrés quirúrgico. El beneficio del paracetamol podría estar relacionado con el ahorro en la administración de opiáceos, aunque no puede extraerse ninguna conclusión debido a que esa

disminución no se traduce totalmente por mejoría clínica, salvo en un 20% de los estudios efectuados. La explicación más probable es que un número de efectos indeseables como náuseas, somnolencia, retención urinaria e íleo paralítico, imputados a los opiáceos, pueden ser también de origen reflejo debido al estrés quirúrgico. Incluso esas manifestaciones secundarias al estrés pueden anular el beneficio esperado por la menor utilización de los opiáceos. Otra explicación podría ser que la reducción del 30% al 50% de los opiáceos fuera insuficiente para tener impacto clínico positivo sobre la incidencia de los efectos colaterales de los opiáceos. Se requieren por lo tanto estudios complementarios para cuantificar las consecuencias clínicas de la disminución de la utilización de opiáceos inducida por el paracetamol, aunque los eventuales efectos beneficiosos deberían esperarse fundamentalmente en los actos quirúrgicos ambulatorios, relativamente menores. En resumen, los estudios relacionados con la disminución de la administración de morfina inducida por el paracetamol sobre la evolución clínica son actualmente limitados, por lo que se necesita profundizarlos. De todas maneras, trabajos recientes han demostrado que los efectos secundarios de los opioides en el posoperatorio aumentan la estadía y los costos hospitalarios, por lo que debería seguir el interés en la búsqueda por disminuir la administración de morfina.

El paracetamol en los otros síndromes dolorosos agudos

La mayoría de los datos acerca de la eficacia analgésica y la seguridad en la utilización del paracetamol han sido obtenidos en un contexto quirúrgico, pero pueden fácilmente extrapolarse a otros cuadros dolorosos agudos tales como la migraña y los dolores del aparato locomotor. De todas maneras, no se encuentra disponible ningún análisis cuantitativo sistemático en esos síndromes, con excepción de los dolores lumbares.

Conclusiones y recomendaciones

De acuerdo con los datos de los ensayos clínicos aleatorizados comparados con placebo, el paracetamol administrado como monoterapia podría ser un analgésico eficaz, de potencia intermedia, esencialmente útil en el curso de las intervenciones quirúrgicas menores o de importancia moderada. Además, se ha demostrado que la asociación de la droga con un AINE o con un opioide débil como la codeína o el tramadol permite mejorar la eficacia sin aumentar la incidencia de los efectos indeseables, aunque se requieren más datos con respecto a la asociación con los nuevos AINE inhibidores selectivos de la COX-2. La mayoría de las revisiones sistemáticas se basan en estudios realizados en cirugía, aunque la uniformidad de los resultados debería permitir la extrapolación a otros tipos de dolor agudo como esguinces, lumbalgias agudas y cefaleas. Los datos acerca de su eficacia, sumados a su bajo costo, su buena aceptación debida a la diversidad de sus vías de administración y a su perfil de tolerancia marcado por la ausencia casi total de efectos indeseables de relevancia clínica si se respetan las posologías recomendadas, llevan a indicar el paracetamol como analgésico de base. Además, podría ser necesaria la asociación con otros analgésicos según la intensidad del síndrome doloroso agudo, constituyendo un componente ideal de la analgesia multimodal para los dolores más importantes. Los futuros estudios deberían estar centrados, concluyen los autores, en protocolos de analgesia multimodal que incluyan el paracetamol con otros fármacos, debiéndose evaluar el perfil de tolerancia de tales protocolos.

Autoevaluación de Lectura

El paracetamol puede asociarse con:

- A. Codeína.**
- B. Tramadol.**
- C. Antiinflamatorios no esteroides.**
- D. Todos los anteriores.**

[Respuesta Correcta](#)

SEMANTICA Y DATOS DE BASE DE LA GENETICA PARA MEDICOS GENERALES

París, Francia

Una introducción al nuevo lenguaje de la genética orientado a los médicos generales.

Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux 96(11):1022-1029, Nov 2003

Autores:

Swynghedauw B

Institución/es participante/s en la investigación:

U572-Inserm, Hôpital Lariboisière, París, Francia

Título original:

[Génétique pour les Non-Génétiens: Sémantique et Données de Base]

Título en castellano:

Genética para No Genetistas. Semántica y Datos Básicos

Introducción

La publicación reciente de la estructura del genoma humano constituye un acontecimiento biológico importante que se asocia con una verdadera revolución en la investigación médica básica o aplicada. La genética, al igual que la cardiología, posee un lenguaje propio que no es fácilmente comprensible por el médico general, sobre todo para los que no son tan jóvenes. El presente estudio propone hacer un poco más accesibles, comenta el autor, las nociones concernientes a la estructura del ADN, la definición de los genes y de sus elementos reguladores, el polimorfismo del ADN y las consideraciones genéticas.

Semántica básica

El ADN es el portador del código genético a partir del cual se transcribe al ARN mensajero, el que a su vez sirve de modelo para la síntesis de la estructura primaria de las proteínas (traducción). Sin embargo, la función de las proteínas depende de su estructura terciaria y cuaternaria. Estas estructuras no son automáticamente predeterminadas por la estructura primaria, por lo que existe un verdadero "programa de repliegue" dirigido por proteínas acompañantes, que indican a la estructura primaria de la molécula cómo replegarse para lograr una estructura espacial dada y una función fisiológica. Las porciones de la molécula de ADN que contienen el código genético y que son capaces de transcribirse y traducirse en proteínas son sólo una pequeña parte del conjunto de esa enorme molécula. Un gen contiene a la vez el código y los elementos que lo regulan. Existe una localización precisa, que los genetistas llaman *locus*, en la molécula de ADN. El conjunto de los genes constituye el genotipo, y se denomina fenotipo a todo aquello que es la manifestación aparente del genotipo. Este término califica una función enzimática o celular, una vía metabólica, a veces una función fisiológica, aunque es necesario saber que tal función o signo clínico es generalmente el producto de la acción combinada de varios genes.

ADN

Es una doble hélice compuesta por dos monómeros entrelazados uno sobre otro. Cada monómero se compone de una sucesión de nucleótidos que están constituidos por una molécula de desoxirribosa, de ácido fosfórico y de una base purínica o pirimidínica. El encadenamiento de estas moléculas no es simétrico, lo que permite definir la orientación de la molécula sobre bases químicas. Por convención, el comienzo de un fragmento de ADN se encuentra en 5' y su finalización en 3', por lo que un fragmento con estas características será llamado "en el sentido" 5'-3', mientras que un fragmento 3'-5' se considerará "en sentido contrario". El encadenamiento es repetitivo, y los nucleótidos se distinguen unos de otros solamente por su base purínica (adenina [A] y guanina [G]), o pirimidínica (citosina [T] y timina [U]). La timina es específica del ADN, ya que no se encuentra en el ARN, en donde es reemplazada por la uridina [U]. Estas bases tienen afinidades específicas unas por otras (T-A, U-A para el ARN y C-G). La estructura de cada una de las dos hélices o cadenas es la misma, aunque en espejo, y la secuencia de las bases de

una de las cadenas determina en forma complementaria la de la otra. Esta especificidad de apareamiento es la base de toda la genética molecular, ya que permite la puesta en marcha del proceso permanente de reparación del ADN. La orientación de la molécula entera o de un fragmento de ADN se realiza según algunas convenciones. El fragmento 5'-3' se llama codificador porque tiene la misma secuencia y orientación que el ARN mensajero. *In vitro* se puede transcribir el fragmento codificador en un anti-ARN mensajero llamado "en sentido contrario", el que puede servir para hibridar y neutralizar el ARN mensajero, técnica habitualmente utilizada para bloquear la expresión de un mensajero en los modelos transgénicos. La unidad de longitud utilizada es el nucleótido, que contiene por definición una base o, si está apareado, un par de bases.

Cromosomas

La casi totalidad del ADN se encuentra en el núcleo, aunque existe también un ADN circular mitocondrial. En un mismo individuo, todas las células sin excepción contienen el mismo ADN. El ADN nuclear se encuentra en estructuras visibles al microscopio, los cromosomas, que contienen también toda una serie de proteínas necesarias para la transcripción. Los cromosomas son estructuras visibles durante la mitosis y tienen forma de cruz, cuyos brazos se llaman telómeros (2 brazos largos q y 2 brazos cortos p). Al emplear ciertas coloraciones se ponen en evidencia bandas reproducibles que permiten establecer mapas, por lo que los cromosomas son divididos y subdivididos en sectores numerados. Esta técnica se utiliza normalmente para localizar los genes (el gen del receptor de LDL sobre el que se encuentran las mutaciones responsables de la hipercolesterolemia familiar se ubica en el cromosoma 19 en p13.1-13.3). Los cromosomas humanos son lineales y en la extremidad de sus telómeros poseen estructuras complejas que estabilizan la longitud. La enzima que asegura esta función, una telomerasa, juega un papel importante en el proceso de envejecimiento. El cariotipo es la presentación de los 22 pares de cromosomas autosómicos y del par de cromosomas sexuales XX en la mujer y XY en el hombre. Se numeran, por convención, por su tamaño, siendo el cromosoma 1 el más grande. El cromosoma específico Y es frecuentemente utilizado como marcador y ha permitido, por ejemplo, identificar células del receptor en el órgano trasplantado. La región responsable del fenotipo masculino está situada en ese cromosoma, en Yp11.32. En el curso del desarrollo de la mujer, la mayoría de los genes de 1 de los 2 cromosomas sexuales X son inactivados, con el objetivo de equilibrar los niveles de expresión de los genes portados por el cromosoma X entre células masculinas y femeninas. Las enfermedades hereditarias del hombre existen casi únicamente en el cromosoma X. El cromosoma Y, que es muy pequeño, contiene sólo un número ínfimo de anomalías genéticas. Es necesario saber también que las mujeres heredan todas del mismo cromosoma sexual único X de su padre. Existen muy pocas mitocondrias en los espermatozoides, por lo que las mutaciones mitocondriales son habitualmente transmitidas por la mujer.

Genes

El código genético es un texto relacionado por medio de las 4 bases organizadas en triplete (el codón), y que se expresa en una lengua diferente por medio de los 20 aminoácidos que componen las proteínas. A un solo aminoácido le pueden corresponder varios tripletes y existen tripletes que no tienen ninguna traducción. El gen está comprendido en un codón AUG y en los codones llamados de fin de traducción. El ADN anónimo o no génico se encuentra disperso por todo el genoma. Ciertas secuencias repetitivas son fáciles de identificar y sirven habitualmente como marcadores en los estudios genéticos. Además, una gran parte del ADN codifica para ARN que no será traducido en forma de proteínas, tales como el ARN ribosómico y el ARN de transferencia. Un gen es un fragmento de la secuencia de ADN que sirve para elaborar una proteína. Esta definición incluye la parte codificadora, los exones y también la parte reguladora, cuya longitud es variable y a veces desconocida. Es necesario destacar que los genes responsables en común de una función particular, no se encuentran necesariamente en el mismo cromosoma, y esta distribución es producto del azar. La regulación de la transcripción se efectúa a nivel del promotor y de las secuencias amplificadoras, y es allí en donde se encuentran las distintas secuencias específicas de los factores de transcripción, como el elemento que responde al AMP cíclico, a los receptores de la aldosterona, de la tiroxina o de los estrógenos.

Datos básicos en genética Polimorfismo genotípico

Los seres vivos no se parecen, ya que su fenotipo es diferente y es el fruto de su evolución, la base misma de la existencia (y también del racismo) y de la medicina. Existe en el polimorfismo de los seres vivos en general, así como en la génesis de las afecciones, una parte genética y una parte medioambiental, y el debate para la aterosclerosis o la génesis del cáncer es uno de los más importantes en la escala de los seres vivos. El polimorfismo del ADN puede ser debido a

mutaciones de origen químico, aunque inicialmente es el reflejo de un entrecruzamiento genético normal que se produce en el momento de la reproducción, esencialmente durante el curso de la meiosis. Puede estar en la porción anónima del genoma, y servir de marcador para localizar genes. Puede también estar en los genes, pero aun en esos casos no produce generalmente modificaciones. Esas modificaciones pueden ser neutras o beneficiosas, confiriéndole una ventaja selectiva a su portador, o bien deletéreas, tratándose entonces de una enfermedad genética.

Orígenes Existen dos tipos de células humanas: las somáticas, que son diploides (2n), debido a que los cromosomas que las componen se presentan de a pares, y las células germinales (espermatozoides y ovocitos) que son haploides (1n), ya que sus cromosomas son todos únicos y no apareados. En el momento de la división celular los cromosomas de las células somáticas o autosómicas, no germinales, se desdoblán y cada una de las dos células hijas recibe exactamente el mismo capital genético. En las células germinales o gametos su división es llamada reductora, porque lleva a la formación de células hijas 1n. Pero, además, esa división se asocia con entrecruzamiento considerable de la información, y es en el curso de dicho entrecruzamiento que se pueden producir errores. Durante la primera división los cromosomas homólogos se aparean a lo largo, formando un rulo de dos brazos (sinapsis). Ocurrirán enseguida, al azar, cortes entre las dos cromátides homólogas, y esos cortes serán seguidos por religaduras con intercambio de información genética, por recombinación de fragmentos de cromátides homólogas, en el proceso llamado de entrecruzamiento. Dicho entrecruzamiento no constituye la única fuente del polimorfismo, pero es la principal, y se comprende fácilmente que un marcador anónimo será tanto más informativo cuanto más cercano esté del gen implicado, que es lo que se denomina distancia genética. Durante el entrecruzamiento, existen todas las posibilidades de reencontrarse en el fragmento recombinante en donde está situado el gen. *Nomenclatura* Los alelos son las versiones alternativas de un mismo gen y ocupan el mismo *locus*, aunque estas versiones no alteran siempre la función del gen. Por extensión se utiliza este término para calificar las versiones alternativas de una misma secuencia anónima de ADN: las secuencias repetitivas CA-CA-CA son llamadas alélicas porque en un mismo *locus* se encuentra, por ejemplo, CA 5 veces en un individuo y 7 en otro. Un haplotipo está constituido por varios alelos cercanos, y este bloque de alelos constituye entonces un fuerte marcador, debido a que dicha asociación es rara. Existe en ese caso un desequilibrio de unión, lo que significa que esos pares de alelos se asocian más frecuentemente entre ellos que lo que lo haría el azar o la proximidad física. Esto también significa que al final de la meiosis existen menos recombinaciones que las obtenidas por el simple azar, y que ciertos polimorfismos son invariablemente transmitidos juntos, inversamente a lo que haría el azar. *Localización* Los polimorfismos interesantes deben ser localizados en la molécula con el fin de poder aislar el gen implicado. Existen dos tipos de mapas de ADN: el mapa físico en pares de bases, y el mapa genético en el que los *loci* son definidos unos en relación con los otros, siendo la unidad el centiMorgan(cM), que corresponde a una frecuencia de recombinación del 1%. El genoma humano mide aproximadamente 3 000 millones de pares de bases y 3 300 cM. *Enfermedades genéticas* Las enfermedades genéticas monogénicas son el resultado de una única mutación en un solo gen que aparece una sola vez en un individuo. La anemia drepanocítica entra en esta categoría, y proporciona a los portadores una ventaja evolutiva, ya que éstos son más resistentes al paludismo. En otras enfermedades monogénicas se obtiene el mismo fenotipo por varias mutaciones diferentes ubicadas en el mismo gen, o en genes diferentes que pertenecen a la misma familia, como en las miocardiopatías hipertróficas. Las enfermedades genéticas multigénicas están mal definidas, ya que la mutación no puede ser detectada sino luego del análisis del árbol genealógico de varias familias. Puede ser autosómica, no ligada al sexo, o relacionada con el sexo masculino en el cromosoma Y. El gen transmitido puede ser de penetración débil o fuerte, según se exprese tardía o tempranamente en la vida. Puede ser dominante o recesivo según se exprese aun en un heterocigota, o sólo en los homocigotas. Dicha penetración se realiza según las leyes de Mendel para las enfermedades monogénicas simples. La transmisión de enfermedades multigénicas implica la interferencia entre varias anomalías genéticas, entre las cuales algunas sólo pueden ser menores o solamente creadoras de susceptibilidad, y es llamada no mendeliana. *Genética inversa* Consiste en investigar el gen responsable de una enfermedad estudiando la herencia de sus marcadores y, por aproximaciones sucesivas frecuentemente muy largas, definir el cromosoma y el segmento en donde se ubica la anomalía. La frecuencia con la cual el marcador y el gen de interés se pueden recombinar varía entre 0 y 50%. Cuando es 0, el marcador está situado en el gen mismo. Por el contrario, el 50% significa que la asociación es totalmente aleatoria. El análisis estadístico consiste en calcular las posibilidades que tienen las dos secuencias de estar relacionadas con diferentes frecuencias de recombinación. El análisis de ligazón consistirá entonces en testear la posibilidad de unión, opuesta a la probabilidad de independencia para diferentes frecuencias de unión. *Abordaje gen-candidato* Consiste en testear si

un gen, que tiene un rol biológico conocido en la fisiopatología de la afección genética estudiada, es efectivamente la causa, y si una mutación de dicho gen tiene efectivamente en cuenta los aspectos clínicos. Para los factores de riesgo como la diabetes, las hiperlipidemias o la hipertensión arterial esencial, la lista de candidatos es larga. Esos diferentes abordajes convergen ahora en un abordaje del candidato posicional, basado en la utilización de bancos de datos, es decir, hacia la investigación del gen directamente en la región alterada identificada. Nuestros ancestros lejanos ingerían 10 veces menos sal que nosotros, y durante cientos de miles de años han podido seleccionar genes capaces de retener y economizar esa preciada sustancia. Desde hace algunos cientos de años, la sal se encuentra fácilmente disponible, por lo que es lógico involucrar, como se ha hecho, los genes retenedores de sal como los candidatos de origen de la parte hereditaria de la hipertensión esencial. *Fenotipo/genotipo* Un mismo genotipo no produce siempre un mismo fenotipo; para esto se invoca la acción del medio ambiente, generalmente sin pruebas, la existencia de genes de susceptibilidad, o de mutaciones todavía no evidenciadas, si bien hay que reconocer que la prueba de relación causal es de dificultosa obtención, y el medio más utilizado apela a los modelos transgénicos. El hecho inverso es también cierto: un mismo fenotipo puede obtenerse por mutaciones diferentes. En la mayoría de los casos aparece por mutaciones en genes distintos, existe convergencia genética y el nudo del problema es el signo clínico. La miocardiopatía hipertrófica y el QT largo se deben a mutaciones ubicadas en genes muy diversos; el conocimiento de esas mutaciones raras ha permitido esclarecer la fisiopatología de afecciones adquiridas similares mucho más frecuentes, tales como la hipertrofia secundaria o QT largo secundarios a la insuficiencia cardíaca. Las relaciones de este tipo, ya complicadas por afecciones monogénicas, lo son más aun para las multigénicas, que no son las mismas, por lo que se deberá ser muy riguroso antes de aceptar considerar determinado polimorfismo como factor de riesgo, regla que está lejos de ser tenida en cuenta en el momento presente, concluye el autor.

Autoevaluación de Lectura

Un locus es:

- A. Una localización precisa en la molécula de ARN.**
- B. Una unidad de medición genética.**
- C. Un sinónimo de genotipo.**
- D. Una localización precisa en la molécula de ADN.**

Respuesta Correcta

● LOS ALIMENTOS INFLUYEN EN EL METABOLISMO Y EL TRANSPORTE DE DROGAS

San Francisco, EE.UU.

Muchos alimentos pueden interactuar con el metabolismo y el transporte de drogas, alterando su acción. Debe tenerse especial cuidado con los suplementos a base de hierbas, ya que su uso no está regulado.

Clinical Pharmacokinetics 42(13):1071-1088, 2003

Autores:

Harris RZ, Jang GR y Tsunoda S

Institución/es participante/s en la investigación:

General Clinical Research Centre, University of California at San Francisco, San Francisco, EE.UU.

Título original:

[Dietary Effects on Drug Metabolism and Transport]

Título en castellano:

Efectos de la Dieta en el Metabolismo y el Transporte de Drogas

Muchas drogas presentan diferencias importantes en la farmacocinética cuando se las administra con comidas o en ayunas, debido a varios mecanismos (retardo en el vaciamiento gástrico, solubilización de la droga por los alimentos o líquidos digestivos, alteraciones en el flujo sanguíneo hepático, modulación de enzimas metabolizadoras de las drogas por constituyentes de los alimentos, etc.). El objetivo de este artículo fue revisar la información disponible en relación con los efectos de la dieta en el metabolismo y el transporte de las drogas. Las interacciones metabólicas entre las drogas y los alimentos se deben a interacciones entre dos xenobióticos (un alimento inductor o inhibidor y una droga sustrato), que producirán cambios en la farmacocinética. Cuando una sustancia (ya sea un alimento o una droga) altera alguna enzima metabolizadora de drogas, se afectará la eliminación de todas las drogas metabolizadas por dicha enzima.

Citocromo P450 (CYP) 3A4

La CYP3A4 está involucrada en el metabolismo de muchas drogas, como ciclosporina, midazolam, antagonistas de los canales de calcio, estatinas e inhibidores de la proteasa del HIV. Esta enzima se expresa en el hígado y la pared intestinal y parece proteger el organismo de xenobióticos de la dieta. Por lo tanto, su actividad sería muy sensible a la modulación por los componentes de los alimentos. Algunas drogas que inhiben CYP3A4 son ketoconazol, itraconazol, diltiazem, eritromicina, claritromicina, nafazodona, lo que puede aumentar la concentración plasmática de otras drogas que son sustratos de la enzima. Entre los inductores de CYP3A4 están el fenobarbital y la rifampicina. Entre los alimentos que la alteran se encuentran: *Jugo de pomelo* Inhibe la CYP3A4, y aumenta las concentraciones de drogas como ciclosporina, terfenadina, midazolam y felodipina. Las interacciones son más marcadas si el consumo de jugo es durante un plazo prolongado. *Jugo de naranjas* Se vio inhibición de la enzima sólo al consumir naranjas de Sevilla. *Vino* Contiene numerosas moléculas de flavonoides y otros polifenoles, probables sustratos de CYP3A4, que podrían inhibir la enzima. Sorprendentemente, al estudiar los efectos de un vaso de vino tinto en el metabolismo de la ciclosporina, se observó una disminución de su concentración plasmática. En cambio, con el consumo prolongado de vino tinto, la concentración de ciclosporina aumenta. *Hierbas* Su consumo en forma de suplementos naturales ha aumentado mucho últimamente. Como su uso no está regulado en forma apropiada, pueden producirse interacciones que sean pasadas por alto. La hierba de San Juan, o hipérico, se utiliza en el tratamiento de la depresión, y contiene una mezcla de compuestos entre los que se cuentan la hipericina y la hiperforina. Su administración conjunta con ciclosporina puede reducir la concentración plasmática

de la droga, con el riesgo de rechazo, probablemente por ser potente inductora del CYP3A4. También interactúa con los inhibidores de la proteasa de HIV, hormonas anticonceptivas y alprazolam. La disminución de la concentración sérica de midazolam es mayor con la ingestión de la hierba a largo plazo. *Ajo* Podría tener efecto inhibitorio en la CYP3A4, con aumento de las concentraciones circulantes de sus sustratos, con modificaciones en los niveles plasmáticos de algunos fármacos como saquinavir, un inhibidor de la proteasa del HIV, que puede reducir sus concentraciones en un 50%. *La dieta como causa potencial de diferencias étnicas* Es posible que la dieta contribuya a las diferencias observadas en la farmacocinética de varios sustratos de CYP3A4: por ejemplo, la concentración de nifedipina es mayor en personas asiáticas que consumen dieta bengalí que en personas de raza blanca que viven en Inglaterra, si bien el consumo de dietas asiáticas por parte de personas de raza blanca no alteró la farmacocinética de la droga. Se informó que las personas de raza negra tendrían mayor actividad de CYP3A4 respecto de las de raza blanca, diferencia que desapareció luego de 5 días de dieta controlada. Se vio que mexicanos y japoneses tienen mayor biodisponibilidad de nifedipina y ciclosporina en comparación con sujetos en Europa y América del Norte, la diferencia podría relacionarse con la dieta.

CYP1A2

Esta enzima se expresa principalmente en hígado, y tiene un papel de importancia en el metabolismo de ciertos xenobióticos como cafeína, clozapina, imipramina y teofilina. Se demostró que el omeprazol es capaz de inducir su actividad. *Bebidas con cafeína* La cafeína es el sustrato prototipo de CYP1A2. *Jugo de pomelo* Posee flavonoides que inhiben en forma competitiva la actividad de CYP1A2, si bien en forma moderada. *Jugo de uvas* Podría inducir activación de CYP1A2, ya que se vio que produce disminución de la concentración plasmática de fenacetina. *Crucíferas y otros vegetales* Las crucíferas (repollitos de Bruselas, repollo, brócoli, coliflor) aumentan la actividad de la CYP1A2. Su consumo puede disminuir la concentración de fenacetina, pero en forma moderada. Los vegetales apiáceos (apio, perejil, zanahoria) disminuyen la actividad de la enzima. *Carnes cocidas* La cocción de carnes genera múltiples tipos de aminas heterocíclicas aromáticas e hidratos de carbono policíclicos aromáticos que inducen CYP1A1 y CYP1A2, enzimas clave en la activación de especies promutagénicas y procarcinogénicas.

CYP2E1

Es una enzima inducible por etanol que se expresa en hígado, riñones y pulmones. Otros sustratos de la enzima son clorzoxazona, paracetamol, tamoxifeno y disulfiram. *Etanol* La eliminación oral de clorzoxazona es superior en personas alcohólicas, con aumento de su metabolito primario. Este efecto es reversible luego de la abstinencia. La CYP2E1 es capaz de activar la conversión de paracetamol en un metabolito hepatotóxico; se vio aumento de la hepatotoxicidad inducida por paracetamol en alcohólicos, si bien no está clara la relación, ya que intervienen varios mecanismos en su metabolización. *Eliminación de etanol afectada por drogas* El antagonista cálcico verapamilo no es un sustrato de CYP2E1, pero es metabolizado por CYP3A4, CYP1A2 y enzimas de la subfamilia CYP2C. Su principal metabolito es capaz de inhibir en cierta medida la CYP2E1. La administración prolongada de verapamilo produjo aumentos en la concentración de etanol, por alteración de su eliminación. *Berro* Su consumo libera un compuesto capaz de inhibir la CYP2E1. *Otros compuestos de la dieta y el ayuno* Otros alimentos responsables de las variaciones en la actividad de la CYP2E1 son lechuga, brócoli y té negro, si bien en bajo grado. También el ayuno disminuye la actividad de la enzima.

Enzimas de la fase II

Las uridina difosfato glucosiltransferasas (UGT) son una superfamilia de isoenzimas que catalizan la conjugación de un grupo glucosilo de un ácido glucurónico en muchos endobióticos y xenobióticos, para producir metabolitos más polares y menos tóxicos. Las drogas glucoronizadas por las UGT incluyen el paracetamol, oxazepam, agentes no esteroideos "profenos", morfina y otros opioides. Las glutatión-S-transferasas (GST) son una superfamilia de isoenzimas que catalizan la conjugación de glutatión reducido a compuestos electrofílicos. Esta vía es importante en la desintoxicación del metabolito hepatotóxico del paracetamol así como de carcinógenos. Se vio aumento en la eliminación oral de paracetamol luego del consumo de repollitos de Bruselas, junto con un aumento en la concentración plasmática y la excreción renal de glucurónido. Este vegetal, al igual que otros de la misma familia, inducirían la UGT y la GST.

Transportadores

Los transportadores de drogas pueden alterar el metabolismo de éstas por cambios en su eliminación, duración de la acción, o exposición en el sitio de metabolización. El jugo de pomelo

puede modificar algunos de estos transportadores (glucoproteína P), al igual que la hierba de San Juan.

Efectos de macroconstituyentes de la dieta

El consumo de bajas cantidades de energía podría disminuir la actividad de sistemas de enzimas metabolizadoras de drogas. Así, la eliminación de propranolol, aminopirina y fenazona está disminuida en caso de reducción de la energía. El consumo de proteínas parece aumentar la actividad de enzimas hepáticas metabolizadoras de drogas.

Conclusiones

Ciertas interacciones entre el jugo de pomelo, el vino tinto o la hierba de San Juan y la eliminación de drogas orales, sustratos de CYP3A4 o glucoproteína P podrían ser importantes. En general, las interacciones que involucran CYP1A2, CYP2E1, UGT y GST son de menor importancia. El consumo de alimentos con mezclas complejas de fitoquímicos tiene el potencial de afectar las enzimas metabolizantes de drogas y los sistemas transportadores. La ingestión regular de suplementos en base a hierbas puede liberar muchos compuestos capaces de modular el transporte o metabolismo de las drogas. Esto debe tenerse muy en cuenta, especialmente considerando que dichos suplementos no están regulados.

Autoevaluación de Lectura

¿Sobre qué enzima pueden actuar los alimentos, alterando su capacidad de metabolización de drogas?

- A. CYP3A4.**
- B. CYP1A2.**
- C. CYP2E1.**
- D. Todas son correctas.**

[Respuesta Correcta](#)

● SE REQUIEREN NUEVAS TERAPIAS ANTIINFLAMATORIAS QUE EVITEN LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

Londres, Reino Unido

En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica la inflamación, opuestamente a la del asma, parece ser resistente a los corticoides y requiere la búsqueda urgente de terapias antiinflamatorias novedosas que puedan prevenir la progresión insidiosa de la enfermedad.

European Respiratory Journal 22:672-688, 2003

Autores:

Barnes PJ, Shapiro SD y Pauwels RA

Institución/es participante/s en la investigación:

National Heart and Lung Institute, Imperial College, Londres, Reino Unido

Título original:

[Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Molecular and Cellular Mechanisms]

Título en castellano:

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Mecanismos Celulares y Moleculares

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema de salud pública grave que está en aumento, tiende a constituirse en la tercera causa más común de muerte y será la quinta causa de discapacidad en el mundo hacia el año 2020. Mientras que se han producido avances importantes en el conocimiento y el manejo del asma, la EPOC ha sido relativamente ignorada; actualmente no existen terapéuticas que puedan reducir la progresión inevitable de esta enfermedad. La EPOC se caracteriza por un desarrollo lentamente progresivo de la limitación del flujo en la vía aérea que es escasamente reversible. Dicha limitación se asocia con anormal respuesta inflamatoria de los pulmones a las partículas nocivas y los gases. En el término EPOC se incluyen la bronquiolitis obstructiva crónica, con fibrosis y obstrucción de las vías aéreas pequeñas, y el enfisema, con aumento de los espacios aéreos y destrucción del parénquima pulmonar, pérdida de elasticidad de los pulmones, y cierre de los pequeños bronquios.

Mecanismos predominantes en la limitación del flujo de la vía aérea

En pequeños bronquios y bronquiolos

Se reconoce desde hace mucho tiempo que existe estrechamiento de la pequeña vía aérea en pacientes con EPOC, ya que se observa engrosamiento de la pared de los pequeños bronquios y bronquiolos, con aumento de la formación de folículos linfoides y depósito de colágeno en la pared externa de la vía aérea, que puede limitar su apertura. La luz del tracto respiratorio se encuentra reducida por el engrosamiento de la mucosa, que contiene exudado inflamatorio, el que incrementa a su vez la gravedad de la enfermedad. Una barrera importante para comprender la contribución de la obstrucción de la pequeña vía aérea es la dificultad para cuantificar obstrucciones leves en los pacientes empleando las mediciones habituales de flujo, debido a la gran variabilidad y a la escasa reproducibilidad de las mediciones. *Enfisema* Tanto el enfisema centrolobulillar como el panacinar pueden aparecer en el fumador. Se ha examinado el papel del enfisema para provocar obstrucción al flujo de la vía aérea en la EPOC, observándose enfisema macroscópico en pulmones resecaados, por medio del escaneo por tomografía computada en relación con las pruebas pulmonares, o bien por medición de la presión transpulmonar estática como indicación de enfermedad alveolar. Muchos estudios han demostrado correlaciones significativas entre el grado de enfisema microscópico y varias pruebas de la función pulmonar. Sin embargo, la observación del enfisema macroscópico está dominada por un pulmón destruido o con escaso funcionamiento, mientras que las pruebas pulmonares reflejan principalmente la función del mejor sector pulmonar intacto. En el caso extremo de que bullas enfisematosas no ventiladas estén rodeadas por pulmón normal, las dos determinaciones son independientes, ya que las

pruebas de función pulmonar miden solamente el volumen reducido del pulmón intacto. En los tipos más comunes de enfisema no se aplica un modelo simple de dos compartimientos, aunque generalmente existirá mayor heterogeneidad de la enfermedad, con cada vez más unidades funcionales que se deterioran a medida que la enfermedad progresa, produciendo aumento del volumen residual y disminución de la capacidad vital. Por lo tanto, el grado de correlación entre la determinación del enfisema y de la función pulmonar dependerá de la gravedad y homogeneidad de la enfermedad microscópica en el pulmón menos afectado, el que frecuentemente no es medido. *Hipersecreción mucosa* La contribución de la hipersecreción mucosa en la limitación del flujo de la vía aérea en la EPOC es incierta. Si bien estudios anteriores apoyaban la idea de que la hipersecreción no se asociaba con ningún defecto fisiológico, estudios más recientes han demostrado que puede ser un factor de riesgo potencial para el declinar acelerado de la función pulmonar. Los primeros ensayos examinaban los estadios tempranos de la EPOC e incluían también una cohorte ocupacional. El mecanismo más común por el cual la hipersecreción mucosa puede contribuir a la progresión de la patología puede ser debido al aumento del riesgo de exacerbaciones, que parece acelerar la pérdida del volumen espiratorio forzado en 1 segundo. En la EPOC grave, la hipersecreción mucosa crónica se asocia con mayor mortalidad, y esto podría también reflejar el riesgo incrementado de infección terminal.

Células inflamatorias clave

La EPOC, al igual que el asma, es una enfermedad inflamatoria compleja que incluye varios tipos de células inflamatorias y múltiples mediadores de inflamación. Sin embargo, el patrón de esa inflamación y el espectro de los mediadores difieren entre esas dos enfermedades, por lo menos en el período estable. Si bien se ha observado un número anormal de células inflamatorias en la EPOC, la relación entre esos tipos celulares y la secuencia de su aparición y persistencia, son desconocidas. La mayoría de los estudios realizados han sido de tipo transversal, basados en la selección de pacientes con diferentes estadios de la enfermedad, y las comparaciones se efectuaron entre fumadores sin limitación del flujo de la vía aérea, y aquellos con EPOC que habían fumado cantidades similares. No existen estudios en serie y los factores de confusión estadística podrían falsear los resultados. El análisis del perfil celular en los alvéolos y en la pequeña vía aérea demuestra aumento de todos los tipos celulares involucrados en la EPOC, incluidos macrófagos, linfocitos T, linfocitos B y neutrófilos.

Papel del estrés oxidativo

El estrés oxidativo aparece cuando se producen especies reactivas de oxígeno en exceso en relación con los mecanismos defensivos antioxidantes, y que resultan en efectos perjudiciales sobre lípidos, proteínas y ADN. Existe evidencia en aumento de que el estrés oxidativo es un hecho [REDACTED] enfermedad, al amplificar la respuesta inflamatoria. Esto podría reflejar la activación del NF- κ B y del AP-1, lo [REDACTED] (t)11.21.2(u)9(e).

Los mecanismos amplificadores

Los cambios inflamatorios y el desequilibrio de las proteasas en la EPOC se observaron también – aunque en menor extensión– en los fumadores sin EPOC, lo que sugiere que la disminución acelerada de la función pulmonar podría deberse a la amplificación de la respuesta inflamatoria pulmonar normal frente a los irritantes. Esto podría deberse a incremento de la producción de mediadores inflamatorios y enzimas o a mecanismos antiinflamatorios endógenos o antiproteasas deficientes. Esas diferencias podrían ser explicadas por polimorfismos en los genes que codifican citoquinas, proteasas, proteínas antiinflamatorias y antiproteasas. Otras hipótesis plantean que las diferencias se deberían a infecciones virales latentes, o a alteración de la actividad de la histona desacetilasa en los macrófagos alveolares. Si bien el hábito de fumar es un mecanismo causal importante en la EPOC, abandonar el cigarrillo no parece producir resolución de la respuesta inflamatoria en la vía aérea, particularmente en la enfermedad avanzada. Esto sugiere la existencia de mecanismos de perpetuación que mantendrían crónica la inflamación una vez establecida, aunque en realidad son desconocidos.

Escasa respuesta a los corticoides

La inflamación en la EPOC no es suprimida aun con altas dosis de corticoides inhalados u orales, y parece existir resistencia activa a los corticoides, ya que esas altas dosis no producen reducción de citoquinas y quemoquinas como sería de esperar. Los mecanismos moleculares de la resistencia a los corticoides son todavía desconocidos, pero podrían ser los mismos mecanismos que producen amplificación de la respuesta inflamatoria. Por el contrario, se observa efecto beneficioso con los corticoides sistémicos en las exacerbaciones; esta diferencia podría deberse a diferencias en la respuesta inflamatoria, o al edema de la vía aérea que aparece en las exacerbaciones.

Mecanismos de las exacerbaciones agudas

Si bien las exacerbaciones agudas, definidas como incremento de los síntomas y empeoramiento de la función pulmonar son causa común de admisión hospitalaria, sus mecanismos celulares y moleculares están lejos de ser dilucidados. Se asumió siempre que el incremento de la actividad y de la purulencia del esputo significaba infección bacteriana del tracto respiratorio, pero actualmente resulta evidente que muchas exacerbaciones se deben a infecciones del tracto respiratorio superior, en particular por rinovirus, y a factores medioambientales como la contaminación del aire y la temperatura. Se observa aumento de neutrófilos y de las concentraciones de IL-6, IL-8, TNF- α y de linfocitos B en el esputo durante las exacerbaciones. El motivo por el cual el tracto respiratorio bajo está colonizado por bacterias en algunos pacientes con EPOC es incierto, aunque el proceso inflamatorio por sí mismo podría producir la persistencia de patógenos como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*.

Las próximas preguntas

La comprensión de los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la EPOC se encuentra en un estadio temprano, si se la compara con el conocimiento acerca del asma. Si bien ambas patologías involucran la inflamación del tracto respiratorio, el patrón inflamatorio, los resultados del proceso inflamatorio y la respuesta terapéutica son marcadamente diferentes. Aunque se identificaron varias células inflamatorias en la EPOC, su importancia relativa y el papel secuencial en la producción de la patología típica son escasamente comprendidos. De todas maneras, parece que el cigarrillo y otros irritantes podrían activar las células residentes, incluidos los macrófagos, las células epiteliales y las dendríticas, que podrían señalar la influencia de otras células inflamatorias como neutrófilos, monocitos y linfocitos T de la circulación. Dichas células liberan múltiples mediadores de inflamación, si bien los patrones difieren de los observados en el asma. El proceso patológico se localiza predominantemente en la periferia pulmonar y están involucradas la pequeña vía aérea y el parénquima pulmonar. Sin embargo, la relación entre fibrosis en la vía aérea y la destrucción del parénquima pulmonar y la hipersecreción mucosa es incierta, ya que existen diferencias en la preponderancia de esos mecanismos entre los pacientes y en diferentes estadios de la enfermedad, por lo que urge la necesidad de contar con nuevas técnicas para estudiar la función de la pequeña vía aérea. Parece existir amplificación del proceso inflamatorio en los fumadores que no presentan limitación del flujo aéreo y en la minoría de fumadores con declinación acelerada de la función pulmonar que desarrollan EPOC. Las bases moleculares para explicar esta amplificación requieren más investigación, aunque los posibles mecanismos parecen relacionar las diferencias genéticas en los procesos inflamatorios, proteolíticos o protectores, o bien infecciones virales latentes adquiridas. Los mecanismos de la amplificación podrían también estar relacionados con la resistencia relativa a los esteroides encontrada en la EPOC, y una relación posible es la deficiencia en la activación de la histona desacetilasa, ya que ésta amplifica

la expresión genética inflamatoria y altera la respuesta antiinflamatoria de los corticoides. Se requiere actualmente mucha más investigación, señalan los autores, para responder algunas de las preguntas clave. Sin embargo, la disponibilidad de tejidos de pacientes con EPOC y de pacientes sin EPOC que tienen exposición similar al humo del cigarrillo, y el desarrollo de nuevas técnicas celulares y moleculares, hace pensar en rápidos progresos. Podría ser posible predecir cuáles fumadores desarrollarán EPOC e identificar objetivos para nuevas terapéuticas que supriman este proceso inflamatorio crónico. Muchas nuevas drogas para la obstrucción pulmonar crónica se encuentran ya en etapa de desarrollo, y varias de ellas serán probadas en estudios clínicos.

Autoevaluación de Lectura

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica:

- A. No responden a los corticoides orales o inhalados.*
- B. Presentan hipersecreción mucosa.*
- C. Pueden presentar enfisema o bronquiolitis obstructiva crónica.*
- D. Todas son correctas.*

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continua