

Material Imprimible

Curso Auxiliar de farmacia

## Módulo 4

### **Contenidos:**

- Corticoides
- Efectos de los glucocorticoides
- Coanalgesicos y coayudantes
- Hiperuricemia y tratamiento de la gota
- Síndromes demenciales
- Enfermedades cardiovasculares

## **Corticoides**

Los **corticoides** interactúan con receptores proteicos específicos en los tejidos blancos para regular la expresión de genes de respuesta al corticosteroide. La consecuencia de este proceso lleva el tiempo que requiere la síntesis de proteínas, por eso, de ahí que la mayoría de las acciones de los corticoides no son inmediatas y se observan luego de varias horas. Asimismo, a pesar de que la mayoría de las acciones descritas para los corticoides son de incremento de expresión de genes blanco, también está documentado el descenso de la transcripción de genes blanco.

Muchos de los efectos de los corticosteroides sobre las manifestaciones de la inflamación son mediados por **mecanismos genómicos**. Los glucocorticoides tienen tanto efectos inductores como represores, los que serán considerados por separado, luego de describir la activación de los receptores. Este receptor se encuentra en el citoplasma en forma inactiva hasta que se une al esteroide, y luego de esta unión, el receptor se activa y trasloca al núcleo. Pero cuando se encuentra inactivo, el receptor forma un complejo con otras proteínas, incluyendo las denominadas proteínas HSP, también conocidas como proteínas de choque térmico.

Sobre los efectos inductores podemos expresar que los glucocorticoides son agonistas altamente liposolubles que difunden a través de la membrana plasmática y se unen al receptor ubicado en el citoplasma. El receptor activado se trasloca al núcleo, donde interacciona con el ADN en sitios conocidos como elementos de respuesta a los glucocorticoides, induciendo la transcripción del gen respectivo. El ARN formado da origen a proteínas como lipocortina, adrenoceptores  $\beta_2$  y numerosas enzimas.

Sobre los efectos represores se puede manifestar que los glucocorticoides reprimen la expresión de diversas enzimas, como por ejemplo, colagenasas y óxido nítrico sintetasa no calcio dependiente. La interacción del complejo glucocorticoide receptor con el ADN, en lugar de inducir, reprime la expresión de un gen, y el sitio de interacción con el ADN se denomina elemento de respuesta negativa a los glucocorticoides.

## **Efectos de los glucocorticoides**

Los efectos farmacológicos de los glucocorticoides son los efectos antiinflamatorio, antialérgico e inmunosupresor. Estos efectos constituyen el fundamento de los usos más frecuentes de los glucocorticoides. Además, las acciones farmacológicas que determinan cada uno de estos efectos se imbrican, por lo que merecen considerarse en conjunto, es decir, un aumento de los neutrófilos circulantes y la disminución de linfocitos y monocitos.

Asimismo, los glucocorticoides inhiben, además, la producción por los neutrófilos del activador de plasminógeno, que convierte al plasminógeno en plasmina o fibrinolisisina, la cual facilita la migración de los leucocitos a los sitios donde se ha producido un estímulo flogógeno.

La Interleucina-1 es producida por monocitos y macrófagos, y entre sus acciones se incluyen la estimulación de producción de colagenasa, de eicosanoides, la estimulación de la proliferación de fibroblastos, el aumento de la síntesis hepática de las proteínas de fase aguda, el aumento de los neutrófilos circulantes llamada neutrofilia y se comporta, además, como agente de atracción química para los leucocitos. A su vez, la Interleucina-1 induce, también, la producción del factor de liberación plaquetaria y de óxido nítrico, los cuales, junto con prostaglandinas, intervendrían en la producción del shock endotóxico, o también llamado shock séptico.

La Interleucina-1 es considerada el principal piretógeno endógeno, y produce:

- Leve disminución de los niveles de inmunoglobulinas, de la producción de anticuerpos específicos
- La disminución del clearance de las células recubiertas por anticuerpos
- La inhibición de la liberación de ácido araquidónico, paso limitante de la síntesis de eicosanoides. Este efecto es mediado por lipocortinas
- También la inhibición de la síntesis de bradiquinina, del factor activador de plaquetas, del factor de necrosis tumoral liberado por fagocitos y otros intermediarios de la inflamación

- Y la represión de la expresión de enzimas que juegan un papel en distintas fases o tipos de inflamación, como las colagenasas y el óxido nítrico sintetasa no calcio dependiente de los macrófagos.

Los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides son los antiinflamatorios más eficaces conocidos. Estos interfieren con muchos más mecanismos de la inflamación que los antiinflamatorios no esteroideos, es decir, los AINES, y no aumentan la síntesis de leucotrienos. Este es el motivo por el cual poseen tanta eficacia clínica como antiinflamatoria, pero es, también, uno de los mecanismos por el cual favorecerían la diseminación de infecciones.

En general, si bien son muy eficaces, deben reservarse para los casos en que los AINES son probablemente ineficaces, o han fracasado, o están contraindicados. Pero... ¿tiene efecto analgésico? En los modelos de dolor no inflamatorio, los glucocorticoides no son analgésicos, sino que en el dolor, debido a inflamación, producen analgesia como efecto secundario de la disminución de la inflamación. En ciertos pacientes con dolor por cáncer, por ejemplo, los glucocorticoides pueden aumentar la eficacia de drogas analgésicas.

Sobre los efectos antialérgicos se puede expresar que debido a varias de las acciones arriba indicadas, los glucocorticoides son las únicas drogas antialérgicas eficaces en todas las etapas y en todo tipo de reacción alérgica pero, debido a sus efectos adversos, deben reservarse para cuando otros tratamientos no son eficaces. Asimismo, hay que tener en cuenta que su efecto no es inmediato, por lo que, en reacciones alérgicas agudas que pongan en peligro la vida del paciente, como por ejemplo, un shock anafiláctico o un edema de glotis, debe comenzarse el tratamiento con adrenalina.

Los glucocorticoides conducirán a una disminución de la temperatura en los cuadros febriles que se asocian a muchas reacciones inflamatorias, infecciosas o no, o alérgicas, pero no pueden evitar el efecto pirogénico directo de las endotoxinas y, además, mientras las citoquinas ya producidas siguen en la circulación, el cuadro febril sigue. Los

AINES, en cambio, al inhibir la síntesis de prostaglandinas hipotalámicas, tienen un efecto muy rápido, pues la vida media de los prostanoides es extremadamente corta y, además, pueden inhibir la fiebre inducida por efecto directo de las endotoxinas.

En resumen, el efecto antipirético de los AINES es directo y el de los glucocorticoides es secundario a otros efectos, y esto explica por qué los AINES, y no los glucocorticoides, son antipiréticos eficaces en clínica.

Asimismo, los glucocorticoides forman parte de los esquemas inmunosupresores para prevenir el rechazo de trasplantes y siguen siendo el tratamiento de elección en muchas de las enfermedades autoinmunes.

Los glucocorticoides también producen efectos endocrinos y metabólicos, ya que cuando falla la producción de cortisol por la corteza adrenal, los glucocorticoides exógenos son efectivos para reemplazarlo.

Sobre los efectos neuroendocrinos se puede manifestar que la expresión de la proopiomelanocortina, de la que se origina la hormona adrenocorticotropa, es reprimida por los glucocorticoides, los cuales inhiben tanto la secreción de la hormona liberadora de corticotrofina a nivel hipotalámico, como la de la hormona adrenocorticotropa a nivel hipofisiario. Es probable, además, que para estos efectos exista un mecanismo no genómico.

Si esta inhibición se prolonga en el tiempo, se atrofia la corteza adrenal, y al suspender la administración del fármaco glucocorticoide, la corteza adrenal atrofiada no se encuentra en condiciones de responder al aumento de la hormona adrenocorticotropa sérica, produciéndose una insuficiencia adrenal secundaria o síndrome de supresión. Por eso, la producción de este cuadro es tiempo dependiente, es decir, se deben brindar dosis muy altas de corticoides, únicas o por uno, dos o tres días, como las que se usan en el tratamiento del rechazo agudo o en los tratamientos de algunos tumores, y, a su vez, no van seguidas de síndrome de supresión. En cambio, en los tratamientos de más de 10

días, aún con dosis bajas, van seguidas de síndrome de supresión si el tratamiento se suspende bruscamente.

Si el tratamiento fue relativamente corto, el cuadro puede ser mínimo y pasar desapercibido, pero con tratamientos más largos, su severidad puede ser suficiente como para requerir internación del paciente. La supresión de un tratamiento de glucocorticoides debe ser tanto más lenta cuanto mayor fue su duración. Asimismo, no se conoce exactamente cuál es el tiempo máximo durante el cual se pueden administrar corticoides sin riesgo de síndrome de supresión.

El límite de 10 días mencionado debe tomarse solamente como un ejemplo. En todo caso de duda, es preferible suspender paulatinamente el tratamiento. Además, debe tenerse presente que el paciente tratado crónicamente con glucocorticoides tiene la corteza atrofiada, por lo que no está en condiciones de responder ante situaciones de estrés importante. En estas condiciones, el paciente puede presentar el síndrome de supresión aun estando bajo tratamiento con glucocorticoides, por lo que, ante una situación de estrés importante, todo paciente bajo tratamiento con glucocorticoides debe ser tratado como un paciente con insuficiencia suprarrenal. Este síndrome de supresión es similar a una insuficiencia suprarrenal pero con trastornos hidroelectrolíticos ausentes o menos marcados.

Efectos hematológicos:

- Sobre la hiperglobulia se puede establecer que el aumento del hematocrito y de la hemoglobinemia se observa en los tratamientos prolongados, debido a la disminución de la destrucción de eritrocitos por las células del retículo endotelio. En los casos más severos, puede producir trastornos por hiperviscosidad de la sangre
- El efecto de neutrofilia puede observarse con una sola dosis debido al aumento de la liberación desde la médula ósea y disminución de su salida a la periferia y disminución de la diapédesis y, en consecuencia, de la permeación hacia tejidos periféricos. Asimismo, los eosinófilos pueden llegar a desaparecer de la

circulación periférica, conservándose normales y aún aumentados en la médula ósea. Esto sugiere que los eosinófilos son retenidos a nivel mieloide

- Por su parte, la linfopenia se atribuye, actualmente, a una redistribución de los linfocitos y afecta más a los linfocitos T que a los B. Un fenómeno similar ocurre con los monocitos. Sobre el tejido linfático normal humano, los glucocorticoides tienen escaso efecto y no se produce linfolisis, como en algunas especies animales; en cambio, tienen un importante efecto linfólítico sobre las neoplasias de origen linfoide.

Sobre los efectos sobre el sistema nervioso autónomo se puede decir que como otros esteroides, algunos glucocorticoides, como por ejemplo, el cortisol, pueden inhibir la captación extraneuronal de catecolaminas, produciendo supersensibilidad postsináptica. No todos los glucocorticoides utilizados en terapéutica tienen esta acción, que tiene las características en un efecto no genómico. Además, producen up-regulation de adrenoceptores  $\beta_2$  en los efectores periféricos, que es, probablemente, un efecto genómico. Este aumento de densidad de receptores  $\beta_2$ , junto con los efectos antiinflamatorio y antialérgico, explican la eficacia terapéutica de los glucocorticoides en el asma bronquial y la potenciación de los efectos de los agonistas  $\beta_2$ .

Los efectos sobre el sistema nervioso central son difíciles de definir, pues no son iguales en todos los pacientes. Generalmente, pueden considerarse como estimulantes, pudiendo producir excitación, cuadros confusionales y alucinaciones, pero hay pacientes en los que se puede producir un cuadro depresivo.

De igual modo, los glucocorticoides pueden producir efectos a nivel gástrico. Como inhiben la síntesis de prostaglandinas, se esperaría que los glucocorticoides tengan un riesgo de eventos digestivos serios, como por ejemplo, hemorragia, similar al de los antiinflamatorios no esteroides. Si se asocian glucocorticoides con AINES, el riesgo de complicaciones digestivas serias se duplica respecto al riesgo debido a AINES solos.

Las contraindicaciones son: epilepsia, psicosis o su antecedente, insuficiencia cardíaca congestiva grave, hipertensión arterial grave, tromboembolismo reciente, infecciones sistémicas como tuberculosis, herpes o micosis sin tratamiento, glaucoma, miastenia gravis, diabetes mellitus descompensada o complicada. Por su parte, las contraindicaciones relativas son úlcera péptica y osteoporosis. Las reacciones adversas resultan una causa común de iatrogenia y la dosis empleada resulta un fuerte factor de riesgo para su aparición. Asimismo, los corticoides afectan casi todo el organismo, por ello las reacciones adversas, especialmente tras la terapia sistémica, son múltiples y variadas, desde aquellas no serias pero sí displacenteras a otras que ponen en peligro la vida.

Una reacción importante es la estimulación del sistema nervioso central que conduce a cuadros psicóticos. Este fenómeno no está bien comprendido y presenta un fuerte componente idiosincrático. Y otra reacción relevante es la insuficiencia adrenal aguda por supresión brusca de la terapia corticoide crónica, situación que puede ser mortal, ya que provoca desbalance autonómico.

Además puede producir hipokalemia, trastornos reproductivos, amenorrea, infertilidad, cataratas, exoftalmos, aumento de presión intraocular, e hipertensión endocraneana benigna.

Algunos pacientes con enfermedades crónicas, como el asma o reumatismo, se hacen dependientes de los corticoides, dificultando su sustitución por otros fármacos. A su vez, el consumo pediátrico prolongado puede producir retardo en la estatura. Los corticoides inhalados presentan efectos adversos locales, disfonía en casi el 50% de los pacientes, y candidiasis oral sintomática en casi el 5% de los pacientes, aunque las personas que reciben grandes dosis diarias presentan efectos sistémicos comparables a los corticoides orales. Asimismo, los corticoides tópicos por uso prolongado generan atrofia dérmica y aparición de infecciones locales.

De igual manera, los glucocorticoides fueron consideradas drogas de elevado riesgo fetal. Si bien las evidencias actuales no muestran riesgo de teratogenia, su uso en el embarazo se indicará solo si el beneficio supera al riesgo, ya que, además, se desconoce el riesgo potencial por exposición crónica sobre el sistema nervioso central fetal.

Entendemos por Síndrome de Cushing al conjunto de síntomas y signos que pueden presentarse en una persona que se ve sometida de forma continua y prolongada a una cantidad excesiva de hormonas glucocorticoides.

El exceso de glucocorticoides puede proceder de su administración en forma de medicamentos, o bien porque el organismo produce un exceso de estas hormonas que se fabrican y liberan en las glándulas suprarrenales.

La causa más frecuente del Síndrome de Cushing es la administración exógena de glucocorticoides para el tratamiento de algunas enfermedades crónicas. Este tipo de Síndrome de Cushing se conoce con el nombre de exógeno o yatrógeno, y a medida que la enfermedad de base mejora, la dosis de glucocorticoide administrada se reduce o incluso se suspende, con lo que desaparecen los síntomas del Síndrome de Cushing exógeno.

El exceso de glucocorticoides produce muchos síntomas. Los más característicos son los siguientes:

- Cara redonda, con aspecto de “luna llena”
- Obesidad central, es decir, cúmulo de grasa en el tronco y en la parte dorsal del cuello, junto con brazos y piernas delgados
- Estrías de color rojo vinoso, que aparecen principalmente en el abdomen y en las mamas
- Aumento de peso
- Pérdida de masa y de fuerza en los músculos
- Cefalea y dolor de espalda
- Impotencia
- En las mujeres puede presentarse pérdida de ciclos menstruales

- Osteoporosis
- Hipertensión arterial
- En los niños, retraso del crecimiento
- Piel fina y atrófica, a veces acompañada de exceso de vello
- Y facilidad para la aparición de hematomas

Son varias las posibles complicaciones del exceso de corticoides. Las más importantes son:

- Diabetes
- Hipertensión arterial
- Tendencia a las infecciones
- Fracturas provocadas por la osteoporosis y la obesidad
- E insuficiencia suprarrenal secundaria, que generalmente se encuentra en pacientes que han recibido glucocorticoides en dosis altas > 25 mg de cortisol por un lapso mayor a dos semanas, o que presentan trastornos hipotalámico.

Los glucocorticoides utilizados para efectos sistémicos tienen suficiente biodisponibilidad como para ser efectivos por vía oral. Su volumen de distribución es de 0,8-1,2 L/kg. En plasma, se unen a una globulina ligadora de corticoesteroides con alta afinidad, baja capacidad o a albúmina con baja afinidad con alta capacidad. Cuando los niveles de droga son bajos, predomina la unión a la globulina específica y se elimina por biotransformación. Asimismo, la excreción urinaria de glucocorticoides sin metabolizar es mínima.

La absorción vía oral presenta buena biodisponibilidad, mientras que la absorción vía inhalatoria presenta buena biodisponibilidad y especificidad. Por su parte, la absorción vía tópica dérmica puede producir efectos generales si a los glucocorticoides se los administran de forma prolongada, o a dosis elevadas, o cuando se aplican sobre la piel no intacta, especialmente cuando esto se hace sobre grandes superficies o cuando se realiza un vendaje oclusivo. A su vez, la absorción vía endovenosa se utiliza para

conseguir efectos rápidos, y en la absorción vía intramuscular la velocidad de la absorción depende del preparado. Asimismo, las sales insolubles tienen una absorción lenta y su efecto es prolongado, y las sales solubles lo contrario.

El uso clínico de la betametasona y la dexametasona es muy potente y no retienen la sal, por eso, esto las vuelve especialmente útiles para terapias con altas dosis en situaciones en que la retención de agua constituye una desventaja, como por ejemplo, en el edema cerebral.

### **Coanalgésicos y coayudantes**

Los coanalgésicos son fármacos con acción analgésica propia, aunque su uso farmacológico primario no es el analgésico como en el caso de los antidepresivos y anticonvulsivantes.

Por su parte, los coayudantes analgésicos son fármacos sin acción analgésica propia, pero que administrado con analgésicos convencionales, contribuye a disminuir el dolor por otros mecanismos, como los glucocorticoides. Como el coayudante es un fármaco sin acción analgésica propia, no contribuye a aumentar la analgesia en sí misma, pero sí mejora la calidad de vida, como los laxantes, ansiolíticos y antidepresivos.

Una cuestión a tener en cuenta es que antes de pautar un coanalgésico, es imprescindible una valoración cuidadosa del dolor, como así también su etiología, fisiopatología, impacto en otros síntomas y la función del fármaco según el tipo de dolor, toxicidad e interacciones, evitando la polifarmacia.

Clásicamente su uso es reservado solo para cuando no se obtienen beneficios óptimos con analgésicos convencionales o principales. No obstante, según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, no siempre ha de ser así, ya que la eficacia analgésica es ampliamente probada.

Características de los coanalgésicos y coayudantes:

- Son fáciles de utilizar
- De inicio de acción más lento
- precisan escalada de dosis más controlada

- producen diferentes efectos adversos

En cuanto a su fisiopatología podemos manifestar que las interacciones farmacológicas son poco frecuentes. Según la escala de dolor de la Organización Mundial de la Salud, podremos administrar varios AINES, como por ejemplo, paracetamol más diclofenac o diclofenac más ibuprofeno, al igual que combinar varios coadyuvantes, o bien AINES más opioides más coadyuvantes.

Por otra parte están los anticonvulsivos, los cuales son coadyuvantes analgésicos, es decir, un grupo muy heterogéneo, existiendo distinción entre con y sin acción analgésica.

Los principales de acción analgésica son: Gabapentina, Pregabalina, Lamotrigina, Topiramato, Oxcarbacepina y Tiagabina. La Pregabalina está aprobada para el tratamiento de la ansiedad como síntoma asociado al dolor oncológico, y su asociación con la oxicodona cuenta con un ensayo que confirma su sinergia. Se debe comenzar con 75 mg cada 12 horas y aumentar hasta 150 mg cada 12 horas si se precisa.

### **Hiperuricemia y el tratamiento de la gota**

La hiperuricemia se debe al aumento de los niveles plasmáticos de ácido úrico y puede deberse a un exceso de producción o a una disminución de su eliminación renal.

La hiperuricemia puede ser asintomática y detectarse en un análisis rutinario, pero cuando aparecen síntomas clínicos, es cuando hablamos de gota, que es una enfermedad caracterizada por la aparición de artritis, debida al depósito de uratos en las articulaciones. La articulación se inflama, toma color rojo vinoso, aparece dolor agudo en la zona, y el movimiento está limitado. Asimismo, también se puede producir afectación renal con la aparición de cálculos y nefritis.

Las drogas utilizadas para el tratamiento agudo de la gota comprenden a la colchicina, los glucocorticoides y los antiinflamatorios no esteroideos.

La colchicina es un alcaloide del *Colchicum autumnale* o azafrán de otoño, que se caracteriza por poseer una acción específica sobre el acceso agudo de gota, no actuar

sobre otros tipos de dolor, y no modificar la uricemia. Su eficacia es mayor cuanto más precoz es su empleo, ya que el paciente mejora en 12 horas, y el cuadro remite en 24 a 48 horas.

En la gota, la colchicina reduce la respuesta inflamatoria a los cristales, disminuyendo su fagocitosis; por esta causa, no se produce ácido láctico, el pH no desciende, y no se induce la precipitación de nuevos cristales, que se vería favorecida en un medio más ácido. Se une a una fracción proteínica del sistema microtubular y, como consecuencia, se despolimeriza la tubulina, componente principal del citoesqueleto. El resultado es una alteración o interferencia con diversos procesos que requieren intervención de esas proteínas, como la diapédesis, la migración de los gránulos intracelulares, la migración de los neutrófilos, la fagocitosis de los cristales de urato, etc. El mismo mecanismo explica la detención de la mitosis en metafase, debido a la no formación del huso acromático, que también depende de los microtúbulos.

El allopurinol es un inhibidor de la síntesis de ácido úrico que incrementa su excreción renal. Este, a su vez, disminuye la formación de ácido úrico, evitando la aparición del ataque agudo.

El efecto empieza a aparecer a los pocos días de iniciar el tratamiento y se usa por vía oral en el tratamiento crónico de la gota. No se emplea en el ataque agudo porque lo empeora.

Respecto a su mecanismo de acción en concentraciones bajas, el allopurinol actúa como sustrato, por lo que produce una inhibición competitiva de la xantina oxidasa, enzima que oxida la hipoxantina a xantina y la xantina a ácido úrico. En cambio, con concentraciones altas, la inhibición se hace no competitiva. Al ser sustrato de la xantina oxidasa, el allopurinol se oxida a oxipurinol, un análogo de la xantina que es un inhibidor no competitivo de esta enzima, menos potente pero de vida media más prolongada. La hipoxantina que se acumula es reutilizada para formar ácido inosínico, el que inhibe la utilización del 5-fosforribosil pirofosfato para la síntesis de novo de purinas.

Normalmente, el catabolismo de las purinas tiene como producto final el ácido úrico, siendo bajos los niveles de hipoxantina y xantina. La dosis usual es de 300 mg/día, por

vía bucal, pudiendo oscilar entre 100 y 800 mg/día. Sin embargo, algunas de las complicaciones que eventualmente pueden manifestarse son taquicardia y arritmias, retención urinaria y estreñimiento, sequedad en mucosas, fotofobia, y disminución de la sudoración, lo que puede provocar hipertermia, poniendo al paciente en riesgo de golpes de calor los días calurosos.

### **Síndromes demenciales**

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta como deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Esta patología neurológica es la forma más común de demencia, es incurable y terminal, y aparece con mayor frecuencia en personas mayores de 65 años de edad. Los tratamientos actuales ofrecen moderados beneficios sintomáticos, pero no hay tratamiento que retrase o detenga el progreso de la enfermedad.

Asimismo, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la pérdida de neuronas y sinapsis en la corteza cerebral y en ciertas regiones subcorticales. Esta pérdida resulta en una atrofia de las regiones afectadas, incluyendo una degeneración en el lóbulo temporal y parietal y partes de la corteza frontal y la circunvolución cingulada.

Las placas son depósitos densos e insolubles de la proteína beta-amiloide y de material celular que se localizan fuera y alrededor de las neuronas. Estas continúan creciendo hasta formar fibras entrelazadas dentro de la célula nerviosa, que son los llamados ovillos. Es probable que muchos individuos, en su vejez, desarrollen estas placas y ovillos como parte del proceso normal de envejecimiento. Sin embargo, los pacientes con Alzheimer tienen un mayor número en lugares específicos del cerebro, como el lóbulo temporal.

En su forma típica, el Alzheimer se caracteriza por una pérdida de la memoria inmediata y de otras capacidades mentales, a medida que mueren las neuronas y se atrofian diferentes zonas del cerebro. La enfermedad suele tener una duración media aproximada, después del diagnóstico, de 10 años, aunque esto puede variar en proporción directa con la severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Por lo general, el síntoma inicial es la inhabilidad de adquirir nuevos recuerdos, pero suele confundirse con actitudes relacionadas con la vejez o el estrés. Sin embargo, a medida que progresa la enfermedad, aparece la confusión mental, la irritabilidad y agresión, cambios del humor, trastornos del lenguaje, pérdida de la memoria de corto plazo y una predisposición a aislarse a medida que declinan los sentidos del paciente. Gradualmente también se pierden las funciones biológicas, que finalmente conllevan a la muerte.

Para la prevención del Alzheimer se han sugerido un número variado de hábitos conductuales, incluyendo la estimulación mental y la dieta equilibrada, pero no hay evidencias publicadas que destaquen los beneficios de esas recomendaciones.

Considerada desde el punto de vista bioquímico, la enfermedad de Alzheimer se considera, debido a la agregación anormal de la proteína tau, como una tauopatía. Las neuronas sanas están compuestas por citoesqueleto, una estructura intracelular de soporte, parcialmente hechas de microtúbulos. Estos microtúbulos actúan como rieles que guían los nutrientes y otras moléculas desde el cuerpo neuronal hasta los extremos de los axones y viceversa. Cada proteína tau estabiliza los microtúbulos cuando es fosforilada, y por esa asociación se la denomina proteína asociada al microtúbulos.

Asimismo, en el Alzheimer, la tau, debido a cambios químicos que resultan en su hiperfosforilación, se une con otras hebras tau creando ovillos de neurofibrillas, y de esta manera, desintegra el sistema de transporte de la neurona. También, en dicha enfermedad, los cambios en la proteína tau producen la desintegración de los microtúbulos en las células cerebrales.

Varios mecanismos inflamatorios y la intervención de las citoquinas pueden también jugar un papel en la patología de la enfermedad de Alzheimer. La inflamación es el marcador general de daño en los tejidos en cualquier enfermedad y puede ser secundario al daño producido por el Alzheimer, o bien, la expresión de una respuesta inmunológica.

Una cuestión para tener en cuenta es que la gran mayoría de los pacientes de esta enfermedad tienen o han tenido algún familiar con Alzheimer. Las mutaciones se han descubierto en tres genes distintos: el gen de la proteína precursora de amiloide y los

genes de las presenilinas 1 y 2. La presencia del gen de la apolipoproteína E es el factor de riesgo genético más importante para padecer Alzheimer, pero no permite explicar todos los casos de la enfermedad.

Los primeros síntomas se confunden, con frecuencia, con la vejez o estrés en el paciente. No obstante, una evaluación neuropsicológica detallada es capaz de revelar leves dificultades cognitivas hasta ocho años antes de que la persona cumpla los criterios de diagnóstico. Estos signos precoces pueden tener un efecto sobre las actividades de la vida diaria. La deficiencia más notable es la pérdida de memoria, manifestada como la dificultad de recordar hechos recientemente aprendidos y una inhabilidad para adquirir nueva información. También existen las dificultades leves en las funciones ejecutivas, como atención, planificación, flexibilidad y razonamiento abstracto, o trastornos en la memoria semántica, como el recordar el significado de las cosas y la interrelación entre los conceptos. A su vez, en la fase inicial puede aparecer la apatía, siendo uno de los síntomas neuropsiquiátricos persistentes a lo largo de la enfermedad.

La fase preclínica de la enfermedad es denominada por algunos como deterioro cognitivo leve, pero aún existe debate sobre si el término corresponde a una entidad diagnóstica independiente o si, efectivamente, es la primera etapa de la enfermedad. Aquí, el paciente con Alzheimer suele ser capaz de comunicar adecuadamente las ideas básicas, pero también aparece la torpeza al realizar tareas motoras finas, tales como escribir, dibujar o vestirse, así como ciertas dificultades de coordinación y de planificación.

En esta etapa el paciente mantiene su autonomía y solo necesita supervisión cuando se trata de tareas complejas. Los problemas del lenguaje son cada vez más evidentes debido a una inhabilidad para recordar el vocabulario, lo que produce frecuentes sustituciones de palabras erróneas, una condición llamada parafasia. Asimismo, las capacidades para leer y escribir empeoran progresivamente y las secuencias motoras complejas se vuelven menos coordinadas, reduciendo la habilidad de la persona para hacer sus actividades rutinarias.

También empeoran los trastornos de la memoria, y ahí es cuando el paciente empieza a dejar de reconocer a sus familiares y seres más cercanos, ya que la memoria a largo

plazo, que hasta ese momento permanecía intacta, se deteriora. Además, se vuelven más notorios los cambios en la conducta. Las manifestaciones neuropsiquiátricas más comunes son las distracciones, el desvarío y los episodios de confusión al final del día, agravados por la fatiga, la poca luz o la oscuridad, así como la irritabilidad y la labilidad emocional, que incluyen llantos o risas inapropiadas, agresión no premeditada, e incluso resistencia a las personas a cargo de sus cuidados.

A su vez, la enfermedad trae deterioro de la masa muscular, perdiéndose la movilidad, lo que lleva al enfermo a un estado de encamamiento, la incapacidad de alimentarse a sí mismo, y la incontinencia urinaria. Esto sucede en aquellos casos en que la muerte no haya llegado aún por causas externas, infecciones por úlceras o neumonía, por ejemplo. El paciente con Alzheimer no muere por la enfermedad, sino por infecciones secundarias, como presión o úlcera de decúbito, también llamada escara, que son lesiones que se producen cuando una persona permanece en una sola posición por mucho tiempo.

### **Enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular**

Las personas afectadas por una enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular, además del entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y de los pies, también podrían observar que la piel se vuelve pálida o azulada, enrojeciéndose a continuación las zonas afectadas. Los ataques pueden durar desde unos minutos hasta varias horas y, generalmente, se tratan con el calentamiento progresivo de los dedos de las manos y de los pies para reestablecer el flujo sanguíneo.

Las enfermedades de las venas pueden ocasionar coágulos sanguíneos venosos, embolia pulmonar, flebitis y várices.

Los coágulos sanguíneos en las venas, también denominados “trombos venosos” o “trombosis venosas”, pueden representar riesgo si se desprenden y son arrastrados por la corriente sanguínea, pudiendo llegar a los pulmones, produciendo una obstrucción total del flujo sanguíneo.

Cuando el coágulo se forma en una vena profunda de la pierna, se denomina “trombosis venosa profunda”. Generalmente, los coágulos en las venas son causados por una disminución del flujo sanguíneo a las piernas y los pies, y al fluir más lentamente la sangre, ésta puede coagularse con más facilidad. También pueden formarse cuando una vena se daña debido a una lesión o una infección. Aquí la velocidad del flujo sanguíneo puede disminuir debido a la inactividad física, ya sea por tener que guardar cama o llevar un estilo de vida sedentario. Asimismo, en algunas personas, la velocidad del flujo sanguíneo disminuye después de estar mucho tiempo sentadas.

Otros factores que contribuyen a enlentecer el flujo sanguíneo en las piernas y en los pies son el consumo de cigarrillos, las enfermedades del corazón, la diabetes, la presión arterial alta y ciertos tumores. De igual manera, el uso de ciertas hormonas, especialmente el estrógeno, y el embarazo también han demostrado aumentar el riesgo de que se formen coágulos sanguíneos en las piernas, como así también las enfermedades genéticas.

Los coágulos sanguíneos que se forman en las venas cerca de la superficie de la piel pueden ocasionar hinchazón leve de los tobillos o las pantorrillas, dolor al tacto, enrojecimiento y calor alrededor de la zona afectada. El tratamiento depende de la causa del coágulo. En la mayoría de los casos, se administra un diluyente de la sangre, también llamado anticoagulante, y también, el calor húmedo y ciertos medicamentos pueden aliviar la hinchazón y el dolor.

Sin embargo, en los pacientes que han tenido un coágulo en los pulmones o que no pueden tomar anticoagulantes, podría ser necesario realizar un cateterismo para detener la migración de otros coágulos. El procedimiento consiste en colocar un pequeño filtro en el extremo de un tubo largo y delgado denominado “catéter”. Este catéter guía el filtro al vaso que transporta sangre de las piernas a los pulmones, y a continuación, se retira el catéter dejando el filtro en el vaso sanguíneo para impedir que los coágulos lleguen a los pulmones.

Por su parte, la embolia pulmonar es ocasionada por un coágulo sanguíneo, es decir, un émbolo pulmonar que se desprende del lugar donde se formó en una vena y es

arrastrado por la corriente sanguínea hasta los pulmones. La embolia pulmonar puede no presentar síntoma alguno, por eso puede ocasionar la muerte en forma súbita e inesperada. No obstante, cuando presenta síntomas, los más comunes son dolor en el pecho, especialmente al inspirar, falta de aliento, tos sanguinolenta, mareo y desmayo.

Otra enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular es la flebitis. Existen dos clases de flebitis: la flebitis superficial y la flebitis profunda.

La flebitis superficial es la más común, ya que es la hinchazón de una vena que se encuentra cerca de la superficie de la piel, generalmente en la pierna. Por su parte, la flebitis profunda es la hinchazón de las venas que se encuentran en el interior de la pierna. Esta es menos común pero más grave.

En la flebitis superficial, la zona afectada se enrojece y duele. En cambio, en la flebitis profunda generalmente se produce más dolor, y se dan manifestaciones febriles. Por eso, quienes sufren de esta clase de flebitis tienen un mayor riesgo de que se formen coágulos sanguíneos en las venas y de que uno de ellos llegue a los pulmones.

La hipertensión arterial es un síndrome complejo genético y adquirido, con comprobadas implicaciones metabólicas, electrolíticas como sodio, potasio y cloro y a nivel de membrana celular, además de múltiples teorías que tratan de explicar su fisiopatogenia. Asimismo, es una enfermedad, con su historia natural típica y sus complicaciones, es decir, es todo esto y no solo las cifras de tensión arterial elevadas.

A su vez, la hipertensión arterial es definida como la presión arterial sistólica que se manifiesta con 140 milímetros de mercurio o más, o una presión arterial diastólica que se manifiesta con 90 milímetros de mercurio o más, o ambas cifras inclusive.

El diagnóstico de Hipertensión Arterial se hace cuando el promedio de dos o más mediciones de la presión diastólica en al menos dos visitas subsecuentes, es 90 milímetros de mercurio o más, o cuando el promedio de múltiples lecturas de la presión sistólica en dos o más visitas subsecuentes es consistentemente mayor de 140 milímetros de mercurio.

La Asociación Argentina de Cardiología considera que padece de Hipertensión Arterial toda persona de 18 años o más de edad que en tres ocasiones distintas haya tenido 140/90 o más de presión.

Sobre la hipertensión arterial sistólica aislada se puede expresar que se define como una tensión arterial sistólica de 140 o más y tensión arterial diastólica menor de 90. Este tipo de hipertensión arterial es muy frecuente en los ancianos.

Por su parte, la hipertensión limítrofe o límite es un sub grupo caracterizado por la Guía de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión como cifras de tensión arterial sistólicas mayores de 140 y menores de 149, y cifras de tensión arterial diastólicas menores de 94 y mayores de 90.

La Hipertensión Arterial Esencial, Primaria, Idiopática es la hipertensión sistémica de causa desconocida que corresponde a más del 95% de los casos de hipertensión arterial que caen en esta categoría. En cambio, la hipertensión Arterial Secundaria es la hipertensión sistémica de causa conocida. Su importancia radica en que algunas de las causas pueden ser curables quirúrgicamente o con medidas específicas.

También está la Hipertensión Maligna, que es el síndrome de marcada elevación de las cifras de tensión arterial, usualmente diastólica mayor de 12, con sintomatología variable, fundamentalmente neurológica.

Los factores de alto riesgo son:

- El hábito de fumar
- La dislipidemia
- edad mayor de 60 años
- Hombres y mujeres posmenopáusicas
- historia familiar de enfermedad cardiovascular en mujeres por debajo de 65 años u hombres por debajo de 55 años

La hipertensión en la gestación es una presión arterial diastólica sostenida de 90 milímetros de mercurio o más. El tratamiento farmacológico en la hipertensión crónica durante la gestación sigue siendo controvertido. Si la presión arterial diastólica es superior a 95 milímetros de mercurio, la metildopa es el fármaco más seguro. Asimismo, los bloqueadores beta-adrenérgicos se deben utilizar con precaución al principio de la gestación, ya que pueden retrasar el crecimiento fetal. Recién son eficaces y seguros en el tercer trimestre de la gestación. Por eso, las mujeres que toman fármacos y quedan embarazadas deben cambiar de tratamiento antihipertensivo de manera inmediata.

En caso de hipertensión grave o pre eclampsia, a partir de la semana 36 de gestación, el parto es el tratamiento de elección. En la hipertensión aguda grave del preeclampsia o la eclampsia, se puede administrar hidralacina por vía intravenosa. A su vez, el sulfato de magnesio es el tratamiento de elección para prevenir las convulsiones en la eclampsia y la preeclampsia grave.

Los medicamentos empleados en el tratamiento antihipertensor son muy variados y pueden clasificarse de diferentes formas.

Los Beta bloqueantes son el Atenolol, Propranolol, Propranolol de acción prolongada, Bisoprolol, Metoprolol y Nadolol. Los Beta bloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca son el Acebutolol y el Pindolol, mientras que los Alfa y beta bloqueantes combinados corresponden al Carvedilol y Labetalol. Y por último, los bloqueadores alfa corresponden a la Doxazosina, Prazosina y la Terazosina.

El atenolol es un bloqueador beta-adrenérgico representativo, y está indicado en casos de angina e infarto de miocardio, arritmias, hipertensión, y profilaxis de la migraña. Sin embargo, puede generar alteraciones gastrointestinales como náusea, vómitos, diarrea, estreñimiento y dolor abdominal, como así también, fatiga, frialdad de manos y pies, exacerbación de claudicación intermitente y fenómeno de Raynaud, broncoespasmo, bradicardia, insuficiencia cardíaca, alteraciones de la conducción, hipotensión, trastornos del sueño, pesadillas, depresión, confusión, hipoglucemia o hiperglucemia, exacerbación de psoriasis, casos raros de erupciones y sequedad ocular, llamado síndrome oculomucocutáneo.

Un bloqueador de los canales de calcio, como el verapamilo, se utiliza como una alternativa a un bloqueador beta para tratar la angina estable. Los bloqueadores de los canales de calcio como la amlodipina, nifedipina, y diltiazem interfieren con el movimiento de iones de calcio hacia el interior a través de los canales lentos en el corazón y las membranas celulares del músculo liso vascular, da lugar a relajación de la musculatura lisa vascular, y pueden reducir la contractilidad.

Por su parte, los bloqueadores de los receptores beta como el Atenolol, el propranolol y el metoprolol bloquean los impulsos que pueden producir un ritmo cardiaco irregular y también reducen la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca tiene el objetivo de aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio, reducir la incidencia de exacerbaciones agudas y reducir la mortalidad. Los fármacos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca secundaria a disfunción sistólica ventricular izquierda son los diuréticos, glucósidos cardíacos y vasodilatadores. Además, se deben instaurar medidas como reducción de peso, restricción moderada de sal y ejercicio adecuado.

El tratamiento principal de la insuficiencia cardíaca es con inhibidores de la enzima de la angiotensina, como el enalapril, mientras que para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca leve o moderada está indicado un diurético tiacídico, como la hidroclorotiacida, cuando el paciente presenta retención de líquidos leve y no existe edema pulmonar. Sin embargo, las tiacidas son ineficaces si la función renal está alterada. En estos pacientes, y en caso de retención de líquidos más grave, se requiere un diurético de asa como la furosemida, y una dosis baja de espironolactona, habitualmente 25 mg al día, que reduce los síntomas y la mortalidad en estos pacientes.

La digoxina es un glucósido cardíaco, que incrementa la intensidad de las contracciones del músculo cardíaco y aumenta el gasto cardíaco. En la insuficiencia cardíaca leve, la digoxina inhibe el sistema nervioso simpático y produce vasodilatación arterial. También mejora los síntomas, aumenta la tolerancia al ejercicio y reduce la hospitalización, aunque no reduce la mortalidad. Asimismo, los vasodilatadores se administran en la insuficiencia cardíaca para reducir la resistencia vascular sistémica, y el di nitrato de isosorbide produce principalmente dilatación venosa, que reduce la precarga ventricular

izquierda, y da lugar a una reducción de la congestión pulmonar y la disnea. A su vez, la digoxina habitualmente tiene síntomas asociados a una dosis excesiva e incluyen anorexia, náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, alteraciones visuales, cefalea, fatiga, somnolencia, confusión, delirio, alucinaciones, depresión, arritmias y bloqueo cardíaco.

Por su parte, la dopamina, un simpaticomimético inótrofo, se puede administrar durante breves períodos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca grave. La dosis es crítica, ya que a dosis bajas estimula la contractilidad miocárdica y aumenta el gasto cardíaco, no obstante, a dosis más altas, es decir, más de 5 microgramos/kg por minuto produce vasoconstricción, con un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

El enalapril es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina representativo, y está indicado en casos de insuficiencia cardíaca, prevención de la insuficiencia cardíaca sintomática y prevención de acontecimientos coronarios isquémicos en pacientes con disfunción ventricular izquierda, e hipertensión. Algunos de los efectos adversos son mareo, cefalea, náusea, diarrea, hipotensión, tos seca, fatiga, astenia, calambres musculares, erupción y alteración renal; dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, glositis, estomatitis, entre otras.

El verapamilo es un bloqueador de los canales de calcio representativo. Sin embargo, como todo fármaco, posee efectos adversos, como el estreñimiento, vómitos, sofocos, cefalea, mareo, fatiga, edema de tobillo, raramente reacciones alérgicas como eritema, prurito, urticaria, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, mialgia, artralgia, parestesia, eritromelalgia, entre otras.

La angina inestable requiere un tratamiento agresivo rápido para prevenir la progresión a infarto de miocardio. El tratamiento inicial se realiza con ácido acetilsalicílico para inhibir la agregación plaquetaria, seguido por heparina. El verapamilo es una alternativa si los bloqueadores betas están contraindicados, a condición de que la función ventricular izquierda sea adecuada. En la Angina de Prinzmetal, el tratamiento es similar al de la angina inestable, excepto en que se utiliza un bloqueador de los canales de calcio en vez de un bloqueador beta.

## **Efectos secundarios de la utilización de fármacos para controlar la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares**

La mayoría de los medicamentos para la presión arterial son fáciles de tomar, pero todos los medicamentos tienen efectos secundarios. La mayoría de éstos son leves y muchos de ellos desaparecerán con el tiempo. Algunos efectos secundarios comunes de los medicamentos antihipertensivos abarcan: tos, diarrea o estreñimiento, vértigo o mareo leve, problemas de erección, sensación nerviosa y cansada, débil, soñoliento o con falta de energía, dolor de cabeza y náuseas.

Los antiarrítmicos se deben utilizar con precaución, pues muchos fármacos que son eficaces en el tratamiento de arritmias pueden desencadenarlas en algunas circunstancias. Asimismo, este efecto arritmogénico está potenciado, con frecuencia, por la hipokalemia.