



TRABAJO PRACTICO

Título	FÁRMACOS QUE ATRAVIESAN LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA	
Autores	Nombres y Apellidos	Código de estudiantes
	Schmitt Belluzzi de Oliveira Jefferson	52451
	Zenteno Ponce Adriana Camila	79737
	Cristopher Andrés Torrico Zabala	57000
	Carlos Daniel Gomes de Mello	66716
	Khateryn Patricia Villca Cruz	54669
	María Fernanda Miranda Flores	37318
	Marques Leite da Silva Viktoria	45276
	Brito Ferreira Thamylle Rennan	58812
	De Andrade Rangel Elielma	58811
	Neyda Hilario Zarate	57500
Katherine Flores Corrales	55318	
Fecha	03/12/2021	

Carrera	Medicina
Asignatura	Farmacología II
Grupo	Grupo B
Docente	Carmen Judith Bucett
Periodo Académico	7 semestre
Subsede	Santa Cruz de La Sierra

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

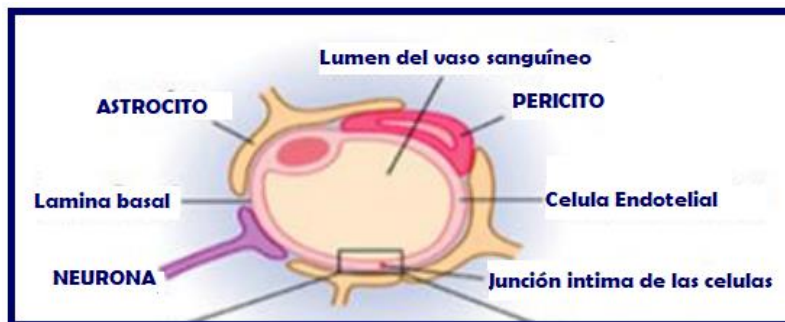
La barrera hematoencefálica (BHE) es la estructura morfológica constituida por las células del endotelio vascular. Además, otros componentes celulares que apoyan en forma secundaria a la BHE incluyen a los pericitos que se encuentran en la lámina basal abluminal, los astrocitos perivasculares cuyas prolongaciones forman pies terminales alrededor de los capilares, la lámina basal de la pared capilar y la microglía (Figura 1). El endotelio de los capilares cerebrales que forman la BHE se caracteriza porque cada borde celular está íntimamente unido a la célula adyacente, sella de ese modo la hendidura intercelular lo que hace impermeable a la pared interna del capilar cerebral.

El concepto de barrera hematoencefálica fue propuesto por Paul Ehrlich para explicar el hecho de que un colorante inyectado intravenosamente tiñese la mayoría de los tejidos, mientras que el cerebro permanecía sin teñir. El cerebro es inaccesible para muchos fármacos que poseen una liposolubilidad insuficiente para atravesar la barrera hematoencefálica, incluidos muchos antineoplásicos y algunos antibióticos como los aminoglucósidos. Sin embargo, la inflamación puede alterar la integridad de la barrera hematoencefálica y permitir que accedan al cerebro sustancias que normalmente no atraviesan esa barrera.

La permeabilidad característica de la barrera hematoencefálica es sumamente restringida, de forma que sólo algunos gases (por ejemplo O₂ o CO₂), moléculas lipofílicas de entre 400 y 600 Da y otras moléculas orgánicas pueden cruzar la barrera a través de canales específicos y regulados. Únicamente el agua atraviesa sin restricción alguna. La propiedad de esta estructura pudo comprenderse mejor gracias a la microscopía electrónica que permitió identificar a las células endoteliales que la conformaban y sus características.

Adicionalmente, el endotelio de los capilares encefálicos que forman la BHE es continuo, a diferencia del endotelio presente en los otros tejidos corporales; en los que el endotelio es fenestrado y por ende permeable. La BHE regula el intercambio entre la sangre circulante y el tejido nervioso. La BHE es un sistema de difusión, esencial para el buen funcionamiento del sistema nervioso central (SNC). La BHE como sistema de difusión restringe el acceso al parénquima nervioso de un sinnúmero de compuestos que circulan en la sangre. En sí, la BHE conforma un mecanismo de intercambio bidireccional de la interfase del componente intravascular y el parénquima cerebral, provee al cerebro con los nutrientes esenciales y se encarga del eflujo de productos de desecho, lo cual permite mantener la homeostasis del microambiente químico del SNC.

Figura 1. Barrera Hematoencefalica



FUNCIONES DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La BHE tiene función de protección del SNC para evitar los efectos deletéreos de agentes potencialmente neurotóxicos que comúnmente circulan en la sangre, así como el transporte activo y la difusión de sustancias neuroactivas desde la periferia o sea desde los capilares del sistema circulatorio al tejido nervioso, y el metabolismo de sustancias del SNC y de la sangre. Ese conjunto de funciones lo desempeña exitosamente la BHE para el control del intercambio de esas sustancias neurobiológicamente relevantes. En resumen, tres funciones importantes se hallan implícitas en la BHE:

- I. Protege al cerebro de los compuestos y las moléculas circulantes en la corriente sanguínea gracias a las bien consolidadas uniones estrechas del endotelio de los capilares cerebrales, lo cual permite que sólo el oxígeno, la glucosa, aminoácidos y otros nutrientes esenciales crucen la BHE.
- II. Transporte selectivo desde la red capilar al parénquima cerebral, por medio de transporte facilitado como ocurre con la glucosa, o bien por difusión activa que depende del ATP.
- III. La BHE metaboliza o modifica elementos de la sangre hacia el tejido nervioso y viceversa.

FARMACOS QUE ATRAVIESAN LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

DEFINICIÓN

Los fármacos que atraviesan la BHE son definidos, como su propia descripción, como aquellos capaces de penetrar al SNC a través de la BHE. Como lo vimos anteriormente, la BHE nos es completamente impermeable, así es necesario que se utilicen varios mecanismos mediante los cuales los fármacos pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Estos mecanismos pueden ser:

- i. El movimiento pasivo de agentes solubles en agua a través de la BHE es insignificante debido a las estrechas uniones entre las células endoteliales.
- ii. Pequeños agentes liposolubles, como los antidepresivos, atraviesan la BHE por difusión a través de las células endoteliales.
- iii. Las proteínas de transporte especializadas transportan glucosa, aminoácidos y fármacos como los alcaloides de la vinca y la ciclosporina a través de la BHE.
- iv. Los receptores median la transcitosis de proteínas como la insulina y la transferrina.
- v. Las proteínas, como la albúmina, se adsorben y transportan a través de la BHE mediante transcitosis.
- vi. Los transportadores de eflujo contrarrestan la difusión pasiva bombeando agentes extraños, como antihistamínicos no sedantes, fuera del cerebro.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS

Entre los fármacos que atraviesan la BHE están los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) o también llamados psicofármacos. Se definen como aquellos que influyen sobre el estado de ánimo y la conducta. Dado que estos índices de la función cerebral son difíciles de definir y medir, no existe una base constante sobre la que establecer la clasificación de estas sustancias. Por otro lado, hay una confusa miríada de términos que aluden a la estructura química (benzodiazepinas, butirofenonas, etc.), su diana bioquímica (inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores de la recaptación de la serotonina, etc.), su efecto sobre la conducta (alucinógenos, estimulantes psicomotores) o su uso clínico (antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc.), junto a varias categorías de matiz indefinible (antipsicóticos atípicos, fármacos noótropos). (han)

Algunos fármacos no pueden clasificarse según este esquema, como sucede con el litio utilizado para tratar el trastorno maníaco-depresivo, y la ketamina, clasificada como anestésico disociativo, pero que ejerce efectos psicotrópicos muy similares a los de la fenciclidina. Por ejemplo, es habitual utilizar antipsicóticos como tranquilizantes para controlar los casos de ansiedad o agitación importantes o para tratar la depresión bipolar.

Por otra parte, la barrera es permeable en algunas partes del sistema nervioso central (SNC), como la zona gatillo de los quimiorreceptores. Esto permite el uso de domperidona, un antiemético antagonista de los receptores de dopamina, que no atraviesa la barrera hematoencefálica pero accede a la zona gatillo de los quimiorreceptores, para prevenir las náuseas provocadas por agonistas dopaminérgicos, como la apomorfina, cuando se utilizan para tratar la enfermedad de Parkinson avanzada. Esto se consigue sin pérdida de la

eficacia, ya que a los receptores de dopamina de los ganglios basales solo pueden acceder los fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica.

La levodopa, que actúa en el SNC, se absorbe en el tubo digestivo y atraviesa la barrera hematoencefálica mediante un mecanismo de transporte de aminoácidos antes de convertirse en dopamina activa en las terminaciones nerviosas de los ganglios basales. Los agonistas muscarínicos como la atropina y la hioscina (también llamada escopolamina), pueden atravesar la barrera hematoencefálica ejercen efectos centrales llamativos, debido sobre todo a la activación de los receptores M1 del cerebro: temblores, hipotermia y aumento de la actividad locomotora, así como una mejoría de la capacidad cognitiva.

Fármacos antimigrañosos como almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán zolmitriptán son capaces de atravesar la BHE. Fármacos antihistamínicos de primera generación (ej. Dexclorfeniramina) atraviesan la BHE mientras los de segunda generación no lo hacen (ej. Terfenadina). El baclofeno (agonista selectivo de los receptores GABA_B) es un derivado clorofénico del GABA, que se preparó en un principio como un fármaco lipófilo similar al GABA con el fin de facilitar su penetración a través de la barrera hematoencefálica. Algunas cefalosporinas (antibióticos) se pueden utilizar por vía oral, pero la mayoría se administran por vía parenteral, intramuscular (que puede resultar dolorosa) o intravenosa. Una vez absorbidas, se distribuyen ampliamente en el organismo, y algunas, como la cefotaxima, la cefuroxima y la ceftriaxona, atraviesan la barrera hematoencefálica. Otros antibióticos como levofloxacino, linezolid, metronidazol y meropenem también atraviesan a la BHE.

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMICA

En los fármacos de acción a nivel del SNC, las benzodiazepinas (BDZ) tienen importantes diferencias farmacocinéticas que deben considerarse en la selección del agente por utilizar. Administradas por vía oral, el diazepam, el alprazolam y el nitrazepam tienen una absorción rápida y llegan pronto al sistema nervioso central, con aparición rápida de los efectos. El oxazepam tiene un proceso de absorción un poco más lento, por lo que sus efectos aparecen más tardíamente. En general, todas las BDZ se absorben bien a partir del tracto gastrointestinal; se distribuyen bien en los tejidos, especialmente en el SNC pues son adecuadamente liposolubles. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son comparables a las plasmáticas.

La absorción puede ser errática y lenta para el diazepam administrado por vía intramuscular (IM), pero la aplicación rectal se puede emplear en los pacientes con vómitos o en niños epilépticos. El lorazepam se absorbe bien cuando se administra por vía IM. La mayor diferencia se relaciona con la vida media (T_{1/2}) de

estos fármacos, que incide en la duración de los efectos y se deriva de los mecanismos de biotransformación hepática.

Las BZD sufren biotransformación en dos pasos: a través de reacciones de Fase I (desalquiladón, hidroxilación, reducción, etc.), con producción de metabolitos activos que poseen una T_{1/2} plasmática prolongada y, luego, reacciones de Fase II (conjugación, acetilación, glucuronización, etc.) para que, ya sin una actividad farmacológica importante, sean posteriormente excretados por vía renal. Estas BDZ son de T_{1/2} prolongada (mayor de 24 horas). La Fase 1 de la biotransformación hepática se hace más lenta con la edad, de modo que estas BDZ pueden acumularse marcadamente en los ancianos y dar muestras de toxicidad, como confusión o estupor residual. También, los inhibidores enzimáticos, como la cimetidina, pueden prolongar la T_{1/2} y el efecto de estos fármacos.

En la farmacodinamia de los BDZ dependiendo de la dosis produce escalonadamente sedación consciente (ansiolisis), efecto anticonvulsivante, amnesia anterógrada, sedación profunda (hipnosis), efecto relajante muscular central y anestesia. Junto con ligera depresión miocárdica, produce vasodilatación arterial y venosa descendiendo la tensión arterial hasta un 15%. Estos efectos son bien tolerados en pacientes euvolémicos y pueden obviarse con la infusión lenta, evitando la administración en bolus. Reduce el metabolismo neuronal, y puede disminuir la presión intracraneal, aunque el descenso de la tensión arterial media puede repercutir sobre la perfusión cerebral.

En la farmacocinética de los inhibidores selectivos de receptación de serotonina, ellos poseen buena absorción oral, son muy liposolubles, con una semivida de eliminación entre 10-20 horas (dosis na vez ao día) y son metabolizados por citocromos hepáticos (CYP) generando sustratos e inhibidores moderados de CYP2D6). Su farmacodinamia se cree que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5-HT) restauran los niveles de 5-HT en la hendidura sináptica mediante la unión a sus transportadores de recaptación, previniendo la recaptación y posterior degradación de 5-HT. Este bloqueo de la recaptación conduce a la acumulación de 5-HT en la hendidura sináptica y la concentración vuelve al rango normal. Esta acción de los ISRS, sin embargo, se cree que contribuye al alivio de los síntomas de la depresión. En presencia de los ISRS, pequeñas cantidades de 5-HT continúan degradándose en la hendidura sináptica.

La levodopa oral, en su farmacocinética, se absorbe rápidamente en el intestino delgado a través del sistema de transporte para aminoácidos aromáticos. Los aminoácidos de la dieta pueden alterar su absorción. Las concentraciones máximas del fármaco en plasma suelen ocurrir entre 1/2 y 2 horas después de una dosis oral. En su farmacodinamia La entrada de la levodopa al sistema nervioso central (SNC) a través de la barrera hematoencefálica es también un proceso activo mediado por un portador de aminoácidos aromáticos, y a este

nivel puede ocurrir competencia entre las proteínas de la dieta y la LEVODOPA. En el encéfalo, esta última se convierte en dopamina por descarboxilación, primordialmente dentro de las terminaciones presinápticas de las neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado. La dopamina producida genera la eficacia terapéutica del fármaco en el caso de la enfermedad de Parkinson. Después de su liberación, se transporta de nuevo hacia las terminaciones dopaminérgicas por el mecanismo de captación presináptica o se metaboliza por las acciones de la MAO y los Inhibidores de catecol-O-metiltransferasa (COMT).

En cuanto a farmacocinética de las cefalosporinas a excepción de la cefalexina, cefadroxilo, cefradina, locararbef, cefaclor, cefuroxime axetil, cefprozil, cefixime, cefpodoxima proxetil, ceftibuten y cefdinir, deben ser administradas parenteralmente porque tienen una pobre absorción oral y no alcanzan concentraciones sistémicas y urinarias adecuadas para el tratamiento. Estos antibióticos difunden bien a la mayor parte de los tejidos y líquidos corporales, incluso líquido pleural, ascítico y tejido prostático; también atraviesan la placenta y pasan a la leche materna. Ellas alcanzan altas concentraciones en líquido pericárdico y sinovial; la penetración en humor vítreo es pobre, pero en humor acuoso se obtienen buenas concentraciones después de una administración sistémica de cefalosporinas de tercera generación. Las concentraciones en bilis son usualmente altas; las máximas son las obtenidas después de la administración del cefoperazone y el cefpiramide.

La biotransformación de las cefalosporinas por el huésped no es clínicamente importante y su eliminación ocurre a través de la vía renal por secreción tubular y/o filtración glomerular y puede alcanzar valores de 200 a 2000 mg/ml, y se recupera entre un 55 – 90% de las dosis administradas en las primeras horas. En caso de insuficiencia renal debe ajustarse la dosis o espaciar los intervalos de dosificación. Los agentes bloqueadores de los túbulos (por ejemplo, probenecid) pueden aumentar sustancialmente los valores séricos, porque retardan la secreción tubular de la mayoría de las cefalosporinas, pero no del moxalactam. La hiperbilirrubinemia induce un incremento en la excreción urinaria, lo cual conlleva a una reducción en la excreción biliar. Aquellas cefalosporinas que contienen grupos acetilo en la posición R (cefalotina, cefapirina y cefotaxime) son desacetiladas en el hígado y sus metabolitos son biológicamente menos activos que los compuestos madre. Los metabolitos desacetilados son también excretados por vía renal.

La farmacodinamia describe la compleja interrelación que se establece entre el perfil farmacocinético del antimicrobiano y la susceptibilidad in vitro de la bacteria. La curva concentración-tiempo del antibacteriano se determina en función de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la bacteria que es la concentración del antimicrobiano a la cual se logra inhibir el crecimiento bacteriano, y de la concentración bactericida mínima (CBM) que es la concentración a la cual se obtiene la lisis de la bacteria. Los parámetros

farmacocinéticos son expresados en función de la CIM: $C_{\text{máx}}/CIM$, AUC/CIM o $T > CIM$ (tiempo sobre la CIM). En términos generales, para que un antibacteriano sea efectivo, debe lograr concentraciones superiores a la CIM o, dicho de otra manera, para que una bacteria se considere susceptible tiene que tener una CIM alcanzable por el antimicrobiano en su perfil farmacocinético en humanos. El éxito clínico depende de una adecuada interacción farmacodinámica entre el antimicrobiano y la bacteria, lo que permite establecer ciertos objetivos farmacodinámicos en el tratamiento antiinfeccioso tales como $C_{\text{máx}}/CIM$, AUC/CIM o $T > CIM$ que constituyen demostradamente parámetros predictores de éxito.

INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS

Fármacos que atraviesan a la Barrera Hematoencefálica			
Fármacos: Diazepan, Clonazepan, Nitrazepan, Clordiazepóxido, Lorazepan			
Clasificación	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
Benzodiazepinas	Ansiedad, Insomnio Fobias Trastornos obsesivo compulsivo Trastornos Afectivos Esquizofrenia Agitación psicomotriz Estrés ambiental Trastornos de la personalidad	Hipersensibilidad a las benzodiazepinas Miastenia gravis Síndrome de apnea del sueño Insuficiencia respiratoria severa Insuficiencia hepática severa Drogodependencia Hipertensión ocular	Somnolencia, sedación, ataxia, disartria, disminución de las habilidades psicomotoras, confusión, astenia muscular, amnesia anterógrada, vértigo, malestar estomacal, visión borrosa, dolor de cabeza, confusión, depresión, trastornos de la coordinación y del ritmo cardíaco, temblor, debilidad, efecto resaca sueños inusuales o pesadillas, dolor de pecho, ictericia, reacciones paradójicas, tolerancia cruzada (alcohol)
Fármaco: Levodopa (L DOPA)			
Clasificación	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
Antiparkinsoniano	Tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson (rigidez, temblores)	Hipersensibilidad a levodopa Uso concomitante con inhibidores de la monoaminoxidase (MAO) Glaucoma de ángulo cerrado Lactancia Histórico de melanoma	Mareos, pérdida de apetito, diarrea, boca seca, dolor de boca y garganta, estreñimiento, cambio en el sentido del gusto, confusión o falta de memoria, nerviosismo, pesadillas, dificultad para conciliar el sueño o para mantenerse dormido, dolor de cabeza y debilidad.

Fármaco: Fluoxetina, Escitalopram, Paroxetina, Sertralina, Citalopram			
Clasificación	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Tratamiento de cuadros depresivos (antidepresivos) Trastorno de ansiedad Trastorno de personalidad Trastorno obsesivo compulsivo Trastornos de alimentación	Hipersensibilidad al principio activo. Uso concomitante con inhibidores de la MAO, tramadol, pimozida, alcohol, diuréticos, litio, sibutramina, zolpidem En el primer trimestre del embarazo	Náuseas, vómitos o diarrea, Dolor de cabeza, Sopor, Sequedad de boca, Insomnio, Nerviosismo, agitación o desasosiego, Mareos, Problemas sexuales, como disminución del deseo sexual, dificultad para alcanzar el orgasmo o incapacidad para mantener una erección (disfunción eréctil), Repercusión en el apetito, lo que lleva a la pérdida o aumento de peso.
Fármaco: Piracetam			
Clasificación	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
Nootrópico	Tratamiento sintomático de los estados de deterioro mental Tratamiento de las mioclonías corticales	Hipersensibilidad al piracetam o a cualquiera de los componentes de su formulación Disfunción renal grave Insuficiencia Hepática Adolescentes menores de 16 años Hemorragias cerebrales	Nerviosismo, irritabilidad, cefalea, náusea, dolor abdominal, flatulencia, insomnio, somnolencia, depresión, aumento de peso. En dosis altas puede producir un cuadro de estimulación del sistema nervioso central, alteraciones del ciclo de sueño y vigilia, y vértigo.
Fármaco: Litio			
Clasificación	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
Antipsicótico	Episodios maníacos agudos o hipomaniacos Bipolaridad Depresión severa	Hipersensibilidad al litio, Insuficiencia renal y retención urinaria, Pacientes gravemente debilitados o con una dieta restrictiva de sodio, Leucemia, Uso concomitante de diurético, Enfermedades hepática o cardiovascular, Hiponatremia, Miastenia gravis	Arritmias, náuseas, vómitos, diarrea, poliúria, temblor, ataxias, agitación, confusión, lentitud, dolor de cabeza, fatiga, disfunción renal, disfunción tiroidea o paratiroidea

Fármaco: Ketamina			
Clasificación	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
Anestésico	Anestésico general inyectable utilizado en procesos diagnósticos e intervenciones quirúrgicas para inducción de la anestesia (anterior a otros agentes anestésicos generales), o para completar otros agentes anestésicos	Hipersensibilidad a ketamina, eclampsia, preeclampsia, hipertensión, insuficiencia cardiaca, pacientes proclives a alucinaciones, glaucoma, cirugía intraocular, hipertensión intracraneana y enfermedad cerebro-vascular.	Alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, confusión, agitación, comportamiento anormal; nistagmus, hipertonía, movimientos clónicos tónicos, diplopía; aumento de la tensión arterial, aumento de la frecuencia cardiaca; aumento de la frecuencia respiratoria; náuseas, vómitos; eritema, erupción morbiliforme.
Fármaco: Almotriptán, Eletriptán, Frovatriptán, Naratriptán, Rizatriptán, Zolmitriptán			
Clasificación	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
Antimigrañosos	Crisis aguda de migraña, con aura o sin ella, en pacientes que no logran alivio suficiente con los antiinflamatorios no esteroideos.	Contraindicado en casos de hipersensibilidad. Hipertensión arterial no controlada, Angina de Prinzmetal o signos y síntomas de isquemia del miocardio, Antecedentes de infarto al miocardio, Embarazo y la lactancia	Náusea, vómito, reacción local en el sitio de inyección (sensación de quemadura, eritema, dolor); sensaciones de malestar general y hormigueo en espalda, boca, lengua, garganta, cavidad o senos nasales; mareo, somnolencia, bochornos, dolor muscular, calambres, debilidad muscular.
Fármaco: Dexclorferinamina, bromofeiramina, hidroxicina, prometazina			
Clasificación	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
Antihistaminicos de primera generacion	Tratamiento sintomático de diversas reacciones de hipersensibilidad inmediata, Cinetosis, Sedación, Rinitis alérgica, estornudos, rinorrea, prurido.	Los antihistamínicos de primera generación nunca deben juntarse con alcohol Enfermedades Cardiovascular Hipertensión Arterial Hipertiroidismo	Somnolencia, lasitud, mareo, incoordinación, estimulación paradójica: insomnio, nerviosismo, euforia, irritabilidad, temblor, aumento de apetito, sequedad de mucosas, estreñimiento, alteraciones de ECG, eccemas de contacto, reacciones fototóxicas.
Fármaco: Cefotaxima, Cefuroxima, Ceftriaxona			
Clasificación	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos
Cefalosporinas tercera generacion	Bactericidas para la mayoría de las bacterias grampositivas y gramnegativas (H. influenza, Enterobacterias como E. Coli, K. Pneumoniae, Proteus mirabilis)	Antecedentes de hipersensibilidad mayor a otras cefalosporinas Los pacientes que tienen alergia a un antibiótico son algo más propensos a reaccionar a otro antibiótico	Rash dérmico (exantema), fiebre, flebitis, prurito, anorexia, reacciones alérgicas, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea