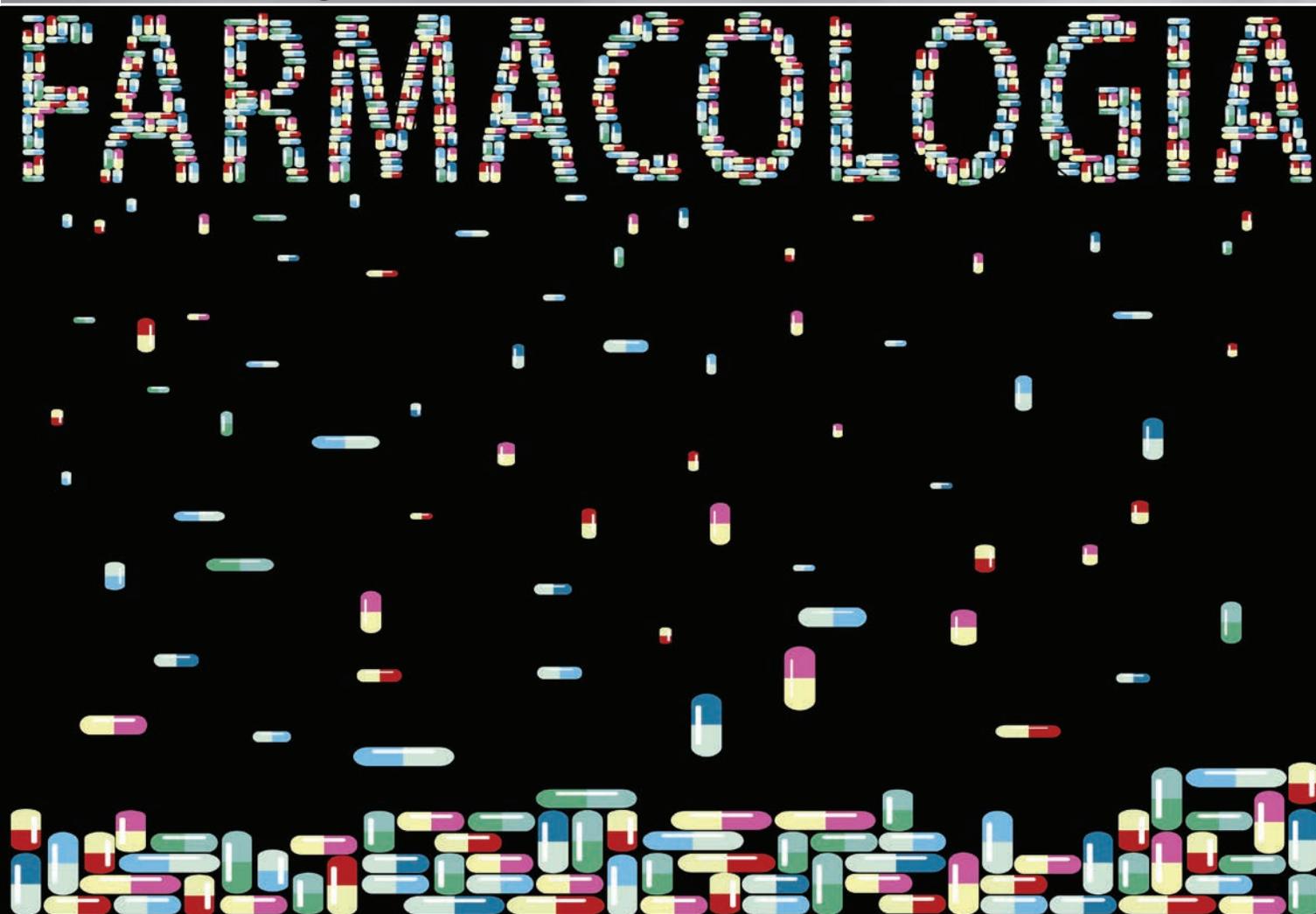


Ciencia e Investigación

Primera revista argentina de información científica / Fundada en enero de 1945



TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ESQUIZOFRENIA

■ María Graciela López Ordieres

OPTOGENÉTICA: UN HAZ DE LUZ PARA CONOCER LAS FUNCIONES CEREBRALES

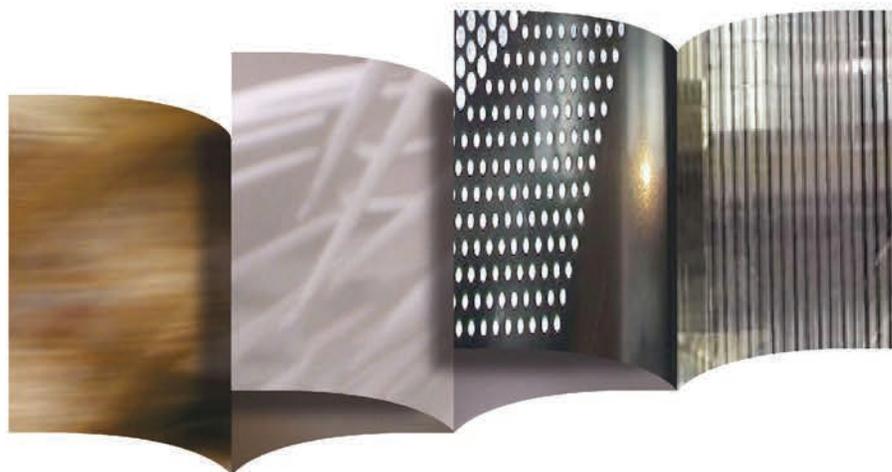
■ Krawczyk Mc, Millan J, Blake Mg y Boccia Mm

B-BLOQUEANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: REVISIÓN Y ACTUALIDAD

■ Bertera FM, Santander Plantamura Y, Polizio AH, Parola L, Höcht C

ENFERMEDAD DE PARKINSON Y DISQUINESIAS: COMPRENDER Y DISECAR LOS MECANISMOS MOLECULARES PARA RACIONALIZAR EL DISEÑO Y USO DE FÁRMACOS

■ Gimena Gomez, Alejandra Bernardi, Sara Sanz-Blasco, Melina Bordone, Irene Taravini y Juan Ferrario



Desarrollo y gestión de proyectos científicos y tecnológicos innovadores

FUNINTEC es una organización sin fines de lucro creada por la Universidad de San Martín cuyo objetivo es promover y alentar la investigación, el desarrollo tecnológico y la transferencia de conocimientos a los sectores público y privado, sus empresas y en particular a las PyMES.

Dentro de los alcances previstos por la Ley de Innovación Tecnológica, funciona como vínculo entre el sistema científico tecnológico y el sector productivo.

CONTACTO:
www.funintec.org.ar

Fundación
Innovación
y Tecnología

FUNINTEC

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTÍN



EDITOR RESPONSABLE

Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC)

COMITÉ EDITORIAL

Editora

Dra. Nidia Basso

Editores asociados

Dr. Gerardo Castro

Dra. Lidia Herrera

Dr. Roberto Mercader

Dra. Alicia Sarce

Dr. Juan R. de Xammar Oro

Dr. Norberto Zwirner

CIENCIA E

INVESTIGACIÓN

Primera Revista Argentina de información científica.

Fundada en Enero de 1945.

Es el órgano oficial de difusión de La Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias.

A partir de 2012 se publica en dos series, Ciencia e Investigación y Ciencia e Investigación Reseñas.

Av. Alvear 1711, 4° piso,
(C1014AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Teléfono: (+54) (11) 4811-2998
Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
N° 82.657. ISSN-0009-6733.

Lo expresado por los autores o anunciantes, en los artículos o en los avisos publicados es de exclusiva responsabilidad de los mismos.

Ciencia e Investigación se edita on line en la página web de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC)
www.aargentinapciencias.org

El tetrís de la Farmacología representa que ante el desequilibrio que implica una enfermedad, la Farmacología busca el reordenamiento preciso de cada elemento fisiológico para lograr un nuevo equilibrio que restituya el estado de salud



SUMARIO

EDITORIAL

La Farmacología en Argentina: una rama de las Ciencias Médicas cuyo objetivo es mejorar la salud de la población

Graciela N. Balerio 3

ARTÍCULOS

Tratamientos farmacológicos de la esquizofrenia

María Graciela López Ordieres 5

Enfermedad de Parkinson y disquinesias: comprender y diseccionar los mecanismos moleculares para racionalizar el diseño y uso de fármacos

Gimena Gomez, Alejandra Bernardi, Sara Sanz-Blasco, Melina Bordone, Irene Taravini y Juan Ferrario 19

Optogenética: un haz de luz para conocer las funciones cerebrales

Krawczyk Mc, Millan J, Blake Mgy Boccia Mm 29

β -bloqueantes en el tratamiento de la hipertensión arterial: revisión y actualidad

Bertera FM, Santander Plantamura Y, Polizio AH, Parola L, Höcht C 35

INSTRUCCIONES PARA AUTORES 49

... La revista aspira a ser un vínculo de unión entre los trabajadores científicos que cultivan disciplinas diversas y órgano de expresión de todos aquellos que sientan la inquietud del progreso científico y de su aplicación para el bien.

Bernardo A. Houssay

Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias

COLEGIADO DIRECTIVO

Presidente
Dr. Miguel Ángel Blesa*

Vicepresidente
Dra. Susana Hernández

Secretaria
Dra. Alicia Sarce

Tesorero
Dra. Lidia Herrera

Protesorero
Dr. Gerardo Castro

Miembros Titulares
Ing. Juan Carlos Almagro
Dr. Alberto Baldi
Dra Nidia Basso
Dra. María Cristina Cambiaggio
Dr. Eduardo Hernán Charreau
Dra. Alicia Fernández Cirelli
Dr. Alberto Pochettino
Dr. Carlos Alberto Rinaldi
Dr. Marcelo Jorge Vernengo
Dr. Juan Roberto de Xammar Oro

Miembros Institucionales:
Sociedad Argentina de Farmacología Experimental:
Dra. Graciela Noemí Balerio.

Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial:
Dra. Ana María Puyó

Sociedad Argentina de Investigaciones Bioquímicas:
Dr. Luis Alberto Quesada Allué

Sociedad Argentina de Microscopía:
Dr. Raúl Antonio Versaci

Unión Matemática Argentina:
Dra. Ursula María Molter

Miembros Fundadores

Dr. Bernardo A. Houssay – Dr. Juan Bacigalupo – Ing. Enrique Butty
Dr. Horacio Damianovich – Dr. Venancio Deulofeu – Dr. Pedro I. Elizalde
Ing. Lorenzo Parodi – Sr. Carlos A. Silva – Dr. Alfredo Sordelli – Dr. Juan C. Vignaux – Dr.
Adolfo T. Williams – Dr. Enrique V. Zappi

AAPC

Avenida Alvear 1711 – 4º Piso
(C1014AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina
www.aargentinapciencias.org

* En uso de licencia

LA FARMACOLOGÍA EN ARGENTINA: UNA RAMA DE LAS CIENCIAS MÉDICAS CUYO OBJETIVO ES MEJORAR LA SALUD DE LA POBLACIÓN

■ **Graciela N. Balerio**

Investigadora Independiente. CONICET
Laboratorio de Neurobiología de las adicciones
Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA-UBA-
CONICET)
Jefe de Trabajos Prácticos. Cátedra de Farmacología
Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Universidad de Buenos Aires
Junín 956 5to Piso, 1113, Buenos Aires, Argentina

gnbalerio@gmail.com

En nombre de la Sociedad Argentina de Farmacología Experimental, el año pasado, recibí la invitación de las autoridades de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias para organizar un número especial de la revista "Ciencia e Investigación" referido a la Farmacología, por lo que quiero comenzar este editorial agradeciendo a las autoridades por el honor que me han concedido. Mi idea fue armar un número en el cual se muestre a la comunidad de lectores el aporte de la Farmacología a la resolución de problemas concretos en nuestra sociedad. Sin embargo, como la lista de posibles temas y autores era demasiado extensa, me vi en la necesidad de seleccionar sólo algunos de ellos en esta oportunidad. De esta manera, escogí una serie de artículos relacionados con la Farmacología en los que los autores además describen de que manera algunas de las investigaciones realizadas en nuestro país constituyen aportes importantes para un mejor conocimiento de problemas que afectan a la salud de nuestra población.

En relación con esto, me pareció apropiado contar con un artículo donde se aborde la problemática de la terapia para la enfermedad de Parkinson y para ello contamos con el aporte del Dr. Juan Ferrario y sus colaboradores, quienes realizan una detallada actualización de los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de disquinesias inducidas por levodopa en la enfermedad de Parkinson y plantean cómo a partir de este conocimiento pueden proponerse nuevas opciones terapéuticas blanco-dirigidas. Estas ideas introducen el concepto de la farmacología genómica como el RNA interferente o el sistema de edición génica CRISPR/Cas9.

Otro aspecto importante desde el punto de vista biomédico lo constituye el desafío de avanzar sobre la búsqueda de nuevas moléculas que podrían resultar en tratamientos efectivos con mínimos efectos adversos para la Esqui-

zofrenia y para ello contamos con la contribución de la Dra. Graciela López Ordieres. En su artículo se describen los tratamientos actuales y los desafíos que representan en la salud humana.

Otro punto para resaltar en nuestra Sociedad de Farmacología es el tratamiento de la presión arterial, para lo cual contamos con la colaboración del Dr. Christian Höcht y sus colaboradores, en la que realiza un análisis de la actualidad de los antihipertensivos bloqueantes del receptor β -adrenérgico, revisando sus características tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas, su eficacia y principales desventajas.

Por último, el Dr. Mariano Boccia y su equipo describen en su artículo una novedosa técnica llamada Optogenética. Desde su descubrimiento, el uso de esta técnica se ha incrementado significativamente y actualmente es empleada a nivel mundial por laboratorios de neurociencia cuyo objetivo es dilucidar los enigmas de la actividad cerebral.

Limitaciones de espacio me impidieron ampliar los aportes de más socios de la Sociedad Argentina de Farmacología Experimental, aunque no faltará oportunidad en un próximo número de la revista. No obstante, quisiera destacar que las investigaciones que realizan los miembros de la sociedad en nuestro país, en una u otra medida, aportan beneficios para mejorar la salud de nuestra población al abordar problemas que nos afectan directa o indirectamente.

Es mi deseo que el conjunto de artículos que se describen en las páginas siguientes sea útil para difundir entre la comunidad científica argentina algunos de los trabajos que desarrollamos quienes integramos la Sociedad Argentina de Farmacología Experimental.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ESQUIZOFRENIA

Palabras clave: Esquizofrenia, sistemas de neurotransmisión, antipsicóticos típicos, neurolépticos, antipsicóticos atípicos.
Key words: Schizophrenia, neurotransmission systems, typical antipsychotic agents, neuroleptics, atypical antipsychotic agents.

La esquizofrenia es una enfermedad mental que afecta al 1% de la población mundial, como toda enfermedad crónica va a acompañar al paciente durante toda su vida y es por ello que necesita un tratamiento adecuado, aunque no siempre fuese de esta manera. En la antigüedad el tratamiento consistía en una serie de maltratos y torturas con el fin de producir la expulsión de los malos espíritus que poseían al enfermo o en ningún tratamiento y solo el encierro en cárceles o instituciones llamadas hospicios. Afortunadamente, a mediados del siglo XX se descubre un fármaco, llamado clorpromazina, que fue inicialmente usado como un antihistamínico, pero que por sus propiedades sobre el sistema nervioso central resultó útil para el tratamiento de los pacientes psicóticos. El descubrimiento de la clorpromazina permitió empezar a conocer sobre los sistemas de neurotransmisión involucrados, que por causas aún no totalmente conocidas resultan alterados produciendo la enfermedad, este conocimiento ha permitido avanzar sobre la búsqueda de nuevas moléculas que podrían resultar en tratamientos efectivos con mínimos efectos adversos.

■ María Graciela López Ordieres

Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires
Cátedra de Farmacología

E-mail: glopez@ffyb.uba.ar

Schizophrenia is a mental illness that affects 1% of the world population, as a chronic disease will accompany patients during their life, for this reason the patients need an adequate treatment, although it was not always this way. In ancient times the treatment consisted in a series of abuse and torture in order to produce the expulsion of evil spirits possessing the sick or no treatment and only closure in prisons and institutions called hospices. Fortunately, in the middle of the 20th century a drug called chlorpromazine was discovered, which was initially used as an antihistamine, but for its properties on the central nervous system was useful for the treatment of psychotic patients. The discovery of chlorpromazine made it possible to begin to learn about neurotransmission systems involved in the pathology of schizophrenia, this knowledge has allowed progress on the search for new molecules which could result in effective treatment with minimal side effects.

“La esquizofrenia no es un proceso que se padece de forma puntual, sino una condición que impregna la totalidad de la existencia y confiere a su portador un perfil psicológico constante y definido” (Colodrón 2002)

■ ESQUIZOFRENIA A TRAVÉS DEL TIEMPO

La esquizofrenia es una enfermedad mental antigua y compleja que afecta al 1% de la población mundial sin distinción de género, cultura o clase social. Una mirada a la historia de las enfermedades mentales permite entender los beneficios del tratamiento farmacológico de los pacientes esquizofrénico cuyo obje-

tivo principal es mejorar la calidad de vida y propiciar la reinserción de los pacientes a la sociedad.

En la antigüedad, los tratamientos eran por demás desagradables, se creía que los enfermos estaban poseídos por el maligno, entonces eran sometidos a maltratos y torturas con el fin de producir la expulsión del demonio. Para evitar el padecimiento de cualquier tipo de enfermedad mental, la población recurría a la práctica de diversos rituales. Durante, la Inquisición, los maltratos y torturas se agravaron y muchos enfermos fueron quemados en la hoguera al ser considerados “brujos peligrosos” por su comportamiento extraño. En la época renacentista,

la autoridad eclesiástica fue sustituida por la autoridad secular, y los monasterios dejaron de cuidar a los enfermos mentales y la sociedad en lugar de encontrar un tratamiento adecuado se limitó a encarcelar a los enfermos más peligrosos junto a los presos comunes. El primer manicomio u hospital psiquiátrico del mundo, conocido con el nombre de “Hospital de los Pobres Inocentes” abrió sus puertas en Valencia en 1410. Posteriormente, este modelo de institución fue copiado por otras ciudades del continente europeo y americano. En el siglo XIX, algunos médicos e instituciones se esforzaron por mejorar las condiciones de vida de los pacientes, por ejemplo en Inglaterra, el Asilo Cuáquero de

York disponía de un trato humanitario para los enfermos mentales y en el Hospicio de Bicêtre de París, el superintendente Phillippe Pinel liberaba a los enfermos de las cadenas logrando sorprendentes mejorías (Novella y Huertas, 2010).

El primero en definir a la esquizofrenia fue el psiquiatra alemán Emil Kraepelin (1856-1926) que utilizó el término *Dementia praecox* para describir a una nueva entidad nosológica basándose en las descripciones sobre la "hebefrenia" y la catatonía realizadas por Ewald Hecker y Karl Ludwig Kahlbaum respectivamente. Kraepelin también describió una serie de síntomas deficitarios: apatía, indiferencia, desorganización del pensamiento, disgregación psíquica, a las que podían asociarse síntomas accesorios como ideas delirantes, alucinaciones o trastornos psicomotores. Kraepelin diferenció dos formas evolutivas de la demencia precoz: la progresiva, que conducía a un deterioro permanente, y la que cursaba con brotes psicóticos sin presentar un déficit irreversible. En 1911, el psiquiatra suizo Eugene Bleuler (1857-1940) publicó "*Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*" obra en la que no se caracterizaba al cuadro a partir de su evolución sino como un rasgo psicopatológico fundamental: la escisión del yo (Novella y Huertas, 2010).

Bleuler describió a los síntomas fundamentales como las cuatro A:

- Trastornos en las **A**sociaciones, ideas y conceptos que no tienen relación, asociaciones "ilógicas" e incoherentes
- Trastornos **A**fectivos, gran tendencia al retraimiento y aplanamiento emocional o a la aparición de una afectividad incongruente

- **A**mbivalencia: presencia simultánea de pensamientos, sentimientos o actitudes contradictorias
- **A**utismo: predominio morboso de la vida interior sobre la vida de relación

Además, propuso distinguir los síntomas propios del "proceso patológico" de aquellos "síntomas secundarios que sólo comienzan a operar cuando la psique enferma reacciona" y estableció cinco formas clínicas: paranoica, catatónica, hebefrénica, simple y latente. Kurt Schneider (1887-1967) en su libro *Psicopatología Clínica* proporciona la caracterización de los síntomas esquizofrénicos, valiéndose de la observación clínica sin considerar a la evolución y al pronóstico de la enfermedad (Novella y Huertas, 2010).

En los años 80, aparece el Manual DSM-III, es decir el "Manual de Diagnóstico y Estadística sobre Enfermedades Mentales Tercera Edición", publicación que se actualiza periódicamente y que resume todos los criterios clínicos para las enfermedades mentales, entre ellas la esquizofrenia donde se establece una convergencia entre los criterios de Kraepelin, Bleuler y Schneider.

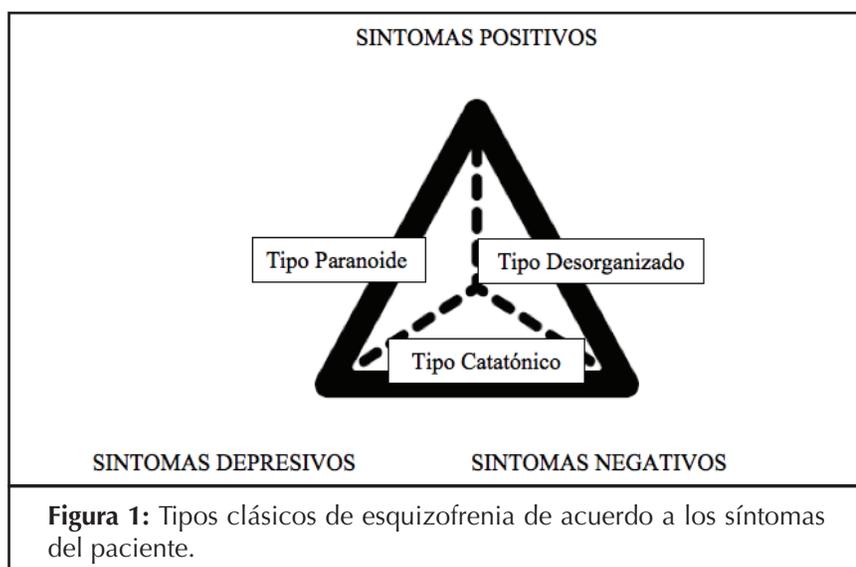
Desde su descripción clínica inicial, muchos investigadores se dedicaron al estudio de la esquizofrenia. Gabriel Langfeldt (1895-1983) diferenció a dos tipos de pacientes, los que presentaban "verdadera esquizofrenia" y los que presentaban "psicosis esquizofreniforme", basándose en criterios que el clasificó como sintomáticos y evolutivos (Langfeldt, 1969)

Luego, Timothy J. Crow dividió a los pacientes esquizofrénicos en dos grupos o tipos, los de tipo I que

presentaban síntomas psicóticos y buena respuesta a los neurolepticos y los de tipo II que presentaban síntomas negativos como afectividad aplanada, abulia, lenguaje empobrecido, déficits cognitivos y buena respuesta a antipsicóticos atípicos (Crow TJ, 1988).

La neurocientífica Nancy C. Andreasen, nacida en 1938 ha sido una pionera en el estudio de la esquizofrenia al llevar a cabo el primer estudio cuantitativo de resonancia magnética en pacientes esquizofrénicos y ha participado en la elaboración de las primeras escalas para medir los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. También, ha estudiado la relación entre los factores familiares y ambientales, la cognición y su relación con enfermedades mentales. Además, ha empleado la combinación de técnicas tanto genómicas como de neuroimagen con fines diagnósticos. Por esos años, Peter Liddle estudiando la perfusión cerebral pudo correlacionar los síntomas negativos con alteraciones en la perfusión frontal y los síntomas positivos con fallas en la perfusión de localización temporal (Liddle y col, 1992)

En 1990 se establece un modelo piramidal (Kay y Sevy, 1990) basado en la interrelación de los síntomas de las cuatro líneas principales: sintomatología positiva, negativa, depresiva y de la impulsividad/ agitación. Este modelo sugiere que la combinación de los ejes sintomáticos corresponde a los tipos clínicos clásicos de esquizofrenia por ejemplo la asociación de síntomas positivos y negativos da lugar a la aparición del tipo desorganizado, la asociación de síntomas positivos y depresión produce el tipo paranoide y finalmente la suma de síntomas negativos y depresivos da como resultado el tipo catatónico.



Los tipos de esquizofrenia están definidos por los síntomas que predominan en la evaluación del paciente con esquizofrenia y es frecuente que el cuadro incluya síntomas que son característicos de más de un subtipo.

Tipo Paranoide se caracteriza por la presencia de claras ideas delirantes y alucinaciones auditivas sin alteraciones en la afectividad, en el lenguaje y sin mostrar un comportamiento catatónico asociado. Fundamentalmente, las ideas delirantes son de persecución, de perjuicio o ambas, pero también puede presentarse ideas delirantes con otra temática aunque suelen estar organizadas alrededor de un tema coherente.

Tipo desorganizado se caracteriza por la presencia de un lenguaje desorganizado, un comportamiento desorganizado y alteración marcada en las emociones. Puede haber ideas delirantes y alucinaciones, pero no suelen estar organizadas en torno a un tema coherente. Las características asociadas incluyen rarezas del comportamiento.

Tipo Catatónico cuya característica principal es una marcada alteración psicomotora que puede incluir inmovilidad, actividad mo-

tora excesiva, negativismo extremo, mutismo o peculiaridades del movimiento voluntario.

■ ETIOLOGÍA

Actualmente se considera a la esquizofrenia como una enfermedad del neurodesarrollo de origen multifactorial. Factores genéticos, epigenéticos y ambientales, jugarían un importante papel en la etiología de la esquizofrenia. Dentro de los factores de riesgo ambientales se ha descrito a la desnutrición materna, a las infecciones virales durante periodos críticos del desarrollo fetal, a la hipoxia fetal y otras complicaciones obstétricas. (Mueser y Mc Gurk, 2004). Estudios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizados en varios países han señalado que la incidencia de este síndrome clínico es similar tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, pero destaca que la falta de acceso a los servicios de salud mental es un problema importante y establece que más del 50% de los esquizofrénicos no recibiría una atención adecuada, quizás porque este tipo de paciente es menos proclive a solicitar ayuda al resto de la sociedad o por que no cuenta con los recursos económicos suficientes como para solventar su tratamiento.

Varios factores sociales y demográficos aumentan el riesgo de esquizofrenia: la pobreza y una clase social baja han sido ligadas a altas tasas de esquizofrenia. Individuos nacidos en áreas urbanas tienen mayor probabilidad de desarrollar esquizofrenia que pacientes provenientes de áreas rurales. Aunque la incidencia de la enfermedad es similar entre los diferentes grupos étnicos, tasas aumentadas se han observado en grupos de inmigrantes por ejemplo los Afro- Caribeños en el Reino Unido y grupos de las Antillas y Surinam establecidos en Holanda. Estas diferencias podrían reflejar los efectos del estrés por pertenecer a un grupo étnico minoritario el que incrementa la vulnerabilidad a desarrollar la enfermedad en individuos biológicamente predisuestos (Mueser y Mc Gurk, 2004).

En relación a los factores genéticos se ha observado que las tasas de ocurrencia de esquizofrenia son más altas entre los parientes de los pacientes que en el resto de la población. La adopción y estudios realizados en gemelos han demostrado una causalidad genética. Por ejemplo, el riesgo de padecer esquizofrenia aumenta en un 50% cuando ambos padres son esquizofrénicos y un 60-84% cuando un gemelo es afectado (Canino y col., 1999). Los genes responsables identificados por estudios de ligamiento genéticos son: NRG-1 (neuroregulina-1), DISC-1 (disrupted in-schizophrenia-1; RSG-4 (regulador de la señalización de proteína G 4); COMT (catecol o metil- transferasa); DTNBP1 (disbindina); ERB4 (receptor de tirosina quinasa tipo 4), GRIN-1 (receptor del glutamato ionotrópico) y DAAO (D-amino-ácido oxidasa). Sin embargo, esta transmisión genética no sigue una herencia Mendeliana y sería mucho más probable que los genes, que cada uno tiene un efecto pequeño, actuarían en concierto propicia-

dos por factores ambientales (Mueser y Mc Gurk, 2004).

■ DESCRIPCIÓN CLÍNICA

La esquizofrenia se caracteriza por cuatro tipos de síntomas incluyendo síntomas psicóticos o positivos, síntomas negativos, alteraciones cognitivas y afectivas. Los síntomas positivos involucran la pérdida de contacto con la realidad, incluyen falsas creencias, experiencias perceptuales no compartidas por otros (alucinaciones) o comportamiento bizarro. Los síntomas negativos son estados deficitarios en los que procesos emocionales y de comportamiento están disminuidos o ausentes, entre los que se incluye afecto aplanado, apatía (disminución de la habilidad para iniciar y continuar con un proyecto) alojía (reducida cantidad o contenido del lenguaje). Los síntomas negativos son más perdurables y fluctúan menos que los síntomas psicóticos, siendo manifestaciones menos evidentes de la enfermedad, y hacen que los pacientes sean percibidos como personas perezosas y descuidadas. Los trastornos afectivos comprenden a la anhedonia (falta de placer), depresión y ansiedad, mientras que los trastornos cognitivos hacen referencia a todos los déficits en la adquisición, procesamiento y utilización de la información que pueden presentar los esquizofrénicos.

■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la esquizofrenia se basa fundamentalmente en las entrevistas clínicas del psiquiatra con el paciente y su familia. Se suele realizar una historia clínica detallada y unas pruebas complementarias con el fin de excluir otras enfermedades y apoyar al diagnóstico. Estas pruebas incluyen análisis de sangre y de imágenes para comprobar anomalías en alguna imagen cerebral.

Dado que los tratamientos antipsicóticos pueden producir alteraciones en el hemograma y en los niveles plasmáticos de glucosa, colesterol y triglicéridos, es que se recomienda la realización de pruebas de laboratorio antes del inicio del tratamiento, lo que permitirá conocer los valores basales de los pacientes.

Además pueden efectuarse pruebas neurocognitivas, como el Wisconsin Card Sorting Test, consiste en dos juegos de 64 cartas (en su versión manual) cada uno; las cartas están compuestas por la combinación de tres clases de atributos: la forma (triángulo, estrella, cruz y círculo), el color (rojo, azul, verde y amarillo) y el número (uno, dos, tres o cuatro elementos). La tarea consiste en repartir las cartas con arreglo a un criterio, por ejemplo, el color. Cuando el sujeto realiza diez respuestas correctas consecutivas, consigue una categoría, y a partir de la última se cambia el criterio de clasificación sin previa advertencia. Si continúa clasificando las cartas con el criterio de la categoría anterior, suma puntos en contra. Esta prueba predice la capacidad para trabajar de los pacientes, es decir, las personas que pueden resolverlo con mínimo grado de error presentan mejores posibilidades de integrarse laboralmente a la sociedad (Grant y Berg, 1948).

■ FISIOPATOLOGÍA

Estudios de imágenes y de anatomía patológica permitieron revelar alteraciones en determinadas áreas cerebrales como por ejemplo: el sistema límbico y de las cortezas frontal, prefrontal y entorrinal, los ganglios de la base y el diencéfalo. Se ha descrito una disminución del árbol dendrítico neuronal y de la subpoblación de interneuronas gabaérgicas. Puede haber una migración aberrante de los grupos neuronales, un aumento de los ventrículos

cerebrales y una disminución de la actividad metabólica de la corteza frontal. Algunos de estas alteraciones pueden guardar relación con la sintomatología de la esquizofrenia, los trastornos del sistema límbico se relacionan con cambios del mundo afectivo y los de la corteza prefrontal con cambios de los síntomas negativos y cognitivos (Martínez-Cué y Flórez, 2014)

En los últimos años, se ha descrito al cerebro humano como una compleja red de regiones interconectadas estructural y funcionalmente. La función cerebral no es sólo atribuible a las propiedades de determinadas regiones o conexiones, sino que surge de la organización en red del cerebro como un todo, el "conectoma humano". Es por ello, que cualquier disfunción cerebral se podría producir por conexiones anormales de la red neuronal. Una alteración generalizada de la conectividad en pacientes esquizofrénicos ha sido descrita mediante estudios por imágenes, los que demostraron una disminución de la integridad de este sistema derivando en una alteración de la dinámica cerebral y una menor integración de la información entre los diferentes sistemas del cerebro humano (van den Heuvel, Sporns y Gel., 2013).

En un primer momento se postuló la participación de la dopamina (DA) en el desarrollo de la esquizofrenia, porque ciertos síntomas de la esquizofrenia se encontraron asociados a un exceso de DA cerebral o a un aumento en la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos. Además, se observó que todos los fármacos antipsicóticos son esencialmente bloqueantes DA. Es por ello que se planteó la teoría de la "constricción de los límites de tolerancia a la dopamina", la que describe la coexistencia de situaciones de hiper e hipodopaminergia. En presencia de un

exceso de DA se produce una disminución de los receptores y viceversa frente a la disminución de este neurotransmisor. Entonces, en condiciones normales, cualquier situación de estrés libera DA en forma fásica, la que es rápidamente recaptada o metabolizada, sin que aparezca el mecanismo homeostático mencionado (Ruiz y col., 2010). Esta recaptación se lleva a cabo por el transportador dopaminérgico (DAT) y la metabolización a nivel de la postsinapsis por la enzima Catecol -O- Metil Transferasa (COMT). Los pacientes portadores de COMT anormal muestran alteraciones conductuales y cognitivas que se relacionarían con altas concentraciones de DA a nivel cerebral. En una situación de reposo, la DA se libera en forma tónica, y su efecto se mantiene por largo tiempo y frente al exceso o disminución del neurotransmisor cualquier mecanismo de compensación estaría presente. La liberación tónica de DA se mantendría por la estimulación del sistema del glutamato a nivel subcortical, porque a través de proyecciones glutamatérgicas cortico-subcorticales conseguiría el tono dopaminérgico adecuado (Grace, 2000). En la esquizofrenia, la desregulación dopaminérgica subcortical podría ser secundaria al fracaso de la corteza prefrontal (Weinberger y Lipska, 1995; Lewis y Levitt, 2002). Carlsson describió un modelo en el que la corteza prefrontal modularía la actividad cerebral del cerebro medio mediante una vía activadora glutamatérgica que proyecta hacia las neuronas dopaminérgicas; y otra vía inhibitoria glutamatérgica que proyecta hacia las interneuronas gabaérgicas (Carlsson y Lindqvist, 1963). Entonces, existiría una hipoglutamatergia corticosubcortical, con lo que la liberación tónica de DA estaría disminuida alcanzando una baja concentración en la brecha sináptica. Posteriormente, secundaria a esta disminución, se activarían

mecanismos homeostáticos de hipersensibilidad dopaminérgica, generando una hiperactivación dopaminérgica postsináptica en respuesta a una actividad dopaminérgica fásica (Grace, 2000).

La participación del sistema glutamatérgico en la patogenia de la esquizofrenia deriva de estudios farmacológicos en los que se aprecia que antagonistas de los receptores ionotrópicos del glutamato, los receptores N-Metil-D-Aspártico (NMDA), producían síntomas positivos, negativos y afectivos por lo que se dedujo que la enfermedad podría derivar de una hipoactividad glutamatérgica, que también reduciría la actividad GABAérgica al recibir proyecciones del sistema glutamatérgico, produciendo un fenómeno de desinhibición, con la activación de otros sistemas modulados por el sistema GABAérgico, por ejemplo el sistema dopaminérgico de proyección cortico-límbica. Además, se ha descrito que la sintomatología negativa de la esquizofrenia sería debida a una hipofunción dopaminérgica en la corteza prefrontal, debida al efecto inhibitorio que tendría la serotonina (Weinberger y col., 1988; Weinberger y Lipska, 1995). Es por ello, que los fármacos inhibidores de la función serotoninérgica desinhibirían la transmisión dopaminérgica en el córtex prefrontal, mejorando la clínica negativa (Kapur y Remington, 1996; Sepehry y col., 2007).

■ TRATANDO LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es una enfermedad crónica, es decir, que va a acompañar al paciente durante toda su vida y que necesita de un tratamiento adecuado. Normalmente, el tratamiento consiste en una combinación de tratamientos farmacológicos y psicoterapia. Si la esquizofrenia no se trata adecuadamente, la afección puede empeorar rápida-

mente y necesitar hospitalizaciones frecuentes. Estos aspectos pueden actuar conjuntamente y tener un efecto negativo en el bienestar del paciente y en el de sus familiares y amigos. Los antipsicóticos son los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la esquizofrenia. El primer antipsicótico fue la clorpromazina, que surge del trasteo de moléculas usadas como colorantes, primeramente fue conocida con el nombre 4560RP y usada como antihistamínico. Posteriormente Laborit notó que el fármaco presentaba un importante efecto tranquilizante y convenció a algunos psiquiatras para que la usaran en sus pacientes. El primer paciente que recibió clorpromazina fue un hombre de 24 años, que había presentado un episodio maniaco con síntomas psicóticos y en el que el nuevo producto demostró eficacia terapéutica. Posteriormente el psiquiatra Jean Delay y Pierre Deniker se interesaron por el producto tras escuchar los comentarios de un cirujano que era cuñado de Deniker. Por ese entonces llamaba la atención que la sustancia produjera un efecto tranquilizante sin sedación, es decir sin pérdida de la conciencia. La clorpromazina presentaba una capacidad de tranquilizar sin sedar, por lo que se la consideró como un fármaco "tranquilizante", término usado para englobar a fármacos similares. Más adelante, surgen moléculas como el meprobamato y las benzodiazepinas, lo que hizo necesario distinguir entre los "tranquilizantes mayores" como la clorpromazina y similares, fármacos hoy conocidos con el nombre de antipsicóticos y otros los "tranquilizantes menores", fármacos ahora conocidos como ansiolíticos (Medrano, 2012). Actualmente, existe una amplia variedad de antipsicóticos y el objetivo terapéutico es conseguir la dosis óptima de un medicamento que produzca una mayor mejoría clínica con los menores efectos se-

cundarios.

Se dispone de dos grandes grupos: antipsicóticos típicos y antipsicóticos atípicos. En la Tabla 1 se muestran los antipsicóticos típicos, según su estructura química.

Estos fármacos actúan como bloqueantes de los receptores dopaminérgicos del tipo D₂ de las vías dopaminérgicas cerebrales, por lo que se producen tanto efectos terapéuticos como adversos. A los efectos adversos debidos al bloqueo dopaminérgico se le suma el bloqueo

de receptores pertenecientes a otros sistemas de neurotransmisión. En la Tabla 2 se resumen las consecuencias clínicas por los bloqueos de receptores dopaminérgicos y de otros sistemas.

El efecto antipsicótico se refiere a

Tabla 1. Antipsicóticos típicos
ANTIPSICOTICOS TIPICOS

GRUPO QUÍMICO	FÁRMACO ANTIPSICÓTICO
Fenotiazinas alifáticas	Clorpromazina, levomepromazina
Fenotiazinas piperidínicas	Tioridazina, pipotiazina
Fenotiazinas piperazínicas	Trifuperazina, perfenazina, flufenazina
Tioxantenos alifáticos	Clorprotixeno
Tioxantenos piperazínicas	Zuclopentixol
Butirofenonas	Haloperidol, bromperidol
Difenilbutilpiperidinas	Pimozida, fluspirileno, penfluridol
Dibenzoaxepinas	Loxapina
Dibenzotiepina	Clotiapina

Tabla 2. Consecuencias debidas al uso de los antipsicóticos típicos
Consecuencias por el bloqueo de receptores

Bloqueo	Efecto clínico
Receptores D2 vía mesolímbica-cortical	Efecto antipsicótico
Receptores D2 vía nigroestriatal	Efectos extrapiramidales
Receptores D2 vía tuberoinfundibular	Hiperprolactinemia
Receptores D2 zona quimiorreceptora de gatillo del vómito	Antiemética
Receptores α -adrenérgicos	Hipotensión postural, aumento de la frecuencia cardíaca, sedación, congestión nasal, mareos, eyaculación retrograda
Receptores histaminérgicos tipo H1	Sedación, aumento de peso,
Receptores muscarínicos	Sequedad bucal, visión borrosa, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión intraocular, retención urinaria, delirio y trastornos cognitivos.

la eficacia sobre los síntomas positivos y la potencia antipsicótica se relaciona con el bloqueo de receptores D_2 . Tienen poco efecto sobre los síntomas negativos y las alteraciones cognitivas. Otra limitación, es la aparición de los efectos extrapiramidales, efectos indeseables más evidentes por el uso de antipsicóticos típicos. Los efectos extrapiramidales son efectos colaterales motores que consisten en un grupo de movimientos involuntarios de aparición temprana (agudos) y tardía (Jufé, 2001).

1. Disonías agudas son alteraciones del tono muscular que pueden manifestarse en un 5-15% de los pacientes como:

- espasmos músculos de la masticación
- hipertonia de la lengua que altera la producción del lenguaje
- contracción lenta de los músculos puede causar movimientos de los ojos protrusión de la lengua.

2. Parkinsonismo, es muy similar a lo que ocurre en la enfermedad de Parkinson, que aparece entre los 5-30 días de iniciado el tratamiento y que se caracteriza por :

- bradiquinesia o aquinesia, consiste en la disminución o abolición de la actividad motora espontánea.
- temblor
- rigidez muscular

3. Acatisia, es una inquietud del movimiento que persiste cuando el paciente esta acostado y la presencia de algún movimiento observable por ejemplo: movimiento de las piernas al estar sentado, marchar en el lugar, mo-

vimientos de las manos.

4. Síndrome neuroléptico maligno se inicia con una importante rigidez muscular y elevación de la temperatura corporal asociadas a otros síntomas como diaforesis, disfagia, temblor, cambios en los niveles de conciencia.

5. Síndromes tardíos tienen una incidencia de 20-30% siendo más frecuentes en los ancianos, pero de mayor gravedad en los pacientes jóvenes. Se trata de movimientos anormales de tipo coreico, distónico o de otro tipo, que pueden aparecer luego de 3 meses de tratamiento. Lamentablemente, hasta el presente no se dispone de un tratamiento efectivo; es por lo que se trata de prevenirlos seleccionando un antipsicótico atípico que será administrado en la dosis más baja que controle la enfermedad, dado que altas dosis enmascaran inicialmente la aparición de estos síndromes tardíos para luego hacerse evidentes.

Además, pueden aparecer efectos adversos que afectan a los distintos órganos y sistemas:

- a) Efectos cardiovasculares aparición de arritmias cardíaca y alteraciones del ECG.
- b) Alteraciones hormonales dadas por una disminución en la secreción de insulina, ACTH, disminución de hormonas de la neurohipófisis.
- c) Alteraciones genitourinarias: dificultades de la micción, eyaculación retrógrada y priapismo.
- d) Trastornos hepáticos debidos a la administración de clorpromazina e independientes de las dosis

e) Trastornos oculares son de dos tipos, las fenotiazinas pueden producir tanto efectos reversibles (depósitos granulosos en la córnea y el cristalino) como efectos irreversibles como retinopatía pigmentaria causante de ceguera.

f) Alteraciones hematológicas: leucocitosis, eosinofilia, y agranulocitosis.

g) Alteraciones dermatológicas como urticarias, dermatitis o fotosensibilidad por exposición a la luz solar.

■ ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Son drogas que producen un efecto antipsicótico con una mayor eficacia sobre los síntomas positivos y negativos en dosis que no producen efectos extrapiramidales agudos, ni síndromes tardíos. Esta menor producción de síntomas extrapiramidales se debería a que los anti-psiocóticos atípicos presentan una baja afinidad, una rápida disociación de los receptores dopaminérgicos de tipo D_2 y una especial selectividad por los receptores localizados sobre el sistema límbico. Además, bloquean los receptores serotoninérgicos de tipo 5-HT₂, por los cuales la serotonina inhibe la liberación de DA a nivel de los ganglios de la base, favoreciendo la liberación de DA y disminuyendo la aparición de los efectos extrapiramidales. Por ejemplo, la iloperidona es un bloqueante 5-HT₂/ D_2 que ha demostrado producir pocos efectos extrapiramidales, con buena tolerabilidad en un rango de dosis de 8 a 32 mg/día. El bloqueo de receptores 5-HT_{2A} produce una disminución de los síntomas negativos y un aumento de las funciones cognitivas, mientras que el bloqueo de los receptores 5-HT_{2c} produce aumento de peso y un potencial efecto ansiolítico. Las

consecuencias por el bloqueo de los receptores α_1 , H_1 y M_1 fueron descritas anteriormente (Jufe, 2001)

El aripiprazol, tiene alta afinidad por los receptores D2 a nivel nigroestriatal pero provoca pocos síntomas extrapiramidales, debido a ser un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D_2 que actuaría como un bloqueante en condiciones de hiperdopaminergia y como un agonista en condiciones de hipodopaminergia. El aripiprazol es también un agonista parcial de los receptores $5HT_{1A}$ y posee un perfil antagonista sobre los receptores $5HT_{2A}$. En el año 2002, fue aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar en adultos. Los antipsicóticos atípicos suelen ser los fármacos de elección para el tratamiento de los trastornos psicóticos en la adolescencia, sin embargo ellos producen alta incidencia de trastornos metabólicos y aumento del peso corporal. Es por eso, que el

aripiprazol fue posteriormente autorizado para el tratamiento de la esquizofrenia en niños y adolescentes al no producir esas alteraciones (Tamminga, 2005).

En la siguiente Tabla 3 se muestran las afinidades de los antipsicóticos atípicos por los distintos receptores a las dosis diarias usuales.

En consecuencia, si bien producen pocos efectos extrapiramidales, pueden producir otros efectos adversos, que también han limitado su uso, por ejemplo la agranulocitosis producida por clozapina.

Efectos adversos de los bloqueantes $5HT_2/D_2$ (Jufé 2001; Aichhorn y col., 2005)

a) Alteraciones del SNC: se ha comunicado una excesiva sedación, dosis dependiente que se produce sobre todo al inicio del tratamiento. Otro efecto central es la aparición de convulsiones

que se observan particularmente por el empleo de clozapina.

b) Aumento de la temperatura corporal transitorio por la administración de clozapina ($\geq 38^\circ\text{C}$). Dado que la clozapina produce agranulocitosis, es importante descartar que los aumentos sean debidos a alguna infección.

c) Cefaleas pueden aparecer por la administración de cualquier antipsicótico atípico.

d) Alteraciones hormonales: la hiperprolactinemia se ha descrito principalmente por la administración de risperidona y en menor medida por los otros antipsicóticos atípicos. Alteraciones como la hiperglucemia, los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos, el hipotiroidismo y la secreción inapropiada de hormona antidiurética conduce a que se realicen controles de laboratorio periódicos, considerando que los

Tabla 3.
Antipsicóticos atípicos, afinidad por receptores y dosis diaria usual

Fármaco	Receptores						
	D_2	$5HT_{2A}$	$5HT_{2C}$	α_1	H_1	M_1	Dosis Diaria (mg)
Clozapina	Moderada ¹	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	75-900
Olanzapina	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Baja	Alta	5-20
Risperidona	Alta	Alta	Moderada	Moderada	Moderada	0	2-6
Perospirona	Alta	Alta	ND	Baja	ND	0	6-
Iloperidona	Alta	Alta	ND	Alta	Moderada	ND	8-32
Ziprasidona	Moderada	Alta	Alta	Moderada	Baja	0	80-160
Quetiapina	Moderada	Baja	Moderada	Alta	Moderada	Baja	250-750
Zotepina	Moderada	Alta	Baja	Moderada	Moderada	Baja	150-300
Asenapina	Moderada	Alta	Alta	Moderada	Moderada	0	5-10

¹ (sistema límbico)

Tabla 4.
Factores involucrados en el no cumplimiento del tratamiento antipsicótico

FACTORES	CAUSAS
Factores relacionados con el paciente	Uso de alcohol y drogas de abuso
Factores relacionados con la medicación	Efectos adversos del fármaco Dosis inadecuadas
Factores ambientales/ socioeconómicos	Inadecuada supervisión Falta de solvencia económica para mantener el tratamiento.
Factores relacionado con el médico	Alianza terapéutica pobre

pacientes ancianos se encuentran particularmente afectados.

- e) Aumento de peso debido a los bloqueos de los receptores H_1 y $5HT_{2c}$
- f) Alteraciones en los valores de presión arterial, puede producirse hipotensión arterial postural, pero en pacientes tratados con clozapina pueden presentar hipertensión
- g) Alteraciones digestivas como aumento de la salivación y de los valores de las transaminasas hepáticas
- h) Alteraciones genito-urinarias, como por ejemplo: retención urinaria, impotencia y eyaculación retrógrada.
- i) Efectos oftalmológicos, cataratas por el uso de quetiapina

■ ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO.

El tratamiento sólo puede funcionar si se cumple como se recomienda. Es común que las personas con esquizofrenia encuentren difícil continuar con el tratamiento, es por ello que 74% de los pacientes esquizofrénicos abandona el tratamiento

farmacológico entre el año y el año y medio. Una manera de controlar los síntomas de la enfermedad es tomando la medicación prescrita, sin embargo la falta de adherencia al tratamiento varía entre un 13% -80% que se hace más evidente si el tratamiento es iniciado con antipsicóticos típicos, ya que el 40% de los pacientes tratados con antipsicóticos típicos abandona durante el primer año (Mussa, 2008). Los diversos factores por los que el paciente no se adhiere a un tratamiento antipsicótico se resumen en la Tabla 4.

■ PERSPECTIVAS FUTURAS.

El tratamiento eficaz de los síntomas cognitivos de la esquizofrenia ha seguido siendo un objetivo difícil de alcanzar. A pesar del enfoque que los tratamientos actúan a través de los mecanismos colinérgicos, todavía se sabe poco sobre las anomalías dinámicas colinérgicas que contribuyen a la manifestación de los síntomas cognitivos en los pacientes. La evidencia de las investigaciones neurocientíficas y psicofarmacológicas básicas ayuda a proponer mecanismos colinérgicos detallados y objetivos de tratamiento para mejorar el rendimiento atencional. Se han observado anomalías dinámicas cognitivas dependientes del rendimiento en la actividad

colinérgica en modelos animales y sirven para refinar aún más dichas propuestas (Sarter y col., 2012). El hábito de fumar observado en pacientes con esquizofrenia puede ser un intento de compensar una disfunción colinérgica.

La neurotransmisión colinérgica desempeña un papel importante en la cognición y en los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia (D'Souza M y Markou A., 2012). Desde el punto de vista farmacológico, los receptores muscarínicos M_1 tienen una importante función en regular al sistema límbico, cerebro medio y regiones corticales que se encuentran alteradas en la esquizofrenia y otros estados psicóticos. Sin embargo, hasta el momento, el uso de agonistas M_1 no ha sido útil por su falta de selectividad, es decir por la capacidad de unirse a todos los receptores muscarínicos. Es por ello que se sintetiza AC42 una molécula pequeña que se comporta como agonista selectivo del receptor M_1 , dado que se une de manera ectópica/ alostérica al sitio de fijación del receptor M_1 y no presenta actividad sobre los otros subtipos de receptores muscarínicos. Otro ejemplo de modulador alostérico del receptor M_1 lo constituye el alcaloide brucina. Otro blanco atractivo es el receptor colinérgico M_2 porque interviene

en la plasticidad neuronal y en los procesos cognitivos, sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos se encuentra limitado porque el receptor M_2 además de los efectos centrales, modula la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal (Sur y Kinney, 2005). Familias canadienses de pacientes esquizofrénicos han demostrado que los genes del receptor M_5 en combinación con los genes del receptor nicotínico $\alpha 7$ localizados en el cromosoma 15q13 estarían relacionados con la esquizofrenia (DeLuca V y col., 2004). Además, los antipsicóticos olanzapina y clozapina son potentes antagonistas del receptor M_5 , es por lo que estos hallazgos sugieren que el receptor M_5 es un blanco terapéutico atractivo para el desarrollo de nuevos antipsicóticos (Sur y Kinney, 2005).

La hipótesis glutamatérgica sugiere que una disminución de la actividad glutamatérgica a nivel cortical y subcortical tiene un importante papel en la patología de la enfermedad. Consistente con esta hipótesis se detectaron bajos niveles de glutamato en LCR y en cerebros post-mortem de los pacientes esquizofrénicos. Además se ha mencionado la participación de los receptores NMDA porque la administración del antagonista no competitivo fenciclidina (PCP o polvo de ángel) o la ketamina inducen las características principales de la esquizofrenia. Cuando estas sustancias se administran a ratones éstos desarrollan los síntomas de la esquizofrenia (aumento de la locomoción, conducta esterotipada y disminución de la memoria de trabajo), las manifestaciones disminuyen por la administración de antipsicóticos. El mecanismo sugiere que un aumento en el eflujo cortical del glutamato producido por el bloqueo de los receptores NMDA selectivamente disminuye la actividad GABAérgica conduciendo a una desinhibición

de las neuronas glutamatérgicas y un aumento en la liberación del glutamato. El receptor glutamatérgico metabotrópico mGlu5 está asociado al receptor NMDA y podría regular el tono de los receptores NMDA en regiones del cerebro anterior. Es por ello, que la administración de agonistas mGlu5 podría ser una alternativa terapéutica. Sin embargo, dado que el sitio de fijación para el glutamato está altamente conservado para todos los subtipos de receptores mGlu, ha sido difícil desarrollar ligandos altamente selectivos para el receptor mGlu5. Entonces se desarrollaron potenciadores alostéricos selectivos para estos receptores que presentaron una potencial actividad antipsicótica. También se desarrollaron agonistas del receptor mGlu tipo II que inhiben la liberación del glutamato, en ciertas regiones cerebrales relacionadas con la esquizofrenia y presentan un perfil antipsicótico en modelos animales (Chavez Noriega y col., 2005).

Diversas estrategias se emplean para potenciar la función de los receptores NMDA, por 1) la activación directa del sitio de fijación glicina b en el receptor NMDA por glicina y D-serina 2) el bloqueo del transportador de glicina, a fin de aumentar los niveles sinápticos de glicina 3) prevención de la degradación de D-serina y 4) el aumento de la conversión de L-serina a D-serina (Kinney y Sur, 2005).

La adenosina sería otro neurotransmisor involucrado que ha conducido a la formulación de la hipótesis de la adenosina en la esquizofrenia; la que postula que una disfunción adenosinérgica podría contribuir a la aparición de múltiples disfunciones características de la enfermedad a través de diversos mecanismos. La adenosina es un modulador homeostático bioenergético que es capaz de afectar las actividades

de la dopamina y el glutamato cerebrales, por lo que ha representado ser un candidato prometedor para revertir el desequilibrio funcional en estos sistemas de neurotransmisores que participan en la génesis de los síntomas de la esquizofrenia, así como para restaurar la homeostasis bioenergética (Boison y col., 2012).

En modelos animales, el antagonismo de los receptores GABAA en la corteza prefrontal induce impulsividad y deterioro cognitivo. Modelos de ratones deficientes en la subunidad $\alpha 5$ de los receptores GABAA tienen las anomalías propias de la enfermedad. La activación de receptores GABAA extrasinápticos revierte los déficits de memoria de reconocimiento en un modelo animal de esquizofrenia. Se ha demostrado que el modulador alostérico SH-053-2'F-R-CH3, de receptores GABAA que contienen la subunidad $\alpha 5$ resulta terapéutico en el modelo de desarrollo de acetato de metilazoxetanol de la esquizofrenia (Hines y col., 2012).

Finalmente, cabe destacar que dentro de los nuevos tratamientos antipsicóticos también se podría involucrar a la marihuana. En relación a ella, es bien conocido que dosis elevadas de cannabis pueden producir psicosis, por lo tanto el consumo abusivo de esta planta puede ser un factor de riesgo, pero la manifestación de la enfermedad se dará solo en pacientes vulnerables (Muller-Valh, 2008). Una sustancia que podría ser usada sería el cannabidiol, porque no tiene un componente psicoactivo y ha demostrado eficacia en el tratamiento de la psicosis aguda (Leweke y col., 2008).

■ BIBLIOGRAFÍA

Aichhorn W., Gasser M., Weiss E M., Adlassnig C., Marksteiner J. (2005) Gender differences

- in pharmacokinetics and side effects of second generation antipsychotic drugs. *Current Neuropharmacology* 3, 73-65.
- Boison D., Singer P., Shen H., Feldon J., Yee B. (2012) Adenosine hypothesis of schizophrenia--opportunities for pharmacotherapy. *Neuropharmacology* 62, 1527-1543.
- Canino G., Bird H., Rubio-Stipec M., Milagros Bravo M., Alegria M. (1990) Children of Parents with Psychiatric Disorder in the Community. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 29, 398-406.
- Carlsson A., Lindqvist M. (1963) Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 20,140-144.
- Chavez Noriega L., Marino M., Schaffhauser H., Campbell U., Conn P. (2005) Novel potential therapeutics for schizophrenia: Focuss on the modulation of metabotropic glutamate receptor function. *Current Neuropharmacology* 3, 9-34.
- Colodrón, A. (2002). La condición esquizofrénica. Ed. Madrid: Triacastela, España.
- Crow TJ. (1985) The Two-syndrome Concept: Origins and Current Status. *Schizophr Bull* 11, 471-488.
- De Luca V., Wang H., Squassina A., Wong G., Yeomans J., Kennedy J (2004) Linkage of M5 muscarinic, alpha 7 nicotinic receptor genes on 15q13 to esquizofrenia. *Neuropsychobiology* 50, 124-127.
- D'Souza MS1, Markou A. (2011) Neuronal mechanisms underlying development of nicotine dependence: implications for novel smoking-cessation treatments. *Addict Sci Clin Pract.* 6, 4-16.
- Grace A. (2000) The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction* 95, 119-128.
- Grant DA, Berg EA. (1948) A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology* 38, 404-411.
- Hines R., Davies P., Stephen A., Moss J., Maguire J. (2012) Functional regulation of GABAA receptors in nervous system pathologies. *Curr Opin Neurobiol* 22, 3-15.
- Jufé G. (2001) Antipsicóticos en Psicofarmacología Práctica. Ed. Polifemos. Buenos Aires, Argentina.
- Leweke F., Piomelli D., Pahlisch F., Muhl D., Perth C., Hoyer C., Klosterkötter J., Hellmich M., Cohete D. (2012) Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2, 94.
- Kapur S., Remington G. (1996) Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153, 466-76.
- Kay SR., Sevy S. (1990) Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 16, 537-545.
- Kinney G., Sur C. (2005) Glycine site modulators and Glycine transporter-1 inhibitors as novel therapeutic targets for the treatment of schizophrenia. *Current neuropharmacology* 3, 35-43.
- Langfeldt G. (1969) Schizophrenia: Diagnosis and prognosis. *System Research and Behavioral Science* 14, 173-182.
- Leweke F., Piomelli D., Pahlisch F., Muhl D., Perth C., Hoyer C., Klosterkötter J., Hellmich M., Cohete D. (2012) Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2, 94.
- Lewis D., Levitt P. (2002) Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci* 25, 409-432.
- Liddle P., Friston K., Frith C., Frackowiak R. (1992) Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *J R Soc Med*, 85, 224-227.
- Martínez-Cué C., Flórez J. (2014) Fármacos antipsicóticos en Farmacología Humana de J. Flórez 6ta edición. Ed. Masson-Elsevier.
- Medrano J. (2012) Las bodas de diamante de la clorpromazina. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría* 32, 851-886.
- Mussa A. (2000) Adherencia al tratamiento psicofarmacológico. *Psicofarmacología* 6, 16-21.
- Mueser KT., McGurk SR. (2004) Schizophrenia. *Lancet* 363, 2063-72.
- Müller-Vahl K. (2008) Cannabinoides y esquizofrenia: ¿dónde está el vínculo? *Cannabinoids* 3,11-15.

Novella E., Huertas R. (2010) El síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider. *Clínica y Salud* 3, 205-219.

Ruiz J., de la Vega Sánchez D., Páez P. (2010) Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia Clínica y Salud 21, 1-20.

Sarter M., Lustig C., Taylor S. (2012) Cholinergic contributions to the cognitive symptoms of schizophrenia and the viability of cholinergic treatments. *Neuropharmacology* 62, 1544-1553.

Sepehry A., Potvin S., Elie R., Stip E. (2007). Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a metaanalysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 68, 604-610.

Sur C., Kinney G. (2005) Selective targeting of muscarinic receptor: Novel therapeutic. Approaches for psychotic disorders. *Current Neuropharmacology* 3, 63-71.

Tamminga C. (2005) Partial dopamine agonists and the treatment of psychosis. *Current Neuropharmacology* 3, 3-8.

van den Heuvel M., Sporns O., Collin G., Scheewe T., Mandl R. Cahn W., Goñi J., Hulshoff Pol H., Kahn R. (2013) Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 70, 783-792.

Weinberger D., Berman K., Illowsky B. (1988) Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 45, 609-615.

Weinberger D., Lipska B. (1995) Cortical maldevelopment, antipsychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res* 1, 87-110.

■ GLOSARIO

Agonista: es aquella sustancia que es capaz de unirse a un receptor celular y provocar una acción determinada en la célula generalmente similar a la producida por una sustancia fisiológica.

Agranulocitosis: también conocida como granulopenia, es una forma de escasez de glóbulos blancos de la sangre, que implica bajos niveles de granulocitos.

Alucinación: percepción de visiones, sonidos u olores que parecen reales, pero no lo son, porque son creados por la mente.

Antagonista: se une a un receptor, no solamente no lo activa, sino que también bloquea su activación por los agonistas.

Comportamiento bizarro: comportamiento extraño, curioso, estafalario, extravagante, chocante, raro.

Corteza cerebral: tejido nervioso que cubre la superficie de los hemisferios cerebrales, donde ocurre la percepción, la imaginación, el pensamiento, el juicio y la decisión.

Dendritas: son las prolongaciones ramificadas que salen del cuerpo de una neurona y por las que recibe los impulsos nerviosos de otras neuronas a través de las sinapsis.

Diencéfalo: parte del encéfalo que constituye la zona del cerebro de desarrollo más avanzado en la escala evolutiva de los animales.

Dopamina: es un neurotransmisor o transmisor químico que participa de importantes funciones dentro del sistema nervioso central.

Efectos alostéricos: es un modo de regulación de los receptores, por el que la unión de una molécula en una ubicación (sitio alostérico) modifica las condiciones de unión de otra molécula en otra ubicación (sitio activo) del receptor distante del primero.

Efectos extrapiramidales: son efectos secundarios de los medicamentos antipsicóticos, que pueden causar movimiento y problemas de control muscular en todo su cuerpo.

Epigenética: es el estudio de modificaciones en la expresión de genes que no obedecen a una alteración de la secuencia del ADN y que son heredables. Fuentes de modificaciones importantes de los genes son los factores ambientales, que pueden afectar a uno o varios genes con múltiples funciones.

Interneurona: es una neurona integradora del sistema nervioso central, generalmente pequeña y de axón corto, que interconecta con otras neuronas pero nunca con receptores sensoriales o fibras musculares, permitiendo realizar funciones más complejas.

Ligando: es una molécula que envía una señal al unirse al centro activo de una proteína.

Neurotransmisión o transmisión sináptica: es el proceso mediante el cual las moléculas de señalización llamadas neurotransmisores son liberadas por una neurona, uniéndose y activando los receptores de la misma o de otra neurona.

Serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor, es de-

cir una sustancia que producen las neuronas para comunicarse entre sí.

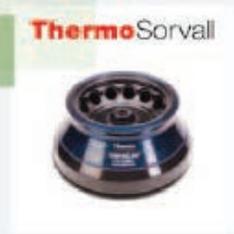
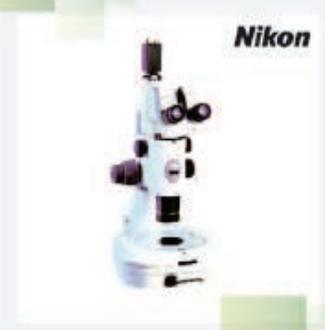
Sinapsis: es una unión intercelular especializada entre neuronas o entre una neurona y una célula efectora (casi siempre glandular o muscular). La sinapsis química se establece entre células que están separadas entre sí por un espacio de unos 20-30 na-

nómetros (nm), la llamada hendidura sináptica.

Sistema límbico: parte del cerebro que incluye al cuerpo calloso, septum, hipocampo, tálamo, el hipotálamo y la amígdala cerebral, que regula las emociones, la memoria, el hambre y los instintos sexuales.

Transportador: son estructuras proteicas que funcionan como transportadores integrales de la membrana plasmática para regular las concentraciones de los neurotransmisores como la serotonina, dopamina, norepinefrina.

¡¡Oferta!!
Pipetas y Artículos Plásticos



buscamente publicidad

Oferta promocional. Precios especiales de pipetas, transportadores y artículos plásticos hasta el 30/6/2007.

Para encontrar todas las soluciones en instrumental, no hace falta investigar.



ENFERMEDAD DE PARKINSON Y DISQUINESIAS: COMPRENDER Y DISEÑAR LOS MECANISMOS MOLECULARES PARA RACIONALIZAR EL DISEÑO Y USO DE FÁRMACOS.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, levodopa, disquinesias.
Key words: Parkinson's disease, levodopa, dyskinesia.

La administración de levodopa es la terapia de elección para la enfermedad de Parkinson a pesar de que su uso prolongado conlleva la aparición de efectos secundarios incapacitantes llamados disquinesias. El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para mitigar estos efectos constituye hoy uno de los grandes desafíos en la lucha contra la enfermedad. A nivel estructural, las disquinesias involucran a los ganglios de la base, y derivan de un desbalance neuroquímico en el microcircuito estriatal. En este artículo se describen los principales mecanismos moleculares afectados por el tratamiento crónico con levodopa en las neuronas medianas espinosas del estriado, que correlacionan positivamente con disquinesias. Este conocimiento ha sentado las bases para el diseño y uso racional de fármacos, como por ejemplo amantadina, un bloqueante de la neurotransmisión glutamatergica mediada por el receptor NMDA. En este sentido, nosotros proponemos interferir la señalización del receptor de NMDA a través del bloqueo específico de Fyn, una proteína responsable de la externalización del receptor de NMDA a la membrana, a fin de complementar el uso de drogas efectivas como la amantadina, y reducir sus efectos adversos. Como corolario, se presentan perspectivas futuras de intervención genómica tales como RNA de interferencia o el sistema CRISPR/Cas9, que aportarán la opción de una herramienta farmacológica racional con precisión quirúrgica molecular.

■ **Gimena Gomez^{1,2}, Alejandra Bernardi^{1,2}, Sara Sanz-Blasco^{1,2}, Melina Bordone^{1,2}, Irene Taravini³ y Juan Ferrario^{1,2,*}**

1- Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina
2- CONICET - Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), Buenos Aires, Argentina.
3- CONICET - Universidad Nacional de Entre Ríos, Facultad de Bromatología, Entre Ríos, Argentina.

E-mail: ferrario@ffy.uba.ar

Levodopa is the gold standard treatment for Parkinson's disease, despite its long-term use leads to disabling side effects known as dyskinesia. The development of new therapeutic approaches to mitigate these effects constitutes a great challenge to control the disease. At structural level, dyskinesia involves basal ganglia, and results from neurochemical imbalance in striatal microcircuit. This article describes the main molecular mechanisms affected by chronic levodopa treatment in striatal medium spiny neurons, which highly correlates with dyskinesia. This knowledge has set the grounds for the rational design and use of drugs, such as amantadine to block NMDA receptor-mediated glutamatergic neurotransmission. In this sense, we propose to interfere the NMDA receptor signaling through the specific blockade of Fyn, a protein that mediates the externalization of NMDA receptor to the membrane, to complement the use of effective drugs such amantadine and to reduce its side effects. Finally, we discuss future perspectives of genomic intervention such as RNA interference technology or CRISPR / Cas9 system, providing powerful molecular tools to use as rationale pharmacological option.

Probablemente ninguna droga haya tenido tantas objeciones como la levodopa y, luego de muchos vaivenes, se haya posicionado como la

terapia de elección para la Enfermedad de Parkinson (EP). En 2017 se cumplen 50 años de su uso y por el momento no tiene reemplazo a la vista, por lo

cual complementarla para mitigar sus efectos adversos representa uno de los grandes desafíos actuales en la lucha contra esta enfermedad.

Este año también se celebran 200 años de la aparición del manuscrito de James Parkinson en el que se describe por primera vez gran parte de la sintomatología de la enfermedad que lleva su nombre. Un ícono de la medicina ya que representa la primera patología neurológica reconocida como tal, aunque recién en la década de 1880 se la reconoció formalmente. Desde esos tiempos, la EP fue foco de interés de los principales neurólogos, en épocas en que otras afecciones neurológicas eran menos frecuentes y poco o nada conocidas.

La administración de levodopa o L-DOPA es la terapia de elección para la EP a pesar de que su uso prolongado conlleva la aparición de fluctuaciones en la respuesta motora junto con una serie de efectos secundarios incapacitantes llamados *disquinesias*. Debido a esto, a partir de la primera publicación del uso de L-DOPA, George Cotzias describió los efectos adversos y postuló la necesidad de buscar alternativas terapéuticas (Cotzias *et al.* 1967). En segundo plano quedaron los agonistas dopaminérgicos, como apomorfina o pramipexole, que si bien se siguen utilizando, no presentan una acción tan eficiente como la levodopa. Algo similar ocurre con las terapias de restitución celular (Lang and Obeso 2004) y la estimulación cerebral profunda (Hamani *et al.* 2006), debido al bajo número de pacientes que acceden a ellas.

Nosotros creemos que una de las principales razones del reposicionamiento de la levodopa se debe a que su uso para el tratamiento de la EP **surgió de la racionalización de la farmacología a partir del conocimiento**. En 1957, 10 años antes de que su uso llegue a la Clínica, el sueco Arvid Carlsson demostró que la dopamina (DA) es un neurotransmisor *per se*, y que el precursor na-

tural de su síntesis, la L-DOPA, podía revertir la aquinesia de conejos carentes de DA. Este experimento sentó las bases de su potencial uso terapéutico pues se había descubierto que los enfermos de Parkinson tenían menos cantidad de DA cerebral. Por estos hallazgos Carlsson recibió el premio Nobel en el año 2000, pero sobre todo significó un cambio de paradigma en la neurofarmacología al proponer el uso de una droga desde la racionalización del conocimiento en lugar de la evidencia azarosa tradicional con la que se habían seleccionado la mayoría de las sustancias activas hasta ese entonces. Actualmente, toda la farmacología del siglo XXI tiende hacia la racionalización de los tratamientos, por lo que es fundamental conocer en profundidad los mecanismos bioquímicos y moleculares del problema que se desea afrontar.

En el presente artículo focalizaremos la discusión en el fenómeno de disquinesias inducidas por levodopa (LID, del inglés, *L-DOPA-induced dyskinesia*) y haremos una revisión actualizada de los mecanismos moleculares que están involucrados en las mismas, analizando como este conocimiento podría derivar en el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas. Aprovecharemos también para discutir las perspectivas futuras de la intervención genómica como alternativa a la farmacología clásica.

■ **GANGLIOS DE LA BASE Y ENFERMEDAD DE PARKINSON.**

Cuando un reptil caza un insecto con su lengua, el murciélago corrige el vuelo ante un obstáculo repentino o un futbolista recibe la pelota y en una maniobra hace un pase exquisito, se evidencia la perfección de la coordinación cerebro-muscular. Todos los movimientos espontáneos requieren de la participación de un

núcleo cerebral profundo llamado **estriado**, uno de los núcleos más grandes del cerebro, y la estructura central de una serie de núcleos subcorticales interconectados llamados “ganglios de la base”. Su función es la de **procesar la información del entorno y dar la orden para ejecutar el movimiento espontáneo**. Un ejemplo moderno para visualizar la función estriatal puede ser el que ocurre durante la práctica de ciertos deportes de pelota: cuando un deportista está por recibir la pelota, su estriado “analiza” la posición de sus compañeros, los rivales y su posición en la cancha. Parte de esa información proviene de estímulos visuales y auditivos, y por lo tanto llega al estriado desde la corteza visual y auditiva. A su vez, el deportista también debió aprender los movimientos musculares que debe ejecutar para seguir la jugada. Ese aprendizaje se almacena en las neuronas estriatales. Toda esta información, estímulos y memoria motora, se integran para luego decidir la ejecución de un movimiento preciso, previo paso por la corteza y la “concientización” del mismo. Fuerza, intensidad y control fino del movimiento son el resultado de dicha integración, y todo sucede en una fracción de segundo.

Este procesamiento, que se evidencia en conjunto y en una única acción, involucra un amplio número de neuronas y sinapsis. Las neuronas estriatales reciben estímulos principalmente de diferentes áreas de la corteza y de una estructura profunda llamada *Substantia Nigra pars compacta (SNpc)*. La comunicación entre las terminales nerviosas que llegan al estriado y las neuronas estriatales ocurren en áreas microscópicas llamadas **espinas dendríticas**. Las neuronas estriatales además, se conectan entre sí y con distintos tipos de interneuronas conformando un microcircuito de control local. Las neuronas de la *SNpc* sintetizan

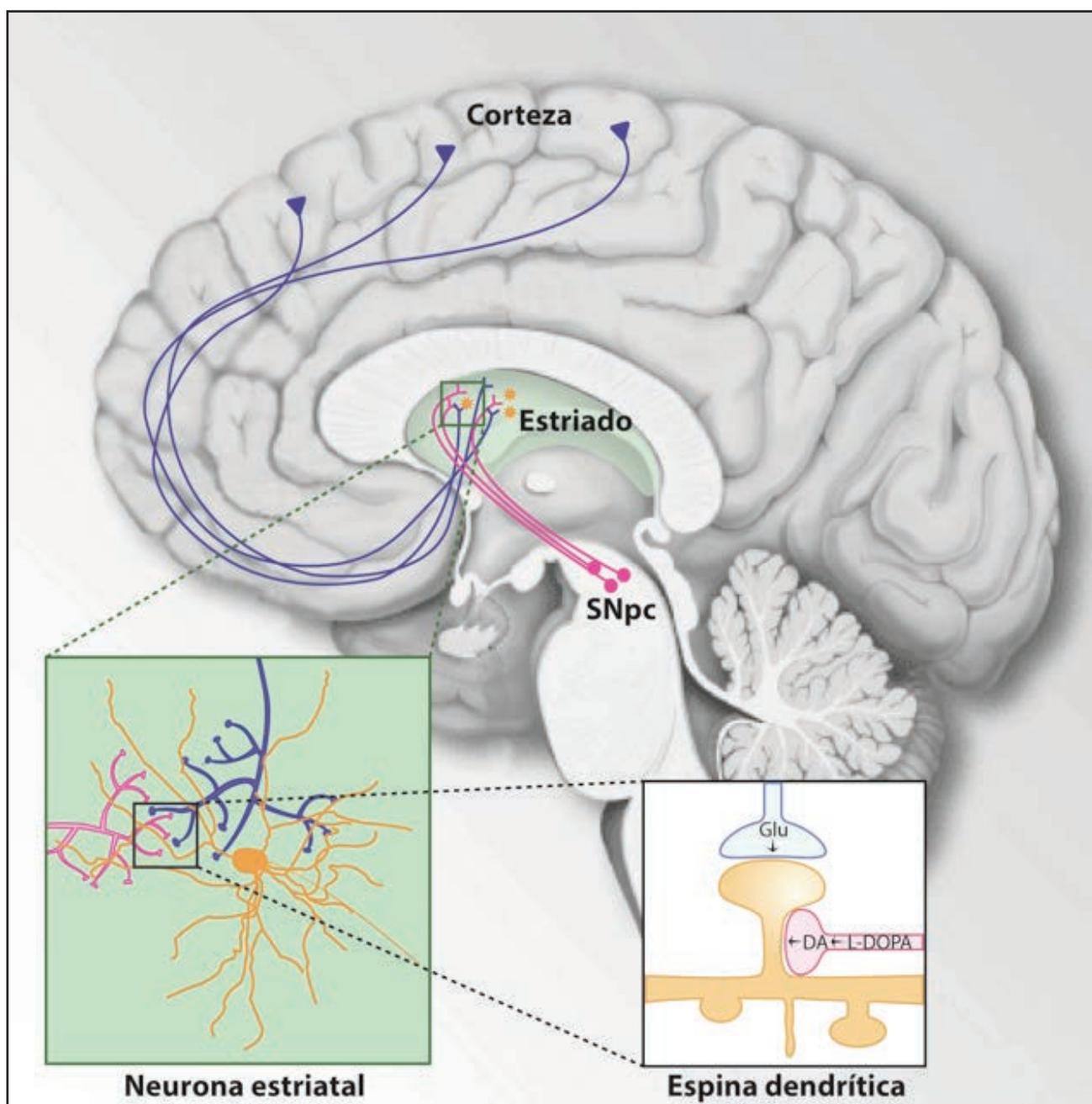


Figura 1: Esquema del estriado y sus aferencias corticales y de la SNpc. En el detalle se esquematiza una porción de dendrita de una neurona estriatal, en la que se observa la localización de una sinapsis glutamatergica (cabeza de la espina) y dopaminérgica (cuello) sobre una espina dendrítica.

y liberan DA, a través de sus terminales en el estriado, mientras que las neuronas corticales liberan glutamato (GLU). Ambos neurotransmisores actúan sobre las neuronas estriatales a través de receptores específicos para DA y GLU de manera que a nivel de cada neurona y de cada espina dendrítica convergen e interactúan ambas señalizaciones (Figura 1). Tanto para DA como para GLU

existen distintos subtipos de receptores, pero con el objetivo de simplificar este artículo, nos centraremos en el receptor dopaminérgico D1 y el receptor glutamatérgico NMDA.

En la EP los pacientes sufren una disminución progresiva de los niveles de DA estriatal, como consecuencia de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la

SNpc, dando lugar a los signos motores característicos: temblor, bradicinesia, acinesia y rigidez, entre otros (Figura 2). La L-DOPA restituye la DA estriatal y la consecuente recuperación de la función motora y presenta una respuesta terapéutica muy efectiva durante los primeros años de tratamiento, a pesar de la aparición de disquinesias. A los 10 años de uso, en promedio, el

90% de los pacientes desarrollan disquinesias, y en el 40% de ellos, representan una incapacidad motora tan importante que requiere la intervención médica. En la actualidad, la única terapia disponible para reducir la severidad de las LID es la amantadina, cuya acción farmacológica más importante es ser un antagonista del receptor NMDA (Sawada *et al.* 2010). Sin embargo, la amantadina es una droga "sucias", con efectos sobre muchos receptores y cuyo uso no puede prolongarse por la aparición de efectos adversos. La alternativa terapéutica es la disminución de la dosis de L-DOPA, con el consecuente empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana. En este contexto, buscar una terapia

para reducir la manifestación de disquinesias es uno de los grandes desafíos en la lucha contra la EP.

■ MECANISMOS MOLECULARES DE LAS DISQUINESIAS.

Cuando un fármaco actúa sobre un receptor (la mayoría de las drogas psicoactivas actúan sobre receptores de neurotransmisores), modifica los efectos intracelulares que median ese receptor, y su modo de acción es el resultado de dicha modificación. La señalización intracelular (también llamada cascadas moleculares) ocurre mayoritariamente mediante un proceso bioquímico llamado "modificación covalente por fosforilación", que consiste en que una

proteína recibe, en un aminoácido determinado, un grupo fosfato por la acción de otra proteína llamada **quinasa** o, contrariamente, pierde ese fosfato por **desfosforilación**, reacción mediada por una proteína con capacidad **fosfatasa**. La adición o remoción del grupo fosfato produce un cambio de la conformación tridimensional de la proteína lo que determina que ejecute funciones diferentes según esté fosforilada o no. De este modo, la fosforilación funciona como una llave de encendido/apagado preciso. Muchas de las moléculas que nombraremos a continuación son quinasas o fosfatasas.

La estimulación del receptor dopaminérgico D1 produce la ac-

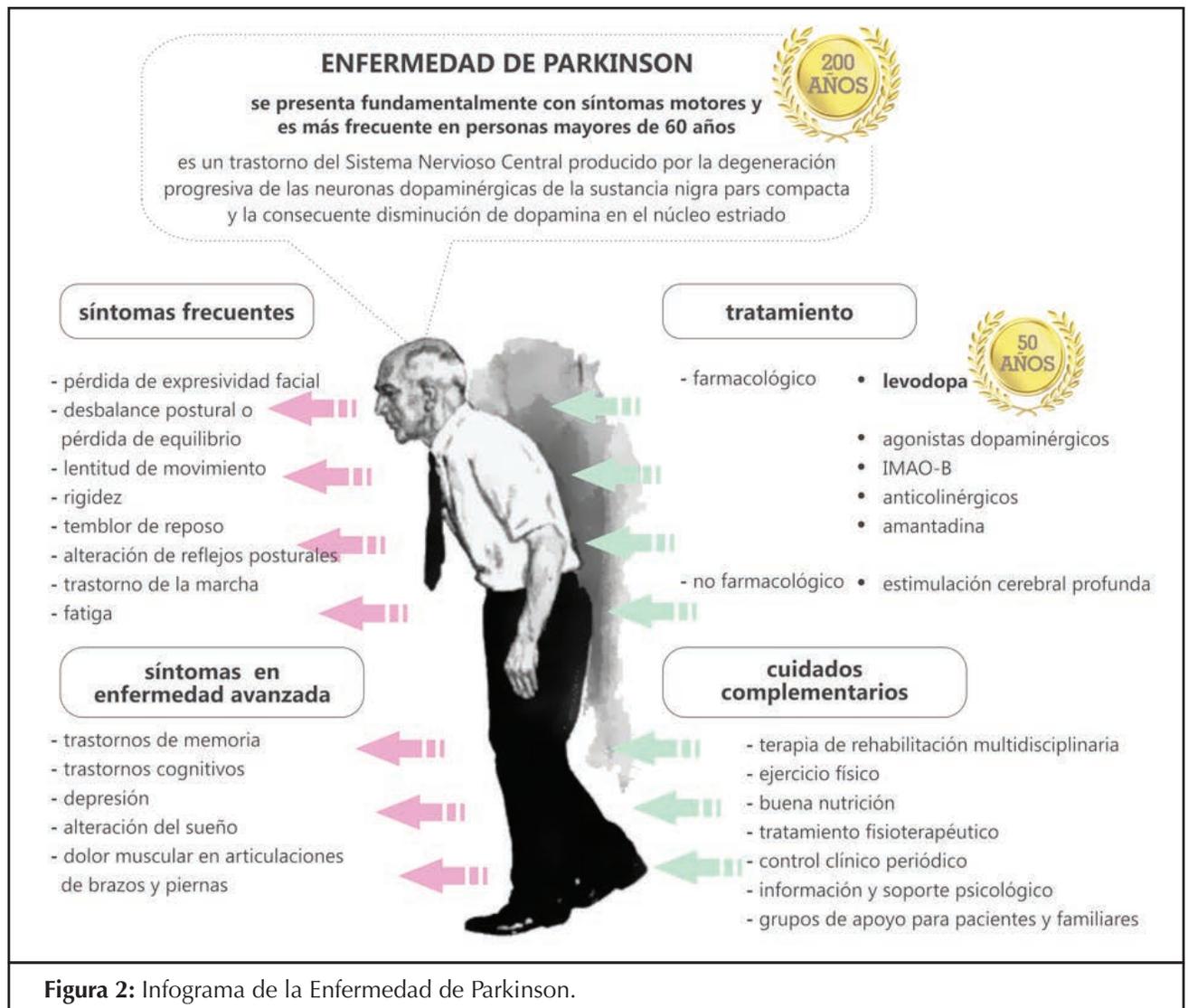


Figura 2: Infograma de la Enfermedad de Parkinson.

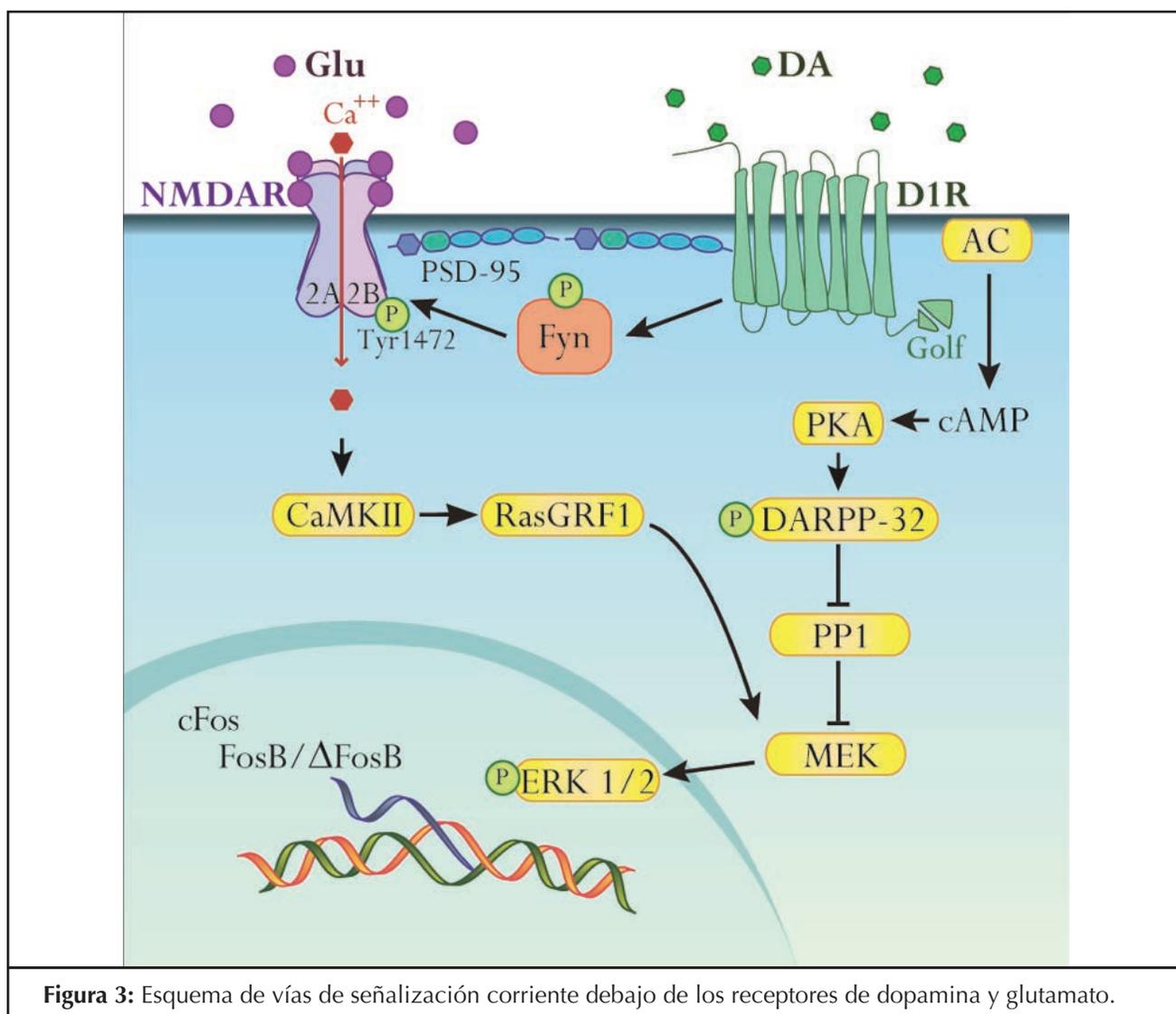


Figura 3: Esquema de vías de señalización corriente debajo de los receptores de dopamina y glutamato.

tivación de una cascada de señalización intracelular que se conoce como “vía canónica”. Como muestra el esquema de la Figura 3, la unión de la DA a su receptor activa una adenilato ciclasa aumentando los niveles intracelulares de AMPc y disparando una serie de fosforilaciones que en última instancia inducen la expresión de genes de expresión temprana como FosB, c-fos y Zif268, entre otros. Entre las proteínas más importantes de la vía canónica se destacan DARPP-32 y ERK. Los primeros aportes para descifrar esta vía fueron hechos por Paul Greengard quien precisamente ganó el premio Nobel junto con Carlsson en el año 2000. Los genes de expresión tem-

prana inducen a su vez la expresión de otros genes de expresión tardía que median cambios en la morfología celular, principalmente a nivel de las sinapsis. **Hay fuerte evidencia que estos cambios morfológicos están involucrados en el desarrollo de LID.** El receptor dopaminérgico D2, contrariamente, es inhibitorio: reduce los niveles de AMPc y su señalización y regulación motora es diferente. Su participación en el desarrollo de LID está aún en estudio y su análisis excede el interés de este artículo.

Por otra parte, cuando el GLU estimula el receptor NMDA se produce la apertura de su canal no se-

lectivo de cationes favoreciendo la despolarización de la membrana, el consecuente disparo del potencial de acción y la respuesta de las neuronas estriatales. Además, el calcio (Ca) que ingresa a las neuronas se une a la proteína calmodulina y dispara una o más vías de señalización intracelular. La principal vía de señalización, que incluye la quinasa CaMKII y el factor RasGRF1, converge con la señalización dopaminérgica a nivel de la quinasa MEK.

Así como las neuronas corticales glutamatérgicas y nigrales dopaminérgicas convergen en el núcleo estriado, a nivel de cada espinna dendrítica también se produce

el “diálogo químico” entre ambas para coordinar una acción motora precisa.

La DA estimula el movimiento modulando la respuesta al GLU.

Esta respuesta es rápida y ocurre a nivel de la espina dendrítica en una subregión celular llamada “zona de densidad postsináptica”. Cuando el receptor D1 es estimulado por la DA activa una proteína de la familia de las tirosinas quinasas (TKF, del inglés, *Tyrosine Kinase Family*), la cual fosforila al receptor NMDA favoreciendo su respuesta. Este proceso es regulable, reversible y rápido: una mayor actividad de la TKF determinará una mayor respuesta al GLU y por lo tanto, una mayor actividad de las neuronas estriatales y mayor señalización intracelular mediada por Ca. Por otra parte, como se mencionó anteriormente, la vía canónica de señalización dopaminérgica (DARPP-32 >>> ERK) produce efectos a nivel de expresión génica que están asociados con respuesta a largo plazo y que involucran cambios estructurales que determinarán la respuesta de la neurona en conjunto. Así como los receptores de DA y GLU se conectan rápidamente en la zona de densidad postsináptica, también lo hacen a nivel de su señalización más alejada de la sinapsis. Como se ha comentado, ambas vías convergen en una quinasa llamada MEK, determinando la cantidad de fosforilación y por lo tanto los efectos corriente abajo. Mientras que la señalización glutamatérgica activa MEK (aumentando su capacidad de fosforilar ERK, traslocarse al núcleo e inducir la expresión de genes), la señalización dopaminérgica inhibe MEK. El resultado global es la sumatoria de ambos efectos y el resultado de esta señalización es la expresión de genes tempranos y tardíos, cuyos efectos plásticos a largo plazo son el foco de numerosos estudios, no sólo en el área de las disquinesias y la EP,

sino para comprender los mecanismos moleculares en otros campos como la adicción a drogas y ciertos tipos de memorias en las que participa el estriado (Murer and Moratalla 2011).

■ EN BÚSQUEDA DE UNA TERAPIA CONTRA LAS DISQUINESIAS.

El momento de aparición, la intensidad y la duración de las disquinesias depende de cada paciente, y la correlación más concreta es que estos parámetros están directamente relacionados a la estimulación dopaminérgica, principalmente de los receptores dopaminérgicos D1 (Heumann *et al.* 2014). Basados en lo que se explicó anteriormente, el desafío actual es plantear una estrategia terapéutica contra las disquinesias que logre reducir las mismas sin afectar los efectos positivos de la estimulación dopaminérgica. La **amantadina** es, en la actualidad, la única opción terapéutica para tratar las disquinesias a pesar de ser una droga promiscua, con múltiples sitios posibles de acción e importantes efectos secundarios adversos.

La relación directa entre el desarrollo de LID y la DA hace que una opción terapéutica para reducir las disquinesias sea la reducción de la estimulación dopaminérgica, sin embargo, esto ocurre a costa de reducir también el efecto benéfico de la L-DOPA sobre la actividad motora. En los últimos 20 años se ha demostrado claramente la participación de la vía canónica del receptor D1 en la génesis de disquinesias mediante el silenciamiento molecular o el bloqueo farmacológico de distintos elementos de la señalización (Santini *et al.* 2007); pero desafortunadamente, en todos los casos se reducen las LID, concomitantes a los efectos benéficos del tratamiento.

Por otra parte, el bloqueo farma-

cológico del receptor NMDA con amantadina reduce las LID del 30 al 50% de intensidad en el 70% de los pacientes, y sin afectar notablemente la función benéfica de la L-DOPA (Sawada *et al.* 2010). **Una alternativa racional sería interrumpir la señalización intracelular de modo que la estimulación del receptor NMDA no se alterase, pero sí la respuesta corriente abajo del receptor.** Para lograr esto se requiere actuar con precisión quirúrgica molecular, atacando moléculas exactas con drogas que sean lo más selectivas posibles y, de ser factible, exclusivamente en el tipo celular afectado. En las últimas décadas se ha ampliado aceleradamente el conocimiento en cuanto a mecanismos moleculares, estructuras tridimensionales de diferentes proteínas y, principalmente, al desarrollo de herramientas bioinformáticas que permiten diseñar drogas a medida. Estas herramientas deben combinarse con el conocimiento profundo de la bioquímica del receptor NMDA, la neurofisiología de las neuronas estriatales y las vías de señalización que participan en las LID. Los avances recientes hacen pensar que la farmacología del siglo XXI será mayoritariamente producto del diseño racional y personalizado, en detrimento de muchas de las drogas y estrategias de uso actual.

El receptor NMDA está regulado principalmente por fosforilaciones. Una de ellas es catalizada por la quinasa **Fyn**, un miembro de las TKFs. Cuando Fyn fosforila la subunidad NR2B en la tirosina Y1472, el receptor NMDA se externaliza en la membrana y adquiere funcionalidad, aumentando la cantidad poblacional de receptores y con ellos la respuesta al GLU. Dado que la terapia actual más efectiva es el bloqueo de la función del receptor NMDA a través del antagonista amantadina, una alternativa racional para disminuir la señalización glutamatérgica

sería impedir que el receptor NMDA se externalice. En este sentido, en el laboratorio de Parkinson Experimental trabajamos en la hipótesis de que Fyn sería un atractivo blanco para disminuir las LID. Para demostrarlo buscamos inhibir Fyn en modelos animales de LID, sea mediante la utilización de bloqueantes farmacológicos o bien mediante la reducción de la cantidad de proteína por técnicas modernas de biología molecular y terapia génica (ver más adelante). Los inhibidores de Fyn no son exclusivos ya que inhiben otros miembros de la familia de las TKFs, por lo tanto, para lograr la especificidad necesaria deberían desarrollarse drogas altamente selectivas o bien recurrirse a una estrategia diferente a la farmacológica tradicional.

■ TERAPIA GÉNICA COMO ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA.

Como alternativa a la farmacología tradicional existe la posibilidad de imaginar y ejecutar en modelos animales aproximaciones biotecnológicas que permiten modificar la cantidad de una proteína determina-

da, e incluso, hacerlo en una estructura y un tipo celular determinado. Algunas de estas tecnologías son, por ejemplo, los RNA de interferencia (RNAi) o el sistema CRISPR/Cas9, que permiten silenciar la expresión de proteínas de manera específica, por distintos mecanismos y con diferentes eficiencias (Ver Figura 4). Estas tecnologías moleculares, junto con el uso de vectores virales que permiten "infectar" un área específica del cerebro, son los **bisturíes moleculares del futuro**. Más aún, pueden combinarse con otras estrategias moleculares de modo de expresarse exclusivamente en el tipo celular afectado y generar un silenciamiento **cito-sitio-tempo específico**. Dicho así, esto resultaría extremadamente promisorio y permitiría contar con la precisión molecular para interrumpir únicamente el proceso afectado, en la estructura y en el tipo celular involucrado. Aunque esto parece muy lejano aún, actualmente existen opciones biotecnológicas que permiten ejecutar estas técnicas y estamos en condiciones de llevarlo a cabo en nuestros modelos experimentales.

En los últimos 20 años se han hecho grandes esfuerzos para optimizar estos procesos, y en particular la terapia génica -que es tal vez el cuello de botella- dejó de ser una herramienta experimental para pasar a ser una opción terapéutica. Recientemente, se desarrollaron diferentes terapias con vectores virales para tratar la EP, entre ellos seis ensayos clínicos que modificaron la expresión génica. Hasta el momento, los resultados obtenidos mediante la utilización de terapia génica han probado la seguridad de estos vectores en el cerebro y han confirmado el éxito de su utilización en núcleos cerebrales específicos mediante la expresión de determinadas proteínas.

Los experimentos clínicos vigentes con partículas virales, los avances en el desarrollo de dichas partículas, cada vez más seguras y eficientes y el conocimiento profundo de los mecanismos moleculares y celulares que tienen lugar en cada patología, convergerán para diseñar y acercarse a la farmacología genómica del siglo XXII, sino antes.

Los **RNA de interferencia (RNAi)** producen el silenciamiento de la expresión de genes por un mecanismo post-transcripcional altamente específico; el cual existe como elemento regulatorio en todas las especies animales y vegetales. La especificidad del silenciamiento puede utilizarse con fines de investigación o biotecnológicos para reducir la cantidad de una determinada proteína de interés.

El RNA de interés es clivado por una nucleasa específica, produciendo un pequeño RNA de 21-25 nucleótidos, conocido como RNA pequeño de interferencia (siRNA, del inglés *small interfering RNA*). El siRNA favorecerá la degradación del mRNA homólogo maduro mediante la intervención de un complejo proteico con actividad nucleasa específica.

El desarrollo de drogas basadas en la tecnología del RNAi es una gran apuesta al futuro, debido a la promesa de una gran especificidad de acción basada en la complementariedad de los RNAi y del gen a silenciar; además de ser una técnica simple, rápida y rentable.

CRISPR/Cas9 es una herramienta de ingeniería genética capaz de editar el genoma a nivel del DNA con una alta eficiencia. **CRISPR** (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas, del inglés *Clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) / **Cas** (proteína asociada a CRISPR, del inglés *CRISPR associated protein*), fue adaptado para su uso biotecnológico en mamíferos.

La nucleasa Cas9 forma un complejo ternario con dos moléculas de RNA: **crRNA** (CRISPR RNA) y **tracrRNA** (transactivador de crRNA). Ambas forman una estructura que dirige a la nucleasa hacia el DNA diana.

La especificidad del sistema está dada por una secuencia en el crRNA, homóloga a la secuencia diana. Esto hace que el sistema pueda ser modificado de forma simple, modificando solo el crRNA para que sea capaz de reconocer otra secuencia diferente de DNA.

A mediados del 2016 se ha aprobado el primer ensayo clínico utilizando este sistema en pacientes con cáncer de pulmón (Cyranoski D. 2016), abriendo un gran abanico de posibilidades para el desarrollo de terapias personalizadas mediante la edición génica.

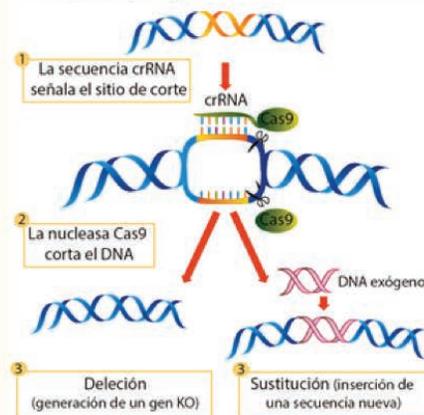


Figura 4: Infograma: herramientas moleculares de intervención génica.

■ GLOSARIO:

Disquinesia: Movimiento anormal e involuntario de extremidades y tronco. Repetitivos del tipo "coreico".

Sinapsis: Región de comunicación entre dos neuronas, donde se lleva a cabo la transmisión del impulso nervioso principalmente a través de la liberación de neurotransmisores.

Espina dendrítica: estructura especializada desarrollada sobre las dendritas de neuronas donde tiene lugar la conexión sináptica.

Fosforilación/desfosforilación: adición o remoción de un grupo fosfato a cualquier otra molécula. La fosforilación es uno de los principales mecanismos de regulación de la actividad de proteínas en general, y de las enzimas en particular.

Quinasa: enzima que modifica otras moléculas mediante el agregado de grupos fosfato.

Fosfatasa: enzima que cataliza la eliminación de grupos fosfato.

Vector viral: partícula genéticamente modificada de origen viral que sirve de vehículo para introducir material genético exógeno en el interior de una célula. Algunos tipos de virus pueden incluso hacerlo dentro del núcleo.

■ REFERENCIAS

Cotzias G. C., Woert M. H. Van, Schiffer L. M. (1967) Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 276, 374–379.

Cyranoski D. (2016) CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. *Nature* 539, 479–479.

Hamani C., Neimat J., Lozano A. M. (2006) Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 70, 393–399.

Heumann R., Moratalla R., Herrero M. T., Chakrabarty K., Drucker-Coln R., Garcia-Montes J. R., Simola N., Morelli M. (2014) Dyskinesia in Parkinson's disease: Mechanisms and current non-

pharmacological interventions. *J Neurochem*. 130, 472–489.

Lang A. E., Obeso J. A. (2004) Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol* 3, 309–316.

Murer M. G., Moratalla R. (2011) Striatal Signaling in L-DOPA-Induced Dyskinesia: Common Mechanisms with Drug Abuse and Long Term Memory Involving D1 Dopamine Receptor Stimulation. *Front Neuroanat* 5, 51.

Santini E., Valjent E., Usiello A., Carta M., Borgkvist A., Girault J.-A. A., Herve D., et al. (2007) Critical involvement of cAMP/DARPP-32 and extracellular signal-regulated protein kinase signaling in L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurosci* 27, 6995–7005.

Sawada H., Oeda T., Kuno S., Nomoto M., Yamamoto K., Yamamoto M., Hisanaga K., et al. (2010) Amantadine for Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 5, e15298.

Recuperación de tecnologías ancestrales y sustentables en Jujuy

La vicuña como modelo de producción sustentable

Ciencia e historia se unen para preservar a la vicuña

*Cazando vicuñas anduve en los cerros
Heridas de bala se escaparon dos.*

*- No caces vicuñas con armas de fuego;
Coquena se enoja, - me dijo un pastor.*

*- ¿Por qué no pillarlas a la usanza vieja,
cercando la hoyada con hilo punzó ?*

*- ¿Para qué matarlas, si sólo codicias
para tus vestidos el fino vellón ?*

Juan Carlos Dávalos, Coquena

Lo primero es pedir permiso a la Pachamama. Porque a ella, en la cosmovisión andina, pertenecen las vicuñas que se extienden por el altiplano de Perú, Bolivia, Chile y Argentina. Una ceremonia ancestral, unida a la ciencia moderna, permite que comunidades y científicos argentinos exploten de manera sustentable un recurso de alto valor económico y social.

La vicuña es una especie silvestre de camélido sudamericano que habita en la puna. Hasta 1950-1960 estuvo en serio riesgo de extinción debido a la ausencia de planes de manejo y conservación. Desde la llegada de los españoles se comenzó con la caza y exportación de los cueros para la obtención de la fibra, que puede llegar a valer U\$S600 por kilo, lo que llevo a la casi desaparición de estos animales. Por ese entonces, la población de vicuñas en América era cercana a los 4 millones de ejemplares, en 1950 no eran más de 10.000.

A fines de la década del 70 Argentina, Bolivia, Chile, Perú y Ecuador firmaron un Convenio para la conservación y manejo de la vicuña que permitió recuperar su población hasta contar en la actualidad con más de 76 mil ejemplares en nuestro país.

En Santa Catalina, Jujuy, a 3.800 metros sobre el nivel del mar, investigadores de CONICET, junto a comunidades y productores locales, han logrado recuperar una tecnología prehispánica sustentable para la obtención de la fibra de vicuña. Se trata de una ceremonia ancestral y captura mediante la cual se arrean y esquilan las vicuñas silvestres para obtener su fibra. Se denomina chaku y se realizaba en la región antes de la llegada de los conquistadores españoles. Según Bibiana Vilá, investigadora independiente de CONICET y directora del grupo Vicuñas, Camélidos y Ambiente (VICAM) *"Hoy podemos pensar en volver a hacer ese chaku prehispánico sumado a técnicas que los científicos aportamos para que las vicuñas pasen por toda esa situación sufriendo el menor stress posible. Las vicuñas vuelven a la naturaleza, la fibra queda en la comunidad, y nosotros tomamos un montón de datos científicos."*

El chaku

El chaku es una práctica ritual y productiva para la esquila de las vicuñas. Durante el imperio inca, las cacerías reales o chaku eran planificadas por el inca en persona. En esta ceremonia se esquilaba a las vicuñas y se las liberaba nuevamente a la vida silvestre. La fibra obtenida era utilizada para la confección de prendas de la elite y su obtención estaba regulada por mecanismos políticos, sociales, religiosos y culturales. Se trata de un claro ejemplo de uso sustentable de un recurso natural. Hugo Jacobaccio, zooarqueólogo e investigador principal de CONICET, explica que *"actualmente el chaku concentra hasta 80 personas, pero durante el imperio inca participaban de a miles. Hoy las comunidades venden esa fibra a acopiadores textiles y obtienen un ingreso que complementa su actividad económica principal, el pastoreo de llamas y ovejas"*.

El proceso comienza con la reunión de todos los participantes, luego toman una sogá con cintas de colores reunidos en semicírculo y arrean lentamente a las vicuñas guiándolas hacia un embudo de red de 1 km de largo que desemboca en un corral. Cuando los animales están calmados se los esquila manipulándolos con sumo cuidado para reducir el stress y se los libera. Hoy, 1500 años después del primer registro que se tiene de esta ceremonia, la ciencia argentina suma como valor agregado: el bienestar animal y la investigación científica. En tiempo del imperio Inca, el chaku se realizaba cada cuatro años, actualmente se realiza anualmente sin esquilarse a los mismos animales *"se van rotando las zonas de captura para que los animales renueven la fibra"* explica Jacobaccio. Según Vilá *"es un proyecto que requiere mucho trabajo pero que demuestra que la sustentabilidad es posible, tenemos un animal vivo al cual esquilamos y al cual devolvemos vivo a la naturaleza. Tiene una cuestión asociada que es la sustentabilidad social ya que la fibra queda en la comunidad para el desarrollo económico de los pobladores locales."*

Yanina Arzamendia, bióloga, investigadora asistente de CONICET y miembro del equipo de VICAM, explica que se

esquilan sólo ejemplares adultos, se las revisa, se toman datos científicos y se las devuelve a su hábitat natural. Además destaca la importancia de que el chaku se realice como una actividad comunitaria *“en este caso fue impulsada por una cooperativa de productores locales que tenían vicuñas en sus campos y querían comercializar la fibra. Además participaron miembros del pueblo originario, estudiantes universitarios y científicos de distintas disciplinas. Lo ideal es que estas experiencias con orientación productiva tengan una base científica.”*

Paradojas del éxito.

La recuperación de la población de vicuñas produjo cierto malestar entre productores ganaderos de la zona. Muchos empezaron a percibir a la vicuña como competencia para su ganado en un lugar donde las pasturas no son tan abundantes. En este aspecto el trabajo de los investigadores de CONICET fue fundamental, según Arzamendia *“el chaku trae un cambio de percepción que es ventajoso para las personas y para la conservación de la especie. Generalmente el productor ve a las vicuñas como otro herbívoro que compite con su ganado por el alimento y esto causa prejuicios. Hoy comienzan a ver que es un recurso valioso y ya evalúan tener más vicuñas que ovejas y llamas. Nuestro objetivo es desterrar esos mitos”,* concluye.

Pedro Navarro es el director de la Cooperativa Agroganadera de Santa Catalina y reconoce los temores que les produjo la recuperación de la especie: *“Hace 20 años nosotros teníamos diez, veinte vicuñas y era una fiesta verlas porque habían prácticamente desaparecido. En los últimos años se empezó a notar un incremento y más próximamente en el último tiempo ya ese incremento nos empezó a asustar porque en estas fincas tenemos ovejas y tenemos llamas”. Navarro identifica la resolución de estos problemas con el trabajo del grupo VICAM: “Yo creo que como me ha tocado a mí tener que ceder en parte y aprender de la vicuña y de VICAM, se puede contagiar al resto de la gente y que deje de ser el bicho malo que nos perjudica y poder ser una fuente más productiva.”*

La fibra de camélido

Además de camélidos silvestres como la vicuña o el guanaco, existen otros domesticados como la llama cuyo manejo es similar al ganado, para impulsar la producción de estos animales y su fibra, el Estado ha desarrollado dos instrumentos de fomento. En la actualidad se encuentran en evaluación varios proyectos para generar mejoras en el sector productor de fibra fina de camélidos que serán financiados por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva. Se trata de dos Fondos de Innovación Tecnológica Sectorial destinados a la agroindustria y al desarrollo social que otorgarán hasta \$35.000.000 y \$8.000.000 respectivamente. Los proyectos destinados a la Agroindustria son asociaciones entre empresas y organismos del sector público con el objetivo de mejorar la calidad de la fibra de camélido doméstico a partir del desarrollo de técnicas reproductivas, mejoramiento genético e innovaciones en el manejo de rebaños; incorporar valor a las fibras a partir de mejoras en la materia prima o el producto final; permitir la trazabilidad de los productos para lograr su ingreso en los mercados internacionales y fortalecer la cadena de proveedores y generar empleos calificados.

La convocatoria Desarrollo Social tiene como fin atender problemas sociales mediante la incorporación de innovación en acciones productivas, en organización social, en el desarrollo de tecnologías para mejorar la calidad de vida de manera sostenible y fomentar la inclusión social de todos los sectores. Otorgará hasta \$8.000.000 por proyecto que mejore las actividades del ciclo productivo de los camélidos domésticos, la obtención y/o el procesamiento de la fibra, el acopio, el diseño y el tejido, el fieltro y la confección de productos.



OPTOGENÉTICA: UN HAZ DE LUZ PARA CONOCER LAS FUNCIONES CEREBRALES

Palabras clave: optogenética, memoria, técnica.
Key words: optogenetics, memory, technics.

Una de las grandes preguntas que nos hacemos en neurociencia es cómo la actividad neuronal crea diversas funciones en el cerebro, resultando en un determinado comportamiento. Para poder analizar esta pregunta, nos vemos obligados a analizar lo que ocurre dentro del sujeto experimental mientras ejecuta un comportamiento determinado, para así poder determinar qué circuito específico generó el mismo. Una de las técnicas más utilizadas hoy en día para dicho fin es la optogenética. Desde su creación, el uso de esta técnica se ha incrementado significativamente y actualmente es empleada a nivel mundial por laboratorios de neurociencia cuyo objetivo es dilucidar los enigmas de la actividad cerebral.

One of the big questions we ask in neuroscience is how neuronal activity creates various functions in the brain, resulting in a certain behavior. In order to analyze this question, we are forced to analyze what happens inside the experimental subject while executing a specific behavior, in order to be able to determine which specific circuit generated it. One of today's most used technique is called optogenetics. Since its creation, the use of this technique has significantly increased, being globally applied by the neuroscience field by laboratories whose purpose is to elucidate the enigmas of brain's activity.

■ INTRODUCCIÓN

Para el tiempo en que surge la optogenética, ya existían otras herramientas (como la microscopía de uno o de dos fotones) que nos permitían observar y estudiar la actividad neuronal de distintas áreas (como el soma, las espinas dendríticas y los terminales axonales) pero con la restricción de que el animal debía tener la cabeza fijada a un aparato experimental, que le impedía moverse libremente limitando así el comportamiento que uno podía estudiar (Miyamoto et. al 2015). El desarrollo de la optogenética permitió analizar qué ocurre en un animal que puede moverse libremente,

abriendo un nuevo abanico de posibles comportamientos que pueden ser estudiados en tiempo real: comportamientos sociales (pelea, apareamiento, cuidados maternos), comportamientos relacionados al estrés y a la ansiedad y comportamientos motores (movimiento cuello y cabeza, salto), entre otros. A esta nueva técnica se la llamó optogenética (e.g., Bernstein y Boyden, 2011; Fenno et al., 2011; Zhang et al., 2011; Mei & Zhang, 2012; Packer et al., 2013).

Desde su desarrollo al día de la fecha, el crecimiento en el uso de esta técnica fue exponencial, generando numerosas líneas de inves-

■ **KRAWCZYK MC¹, MILLAN J¹, BLAKE MG², BOCCIA MM^{*1}**

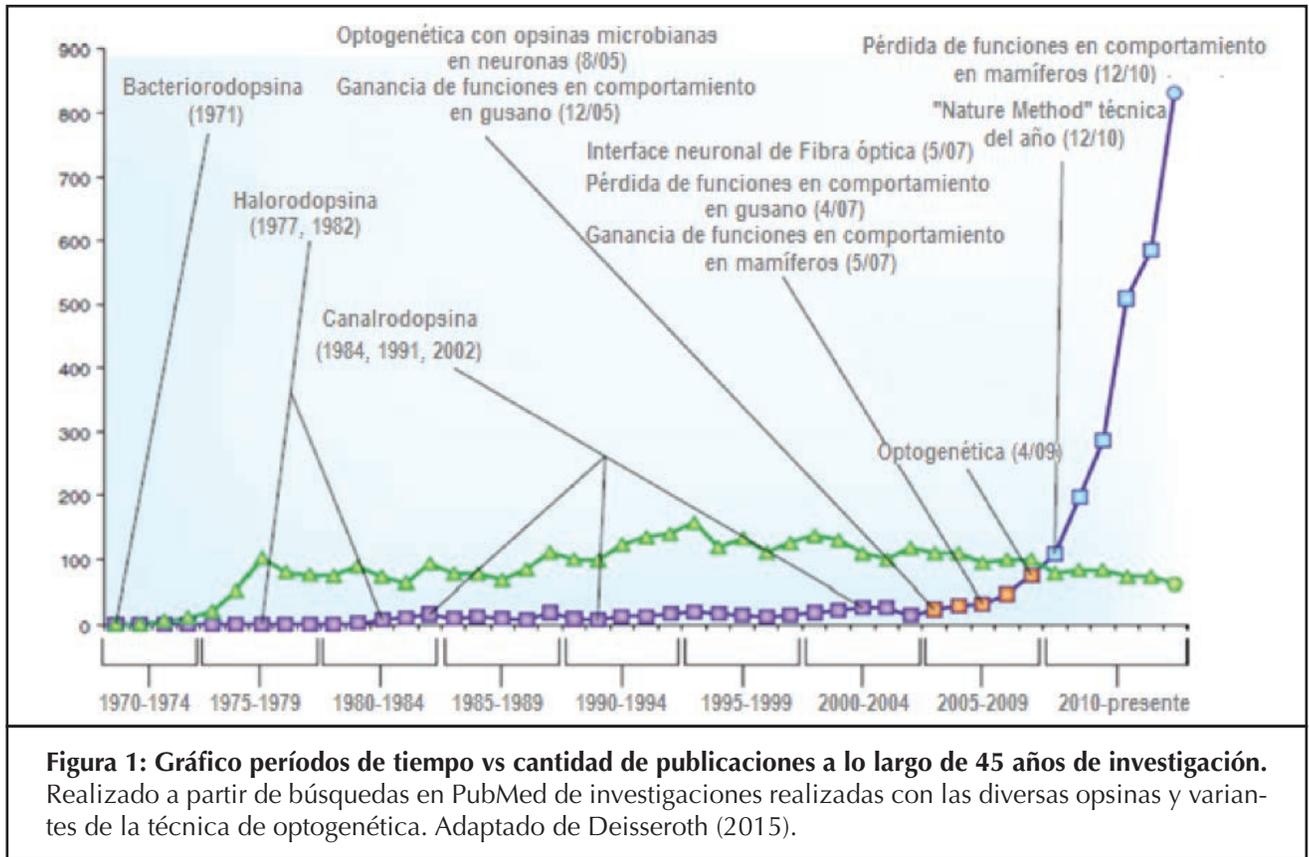
¹ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Farmacología, Laboratorio de Neurofarmacología de los Procesos de Memoria, Junín 956 5° piso, C1113AAD, Buenos Aires, Argentina.

² Universidad de Buenos Aires, CONICET, Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología, Instituto de Fisiología y Biofísica Bernardo Houssay (IFIBIO), Paraguay, 2155, 7° piso, C1121ABC, Buenos Aires, Argentina

E-mail: mboccia@ffyb.uba.ar

tigación y descubrimientos en distintas áreas de sumo interés (Figura 1). Siguiendo esta línea, en el año 2010, la técnica de optogenética fue elegida como "Método del año" a lo largo de los campos de ciencia e ingeniería por la revista interdisciplinaria de investigación "Nature Methods" (Nat. Meth. Editorial, 2010).

Esta metodología, que combina técnicas de Genética, Óptica y Bioingeniería, permite inhibir o estimular la actividad eléctrica de determinadas neuronas tanto en experimentos *in vivo* (en un animal vivo y en movimiento desarrollando un determinado comportamiento)



como *in vitro* (cultivo celular de un tejido específico) (Deisseroth 2015). Esta herramienta, actualmente utilizada para el estudio de los circuitos neuronales que producen un determinado comportamiento, presenta tres componentes principales:

- Proteínas sensibles a la luz: opsinas
- Técnicas de ingeniería genética (para que las neuronas del área cerebral específica que quiere estudiarse produzcan suficiente cantidad de opsinas)
- Técnicas de bioingeniería (para guiar suficiente luz por un tiempo determinado al área específica en estudio, permitiendo el accionar de las opsinas mientras que el animal desarrolla un comportamiento dado)

La idea general, entonces, es lograr que las neuronas de un sitio específico del cerebro produzcan

suficientes opsinas, las proteínas sensibles a la luz. Luego se envía luz hacia estos sitios del cerebro, lo que activa las opsinas y permite modificar la actividad de estas neuronas. El cambio en la actividad neuronal permite modificar la conducta del animal y, de este modo, estudiarla.

■ ¿QUÉ SON LAS OPSINAS?

Las opsinas son proteínas transmembrana sensibles a la luz que se encuentran en la naturaleza en una variedad de organismos (desde microbios a primates). Las células que poseen estas proteínas cambian su actividad cuando la célula es expuesta a una determinada luz. Cuando mediante técnicas de optogenética se provoca que una determinada célula (una neurona, por ejemplo) exprese opsinas, ya sean naturales o modificadas, puede transformarse la actividad de esa neurona cuando se la expone a la luz. De este modo, en las neuronas del animal que se está estudiando se puede generar:

inducción de uno o más potenciales de acción, supresión/inhibición de una determinada actividad neuronal o modificación de una definida vía de señalización con una precisión de milisegundos en cuanto al instante en el que se generan estos cambios (Guru et al 2015).

Las opsinas naturales (no modificadas por el hombre) pueden dividirse en dos grandes clases:

- Opsinas de Tipo I (Procariontes, algas, hongos)
- Opsinas de Tipo II (Vertebrados e Invertebrados)

La primera clase de opsinas se encuentra en microorganismos procariontes (bacteria, arquea, alga) y algunos eucariontes (hongos y algas). En general son proteínas de membrana que actúan como canales o bombas (Nagel et al 2002, 2003), transduciendo directamente la energía de los fotones en una co-

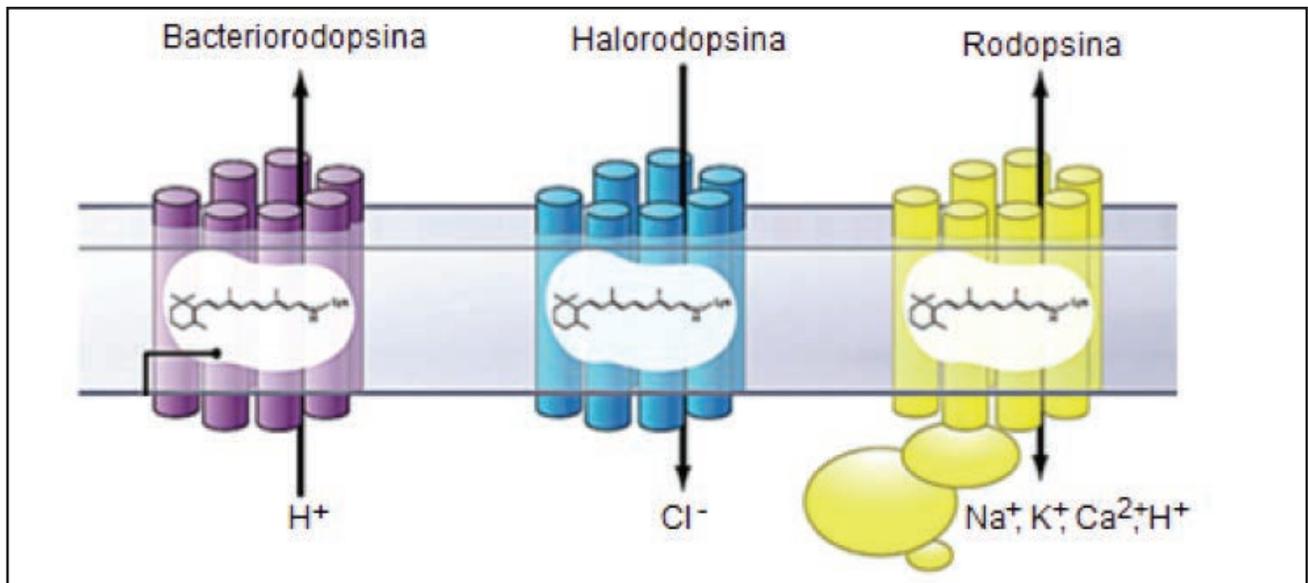


Figura 2: Opsinas de origen microbiano.

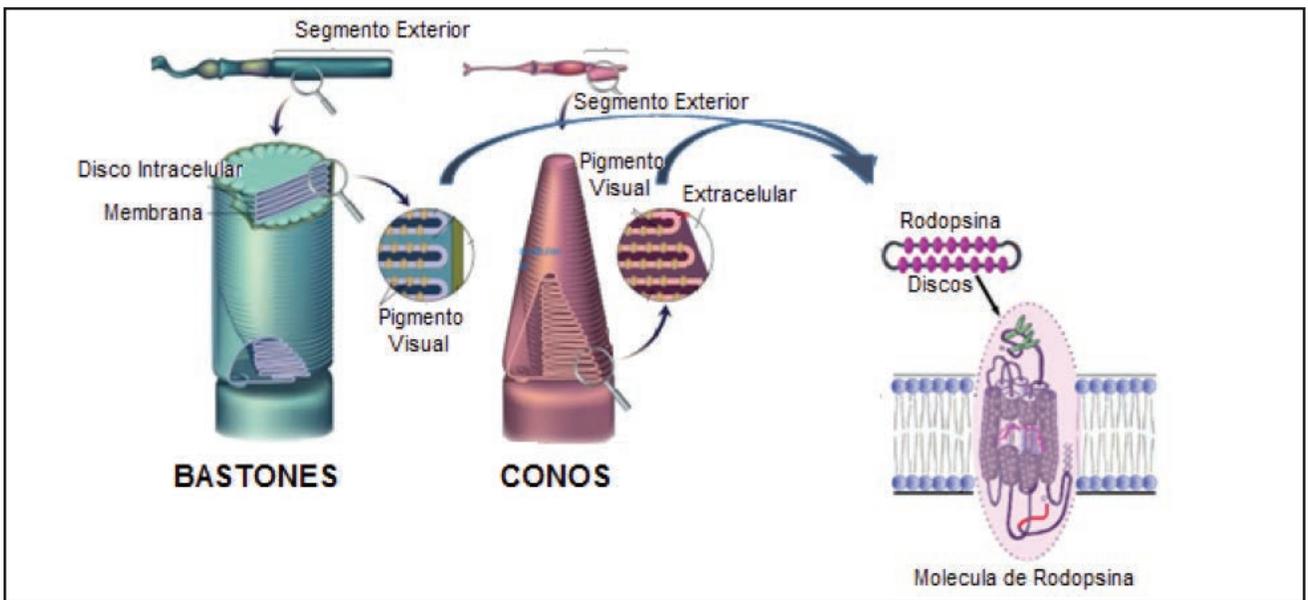


Figura 3: Opsinas de origen vertebrado.

rriente eléctrica. Son utilizadas por su poseedor para una variedad de funciones: navegación hacia fuentes de energía, alejamiento de ambientes hostiles y control de la concentración de diversos iones, entre otras.

De las opsinas que conforman este grupo (Figura 2), tres tipos son actualmente utilizados en optogenética: las Bacteriorodopsinas, las Halorodopsinas y los Canales de Rodopsina (Figura 2). Cuando me-

dante la optogenética se logra que un grupo de neuronas exprese estas opsinas, tanto las bacteriorodopsinas (bombean protones fuera de la célula) como las halorodopsinas (bombean iones cloruro dentro de la célula) generan corrientes hiperpolarizantes que dificultan el disparo de potenciales de acción en la neurona, por lo que suelen inhibir la actividad neuronal. Por el contrario, los canales de rodopsina permiten el ingreso de protones, lo que genera una corriente despolarizante que fa-

vorece el disparo de potenciales de acción en la neurona. A lo largo de los años fueron descubiertas nuevas variantes naturales con diferencias en sus cinéticas, conductancias a iones y propiedades relativas al cambio de color, influenciando positivamente sobre esta técnica (Deisseroth 2015).

Por su parte, las opsinas tipo II se encuentran en células animales y tienen función principalmente en la visión y modulación del ritmo circa-

diano (Figura 3). Éstas son receptores acoplados a proteínas G, por lo que al ser estimuladas inician una cascada de activación (en vez de una activación directa como las proteínas tipo I) generando cambios más lentos en la activación neuronal.

Independientemente del origen o del tipo de opsina, estas proteínas requieren de un vitámero de la vitamina A llamado Retinal. Al unirse el retinal con la opsina, el complejo retinal-opsina se vuelve sensible a la luz. Si en este estado un fotón golpea al retinal, el complejo se isomeriza y pasa a un estado activo. La fotoisomerización resultante inducirá un cambio conformacional en la opsina que lleva a la apertura de canales o a la activación de bombas (dependiendo del tipo de opsina), y provoca cambios en el potencial de membrana que activarán o inhibirán la actividad neuronal.

El retinal ya se encuentra presente en el tejido neuronal de los mamíferos, lo que facilitó en un principio el uso de la optogenética. Por el contrario, dicho vitámero no se encuentra en modelos de invertebrados (como *Drosophila Melanogaster*), por lo que un requisito indispensable para que esta herramienta pueda usarse en los invertebrados es introducir el retinal en un suplemento dietario (Guru et al 2015).

■ ¿CÓMO SE MODIFICA GENÉTICAMENTE A LAS NEURONAS PARA QUE EXPRESEN LAS OPSINAS DE INTERÉS?

Para poder manipular un tipo celular de manera espacio-temporal específica con técnicas de optogenética, es necesario lograr que la célula exprese las opsinas, y para esto hace falta colocarle genes de estas proteínas y luego lograr que estos genes se expresen correctamente en un sitio determinado. Esto puede lle-

varse a cabo de varias maneras. Un método muy popular que permite controlar estrechamente el sitio del cerebro en el que se expresarán las opsinas, es la utilización de sistemas de expresión viral. Para ello se diseña artificialmente un virus, llamado vector, que contiene el gen de una determinada opsina bajo un promotor específico. Este vector viral se inyecta en la región del cerebro en donde deseamos que se expresen las opsinas, que es la región que nos interesa estudiar. Este método ofrece una expresión rápida y robusta de la opsina en el sitio donde se inyectó. Se han empleado diversos tipos de virus (lentivirus, virus de la rabia, adenovirus, virus del herpes simple, entre otros) con la finalidad de introducir dichas proteínas en diferentes modelos animales, tales como: ratones, ratas, zebrafish y primates. Sin embargo, la longitud del material genético que puede llevar un virus es limitado, lo que impone una restricción al tipo de promotor que puede ser utilizado (debido a su tamaño) y en consecuencia, acotando la diversidad de tipos de células que pueden ser manipuladas por esta técnica de ingeniería genética.

Una manera de superar esta limitación es utilizar animales transgénicos, animales que han sido modificados genéticamente para que expresen la opsina en una población neuronal determinada. La desventaja de este método es que para obtener estos animales transgénicos se necesita más esfuerzo y tiempo, y cada vez que se desea trabajar con una nueva opsina debe generarse una nueva línea de ratones transgénicos. Además, con la inyección de un vector viral se logra que las opsinas estén presentes en una localización espacial específica, mientras que esta especificidad se pierde en los animales transgénicos, por lo que su uso es más restringido.

Como los dos métodos tienen ventajas y desventajas, la estrategia dominante actualmente en este campo es la combinación de ambos métodos. Esta estrategia combina una línea de ratones transgénicos que expresan la proteína Cre recombinasa en un sitio en particular junto con la inyección de vectores virales de expresión. La proteína en cuestión es una enzima que cataliza la recombinación entre dos sitios loxP que se encuentran a los extremos de un determinado gen o material genético. La co-localización de dicha enzima y un vector viral que lleva a la opsina permitirá la correcta expresión de la misma en el área específica.

■ EL USO DE LA BIOINGENIERÍA PARA ILUMINAR A LAS NEURONAS ESPECÍFICAS.

Para activar a las distintas opsinas, y de ese modo modificar la actividad de las neuronas que las poseen, debe iluminarse el sitio en el que se encuentran esas neuronas. Como fuente de luz se utilizan diodos emisores de luz (LED de sus siglas en inglés "Light-emitting diodes"), cuyas principales ventajas son el bajo costo, la gran variedad de colores disponibles y la facilidad con la que pueden ser acoplados a fibras ópticas que guían la luz hacia sitios específicos. Esto permite que la luz sea enviada hacia cualquier lugar del cerebro, específicamente hacia el área que contiene las neuronas donde se expresan las opsinas, que es el área cerebral que deseamos estudiar.

Entonces, resumiendo, se modifica genéticamente a un grupo de neuronas para que sean capaces de expresar las proteínas sensibles a la luz, las opsinas. Al ser iluminadas con un haz de luz de determinado color, esas neuronas van a activarse o inhibirse de manera transitoria o

bien sus vías de señalización podrán ser modificadas, dependiendo del tipo de opsina empleada.

■ ¿CUÁL ES LA POTENCIALIDAD DE ESTA TÉCNICA EN LA MEDICINA HOY EN DÍA? OPTOGENÉTICA Y REVERSIÓN DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL SISTEMA VISUAL

En términos generales, las estrategias clásicas propuestas para la restauración de la función visual se centran en sustituir a las células fotorreceptoras perdidas debido a la degeneración (por ejemplo, con progenitores de células madre) o manipulando eléctrica o químicamente a las neuronas no fotorreceptoras sobrevivientes para restaurar la señalización al cerebro, impulsada por la señal lumínica. Las prótesis de retina sólo son apropiadas para degeneraciones fotorreceptoras donde todavía hay un vínculo neuronal funcional con la corteza visual. Las prótesis utilizadas hasta el momento han devuelto la visión de manera limitada.

Surge entonces, por parte de la comunidad científica, la necesidad de buscar nuevos métodos para la restauración de la visión en enfermedades degenerativas de la retina; uno de ellos es la optogenética, mediante la implementación de terapias génicas optogenéticas.

El concepto básico de esta estrategia es o bien mejorar la supervivencia y complementar la capacidad de señalización de los fotorreceptores residuales sensibles a la luz, o bien impartir la propiedad de sensibilización a la luz a neuronas de la retina no sensibles a la misma como medio de restauración de la señalización a la corteza visual (Figura 4). Clínicamente implicaría la inyección de un vector viral para que células específicas de un área determinada de la retina puedan ser ahora sensibles a la luz. Dado que el ojo es transparente, el paciente podría utilizar un dispositivo de realidad virtual aumentada capaz de transmitir pulsos de luz. Ésta técnica no requeriría de cirugías invasivas salvo por los implantes optoelectrónicos. Por lo ex-

puesto, la técnica de optogenética debería ser más fácil de desarrollar y menos costosa de implementar que las utilizadas actualmente.

Sin embargo, como con cualquier técnica nueva, la optogenética no deja de tener sus propios retos. Hay dos principales obstáculos que superar: las cuestiones éticas en torno a la ingeniería genética humana y la posible toxicidad de los vectores virales utilizados.

■ BIBLIOGRAFÍA

Allen BD, Singer AC, Boyden ES (2015) Principles of designing interpretable optogenetic behavior experiments. *Learning & Memory*, 22, 232-238.

Barrett JM, Berlinguer-Palmini R, Degenaar P (2014) Optogenetic approaches to retinal prosthesis. *Visual Neuroscience*, 31, 345-354

Bernstein JG, Boyden ES (2011) Optogenetic tools for analyzing the neural circuits of behavior.

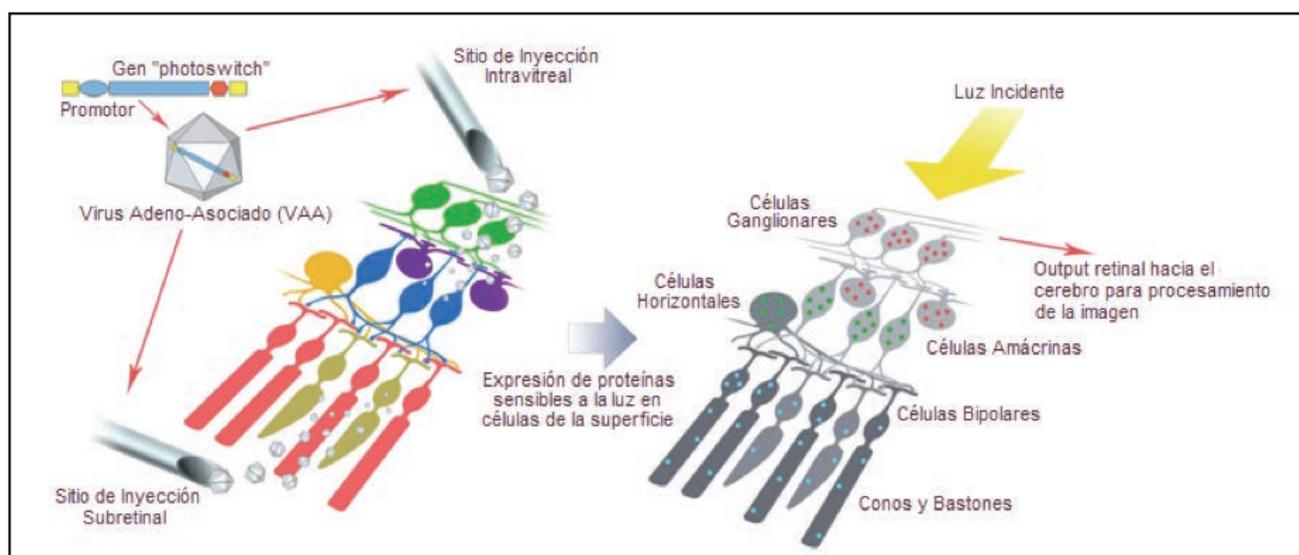


Figura 4: Utilización de la optogenética para la restauración visual en humanos. El concepto actual es el uso de un serotipo o de la versión mutada de AAV para suministrar a la retina un gen que codifica una opsina, por ejemplo, canalrodopsina-2 o halorrodopsina. Entonces, las opsinas se expresarían en la membrana celular donde la incidencia de la luz en la retina generaría la apertura de canales, permitiendo el flujo de iones a través de la membrana. Dicho flujo resultaría en la despolarización o hiperpolarización de las células de la retina, transmitiendo el impulso nervioso a la corteza occipital por medio del nervio óptico.

- Trends Cogn Sci. 15, 592-600.
- Bickle J (2016) Revolutions in Neuroscience. Tool Development. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 10, 24
- Deisseroth K (2015) Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience. *Nature Neuroscience*, 18, 1213-1225
- Fenko L, Yizhar O, Deisseroth K (2011) The development and application of optogenetics. *Annu Rev Neurosci*. 34, 389-412.
- Francis PJ, Mansfield B, Rose S (2013) Proceedings of the First International Optogenetic Therapies for Vision Symposium. *Translation Vision Science & Technology*, 2, 4
- Guru A., Post RJ, Ho YY, Warden MR (2015) Making Sense of Optogenetics Making sense of optogenetics, 18, 1-8.
- Miyamoto D, Murayama M. (2016) The fiber-optic imaging and manipulation of neural activity during animal behavior. *Neurosci Res*. 103, 1-9.
- Nagel G, Ollig D, Fuhrmann M, Kateriya S, Musti AM, Bamberg E, Hegemann P (2002) Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science*, 296, 2395-2398.
- Nagel G, Szellas T, Huhn W, Kateriya S, Adeishvili N, Berthold P, Ollig D, Hegemann P, Bamberg E (2003) Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100, 13940-13945.
- Oesterhelt D, Stoeckenius W (1971) Rhodopsin-like protein from the purple membrane of *Halobacterium halobium* *Nature New Biology*, 233, 149-152
- Packer AM, Roska B, Häusser M. (2013) Targeting neurons and photons for optogenetics. *Nat Neurosci*. 16, 805-815.
- Rein ML, Deussing JM (2012) The optogenetic (r)evolution. *Molecular Genetics and Genomics*, 287, 95-109.
- Tochitsky I, Kramer RH (2015) Optopharmacological tools for restoring visual function in degenerative retinal diseases. *Current Opinion Neurobiology*, 34, 74-78.
- Zhang F, Vierock J, Yizhar O, Fenno LE, Tsunoda S, Kianianmomeni A, Prigge M, Berndt A, Cushman J, Polle J, Magnuson J, Hegemann P, Deisseroth K (2011) The microbial opsin family of optogenetic tools. *Cell*. 23, 147, 1446-1457.

β -BLOQUEANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: REVISIÓN Y ACTUALIDAD

Palabras clave: β -bloqueantes, hipertensión, Farmacocinética, Farmacodinamia.
Key words: β -blockers, hypertension, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics .

El siguiente trabajo tiene como objetivo realizar un análisis de la actualidad de los antihipertensivos bloqueantes del receptor β -adrenérgico, revisando sus características tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas, su eficacia y principales desventajas. Estos agentes, otrora herramientas fundamentales en el tratamiento de la hipertensión arterial, hoy han sido relegados a fármacos de segunda línea en las principales guías clínicas, como consecuencia de resultados desfavorables arrojados por los congéneres más antiguos de esta familia heterogénea de fármacos. Sin embargo, la pregunta que surge indefectiblemente es si la inferioridad de aquellos, en términos principalmente de protección cardiovascular y de metabolismo, es extrapolable a los nuevos β -bloqueantes, en especial aquellos vasodilatadores de tercera generación.

The present review aims to analyze the current knowledge of β -blockers in the treatment of hypertension with special focus on their pharmacokinetics and pharmacodynamics, their efficacy and their main drawbacks. Although β -blockers were the cornerstone of management of hypertension in the past, nowadays their use has been downgraded to second and third-line therapy due to unfavorable results associated with oldest β -blockers. Nevertheless, the fact if the lower cardioprotection and the adverse glycemic and lipid profile of conventional β -blockers can be extrapolated to vasodilating third-generation β -blockers is matter of debate.

Agradecimientos: Ariel Polizio es miembro de la Carrera de Investigador del CONICET.

■ INTRODUCCIÓN

La eficacia terapéutica y la seguridad de los β -bloqueantes han sido establecidas durante más de 50 años de experiencia clínica. Diferentes estudios clínicos han documentado su utilidad en el manejo de la angina de pecho, las arritmias cardíacas, la disección aórtica, la cardiomiopatía congestiva y en la reducción del riesgo de muerte y

reinfarto en pacientes que sobreviven a un infarto agudo de miocardio (Frishman, 2016). Aunque los β -bloqueantes han sido indicados durante años como fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial, en los últimos años, dos de las principales guías clínicas –Eighth Joint National Committee (JNC 8) (James, 2014) y National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (Krause, 2011)– han dejado de recomendar la toma oral de β -bloqueantes como opción terapéutica inicial en esta indicación. Esta recomendación se basa

en los hallazgos de un meta-análisis de estudios clínicos controlados que evaluó los efectos de β -bloqueantes sobre la morbilidad y mortalidad en hipertensos adultos. Los investigadores reportaron que el inicio del tratamiento con β -bloqueantes sólo aporta una modesta reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores sin efectos significativos sobre la mortalidad (Wiysonge, 2012). Inclusive, los β -bloqueantes demostraron ser significativamente inferiores a otros antihipertensivos en términos de protección cardiovascular (Wiysonge, 2012). En otro

■ **Bertera FM^{1,2}, Santander Plantamura Y¹, Polizio AH^{1,3}, Parola L1, Höcht C^{1,2*}**

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Farmacología. Buenos Aires. Argentina.

²Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC). Buenos Aires. Argentina.

³CONICET - Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Farmacología. Buenos Aires. Argentina.

E-mail: chocht@ffybio.uba.ar

meta-análisis de 13 estudios clínicos controlados que compararon el uso de β -bloqueantes respecto de otros agentes antihipertensivos reveló un incremento de 16% del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos tratados con estos fármacos simpaticolíticos (Lindholm, 2005). De manera adicional los estudios clínicos a gran escala LIFE y ASCOT evidenciaron que el tratamiento de la hipertensión con atenolol en combinación con diuréticos es inferior en términos de prevención de eventos cardiovasculares en comparación con losartan y amlodipina, respectivamente (De Caterina, 2010). Sin embargo, resulta importante mencionar que la mayoría de los resultados que establecen la inferioridad de los β -bloqueantes respecto de otros agentes antihipertensivos surgen de estudios clínicos que evaluaron atenolol como fármaco simpaticolítico. Uno de los grandes interrogantes

clínicos es si la inferioridad del atenolol en términos de protección cardiovascular es extrapolable a otros β -bloqueantes, en especial aquellos vasodilatadores de tercera generación. La fobia existente hacia los β -bloqueantes es en gran parte debida a los resultados desfavorables de estudios clínicos realizados sobre agentes β -bloqueantes específicos, en especial aquellos de primera y segunda generación (Kim, 2016). Entre las principales razones relacionadas con la falta de protección cardiovascular por β -bloqueantes convencionales se han sugerido el efecto antihipertensivo subóptimo, la inducción de efectos hemodinámicos desfavorables, la reducción del cumplimiento terapéutico debido a eventos adversos, el efecto reducido sobre la hipertrofia ventricular izquierda y los efectos metabólicos desfavorables (Kim, 2016).

■ CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Los β -bloqueantes conforman un grupo heterogéneo (Figura 1) de agentes que difieren tanto en sus características farmacocinéticas como farmacodinámicas (Tabla 1). En el plano cinético, los fármacos, producto de diferencias en su liposolubilidad, varían en cuanto a la absorción gastrointestinal, el metabolismo de primer paso hepático, la unión a proteínas plasmáticas, la distribución en el sistema nervioso central y la placenta, la concentración en el tejido cardiaco, la velocidad de biotransformación hepática y el aclaramiento renal del fármaco y/o de sus metabolitos (Frishman, 2002).

La biodisponibilidad es una característica crucial y, en ocasiones ignorada, asociada con el uso de algunos β -bloqueantes. El factor determinante en la biodisponibilidad

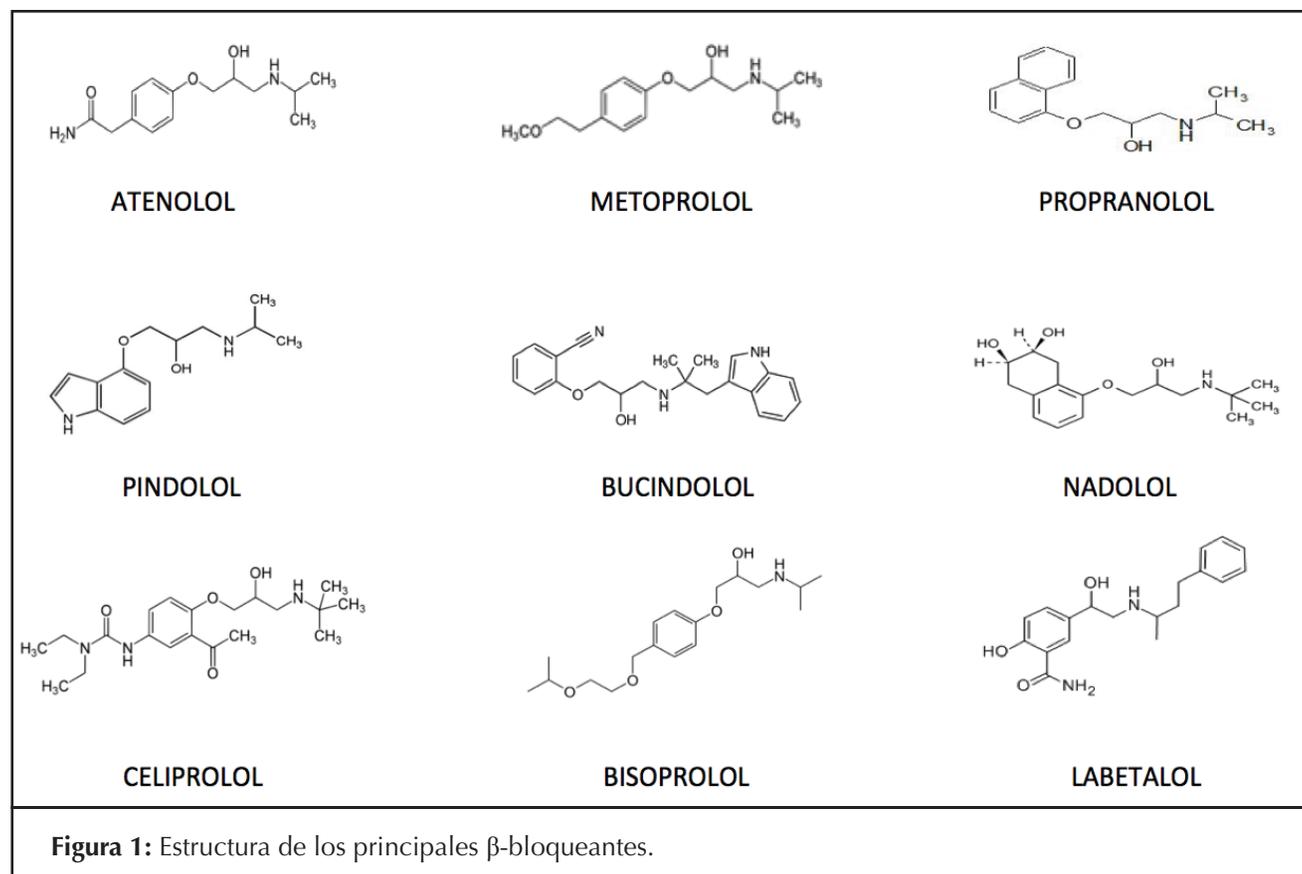


Tabla 1.
Propiedades farmacológicas de β-bloqueantes utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial

	Selectividad β ₁	Actividad simpaticomimética intrínseca	Efecto vasodilatador	Lipofilicidad	Eliminación
Atenolol	++	0	0	Baja	Renal
Bisoprolol	+++	0	0	Media	Renal/Hepática
Bucindolol	0	+	+ bloqueo α ₁	Media	Hepática
Carvedilol	0	0	++bloqueo α ₁	Media	Hepática
Celiprolol	+++	+	+ agonismo β ₂	Baja	Renal
Labetalol	0	+	++bloqueo α ₁	Baja	Hepática
Metoprolol	++	0	0	Alta	Hepática
Nadolol	0	0	0	Baja	Renal
Nebivolol	+++	0	++aumento de ON	Media	Hepática
Pindolol	0	+	0	Media	Hepática/Renal
Propranolol	0	0	0	Alta	Hepática

0: ausente; +: bajo; ++: moderado; +++: elevado

Adaptado de Höcht y cols., 2014

de un fármaco es la liposolubilidad. De esta manera los β-bloqueantes más lipofílicos estarán sujetos al metabolismo de primer paso hepático, el cual depende, en parte, de la dotación enzimática del paciente, principalmente del citocromo P4502D6. (Frishman y Alwarshetty, 2002). El resultado más evidente de este proceso es la aparición de grandes diferencias en cuanto a la biodisponibilidad de un mismo fármaco entre aquellos individuos que son metabolizadores rápidos y lentos. Los metabolizadores lentos alcanzan niveles plasmáticos más altos, con una mayor probabilidad de efectos farmacológicos, tanto deseados como no deseados; en contraste, los metabolizadores rápidos, alcanzan niveles plasmáticos más bajos, pudiendo resultar en falta de eficacia (Mann, 2016). Otra característica relevante en estos agentes y que también se relaciona con la vía metabólica, es la probabilidad de sufrir interacciones medicamento-

sas; la que se incrementa justamente en aquellos que sufren metabolismo de Fase 1 u oxidativo, dada la gran cantidad de fármacos que utilizan esas mismas vías metabólicas y la consecuente posibilidad de inhibición o inducción enzimática.

De la liposolubilidad también depende la penetración al sistema nervioso central y la barrera placentaria. Los β-bloqueantes con mayor liposolubilidad son los que alcanzan mayores niveles en dichos compartimientos, comparados con los de menor lipofilicidad. Cabe destacar que esta distribución diferencial probablemente no afecte el efecto sobre la presión arterial, sin embargo, niveles más altos en el sistema nervioso central podrían contribuir a efectos adversos característicos de estas drogas; como cansancio, insomnio, pesadillas o depresión. (Kendall, 1997; Mann, 2016).

■ CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS

Algunas de las propiedades diferenciales más notorias, y la razón por la cual se subdivide al grupo, son la selectividad por el receptor β₁, el agonismo parcial o inverso, el efecto estabilizador de la membrana y las propiedades vasodilatadoras. Por eso, como se explicó antes, los β-bloqueantes son una familia heterogénea, a punto tal que pueden clasificarse en tres generaciones o subgrupos:

- los de primera generación, bloquean de manera no específica receptores β₁ y β₂ (propranolol, nadolol, pindolol)
- los de segunda generación bloquean con mayor afinidad al receptor β-1 (atenolol, metoprolol, bisoprolol) y

- los β -bloqueantes de tercera generación, capaces de inducir vasodilatación, pudiendo ser no específicos por el receptor β_1 (carvedilol, bucindolol, labetalol) o específicos (nebivolol, celiprolol).

Los β -bloqueantes cardioselectivos bloquean predominantemente al receptor β_1 , antagonizando los efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos, así como la secreción de renina. Los agentes no selectivos bloquean tanto los receptores β_1 , como los receptores β_2 , que producen vasodilatación y broncodilatación. Por esta razón, es lógico suponer que aquellos agentes no selectivos puedan producir con mayor probabilidad vasoconstricción y broncoconstricción.

Entre los diferentes bloqueantes β -adrenérgicos, propranolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol, labetalol, carvedilol y nebivolol son, hoy en día, ampliamente prescritos para el tratamiento de diferentes enfermedades cardiovasculares, incluyendo la hipertensión arterial.

■ PROPRANOLOL

El propranolol es un β -bloqueante de primera generación que no tiene actividad agonista en el receptor β_2 aunque posee moderada actividad estabilizadora de membrana. Es una mezcla racémica, dentro de la cual su forma activa es el isómero S(-) propranolol, que a su vez presenta una eliminación más lenta que el enantiómero inactivo (Walle, 1989). Posee una vida media de 3 a 6 horas con un metabolismo 90% hepático y un porcentaje de unión a proteínas cercano al 90%. Su alta tasa de metabolismo es la causa de que el propranolol tenga una enorme variación en los niveles plasmáticos alcanzados. Posee una biodisponibi-

lidad del 35% y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y placentaria, dada su elevada lipofiliidad (Shand, 1976).

■ NADOLOL

Nadolol también es un agonista β no selectivo, no posee efecto simpaticomimético intrínseco ni efecto estabilizador de membrana. Su característica cinética más relevante es su extensa vida media, lo que permite, a priori, un régimen cómodo de dosificación. Además, posee una muy baja liposolubilidad y una baja absorción, lo que resulta en una biodisponibilidad menor al 40%. Su eliminación, al ser un fármaco muy poco liposoluble es, principalmente, renal (Dreyfuss, 1977).

■ PINDOLOL

Pindolol es un β -bloqueante de primera generación, utilizado principalmente en hipertensión en embarazo, ya que no produce cambios en la tonicidad uterina, en la impedancia vascular umbilicoplacentaria ni en el flujo sanguíneo, por ende, no tiene efecto sobre la hemodinámica fetal y no afecta la función cardíaca fetal. Pindolol se administra como una mezcla racémica de los enantiómeros (-) S y (+) R y posee una cinética enantioselectiva ya que el (-) S pindolol posee una mayor tasa de eliminación. Por otra parte, el (-) S-pindolol muestra una mayor actividad farmacológica que el enantiomérico (+) R (Gonçalves, 2007).

■ ATENOLOL

El atenolol es un β -bloqueante de segunda generación sin actividad estabilizadora de membrana ni actividad simpaticomimética intrínseca, que a dosis terapéuticas posee cierta selectividad por el receptor β_1 . Dado que la afinidad del atenolol

por el receptor β_1 es alrededor de 10 veces mayor respecto al adrenoceptor β_2 , la cardioselectividad se pierde con la administración de dosis elevadas (Wang y cols., 1999; Pires de Abreu y cols., 2002). Después de la administración oral, el atenolol se absorbe de forma incompleta en el intestino, por lo que aproximadamente el 50% queda finalmente biodisponible. En plasma sólo alrededor del 3% del atenolol está unido a proteínas. Al ser una molécula hidrofílica, su eliminación es predominantemente renal de manera inalterada y sólo alrededor del 5% del atenolol es metabolizado por el hígado (Rigby, 1985). El atenolol se administra como mezcla racémica (R y S), si bien solamente el enantiómero S posee actividad farmacológica.

■ METOPROLOL

Metoprolol es un bloqueante de segunda generación que posee a dosis terapéuticas, al igual que atenolol, cierta selectividad por el receptor β_1 . Metoprolol no posee efecto simpaticomimético intrínseco ni efecto estabilizador de membrana. Presenta una muy buena absorción, pero sufre un marcado primer paso hepático, por lo que su biodisponibilidad no supera el 40%. En relación a su metabolismo, el complejo enzimático mayormente comprometido en el mismo es el CYP2D6, por lo que los niveles plasmáticos alcanzados dependerán de la dotación enzimática del paciente, además, alrededor de un 10% del metabolismo oxidativo es producido por el CYP3A4 (Wahlund, 1990). Se presenta como mezcla racémica, R y S metoprolol, de la cual el enantiómero S es aproximadamente 500 veces más afin por el receptor β_1 que el enantiómero R y es también el S-metoprolol, el enantiómero que presenta una menor tasa de eliminación (Antunes, 2015).

■ **BISOPROLOL**

Al igual que el atenolol, bisoprolol es un β_1 bloqueante de segunda generación, con una alta selectividad por el receptor β_1 desprovisto de actividad simpaticomimética intrínseca y con escasa o nula actividad estabilizadora de membrana. El mismo posee una moderada lipofili- cidad, mayor que la de atenolol. Tiene un metabolismo del primer paso cercano al 20% y una baja unión a proteínas plasmáticas, 30% aproximadamente. La vida media es de 9 a 12 horas (Leopold, 1986). En cuanto a la eliminación, la misma se produce alrededor de un 50 % por vía renal y la mitad restante lo hace mediante metabolismo hepático a través del citocromo P450 CYP3A4 y CYP2D6, generándose metabolitos inactivos. Cabe destacar, además, que la aclaración total de bisoprolol se incrementa con la dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, como consecuencia de autoinducción metabólica. (Jankovic, 2014)

Por último, el bisoprolol también se administra como mezcla racémica (R y S), aunque solamente el enantiómero S posee actividad farmacológica. Sin embargo, a diferencia del carvedilol y nebivolol, este agente no presenta una cinética enantioselectiva (Dutta y cols.,1994).

■ **BUCINDOLOL**

En cuanto a los congéneres de tercera generación, Bucindolol es un agente que no posee selectividad por el receptor β y presenta un leve antagonismo β_1 . Tiene, además, un leve efecto simpaticomimético intrínseco, que podría deberse a un agonismo parcial sobre el receptor β_1 . Se postula que este efecto simpaticomimético es el responsable de la ineficacia en cuanto a la reducción de la mortalidad en pacientes

con insuficiencia cardíaca crónica. Bucindolol, es extensamente metabolizado generando un metabolito activo, el 5-hidroxi-bucindolol, que presenta una vida media mayor a la droga madre (Maack 2003).

■ **CELIPROLOL**

Otro β -bloqueante de tercera generación es el Celiprolol, aunque en este caso, el mismo antagoniza selectivamente al receptor β -1. Su efecto vasodilatador se produce como consecuencia de un leve agonismo β -2, y tal vez por un antagonismo β -2, que genera un incremento en la síntesis de óxido nítrico. Celiprolol no presenta efecto estabilizador de membrana. Se presenta como mezcla racémica conformada por R-celiprolol y S-celiprolol, sin diferencias farmacocinéticas entre ellos. Tiene una baja liposolubilidad y una absorción moderada, resultando en una biodisponibilidad que ronda el 50%. Al ser muy poco liposoluble su eliminación es predominantemente renal (Jankovic, 2014).

■ **CARVEDILOL**

El carvedilol es un β -bloqueante de tercera generación racémico con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas enantioselectivas (Keating y Jarvis, 2003). Carvedilol está formado por dos enantiómeros (R y S) y es ampliamente metabolizado por el citocromo P-450 CYP2D6 y CYP1A2. En cuanto a la farmacodinamia, este agente posee efectos pleiotrópicos, incluyendo actividad antioxidante, inhibición de la apoptosis, acción antiinflamatoria y protección mitocondrial (Ruffolo, 1990).

Carvedilol provoca vasodilatación principalmente por su antagonismo β_1 ; aunque también actúa como agente secuestrador de especies reactivas de oxígeno y es capaz

de inhibir la actividad de la NADPH oxidasa, incrementando con ello la disponibilidad del ON (Vanhoutte y Gao, 2013).

Los enantiómeros de carvedilol muestran un comportamiento farmacocinético diferente teniendo en cuenta que el volumen de distribución y la aclaración del S-carvedilol son mayores a los del enantiómero R (Stahl, 1993; Bertera, 2012). También existen diferencias en cuanto a la afinidad por los receptores adrenérgicos ya que solo el S-carvedilol bloquea tanto al receptor β_1 como al β_2 adrenérgico de manera inespecífica (Keating y Jarvis, 2003). Por el contrario, ambos muestran propiedades antagonistas similares sobre los receptores β_1 -adrenérgicos. Algunos de los metabolitos de carvedilol tienen actividad antagonista-adrenérgica, aunque sólo el metabolito 4-hidroxi-fenilo es aproximadamente 3 veces más potente que el carvedilol (Frishman, 1998).

■ **NEBIVOLOL**

El β también es un bloqueante β -adrenérgico de tercera generación, capaz de antagonizar de manera altamente selectiva y prolongada al receptor β_1 -adrenérgico y de ejercer propiedades vasodilatadoras debido a la estimulación de la actividad de la óxido nítrico sintasa (Howlett, 2014). Nebivolol es administrado como mezcla racémica conformada por los isómeros *d* y *l*, ambos con propiedades farmacológicas diferentes (Gao y Vanhoutte, 2012). Mientras que *d*-nebivolol presenta actividad β_1 -bloqueante, ambos estereoisómeros son responsables de la estimulación de la síntesis de óxido nítrico (Gao y Vanhoutte, 2012). El aspecto farmacodinámico de mayor interés clínico de nebivolol es su capacidad de inducir vasodilatación dependiente del ON. Además, al igual que carvedilol, actúa como

secuestrador de especies reactivas de oxígeno inhibiendo la actividad de la NADPH oxidasa y mejorando la disponibilidad del ON (Vanhoutte y Gao, 2013). En el plano farmacocinético, este agente muestra un perfil enantioselectivo considerando que la aclaración y el volumen de distribución del *l*-nebivolol son significativamente mayores a los del *d*-nebivolol (Gao y Vanhoutte, 2012). Como consecuencia de su elevada lipofilia, es rápidamente absorbido luego de su administración oral y es sometido a metabolismo hepático extenso por reacciones de glucuronidación y, en menor medida, por oxidación a través de la isoenzima CYP2D6 (Gao y Vanhoutte, 2012).

■ LABETALOL

Otro β -bloqueante de tercera generación con uso moderado en clínica es el labetalol. El mismo es tanto antagonista β_1 como α_1 y posee cierta acción agonista β_2 . Este complejo juego de afinidades se produce como consecuencia de la naturaleza múltiple del agente, que se presenta como una mezcla racémica compuesta por cuatro enantiómeros, es decir, la molécula posee dos centros quirales. Cada uno de los enantiómeros tiene diferentes afinidades por el receptor β y por el receptor α_1 . Así, el (R,R) labetalol, es el que mayor afinidad por el receptor β_1 posee, razón por la cual es el que mayor actividad bloqueante β presenta. El isómero (R,S) presenta una escasa actividad bloqueante tanto β_1 como α_1 , mientras que el (S,R) labetalol es el de mayor afinidad por el receptor α_1 , sin actividad por el receptor β_1 . Algo similar ocurre con el (S,S), que es apenas afín al receptor β_1 y con una modesta afinidad por el α_1 (menor que la del S,R) (Carvalho, 2009). Por último, es importante destacar que sólo el (R,R) labetalol es el que presenta propiedades de agonista parcial sobre el

receptor β_2 , lo que dota al agente de actividad vasodilatadora, convirtiéndolo en un β -bloqueante de tercera generación. Otra característica cinética relevante del labetalol es su rápido comienzo de acción (alrededor de 15 minutos), luego de su administración I.V y su corta vida media (menor a 4 horas), por tal razón este agente es un gran candidato para uso en crisis hipertensivas. En cuanto a su biodisponibilidad, la misma oscila entre el 20% y el 40%, debido al extenso metabolismo de primer paso que sufre, principalmente mediante glucuronización (Fischer, 2014).

■ EFICACIA CLÍNICA DE B-BLOQUEANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Las diferencias en el perfil farmacocinético y farmacodinámico de los b-bloqueantes impactan de manera notable en su perfil clínico, en especial en los efectos hemodinámicos y metabólicos. Un número sustancial de estudios clínicos han establecido consistentemente que los b-bloqueantes con acción vasodilatadora ejercen acciones más favorables que aquellos agentes convencionales, aspecto que sugiere una mayor capacidad cardioprotectora.

■ EFECTOS DE β -BLOQUEANTES SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL

Se ha sugerido que los β -bloqueantes presentan un efecto limitado sobre la presión arterial central, que representa un predictor independiente de eventos cardiovasculares (Ripley, 2014). La evidencia clínica sugiere que la presión arterial central se correlaciona en mayor medida con el daño de órgano blanco en comparación con la tensión medida periféricamente a nivel braquial (Ripley, 2014). Una de las razones que explica el escaso

efecto de los β -bloqueantes sobre la presión arterial a nivel aórtico es la reducción de la frecuencia cardíaca que favorece el desajuste ventricular-vascular (Messerli, 2016). Los hallazgos clínicos han revelado que el tratamiento con atenolol no reduce la presión arterial central en la misma medida que otros agentes antihipertensivos, entre ellos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueantes cálcicos y los diuréticos tiazídicos. Un subanálisis del estudio *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE) ha revelado que el régimen antihipertensivo basado en atenolol + diurético tiazídico presenta menor capacidad de reducción de la presión arterial central de pacientes hipertensos en comparación con amlodipina + perindopril, a pesar de tener una eficacia similar en términos de reducción de la presión arterial braquial. Inclusive, la presión central se asoció de manera significativa con la incidencia de eventos cardiovasculares totales y con el desarrollo de falla renal, sugiriendo que la menor capacidad del atenolol en la reducción de la presión arterial a nivel aórtico contribuye a su escaso efecto cardioprotector (Williams, 2006).

En relación a los diferentes fármacos β -bloqueantes, los resultados de estudios clínicos comparativos revelan ciertas diferencias en su capacidad de reducción de la presión arterial central. El estudio CARTaGENE demostró que diferentes β -bloqueantes cardioselectivos -atenolol, metoprolol y bisoprolol- presentan un perfil hemodinámico central desfavorable debido a la reducción de la frecuencia cardíaca y a efectos vasoconstrictores leves en vasos de resistencia (Goupil, 2006). En cambio, los β -bloqueantes vasodilatadores -nebivolol, carvedilol y celiprolol-, a diferencia de los agentes de primera y segunda generación, presentan efectos favo-

rables en términos de reducción de la presión arterial central. En este contexto, el grupo de investigación de Eguchi y colaboradores comparó el efecto del tratamiento durante 3 meses con celiprolol 100-200 mg o bisoprolol 2.5-5 mg sobre la presión arterial braquial y central en 102 pacientes hipertensos (2015). Aunque ambos β-bloqueantes fueron efectivos en la reducción de la presión arterial periférica evaluada mediante MAPA o ambulatoria, solo celiprolol fue capaz de atenuar la elevación de la presión arterial central en la población de pacientes hipertensos.

La superioridad del carvedilol respecto de β-bloqueantes de segunda generación en relación a efectos hemodinámicos centrales también fue documentada en estudios clínicos controlados. En pacientes hipertensos, la toma oral de carvedilol promueve una amplificación más favorable de la presión de pulso que del índice de aumentación como resultado de un incremento de la distensibilidad arterial y de la reducción de la magnitud de la reflexión de onda en comparación con el atenolol (Shah, 2011). En un segundo estudio, de diseño retrospectivo, Polonia et al compararon la presión arterial central y el índice de aumentación de pacientes hipertensos bajo tratamiento con atenolol, β-bloqueantes vasodilatadores (carvedilol o nebivolol) o un antagonista del receptor de angiotensina AT₁. A pesar de exhibir similar presión arterial braquial y rigidez aórtica, los pacientes tratados con nebivolol/carvedilol o un antagonista del receptor AT₁ evidenciaron una menor presión arterial central e índice de aumentación en comparación con aquellos que recibieron atenolol (Polonia, 2010). El efecto del tratamiento antihipertensivo con carvedilol sobre la hemodinamia central de pacientes hipertensos también fue comparado con losartan en un estudio clínico

multicéntrico prospectivo. El ensayo clínico, de diseño multicéntrico y abierto, estableció que la toma oral de carvedilol durante 24 semanas induce una reducción de la presión arterial central sistólica y diastólica equiparable a la aportada por losartan (Kim, 2014).

En el caso de nebivolol, numerosos estudios clínicos han evidenciado la capacidad de este bloqueante β-adrenérgico de tercera generación de atenuar la presión arterial central en diferentes estadios de hipertensión. El grupo de investigación de Jason Davis evaluó el efecto del tratamiento durante 8 semanas con nebivolol 5 mg o placebo sobre la hemodinamia central de 50 pacientes con prehipertensión. El análisis de la onda de pulso estableció que el tratamiento con nebivolol es capaz de reducir de manera significativa la presión arterial aórtica sistólica (112.7 ± 2.5 a 106.2 ± 2.4 mmHg; $P=0.011$) y diastólica (79.1 ± 2.1 mmHg a 71.3 ± 1.9 mmHg; $P=0.009$) (Davis, 2013). En un segundo estudio de cohorte de único brazo, la toma oral de nebivolol durante 3 meses indujo un descenso de la presión arterial central desde un valor inicial de 129.9 ± 12.3 mmHg a 122.3 ± 10.3 mmHg ($P=0.0083$) en pacientes con estadio I de hipertensión arterial (Vaz-de-Melo, 2014).

Estudios clínicos controlados han documentado además la superioridad de nebivolol respecto de β-bloqueantes de segunda generación en relación al efecto sobre la hemodinamia central de pacientes con hipertensión arterial. Kampus y colaboradores llevaron a cabo un estudio controlado y doble ciego que comparó la toma oral de nebivolol 5 mg o metoprolol succinato 50-100 mg a lo largo de 1 año en 80 pacientes hipertensos. Si bien ambos β-bloqueantes fueron igual de efectivos en la reducción de la

frecuencia cardíaca y de la presión arterial braquial, el tratamiento con nebivolol redujo en mayor medida la presión arterial central y el espesor de la pared del ventrículo izquierdo en comparación con metoprolol (Kampus, 2011). Estos hallazgos establecen que β-bloqueantes con propiedades vasodilatadoras ofrecen ventajas sobre agentes convencionales en la reducción del daño de órgano blanco asociado a la hipertensión arterial (Kampus, 2011). En un segundo estudio comparativo respecto de atenolol, el tratamiento con nebivolol promovió una reducción significativamente superior de la presión de pulso aórtica en 40 pacientes con hipertensión esencial no tratada (Dhakam, 2008).

■ EFECTOS DE β-BLOQUEANTES SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Otra hipótesis para explicar la menor eficacia clínica de los β-bloqueantes en términos de prevención de eventos adversos cardiovasculares en pacientes con hipertensión arterial es la menor capacidad de estos agentes de atenuar la variabilidad de la presión arterial (Höcht, 2015). Hallazgos del estudio clínico ASCOT-BLPA han establecido que la terapia con atenolol previene en menor medida la incidencia de eventos cerebrovasculares en comparación con la terapia con el bloqueante cálcico amlodipina (Rothwell, 2010). Recientemente, un subanálisis de este estudio demostró que el beneficio de amlodipina por sobre el atenolol se explica por su mayor capacidad de controlar la variabilidad de la presión arterial a corto y largo plazo (Rothwell, 2010). La falta de capacidad de atenuar la variabilidad a largo plazo de la presión arterial por parte del atenolol fue confirmada en un análisis del estudio MRC, el cual documentó un incremento de la variabilidad

visita-a-visita de la presión arterial sistólica en pacientes tratados con el b-bloqueante de segunda generación en comparación con aquellos que recibieron tratamiento placebo o diuréticos tiazídicos. Inclusive, los investigadores detectaron una correlación entre el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes que recibieron atenolol y la tendencia temporal de la variabilidad visita-a-visita (Rothwell, 2010).

Aunque al día de hoy no se cuenta con estudios clínicos que hayan comparado el efecto de diferentes β -bloqueantes sobre la variabilidad de la presión arterial, estudios preclínicos y datos clínicos aislados sugieren que los β -bloqueantes vasodilatadores de tercera generación son más efectivos que β -bloqueantes convencionales, incluyendo atenolol, en la atenuación de la variabilidad de la presión arterial en pacientes hipertensos. En este contexto, en el modelo experimental de labilidad de presión arterial inducido por desnervación sinoaórtica se ha demostrado que la administración de una única dosis de carvedilol o nebivolol induce una reducción de la variabilidad de la presión arterial de corto plazo superior a atenolol y equiparable a la de un bloqueante cálcico (Bertera, 2013). En un estudio posterior, la toma oral crónica de carvedilol se asoció con una atenuación sostenida de la variabilidad de la presión arterial en ratas sometidas a desnervación sinoaórtica. A su vez, los animales con desnervación que recibieron tratamiento con carvedilol mostraron una reducción del grado de fibrosis del ventrículo izquierdo conjuntamente con una menor expresión del factor de crecimiento transformante β .

En el caso del nebivolol, si bien no se han realizado estudios clínicos comparativos respecto de β -bloqueantes convencionales que

hayan evaluado el efecto sobre la variabilidad de la presión arterial, el grupo de investigación de Guido Grassi ha evidenciado la capacidad de este β -bloqueante de tercera generación de atenuar las fluctuaciones exageradas en pacientes hipertensos ancianos (Grassi, 2017). Específicamente, el estudio NEHIS, de diseño multicéntrico, doble ciego y aleatorio, comparó los efectos del tratamiento con nebivolol más hidroclorotiazida o irbesartán β -hidroclorotiazida sobre la presión arterial y su variabilidad en 124 pacientes de edad promedio 69 años con hipertensión sistólica aislada. Si bien ambos regímenes antihipertensivos mostraron una eficacia equiparable en términos de reducción de la presión arterial ambulatoria de 24 horas, nebivolol/hidroclorotiazida fue más efectivo en la disminución de la presión arterial de consultorio y en la atenuación de la variabilidad de la presión arterial sistólica y diastólica de corto plazo (Grassi, 2017).

EFFECTOS METABÓLICOS DE β -BLOQUEANTES

Los β -bloqueantes convencionales inducen efectos adversos metabólicos, entre los que se destaca el empeoramiento del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus, el desarrollo de diabetes mellitus de reciente inicio y las alteraciones lipídicas (Ripley, 2014), las cuales podrían explicar la menor eficacia cardioprotectora en comparación con otros grupos de agentes antihipertensivos. Dos meta-análisis han establecido que el tratamiento antihipertensivo con β -bloqueantes se asocia con mayor riesgo de diabetes de nuevo diagnóstico en comparación con IECA, ARA y bloqueantes cálcicos (Bangalore, 2007; Elliott, 2007). Diferentes mecanismos parecen contribuir en los efectos deletéreos de los β -bloqueantes sobre el metabolismo de la glucosa, entre

ellos la inhibición de la liberación pancreática de insulina y el desarrollo de insulinoresistencia como resultado de la vasoconstricción periférica debido al bloqueo de receptores β -2 adrenérgicos vasculares. Así, se postula que la vasoconstricción periférica reduce el flujo sanguíneo en el músculo esquelético disminuyendo la captación tisular de glucosa (Ripley, 2014). A su vez, los agentes β -bloqueantes han demostrado reducir el gasto energético total en 5-10%, lo que corresponde a una merma de 100 a 200 kcal/día en la energía utilizada. Como resultado, los pacientes con hipertensión tratados con b-bloqueantes exhiben una ganancia del peso corporal, efecto que contribuye en la resistencia a la insulina (Ripley, 2014).

Además, los β -bloqueantes pueden afectar de manera adversa el perfil lipídico en pacientes con hipertensión llevando a un incremento de la trigliceridemia y una reducción del colesterol HDL. Estas alteraciones lipídicas son generadas por una disminución del metabolismo de lípidos por la reducción de la actividad de la lipoproteínlipasa muscular y la generación de disfunción endotelial (Ripley, 2014).

La experiencia clínica ha establecido que los efectos metabólicos adversos no son propios de todos los β -bloqueantes, teniendo en cuenta que aquellos con propiedades pleiotrópicas muestran un perfil neutral. El carvedilol ha demostrado mejorar el perfil lipídico y glucémico en pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca en comparación con el β -bloqueante cardiosselectivo metoprolol. En este contexto, Fonarow y colaboradores compararon el efecto del tratamiento durante 24 semanas con carvedilol o nebivolol, ambos administrados en formulación de liberación extendida, sobre el nivel sérico de triglicéridos

y colesterol HDL en 568 pacientes hipertensos no diabéticos (Fonarow, 2009). Mientras que la toma oral de carvedilol no afectó el perfil lipídico en pacientes hipertensos, el metoprolol de liberación extendida indujo un incremento de la trigliceridemia. Por otro lado, el grupo asignado a carvedilol se benefició de un descenso significativo del nivel plasmático de insulina y del péptido C en comparación con aquellos que recibieron metoprolol (Fonarow, 2009). Por su parte, el estudio clínico controlado GEMINI comparó los efectos de carvedilol o metoprolol sobre el perfil metabólico de pacientes con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. Los participantes que recibieron metoprolol experimentaron un incremento leve pero significativo del nivel de hemoglobina glicosilada en comparación con aquellos tratados con carvedilol (Diferencia entre tratamientos= 0.13%; 95% CI = 0.04-0.22%; P=0.004). Por otro lado, el tratamiento con metoprolol se asoció con un incremento superior del colesterol total y de los triglicéridos en relación a carvedilol (13% vs. 4%, P =0.001) (Bakris, 2004). Un análisis secundario del estudio GEMINI evaluó el efecto de ambos β -bloqueantes sobre el peso corporal luego de 5 meses de tratamiento. Mientras que los pacientes que recibieron metoprolol reportaron un incremento significativo del peso corporal en 1.19 kg (P<0.001), aquellos que fueron tratados con carvedilol mantuvieron el peso (0.17 kg) (Messerli, 2007). La superioridad del carvedilol respecto del metoprolol en términos de efectos metabólicos fue confirmada por el estudio clínico controlado COMET, que comparó la eficacia y seguridad de ambos β -bloqueantes en una población de pacientes con insuficiencia cardíaca (Torp-Pedersen, 2007). Durante un período de seguimiento de 5 años, el grupo de pacientes que recibió carvedilol reportó menor incidencia

de eventos adversos relacionados con la diabetes en comparación con aquellos asignados a metoprolol (10.6% vs. 13.0%; Riesgo relativo: 0.78; Intervalo de confianza de 95%: 0.61-0.99; P=0.039). A su vez, el diagnóstico de nuevos casos de diabetes fue significativamente inferior en pacientes tratados con carvedilol que con metoprolol (10.3% vs. 12.6%; Riesgo relativo: 0.78; Intervalo de confianza de 95%: 0.61-0.99; P=0.048).

Al igual que el carvedilol, el β -bloqueante de tercera generación nebivolol ha demostrado efectos metabólicos neutrales en pacientes con hipertensión arterial. En este contexto, el grupo de investigación de Deedwania y colaboradores evaluó el efecto del agregado de nebivolol, hidroclorotiazida o placebo en pacientes hipertensos y con pre-diabetes bajo tratamiento con lisinopril o losartan. Luego de 12 semanas de tratamiento, los pacientes asignados a nebivolol o placebo no reportaron cambios en la prueba oral de la tolerancia a la glucosa, mientras que aquellos que recibieron hidroclorotiazida documentaron un aumento de la glucemia posterior a la sobrecarga de glucosa (Deedwania, 2013). En un segundo estudio clínico controlado, Ayers y cols. (2012) compararon el efecto de nebivolol o metoprolol sobre la sensibilidad a la insulina en 46 pacientes con síndrome metabólico. Si bien ninguno de los β -bloqueantes evaluados afectó la función de las células beta pancreáticas, el índice de disposición o la respuesta aguda de la insulina a la glucosa, metoprolol disminuyó de manera significativa la sensibilidad a la insulina mientras que nebivolol no mostró efectos deletéreos sobre este parámetro.

Los datos de un estudio post-comercialización establecen además que el tratamiento con nebivolol

es efectivo, bien tolerado y aporta beneficios glucémicos en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus asociada. Específicamente, se realizó el seguimiento de 510 pacientes tratados con nebivolol en la práctica clínica diaria por 52 cardiólogos, evaluándose el efecto del tratamiento sobre la presión arterial, la glucemia y el perfil lipídico. A lo largo del período de seguimiento de 6 meses, los pacientes con hipertensión y diabetes que iniciaron nebivolol se beneficiaron de una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica en comparación con los valores basales. Por otro lado, nebivolol aportó un descenso significativo de la glucemia, y una mejoría del perfil lipídico evidenciada por la reducción de la trigliceridemia, del colesterol LDL y de la relación colesterol LDL/HDL (Van Bortel, 2010).

El mejor perfil metabólico de los β -bloqueantes de tercera generación fue confirmado por un estudio clínico reciente, de diseño prospectivo, abierto y aleatorio, que comparó el efecto del tratamiento con carvedilol o nebivolol sobre la resistencia a la insulina y el perfil lipídico en 80 pacientes con hipertensión esencial (Ozyildiz, 2017). Durante el período de seguimiento de 4 meses, los pacientes tratados con carvedilol o nebivolol se beneficiaron de un descenso significativo del peso corporal, de la circunferencia de cintura, de la glucemia en ayunas, de la insulina y de la resistencia a la insulina establecida mediante el índice HOMA-IR. Así, el porcentaje de pacientes con resistencia a la insulina se redujo de manera significativa luego de 4 meses de tratamiento con nebivolol o carvedilol. En relación al perfil lipídico, los investigadores revelaron que la toma oral de ambos β -bloqueantes de tercera generación promueve una disminución de la trigliceridemia y del colesterol LDL y HDL, sin diferencias significativas entre nebivolol o carvedilol.

■ CONCLUSIONES

Los β -bloqueantes representan un grupo farmacológico heterogéneo con diferencias sustanciales en el perfil farmacocinético y farmacodinámico. En especial, la acción vasodilatadora y los efectos pleiotrópicos de β -bloqueantes de tercera generación, entre los que se destaca nebivolol y carvedilol, asegura un mejor perfil hemodinámico y metabólico en el tratamiento de la hipertensión arterial (Tabla 2). Diferentes estudios clínicos han revelado que los efectos deletéreos sobre la glucemia y el perfil lipídico y la baja eficacia en la reducción de la presión arterial central y de la variabilidad de la presión arterial propios de los β -bloqueantes de primera y segunda generación no se evidencian con el tratamiento con nebivolol o carvedilol. Estos hallazgos sugieren que la exclusión de los β -bloqueantes como terapia de primera línea de la hipertensión arterial no complicada no debería extrapolarse hacia los agentes terapéuticos más nuevos con acción vasodilatadora.

■ REFERENCIAS

- Antunes N de J, Cavalli RC, Marques MP, Moisés EC, Lanchote VL. (2015) Influence of gestational diabetes on the stereoselective pharmacokinetics and placental distribution of metoprolol and its metabolites in parturients. *Br J Clin Pharmacol.* 7: 605-616.
- Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. (2012) Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension.* 59: 893-898.
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS; GEMINI Investigators. (2004) Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* 292 :2227-2236.
- Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. (2007) A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset of diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 100: 1254-1262.
- Bertera F, Di Verniero CA, Mayer MA, Chiappetta D, Buontempo F, Polizio AH, Taira CA, Höcht C. (2012) Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of carvedilol in fructose hypertensive rats. *Xenobiotica.* 42: 206-219.
- Bertera FM, Del Mauro JS, Lovera V, Chiappetta D, Polizio AH, Taira CA, Höcht C. (2013) Acute effects of third generation β -blockers on short-term and beat-to-beat blood pressure variability in sinoaortic-denervated rats. *Hypertens Res.* 36: 349-355.
- Carvalho TM, Cavalli R. de C, Marques MP, Da Cunha SP, Baraldi C. de O, Lanchote VL. (2009) Stereoselective analysis of labetalol in human plasma by LC-MS/MS: application to pharmacokinetics. *Chirality.* 21: 738-744.
- Davis JT, Pasha DN, Khandrika S, Fung MM, Milic M, O'Connor

Tabla 2.

Efectos hemodinámicos y metabólicos de los principales β -bloqueantes vasodilatadores y no vasodilatadores

β -bloqueantes no-vasodilatadores (atenolol, metoprolol, etc)	Parámetros	β -bloqueantes vasodilatadores (carvedilol o nebivolol)
↓↓	Presión arterial braquial	↓↓
↓↓	Frecuencia cardíaca	↓
=/↓	Presión arterial central	↓↓
=/↓	Variabilidad de la presión arterial	↓↓
=/↑	Glucemia	=/↓
=/↑	Lípidos	=/↓
=/↑	Peso corporal	=/↓
=	Efectos antioxidantes	↑

- DT. (2013) Central hemodynamics in prehypertension: effect of the β-adrenergic antagonist nebivolol. *J Clin Hypertens.* 15: 69-74.
- De Caterina AR, Leone AM. (2010) Why beta-blockers should not be used as first choice in uncomplicated hypertension. *Am J Cardiol.* 105: 1433-1438.
- Deedwania P, Shea J, Chen W, Brenner L. (2013) Effects of add-on nebivolol on blood pressure and glucose parameters in hypertensive patients with prediabetes. *J Clin Hypertens.* 15: 270-278.
- Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. (2008) A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens.* 26: 351-356.
- Dreyfuss J, Brannick LJ, Vukovich RA, Shaw JM, Willard DA. (1977) Metabolic studies in patients with nadolol: oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol.* 17: 300-307.
- Dutta A, Lanc R, Begg E, Robson R, Sia L, Dukart G, Desjardins R, Yacobi A. (1994) Dose proportionality of bisoprolol enantiomers in humans after oral administration of the racemate. *J Clin Pharmacol.* 34: 829-836.
- Eguchi K, Hoshida S, Kario K. (2015) Effects of Celiprolol and Bisoprolol on Blood Pressure, Vascular Stiffness, and Baroreflex Sensitivity. *Am J Hypertens.* 28:858-867.
- Elliott WJ, Meyer PM. (2007) Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 369: 201-207.
- Fischer JH1, Sarto GE, Hardman J, Endres L, Jenkins TM, Kilpatrick SJ, Jeong H, Geller S, Deyo K, Fischer PA, Rodvold KA. (2014) Influence of gestational age and body weight on the pharmacokinetics of labetalol in pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 53: 373-383.
- Fonarow GC, Deedwania P, Fonseca V, Nesto RW, Watson K, Tarka E, Lukas MA, Madan A, Shabbout M. (2009) Differential effects of extended-release carvedilol and extended-release metoprolol on lipid profiles in patients with hypertension: results of the Extended-Release Carvedilol Lipid Trial. *J Am Soc Hypertens.* 3: 210-220.
- Frishman WH, Alwarshetty M. (2002) Beta-adrenergic blockers in systemic hypertension: pharmacokinetic considerations related to the current guidelines. *Clin Pharmacokinet.* 41: 505-516.
- Frishman WH. (2002) Beta blockers as cardioprotective agents: Part I-Insights into mechanisms of action. *Am J Manag Care.* 8: 13-17.
- Frishman WH. (2016) Beta-Adrenergic Receptor Blockers in Hypertension: Alive and Well. *Prog Cardiovasc Dis.* 59: 247-252.
- Gao Y, Vanhoutte PM. (2012) Nebivolol: an endothelium-friendly selective β1-adrenoceptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol.* 59: 16-21.
- Gonçalves PV, Cavalli RC, da Cunha SP, Lanchote VL. (2007) Determination of pindolol enantiomers in amniotic fluid and breast milk by high-performance liquid chromatography: applications to pharmacokinetics in pregnant and lactating women. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 852: 640-645.
- Goupil R, Dupuis D, Troyanov S, Madore F, Agharazii M. (2016) Heart rate dependent and independent effects of beta-blockers on central hemodynamic parameters: a propensity score analysis. *J Hypertens.* 34: 1535-1543.
- Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Dell'Oro R, Trevano FQ, Fici F, van Bortel L, Mancia G. (2017) Multicenter Randomized Double-Blind Comparison of Nebivolol plus HCTZ and Irbesartan plus HCTZ in the Treatment of Isolated Systolic Hypertension in Elderly Patients: Results of the NEHIS Study. *Adv Ther.* 33: 2173-2187.
- Höcht C, Bertera FM, Del Mauro JS, Taira CA. (2014) Models for evaluating the pharmacokinetics and pharmacodynamics for β-blockers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 10: 525-541.
- Hocht C, Del Mauro JS, Bertera FM, Taira CA. (2015) Drugs affecting blood pressure variability: an update. *Curr Pharm Des.* 21: 744-755.
- Howlett JG. (2014) Nebivolol: vasodilator properties and evidence for relevance in treatment of cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 30: 29-37.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al (2014). 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 311: 507-520.
- Jankovic SM. (2014) Pharmacoki-

- netics of selective β_1 -adrenergic blocking agents: prescribing implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 10: 1221-1229.
- Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, Zilmer M, Eha J. (2011) Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension.* 57: 1122-1128.
- Keating GM, Jarvis B. (2003) Carvedilol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs.* 63: 1697-1674.
- Kendall MJ. (1997) Clinical relevance of pharmacokinetic differences between beta blockers. *Am J Cardiol.* 80:15-19.
- Kim CH, Abelardo N, Buranakitjaroen P, Krittayaphong R, Lim CH, Park SH, Pham NV, Rogelio G, Wong B, Low LP. (2016) Hypertension treatment in the Asia-Pacific: the role of and treatment strategies with nebivolol. *Heart Asia.* 8: 22-26.
- Kim EJ, Song WH, Lee JU, Shin MS, Lee S, Kim BO, Hong KS, Han SW, Park CG, Seo HS. (2014) Efficacy of losartan and carvedilol on central hemodynamics in hypertensives: a prospective, randomized, open, blinded endpoint, multicenter study. *Hypertens Res.* 37: 50-56.
- Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, Meisel C, Seringer A, Goldammer M, et al. (2004) Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 76: 302-312.
- Krause T, Lovibond K, Caufield M, McCormack T, Williams B. (2011) Management of hypertension: summary of NICE guidelines. *BMJ.* 343: d4891.
- Leopold G. Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. (1986) *J Cardiovasc Pharmacol.* 11: S16-S20.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. (2005) Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet.* 366: 1545-1553.
- Maack C1, Böhm M, Vlaskin L, Dabew E, Lorenz K, Schäfers HJ, Lohse MJ, Engelhardt S. (2003) Partial agonist activity of bucindolol is dependent on the activation state of the human beta1-adrenergic receptor. *Circulation.* 108: 348-353.
- Mann SJ. (2017) Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *J Am Soc Hypertens.* 11: 54-65.
- Messerli FH, Bell DS, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Bangalore S, Holdbrook FK, Lukas MA, Anderson KM, Bakris GL; GEMINI Investigators. (2007) Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med.* 120: 610-615.
- Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S, Bavishi C, Laurent S. (2016) When an Increase in Central Systolic Pressure Overrides the Benefits of Heart Rate Lowering. *J Am Coll Cardiol* 68: 754-762.
- Ozyıldız AG, Eroglu S, Bal U, Atar I, Okyay K, Muderrisoglu H. (2017) Effects of Carvedilol Compared to Nebivolol on Insulin Resistance and Lipid Profile in Patients With Essential Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 22: 65-70.
- Pires de Abreu LR, de Castro SA, Pedrazzoli J Jr. (2003) Atenolol quantification in human plasma by high-performance liquid chromatography: application to bioequivalence study. *AAPS PharmSci.* 5: E21.
- Polónia J, Barbosa L, Silva JA, Bertolini S. (2010) Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with β -blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press Monit.* 15: 235-239.
- Rigby JW, Scott AK, Hawksworth GM, Petrie JC. (1985) A comparison of the pharmacokinetics of atenolol, metoprolol, oxprenolol and propranolol in elderly hypertensive and young healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 20: 327-331.
- Ripley TL, Saseen JJ. (2014) β -blockers: a review of their pharmacological and physiological diversity in hypertension. *Ann Pharmacother.* 48: 723-733.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. (2010) Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 9: 469-480.
- Shah NK, Smith SM, Nichols WW, Lo MC, Ashfaq U, Satish P, Johnson JA, Epstein BJ. (2011) Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular/

- vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL Study). *J Clin Hypertens*. 13: 917-924.
- Shand DG. (1976) Pharmacokinetics of propranolol: a review. *Postgrad Med J*. 52: 22-25.
- Stahl E, Mutschler E, Baumgartner U, Spahn-Langguth H. (1993) Carvedilol stereopharmacokinetics in rats: affinities to blood constituents and tissues. *Arch Pharm (Weinheim)*. 326: 529-533.
- Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme WJ, Scherhag A; COMET investigators. (2007) Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 93: 968-973.
- Van Bortel LM. (2010) Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 14: 749-758.
- Vanhoutte PM, Gao Y. (2013) Beta blockers, nitric oxide, and cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol*. 13: 265-273.
- Vaz-de-Melo RO, Giollo-Júnior LT, Martinelli DD, Moreno-Júnior H, Mota-Gomes MA, Cipullo JP, Yugar-Toledo JC, Vilela-Martin JF. (2014) Nebivolol reduces central blood pressure in stage I hypertensive patients: experimental single cohort study. *Sao Paulo Med J*. 132: 290-296.
- Wahlund G, Nerme V, Abrahamsson T, Sjoquist P-O. (1990) The β_1 and β_2 -adrenoceptor affinity and β_1 -blocking potency of Sand R-metoprolol. *Br J Pharmacol*. 99: 592-596.
- Walle UK, Thibodeaux H, Privitera PJ, Walle T. (1989) Stereochemistry of tissue distribution of racemic propranolol in the dog. *Chirality*. 1: 192-196.
- Wang XM, Yu XY, Lin SG. (1999) Pharmacokinetics of atenolol enantiomers in 12 Chinese healthy men. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 20: 367-370.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. (2006) Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 113: 1213-1225.
- Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. (2012) Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 11: CD002003.

El 98 por ciento de los doctores formados por el CONICET tiene empleo

Según un informe dado a conocer por este organismo científico acerca de la inserción de doctores, sólo un 1 por ciento de estos ex-becarios no tiene trabajo o no poseen ocupación declarada y un 10 por ciento posee remuneraciones inferiores a un estipendio de una beca doctoral.

Asimismo, proyecta que el 89 por ciento de los encuestados tiene una situación favorable en su actividad profesional, pero sobre todo asegura que más del 98 por ciento de los científicos salidos del CONICET consigue trabajo.

Los datos surgidos del estudio "Análisis de la inserción laboral de los ex-becarios Doctorales financiados por CONICET", realizado por la Gerencia de Recursos Humanos del organismo, involucró 934 casos sobre una población de 6.080 ex-becarios entre los años 1998 y el 2011.

Al respecto, en el mismo se considera que del número de ex-becarios consultados, el 52 por ciento (485 casos), continúa en el CONICET en la Carrera del Investigador Científico y Tecnológico.

De los que no ingresaron en el organismo pero trabajan en el país, sobre 341 casos, el 48 por ciento se encuentra empleado en universidades de gestión pública y un 5 por ciento en privadas; el 18 por ciento en empresas, un 6 por ciento en organismos de Ciencia y Técnica (CyT), un 12 por ciento en la gestión pública y el resto en instituciones y organismos del Estado.

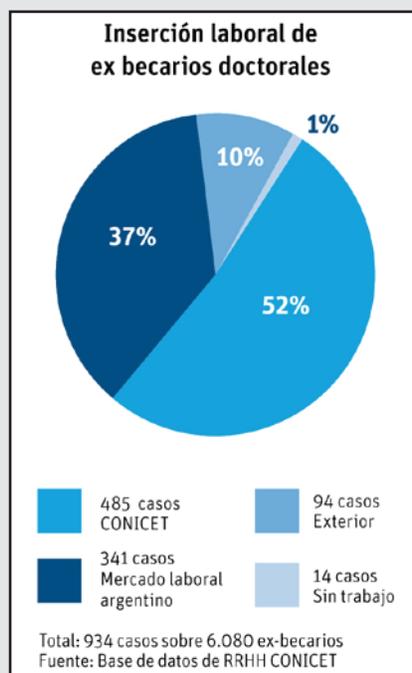
En tanto, en el extranjero, sobre 94 casos, el 90 por ciento trabaja en universidades, el 7 por ciento en empresas y el 2 por ciento es autónomo.

El mismo informe traduce que la demanda del sector privado sobre la

incorporación de doctores no es aún la esperada, pero está creciendo. La inserción en el Estado, si se suma a las universidades nacionales y ministerios, se constituye en el mayor ámbito de actividad.

Frente a ello, a los fines de avanzar en la inserción en el ámbito publico-privado el CONICET realiza actividades políticas de articulación con otros organismos de CyT, es decir, universidades, empresas, a través de la Unión Industrial Argentina (UIA), y en particular con YPF que requiere personal altamente capacitado en diferentes áreas de investigación.

Desde el CONICET se espera que en la medida que la producción argentina requiera más innovación, crecerá la demanda de doctores. Para cuando llegue ese momento el país deberá tener los recursos humanos preparados para dar respuestas. Es por ello se piensa en doctores para el país y no solamente doctores para el CONICET.



Programa +VALOR.DOC

Sumar doctores al desarrollo del país

A través de esta iniciativa nacional, impulsada por el CONICET y organismos del Estado, se amplían las posibilidades de inserción laboral de profesionales con formación doctoral

El programa +VALOR.DOC bajo el lema "Sumando Doctores al Desarrollo de la Argentina", busca vincular los recursos humanos con las necesidades y oportunidades de desarrollo del país y fomentar la incorporación de doctores a la estructura productiva, educativa, administrativa y de servicios.

A partir de una base de datos y herramientas informáticas, se aportan recursos humanos altamente calificados a la industria, los servicios y la gestión pública. Mediante una página Web, los doctores cargan sus curriculum vitae para que puedan contactarlos por perfil de formación y, de esta manera, generarse los vínculos necesarios.

Con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, este programa tiene como objetivo reforzar las capacidades científico-tecnológicas de las empresas, potenciar la gestión y complementar las acciones de vinculación entre el sector que promueve el conocimiento y el productivo.

+VALOR.DOC es una propuesta interinstitucional que promueve y facilita la inserción laboral de doctores que por sus conocimientos impactan positivamente en la sociedad.

Para conocer más sobre el programa www.masVALORDoc.conicet.gov.ar.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Revista CIENCIA E INVESTIGACION

Ciencia e Investigación, órgano de difusión de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC), es una revista de divulgación científica y tecnológica destinada a educadores, estudiantes universitarios, profesionales y público en general. La temática abarcada por sus artículos es amplia y va desde temas básicos hasta bibliográficos: actividades desarrolladas por científicos y tecnólogos, entrevistas, historia de las ciencias, crónicas de actualidad, biografías, obituarios y comentarios bibliográficos. Desde el año 2009 la revista tiene difusión en versión on line (www.aargentinapciencias.org)

PRESENTACIÓN DEL MANUSCRITO

El artículo podrá presentarse vía correo electrónico, como documento adjunto, escrito con procesador de texto word (extensión «doc») en castellano, en hoja tamaño A4, a doble espacio, con márgenes de por lo menos 2,5 cm en cada lado, letra Time New Roman tamaño 12. Las páginas deben numerarse (arriba a la derecha) en forma corrida, incluyendo el texto, glosario, bibliografía y las leyendas de las figuras. Colocar las ilustraciones (figuras y tablas) al final en página sin numerar. Por tratarse de artículos de divulgación científica aconsejamos acompañar el trabajo con un glosario de los términos que puedan resultar desconocidos para los lectores no especialistas en el tema.

La primera página deberá contener: Título del trabajo, nombre de los autores, institución a la que pertenecen y lugar de trabajo, correo electrónico de uno solo de los autores (con asterisco en el nombre del autor a quién pertenece), al menos 3 palabras claves en castellano y su correspondiente traducción en inglés. La segunda página incluirá un resumen o referencia sobre el trabajo, en castellano y en inglés, con un máximo de 250 palabras para cada idioma. El texto del trabajo comenzará en la tercera página y finalizará con el posible glosario, la bibliografía y las leyendas de las figuras. La extensión de los artículos que traten temas básicos no excederá las 10.000 palabras, (incluyendo título, autores, resumen, glosario, bibliografía y leyendas). Otros artículos relacionados con actividades científicas, bibliografías, historia de la ciencia, crónicas o notas de actualidad, etc. no deberán excederse de 6.000 palabras.

El material gráfico se presentará como: a) figuras (dibujos e imágenes en formato JPG) y se numerarán correlativamente (Ej. Figura 1) y b) tablas numeradas en forma correlativa independiente de las figuras (Ej. Tabla 1). En el caso de las ilustraciones que no sean originales, éstas deberán citarse en la leyenda correspondiente (cita bibliográfica o de página web). En el texto del trabajo se indicará el lugar donde el autor ubica cada figura y cada tabla (poniendo en la parte media de un renglón Figura... o Tabla..., en negrita y tamaño de letra 14). Es importante que las figuras y cualquier tipo de ilustración sean de buena calidad. La lista de trabajos citados en el texto o lecturas recomendadas, deberá ordenarse alfabéticamente de acuerdo con el apellido del primer autor, seguido por las iniciales de los nombres, año de publicación entre paréntesis, título completo de la misma, título completo de la revista o libro donde fue publicado, volumen y página. Ej. Benin L.W., Hurste J.A., Eigenel P. (2008) The non Lineal Hypercycle. Nature 277, 108 – 115.

Se deberá acompañar con una carta dirigida al Director del Comité Editorial de la revista Ciencia e Investigación solicitando su posible publicación (conteniendo correo electrónico y teléfono) y remitirse a cualquiera de los siguientes miembros del Colegiado Directivo de la AAPC: abaladi@dna.uba.ar - nidiabasso@yahoo.com - miguelblesa@yahoo.es – xammar@argentina.com - sarce@cnea.gov.ar y con copia a secretaria@aargentinapciencias.org

Quienes recepcionen el trabajo acusarán recibo del mismo y lo elevarán al Comité Editorial. Todos los artículos serán arbitrados. Una vez aprobados para su publicación, la versión corregida (con las críticas y sugerencias de los árbitros) deberá ser nuevamente enviada por los autores.



34 CENTROS DE INVESTIGACIÓN PROPIOS, ASOCIADOS,
VINCULADOS O EN RED

INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

CARRERA DEL INVESTIGADOR CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO

CARRERA DEL PERSONAL DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO

PROGRAMA DE BECAS

- Becas de entrenamiento para alumnos universitarios
- Becas de estudio
- Becas de perfeccionamiento

SUBSIDIOS

- Para la Realización de Reuniones Científicas y Tecnológicas y Asistencia a Reuniones
- Para Publicaciones Científicas y Tecnológicas
- Para Proyectos de Investigación de Interés Provincial

INNOVACIÓN, TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA Y CULTURA
EMPREDEDORA

PROGRAMA DE MODERNIZACIÓN TECNOLÓGICA

PROGRAMA EMPRECIC

CRÉDITO FISCAL

PROGRAMA DE FORMACIÓN DE FORMADORES EN
EMPREDEDORISMO

Ciencia
Tecnología
Innovación



comisionedeinvestigaciones.
cientificas

www.cic.gba.gov.ar