



ACADEMIA  
NACIONAL DE  
MEDICINA

COMITÉ DE  
EVALUACIÓN  
CLÍNICA  
TERAPÉUTICA

**Coordinador:**  
Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García  
Luciano Domínguez Soto  
Gerardo Guinto Balanzar  
Julio Granados Arriola  
Gerardo Heinze Martín  
Mariano Hernández Goribar  
Enrique Hong Chong  
Carlos Ibarra Pérez  
Carlos Lavallo Montalvo  
Alberto Lifshitz Guinzberg  
Armando Mansilla Olivares  
Roberto Medina Santillán  
Nahum Méndez Sánchez  
Miguel A. Mercado Díaz  
Manuel Morales Polanco  
Jorge Moreno Aranda  
Adalberto Mosqueda Taylor  
Ricardo Plancarte Sánchez  
Ma. Eugenia Ponce de León  
Hugo Quiroz Mercado  
Miguel Ángel Rodríguez Weber  
Jorge Sánchez Guerrero  
Juan José Luis Sienna Mongue  
Manuel Sigfrido Rangel  
Manuel Torres Zamora  
Juan Urrusti Sanz  
Juan Verdejo Paris

# Boletín de Información Clínica Terapéutica

VOL. XVII, NÚMERO 2

MARZO - ABRIL

2008

## Contenido

Influencia de las neurociencias en el conocimiento y en el tratamiento del alcoholismo.....	1
Procesos fisiopatológicos y factores moleculares en el tratamiento de la encefalopatía hipóxica-isquémica.....	3
La Biotecnología en la terapéutica médica.....	6

## Influencia de las neurociencias en el conocimiento y en el tratamiento del alcoholismo

### INTRODUCCIÓN

La revolución molecular que ha ocurrido con las neurociencias desde 1970, ha tenido profundos impactos sobre como los científicos entienden muchos aspectos de la vida humana. Las formas en que la población piensa, actúa y siente se ha modernizado en relación al conocimiento de los receptores, sinapsis y otras estructuras del cerebro y en términos de los flujos de neurotransmisores dentro de tales estructuras. Mas recientemente, el campo de las “neurociencias sociales” ha empezado a aventurar descripciones de las bases neurobiológicas de la sociedad y de las interacciones sociales. Estos desarrollos científicos son inmensamente significativos no solo como desarrollos científicos, sino también como culturales. Los avances que han ocurrido con las ciencias cerebrales tienen implicaciones para el conocimiento mas allá de las revistas científicas, laboratorios y la medicina clínica. Es importante reflexionar sobre la forma en que las teorías, tratamientos y explicaciones de las neurociencias están cambiando el entendimiento que tienen los individuos laicos acerca de ellos mismos y de sus palabras y están construyendo lo que podría llamarse “neurología folclórica”. La neurología folclórica comprende los puntos de vista y creencias que la gente laica tienen acerca de sus cerebros, integrando cada vez más datos de la

neurología científica. Los individuos laicos no son neurocientíficos, después de todo, quizás ellos no entiendan la complejidad y las tentativas de la ciencia del cerebro y puede ser que interpreten o usen hechos de manera que los científicos no considerarían justificadas. La neurología folclórica, sin embargo, es interesante considerarla como una indicación de la contribución que las neurociencias hacen a la “cultura neurológica” de hoy. Por ejemplo, algunos conceptos de psicoanálisis como represión sexual, libido, inconiente, etc. vinieron a formar parte de nuestra cultura del entendimiento del sentido común en la mitad del siglo 20, hoy las ideas provenientes de la nueva ciencia del cerebro están aumentando sus llamadas sobre como interpretar y analizar en la vida diaria. Para mencionar algunos ejemplos: Nosotros pensamos en el placer que se obtiene de una vigorosa carrera, o de consumir un chocolate como relacionados con la liberación de endorfinas en nuestros cerebros; nosotros relacionamos nuestras experiencias de tristeza y depresión al malfuncionamiento de nuestro sistema serotoninérgico y nosotros sabemos que los niños hiperactivos pueden ser manejados con medicamentos que tienen su efecto en los lóbulos prefrontales. Estas formas nuevas del entendimiento de nosotros mismos y de otros proveen nuevas formas para interpretar y hacer que algunos dilemas que enfrentamos tengan sentido.

A continuación se delinearán algunos aspectos de una neurología folclórica emergente del alcoholismo, examinando las formas en que las ideas se centran en el cerebro y los tratamientos para problemas de alcoholismo que están proveyendo nuevas formas a los individuos para entenderse a ellos mismos y manejar sus pensamientos y conductas. El concepto del filósofo Ian Hacking de las “clases de humanos” (i.e., tipos de gente) de clases de naturaleza (i.e., tipos de cosas) sobre la base de que las cosas de la naturaleza, tales como piedras, caballos u hongos no cambian en respuesta a las formas en que se clasifican o se describen, mientras que las clases de humanos si lo hacen. Cuando una categoría se aplica a un grupo particular de individuos, esos individuos pueden adoptar la categoría con una base para tener una identificación propia y al hacerlo pueden inclinar a otros a pensar acerca de esa categoría de nuevas formas.

Para tomar un ejemplo concreto, antes el término homosexual se había fabricado por científicos para clasificar a personas que eran atraídas por su propio género, la identidad de gay no existía. Sin embargo, una vez inventada, la categoría de homosexualidad comenzó a proveer un medio para los individuos que experimentaban una fuerte atracción hacia el mismo sexo, para distinguirlos de otras personas. Con el tiempo, muchos individuos comenzaron a clamar la identidad de homosexual como propia y los activistas gays y las comunidades que subsecuentemente emergieron, eventualmente forzaron a los expertos médicos a repensar su propio concepto. El resultado, por supuesto, fue que la homosexualidad fue abandonada como un diagnóstico médico. Hoy, aunque se asume por muchos que la homosexualidad puede de alguna manera ser biológicamente diferente de los heterosexuales, esto no es considerado como un indicio de enfermedad.

Las ideas de Hacking han sido útiles para pensar en como el entendimiento y la categorización de las neurociencias están contribuyendo a hacer nuevos tipos de gente que se identifican y se describen a ellos mismos en términos de su química cerebral, lo que podríamos llamar “los tipos neurobiológicos de personas”. Para resaltar que es lo distintivo acerca de los tipos de gentes neurobiológicos de gente en relación al problema del alcoholismo, se puede contrastar el enfoque tradicional de Alcohólicos Anónimos (AA) con nuevos enfoques basados en el tratamiento del cerebro.

## DE TRATAMIENTO DEL ALMA A ENFOCAR SOBRE EL CEREBRO

La mayoría de nosotros estamos mas o menos familiarizados con los doce pasos del programa de AA, cuyos pasos fueron formulados (y todavía siguen) como medios de conseguir una abstinencia larga y duradera del alcohol. Ellos son informados por un entendimiento de que el alcoholismo es una condición de una vida larga y que lo que se requiere para que un alcohólico deje de tomar es nada menos que una transformación espiritual y el desarrollo de un enfoque completamente nuevo para vivir la vida de uno mismo. Mientras que se “trabajan los pasos”, virtualmente cualquier cosa en la vida de un alcohólico debe de ser examinada y abrir la posibilidad de cambio: como se piensa acerca del mundo, se relaciona con la gente, ocupa su tiempo, etc. En esencia, el programa asume que el problema del alcoholismo se originó desde lo profundo del desperfecto ser interior: uno debe de reconocer que uno es y siempre será un alcohólico; y uno debe de actuar de acuerdo a eso durante el resto de su vida, trabajar para establecer nuevos niveles de introspección y disciplina propia que permita dejar de tomar de una vez y para siempre.

Algo bastante distinto ocurre en el nuevo programa de tratamiento que ha emergido desde la última década, está basado en el conocimiento neurocientífico acerca del alcoholismo y que usa la medicación contra el deseo vehemente de tomar para manejar el problema del alcoholismo. Estos programas no se enfocan en el estado de la psique o la existencia del alma; más bien ellos se concentran sobre el estado de la neuroquímica del paciente. Ellos se basan en el entendimiento de que en todos los individuos, el tomar alcohol activa circuitos cerebrales de placer, pero que en algunos individuos el cerebro puede empezar a recompensar tomar alcohol muy intensamente, con el resultado eventual de que tales individuos experimentan intensos deseos por el alcohol. Esto parece deberse a la estimulación exagerada del receptor opiáceo  $\mu$ , producida por una variante del alelo A118G de un gen del receptor  $\mu$ . El problema, en esencia, es una sobreestimulación del sistema de las endorfinas. El enfoque terapéutico correspondiente usa como meta cerebral la medicación contra el deseo intenso, tal como el antagonista opiáceo naltrexona, que ocupa los receptores sensibles a las endorfinas cerebrales y por lo tanto previene al sistema de recompensa de excitarse demasiado cuando ese individuo ingiere alcohol.

Mientras que AA insiste que un alcohólico debe fundamentalmente alterar la forma en que vive su vida, el programa basado en la naltrexona se promueve sobre la base de que ellos involucran un régimen menos complicado de simplemente tomar la medicación para traer al sistema de recompensas del cerebro bajo control. Uno de los más exitosos de esos programas, desarrollado y usado con la serie internacional de las clínicas ContrAl, que se iniciaron en Finlandia, pero ya se han extendido a otros países. Es de hecho promovido sobre la base de que no interfiere con la vida de todos los días, pero permite a la gente vivir normalmente mientras está en el programa. Por ejemplo, cuando a los individuos en AA se les incentiva a decir su historia de alcoholismo ante una audiencia de extraños, la clínica ContrAl trata confortablemente a sus pacientes al mencionarles que “la dignidad del paciente se asegura; no hay necesidad de mortificación por uno mismo, ya que la motivación por el alcohol se reduce por extinción”. Sin embargo, en algunos sitios, como en España, se ha intentado un tratamiento ecléctico en donde se han usado los dos procedimientos simultáneamente.

## LAS CLÍNICAS DE NALTREXONA PARA EL TRATAMIENTO DEL ALCOHOLISMO.

Hay varios programas que utilizan este procedimiento en el mundo, sin embargo, las clínicas ContrAl son probablemente las más conocidas y las que tienen mayor experiencia con este procedimiento. En estos programas los pacientes son ambulatorios y solo deben de asistir a la clínica periódicamente, al inicio es cada semana. El programa consiste en entrevistas con médicos que regulan las dosis de la naltrexona (la dosis promedio es de 50 mg diarios) y terapeutas que proveen de soporte emocional. En este programa no es necesario detoxificar al paciente y por lo tanto no sufre intensamente el síndrome de abstinencia, ya que cuando se administra la naltrexona, esta bloquea a los receptores a endorfinas cerebrales y así se evita la sensación placentera que produce el alcohol. La idea es que si se mantiene el tratamiento el tiempo suficiente, los pacientes empezarán a declinar la ingesta de alcohol gradualmente. El programa parece ser competitivo en relación con otros tratamientos para el alcoholismo asequibles actualmente. La eficacia a largo plazo no se puede determinar todavía debido a que la implantación de éste método es relativamente reciente.

---

## YO NO SOY UN ALCOHOLICO, SOY UN RETO A LA ENDORFINA.

Podemos tener la sensación de cómo algunos individuos empiezan a ver en sí mismos y conducen sus vidas como un tipo de humano neurobiológico observando a los muchos adictos recuperados en la red de la Web, especialmente sobre esos en los que los individuos describen sus propias historias de experiencias con naltrexona. Puede ser sorprendente ver como las narrativas de los pacientes incorporan a expertos en neurociencias dentro de su propia neurología folclórica y como un paciente formula la relación entre ella misma, su neuroquímica y su conducta de ingerir alcohol. Por ejemplo, en un usuario de naltrexona, una mujer llamada Sofía reporta haber aprendido de su médico que su deseo excesivo por el alcohol y su inhabilidad de controlar sus hábitos de beber fueron el resultado de la actividad de la endorfina en su cerebro. “En una ocasión cuando yo estaba tomando el primer vaso de vino, la liberación de endorfinas fue tan veloz y alta que los efectos del vino me afectaron intensamente y yo perdía todo el control, puesto que yo quería mantener ese estado.... Y por supuesto, eso terminó en un desastre”. Con la información que recibió de su doctor, Sofía es capaz de desarrollar nuevos tipos de explicaciones que difieren significativamente del tipo de explicaciones que uno oye en las reuniones de AA (no hay mención de falta de voluntad, insuficiente control de uno mismo, o debilidad moral), entonces la historia de beber alcohol en exceso se convierte en una historia de eventos moleculares en su cerebro.

Esta prescripción es algo único, controla los deseos intensos, controla las urgencias,

bloquea algunos receptores o “algo en el cerebro y bloquea el estado alto del alcohol”.

La naltrexona bloquea los efectos placenteros del alcohol y el deseo de beber y si se toma una o dos copas, controla la urgencia intensa de seguir tomando más. Frecuentemente, los relatos de los individuos en la primera línea describen las dudas que experimentan cuando les dijeron acerca de las bases neurobiológicas de su conducta y de cómo tales dudas se eliminan después de tomar naltrexona. Tales conversiones no son solo desarrollo de las creencias en la eficacia de la medicación, sino también el desarrollo del entendimiento propio del problema. La historia de Sofía, mencionado anteriormente, ilustra este proceso particularmente bien: en vista de sus experiencias con naltrexona, su relación con su médico y sus interacciones con otros alcohólicos, ella forja una nueva identidad propia que puede competir y potencialmente reemplazar la identidad del alcohólico.

Habiendo leído una descripción de Serena, otra usuaria de la naltrexona que había acuñado el término de “reto a endorfinas” en orden de evitar las connotaciones morales del término alcohólica; Sofía explica, “a mi me gusta la frase reto a la endorfina porque eso es exactamente lo que yo soy”. Aunque la noción de que el reto a la endorfina está basado sobre el entendimiento científico del cerebro, las concepciones de Sofía y Serena no están obviamente determinadas por un experto neurocientífico en problemas de alcoholismo. Mas bien estos pacientes han tomado las descripciones y clasificación aplicada a ellas, llegando a sus propios y particulares entendimientos.

## CONCLUSIÓN.

Desde el punto de vista del concepto de los tipos de personas, sería prematuro sugerir que el reto a la endorfina individual es un nuevo tipo de gente y que es posible que sobrepase a la clasificación que se tenía del alcohólico. Sin embargo, la nueva identidad creada por Sofía y Serena ejemplifican en forma extrema, las formas en que muchos otros individuos han descrito su conducta y experiencias con el alcohol en términos neurobiológicos. Así como las neurociencias se han movido por delante de las representaciones mentales para proveer estimaciones neurológicas de la acción humana y experiencia, así también los individuos laicos cada vez son mas capaces de hablar de lenguajes, conceptos y explicaciones lógicas que consideran al cerebro como el sitio de la agenda personal y la emoción.

Así mismo, no parece prematuro sugerir que la noción de una tipología neurobiológica de los individuos puede ser útil, así como pensamos las formas en que los hechos moleculares de la neurociencia contemporánea han cesado de ser simplemente, hechos científicos aislados, en revistas de especialistas y discusiones esotéricas, sino también ha venido a proveer las bases para formar la neurología folclórica, que tienen vida propia en la cultura de todos los días.

El desarrollo de clínicas que utilicen a la naltrexona para el tratamiento del alcoholismo en las instituciones del sector salud en México es una buena apuesta que podríamos jugar, ya que el alcoholismo está muy extendido en nuestro país.

---

## Procesos fisiopatológicos y factores moleculares en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica

La encefalopatía hipóxico-isquémica es una severa complicación de la asfisia o de una caída brusca y sostenida de la presión arterial sistémica que puede presentarse antes, durante o después del nacimiento o bien, en la vida adulta.

De entre los procesos fisiopatológicos que involucra destacan los fenómenos de no reflujo y el de hipoperfusión tisular postisquémica retardada, que pueden culminar con la muerte del paciente o dejar lesiones neurológicas irreversibles a corto plazo como crisis convulsivas, reflejos patológicos y/o alteraciones en el estado de conciencia; o bien a largo plazo como epilepsia, retardo mental y/o parálisis cerebral.

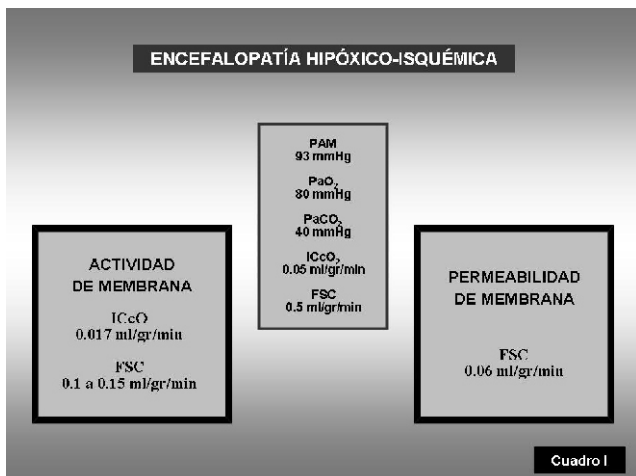
El objetivo primordial de este documento además de describir los mecanismos fisiopatológicos que durante la encefalopatía hipóxico-isquémica lesionan a las células del Sistema Nervioso Central (SNC), es el de abordar la participación e influencia que la

intervención farmacológica puede ejercer sobre su estructura molecular, para evitar la progresión del daño.

### EXPRESIÓN CLÍNICA

Multitud de variables son las que intervienen en el desarrollo de este proceso, desde la participación de factores físicos como la temperatura inicial, la presión barométrica, la magnitud del flujo sanguíneo, las propiedades reológicas durante las primeras fases, la presión parcial de los distintos gases en dilución en el tejido hemático, las propiedades eléctricas de las células que lo componen, etc; hasta la intervención de factores químicos como la expresión de moléculas de adhesión sobre la superficie endotelial o la de las células hemáticas, la activación de los factores de la coagulación, la concentración de glucosa y electrolitos, la intervención del sistema inmunoquímico, la síntesis de prostaglandinas y de tromboxano

A2, la producción de bradikinas, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la liberación de arginina-vasopresina, etc. De tal manera que la expresión clínica se ve matizada por un proceso dinámico cuyo desarrollo frente a los ojos del médico, es impredecible con los métodos de medición y observación disponibles en este momento. Desde un punto de



Cuadro I. El potencial de membrana que se mantiene en alrededor de los -90mV, refleja la estabilidad de los diferentes parámetros hemodinámicos.

vista puramente clínico, se dice que si la circulación se restablece y la presión parcial de O<sub>2</sub> se restaura dentro de los primeros 3-5 min., el paciente puede recuperarse por completo; aunque se han reportado casos sin secuela, aún después de 10 min. de isquemia cerebral total. La anoxia profunda por ejemplo, en la que la presión arterial parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) desciende hasta 30 mmHg, es mejor tolerada cuando el proceso se desarrolla de manera paulatina como sucede con los alpinistas, que cuando se presenta en forma abrupta, situación que provoca invariablemente un estado comatoso; de hecho, se acepta que la hipoxia que no produce pérdida de la conciencia, tampoco provoca daño en el SNC. En cambio, la pérdida prolongada de la conciencia desencadena diversos grados de lesión reversible o irreversible, que culmina con manifestaciones clínicas muy variables.

De hecho, en términos generales cuando el paciente recupera la conciencia con reflejos pupilares y cilioespinal (óculo-cefálico) normales o discretamente re-tardados, la posibilidad de recuperación sin secuelas es mucho mas alta que cuando estos reflejos se encuentran abolidos. La ausencia de respuesta cortical evocada soma-tosensorial durante la primera semana posterior al evento, es también un dato de mal pronóstico, a menos de que se haya aplicado hipotermia como parte del tratamiento, ya que ésta puede atenuar la generación de los potenciales evocados.

Cuando predomina la anoxia, las manifestaciones neurológicas se caracterizan por estado de coma o es-tupor persistentes, demencia con o sin signos extrapiramidales, extrapiramidalismo, coreo-atetosis, ataxia cerebelosa, mioclonus de intención y/o amnesia de Korsakoff; o bien, cuando es la isquemia la que predomina, los infartos lagunares que se desarrollan en los territorios de las arterias terminales de los grandes vasos provocan agnosia visual, síndrome de Balint (percepción parcial de partes del escenario colocado frente a los ojos), ceguera cortical y debilidad de la cintura escapular.

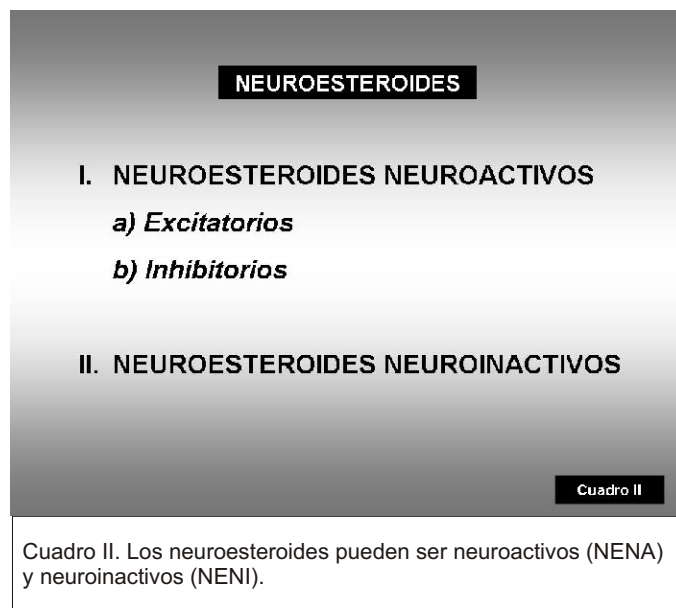
Tanto la hipoxia como la isquemia pueden desencadenar también una encefalopatía “retardada” o a largo plazo, en la que el evento fisiopatológico que predomina es el de una hipoperfusión tisular postisquémica retardada. En estos casos,

una a cuatro semanas después de que los pacientes se han recuperado por completo, se manifiesta un cuadro clínico caracterizado por apatía, confusión, irritabilidad, agitación, manía e incluso muerte súbita; aunque en caso de sobrevivir, deja como secuela un grave deterioro mental y motor que puede progresar durante semanas o meses hasta el mutismo y la rigidez total.

La encefalopatía hipóxico-isquémica es entonces el mas frecuente, rápido y destructivo proceso fisiopatológico que enfrenta el médico a lo largo de su vida profesional, cuya repercusión sobre la integridad tanto estructural como funcional del SNC es inmediata pero además, el proceso puede prolongarse en forma lenta, progresiva y retardada, incrementando la extensión de la lesión a pesar de haberse logrado estabilizar los parámetros hemodinámicos.

## PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS

La fisiopatología de este evento abarca fundamentalmente dos procesos, el fenómeno de no reflujo y el de hipoperfusión tisular postisquémica retardada. En condiciones normales, el complejo micro-reológico del SNC mantiene un flujo sanguíneo cerebral (FSC) de 0.5 ml/gr de tejido por minuto y un índice cerebral de consumo de O<sub>2</sub> (ICcO<sub>2</sub>) de 0.05 ml/gr de tejido por minuto mediante la intervención de tres factores (Cuadro I): 1. Una presión arterial media (PAM) de 93 mmHg, 2. Una PaO<sub>2</sub> de 80 mmHg y 3. Una Pa de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) de 40 mmHg.

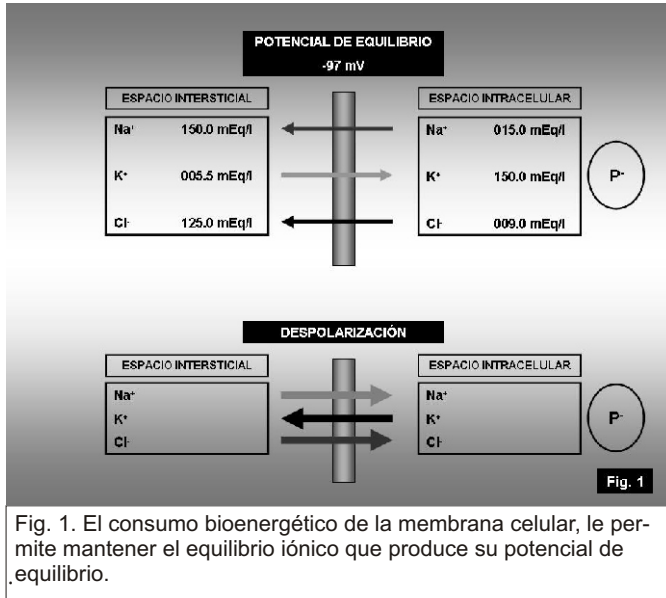


Cuadro II. Los neuroesteroides pueden ser neuroactivos (NENA) y neuroinactivos (NENI).

Cuando por algún motivo el FSC disminuye a cifras entre 0.1 a 0.15 ml/gr/min y el ICcO<sub>2</sub> cae a 0.017 ml/gr/min, la producción neuronal de Adenosin Trifosfato (ATP) se abate, disminuyendo la capacidad de la membrana celular para regular los flujos iónicos, lo que provoca un influjo iónico de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> con un eflujo de K<sup>+</sup> de acuerdo con sus propios gradientes de con-centración, despolarizando a la membrana celular y con ello, activando multitud de mecanismos de señalización intracelular que además de provocar la liberación de distintos neurotransmisores, incrementa los requerimientos de O<sub>2</sub> y nutrientes ante un estado de bajo aporte sanguíneo en el que la membrana no puede y falla incluso, en su capacidad para solventar los requerimientos metabólicos del momento (Fig. 1).

Los mecanismos de señalización a su vez, desencadenan la activación de las neuronas contiguas mediante la participación de canales iónicos tanto voltaje dependientes como independientes, provocando descargas de naturaleza tanto activadora como inhibitoria. Las descargas de naturaleza activadora pueden manifestarse clínicamente como crisis convulsivas, mientras que las

de naturaleza inhibitoria producen estados de estupor o coma, o incluso la muerte por pérdida de la regulación en la función de centros vitales como el respiratorio y el cardiovascular. Si el proceso se agrava y el FSC disminuye a 0.06 ml/gr/min, la incapacidad mitocondrial para sostener el aporte bioenergético, bloquea por completo la actividad de la membrana y de sus canales iónicos, permitiendo incluso el influjo de  $Ca^{++}$  y con ello, la muerte de la célula (Fig. 2)



Cuando el bajo flujo sanguíneo se reestablece de manera gradual o cuando esta alteración no provoca la muerte del paciente pero se prolonga por un cierto grado de estabilidad entre el aporte y la demanda, el proceso adopta el papel de un verdadero estímulo epigenético capaz de activar genes de respuesta mediata y tardía, cuya expresión fenotípica puede repercutir sobre la activación de cascadas enzimáticas como la de las caspasas, promoviendo a mediano plazo apoptosis o cambios estructurales que impiden la comunicación intercelular y por ende, la función del SNC (Fig. 2). En el fenómeno de no reflujo, las alteraciones condicionadas por la isquemia dan lugar a cambios mecánicos y bioquímicos que impiden la reperfusión. Inicialmente se presentan alteraciones en la viscosidad de la sangre, ya que su componente líquido tiende a abandonar el torrente circulatorio dando lugar a edema de la pared arteriolar y posteriormente a edema intersticial periarteriolar que incrementa la presión extrínseca sobre las paredes del mismo vaso, colapsándolo. Posteriormente el proceso hipóxico-isquémico repercute también sobre la función y sobrevivencia de las células endoteliales, las que inicialmente cambian o modifican su electronegatividad y posteriormente despiden la superficie interna de la pared arteriolar, activando la adhesividad de los elementos formes de la sangre así como la cascada de la coagulación. Todo esto, explica el fracaso de la terapia de reperfusión, culminando con la destrucción del tejido involucrado.

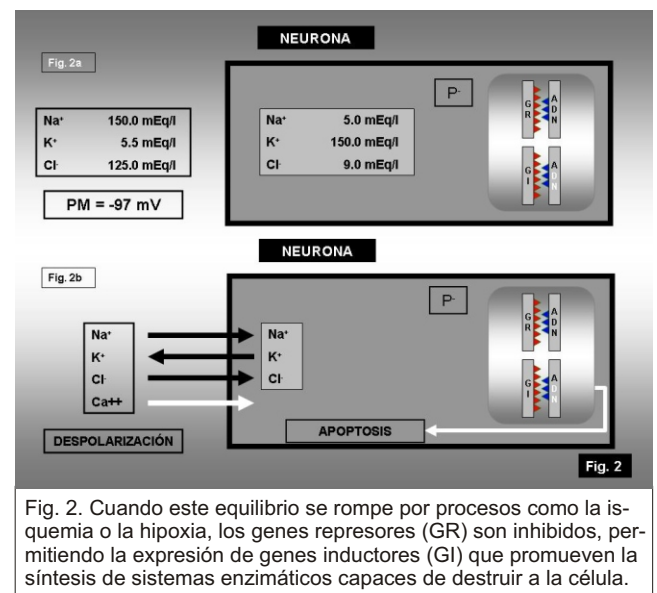
En la hipoperfusión tisular postisquémica retardada en cambio, los procesos antes señalados aunados a la liberación de productos catabólicos de la vía anaeróbica de la glucosa como los ácidos láctico y pirúvico, así como la producción de tromboxano A<sub>2</sub>, la liberación de catecolaminas y la participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el de la arginina-vasopresina, culminan a largo plazo (1-4 semanas), con la destrucción del tejido.

## PROCESOS MOLECULARES

Sin duda alguna, el tratamiento debe dirigirse a restaurar las condiciones ideales de perfusión, buscando el equilibrio entre la función cardiovascular y respiratoria mediante las técnicas internacionales de reanimación cardiopulmonar. En cuanto a las medidas de preservación del tejido neuronal, se han estudiado multitud de artificios, algunos de naturaleza biológica como es el caso de la intervención en los mecanismos de represión y derepresión genética; otros de naturaleza física como la aplicación de hipotermia; y otros de naturaleza química como el uso de fármacos de entre los que destacan la hidantoína, los barbitúricos, los antagonistas de los túbulos iónicos del  $Ca^{++}$  y recientemente la lamotrigina y los inhibidores de las moléculas de adhesión. Actualmente, el redescubrimiento de los esteroides sintetizados dentro del SNC y las investigaciones que se han realizado respecto a sus mecanismos de acción, han permitido proponer a este poderoso grupo de sustancias, como protectores de la célula nerviosa. Etienne Baulieu y Paul Robel en 1981 y posteriormente en 1987, acuñan y proponen el término de "neuroesteroides" para referirse a sustancias como la pregnenolona, la 20- $\alpha$  HO-pregnenolona y la pro-gestrona, cuya clasificación aparece en la Cuadro II. Todos ellos son sintetizados dentro de las células gliales en el SNC.

Los neuroesteroides neuroactivos (NENA) son estéridos que rápidamente alteran la excitabilidad neuronal al unirse a los receptores específicos de membrana para neurotransmisores excitatorios o inhibitorios. Los NENA excitatorios son los derivados de la dehidroepiandrosterona, fármacos capaces incluso, de desencadenar crisis convulsivas; en cambio, los NENA inhibitorios son metabolitos levógiros de la progesterona y de la desoxicorticosterona, los que al inhibir la actividad neuronal postsináptica, disminuyen el consumo neuronal de O<sub>2</sub> y nutrientes, promoviendo un efecto protector en contra de los procesos de anoxia e isquemia. Los neuroesteroides neuroinactivos (NENI) en cambio, son estéridos sintetizados dentro del SNC, pero cuya actividad se ejerce fuera de este tejido.

Es precisamente por este motivo, que se propone el uso de sustancias como los metabolitos levógiros de la progesterona, en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica, los que al bloquear la liberación de los ácidos glutámico y aspártico, disminuyen la excitabilidad post-sináptica y por ende, el consumo neuronal de oxígeno, generando una atmósfera de protección dentro del SNC.



# La Biotecnología en la terapéutica médica

Desde la antigüedad el hombre inició el desarrollo de métodos para mejorar la cría de los animales domésticos, así como la selección de plantas y semillas para incrementar la producción de alimentos o aumentar la resistencia a las plagas. Las evidencias indican que la manipulación genética empírica de algunas especies animales y plantas cultivadas surgió hace aproximadamente 10 000 años y que hace --- 6 000 años se incorporó la manipulación de microorganismos para la producción de algunos alimentos como el vino, pan, queso y para conservar alimentos. Evidentemente, esta forma de manipulación genética, que estrictamente hablando puede ser considerada como biotecnología, tiene un importante componente de ensayo y error, que entre otras desventajas contribuye a reducir la eficacia e incrementar el tiempo para obtener los productos deseados.

Los fundamentos de la biotecnología se inician en 1953, aun cuando en las décadas previas se hicieron importantes contribuciones en el campo, entre las que destaca el trabajo de G. W. Beadle y E. L. Tatum en 1941, quienes estudiando mutantes auxótrofos de *Neurospora* en la ruta de biosíntesis del triptófano, formulan la hipótesis de "un gen una enzima", según la cual cada gen tiene la función primaria de dirigir la síntesis de una proteína, sugerida años antes por A. E. Garrod. En 1953 fue publicado el trabajo de Francis Crick y James O. Watson (Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1962) en el que proponen la estructura del DNA. Este trabajo es fundamental en el desarrollo de la biotecnología porque una vez identificada la molécula fundamental del material genético representó un estímulo para la investigación para complementar los detalles estructurales y funcionales que llevaron al nivel actual de conocimiento. Otras aportaciones de gran importancia son el descubrimiento de la polinucleótido fosforilasa por Severo Ochoa que permitió la obtención de polinucleótidos sintéticos de gran utilidad en el estudio de aspectos estructurales y mecanismos de regulación del DNA, recibiendo el premio Nobel en 1959 por esa aportación. Otra contribución fundamental fue la identificación y caracterización de las endonucleasas de restricción por Werner Arber, Daniel Nathans y Hamilton Smith quienes recibieron el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1978 por ese descubrimiento.

El descubrimiento de los anticuerpos monoclonales fue otra contribución

fundamental. El procedimiento para producir estos anticuerpos fue desarrollado por Georges Kohler y César Milstein en 1975/quienes compartieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1984. La idea principal fue el uso de una línea celular de mieloma que había que fue fusionada con una la capacidad para secretar anticuerpos normal con capacidad para la producción de anticuerpos. La fusión dio como resultado una nueva célula capaz de producir anticuerpos específicos contra un solo antígeno.

Posteriormente, en 1988 Greg Winter y colaboradores introdujeron las técnicas para humanizar los anticuerpos monoclonales, eliminando de esta manera las reacciones alérgicas que pueden producir en algunos pacientes.

El desarrollo de la biotecnología fue favorecido por el desarrollo de las herramientas moleculares para manipular el material genético. Con la introducción de métodos analíticos y de síntesis en las décadas de 1960 y 1970 apareció el concepto moderno de biotecnología, cuya definición actual es la siguiente:

- El uso de procesos celulares y biomoleculares para resolver problemas o desarrollar productos útiles para el hombre.

En un sentido más amplio, la biotecnología es un conjunto de tecnologías que puede controlar y manipular los atributos de las células, tal como el aprovechamiento de su capacidad biosintética para dirigir la producción de biomoléculas-ONA, proteínas y otras moléculas para el beneficio del ser humano.

Los métodos para la tecnología del DNA recombinante son un elemento central para la biotecnología. El término DNA recombinante significa literalmente la unión o recombinación de dos cadenas de DNA provenientes de dos especies diferentes con respecto a los métodos empíricos para combinar preferencialmente el material genético de plantas y animales en los que se mueve entre los individuos seleccionados un conjunto de genes con función desconocida, la diferencia de la tecnología del DNA recombinantes es que ésta permite combinar genes a nivel molecular usando métodos más precisos. Así, con la selección de organismos apropiados la modificación genética usando métodos de biotecnología recombinante permite mover e insertar genes con funciones bien conocidas entre

individuos, disminuyendo el riesgo de obtener organismos con alteraciones inesperadas.

Otro método de gran importancia en el campo de la biotecnología es la clonación. La tecnología de clonación permite producir una población de moléculas, células, plantas o animales genéticamente idénticos. La aplicación de la clonación es extraordinariamente amplia.

La clonación molecular o genética, considerada como el proceso de crear moléculas idénticas de DNA proporciona el fundamento de la investigación, desarrollo y comercialización biotecnológica. Virtualmente todas las aplicaciones en la biotecnología, desde el descubrimiento de fármacos hasta las plantas transgénicas, depende de la metodología de la clonación.

La tecnología de DNA recombinante en conjunto con la clonación animal, esta proporcionando excelentes modelos animales para el estudio de las enfermedades genéticas, envejecimiento o cáncer y en el futuro ayudará a descubrir fármacos ya desarrollar otras formas de terapia como las terapias genética y celular.

Ingeniería de Proteínas. La tecnología de la ingeniería de proteínas es usada en conjunción de la tecnología de DNA recombinante para mejorar proteínas existentes, como enzimas, anticuerpos y receptores de membrana, así como para crear proteínas no existentes en la naturaleza. Esas proteínas se usan en el desarrollo de fármacos, procesamiento de los alimentos y en procesos industriales. En medicina, esta tecnología se ha empleado para diseñar proteínas novedosas que se unen e inactivan virus y genes causantes de tumores, para crear vacunas especialmente eficaces y para el estudio de los receptores de membrana que frecuentemente son un blanco terapéutico en el desarrollo de fármacos.

## Papel de la Biotecnología en el Desarrollo de Fármacos.

Con el empleo de los métodos de la genómica, proteómica, la tecnología de microarreglos, el cultivo celular, la tecnología de anticuerpos monoclonales y la ingeniería de proteínas, entre los más importantes, se está acortando el tiempo en las etapas del desarrollo de medicamentos. El conocimiento de las bases moleculares de una alteración u enfermedad permite el desarrollo de productos diseñados para reparar la alteración, que ensayados en

células cultivadas puede proporcionar a la industria farmacéutica un ahorro considerable en tiempo y recursos económicos, además de la obtención de mejores productos terapéuticos. Por ejemplo, las compañías farmacéuticas con el empleo del cultivo celular y la tecnología de microarreglo pueden evaluar la seguridad y eficacia de nuevos fármacos y observar reacciones adversas en una etapa temprana del desarrollo de los fármacos. Además con el uso de animales modificados genéticamente para producir la molécula blanco o con el desarrollo de animales transgénicos con formas de enfermedad humana, el resultado de los estudios será más aplicable a los seres humanos. De este modo se pueden identificar productos más seguros y eficaces en etapas tempranas del desarrollo.

La terapéutica está entrando a la era de la medicina personalizada (individualizada) en la que se conocen las diferencias genéticas entre los individuos y ese conocimiento es usado para diseñar tratamientos más efectivos.

La eficacia y seguridad de un medicamento puede variar de un sujeto a otro. Con el uso de datos aportados por la genómica funcional, será posible identificar las diferencias genéticas que predisponen a los pacientes a reacciones adversas causadas por ciertos medicamentos o que los convierten en mejores candidatos a recibir un tratamiento particular. Esta forma de orientar la terapéutica basada en el conocimiento de las diferencias genéticas entre los individuos se llama farmacogenética.

La biotecnología ha hecho posible la introducción de nuevos fármacos que han contribuido a mejorar los esquemas terapéuticos, así como introducir innovaciones en los esquemas de tratamiento que no hubieran sido posibles sin esos

nuevos fármacos. En los últimos años se han introducido un conjunto de nuevos medicamentos obtenidos por métodos de biotecnología en el tratamiento de padecimientos como leucemia y otras formas de cáncer, anemia, fibrosis quística, defectos del crecimiento, artritis reumatoide, hepatitis, verrugas genitales, y rechazo a trasplantes.

En México, está disponible un número creciente de medicamentos producidos por métodos de biotecnología.

La Secretaría de Salud ha incluido en la Ley General de Salud y en el Reglamento de Insumos para la Salud el concepto de productos biotecnológicos y establece en su Artículo 81 (Reglamento de Insumos para la Salud; Título Segundo: Insumos. Capítulo VIII Productos Biotecnológicos), que se considera biofármaco a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas, que reúna condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento o ingrediente de un medicamento.

Asimismo, se entiende por biomedicamento toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas.

Hasta el momento, entre las moléculas catalogadas como biofármacos y biomedicamentos se encuentran:

I. Proteínas recombinantes: Las proteínas producidas por cualquier ente biológico procarionte o eucariote al que se le introduce, por técnicas de ingeniería

genética, una secuencia de ácido desoxirribonucleico que las codifica.

II. Anticuerpos monoclonales: Las inmunoglobulinas intactas producidas por hibridomas, inmunocombinados, fragmentos de inmunoglobulinas y proteínas recombinantes derivadas de inmunoglobulinas

III. Péptidos sintéticos: Los péptidos constituidos por menos de cuarenta aminoácidos producidos por técnicas de biotecnología molecular

IV. Ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos: Los ácidos nucleicos obtenidos de plásmidos naturales o modificados por técnicas de ingeniería genética.

V. Los demás que, en su caso, determine mediante acuerdo la Secretaría, conforme a los avances técnicos y científicos.

### Biomedicamentos en México

Entre los medicamentos comercializados en México se encuentran la insulina recombinante, algunos factores de coagulación, eritropoietina, el factor estimulante de colonias, diversos anticuerpos monoclonales (Cuadro I), interferones alfa y beta.

### Insulina y Hormona del Crecimiento

La insulina recombinante fue la primera molécula producida por métodos de biotecnología con fines terapéuticos en 1982. La introducción de esta forma de insulina redujo considerablemente las reacciones adversas que ocurren con la insulina bovina y en menor grado con la insulina porcina. Posteriormente, en 1985 se introdujo en terapéutica la hormona del crecimiento recombinante, que ha sido de

**Cuadro I. Anticuerpos monoclonales comercializados en México.**

Nombre genérico	Nombre comercial	Molécula blanco	Indicación
Abciximab	Reo Pro	Glucoproteína IIb/IIIa	Angina inestable
Alemtuzumab	Mabcampath	CD52	leucemia linfocítica crónica
Basiliximab	Simulect	CD25	Reacción de rechazo
Bevacizumab	Avastin	VEGF	Ca de colon y recto
Cetuximab	Erbitux	Receptor para EGF	Ca de colon; Ca de cabeza y cuello
Daclizumab	Zenapax	Región T AC del Receptor para IL2	Reacción de rechazo aguda
Efalizumab	Raptiva	CD11	Psoriasis
Infliximab	Remicade	TNF	Artritis reumatoide
Muromomab	Orthoclone OKT3	CD3	Reacción de rechazo aguda
Rituximab	Mabthera	CO20	Linfoma no-Hodgkin y artritis reumatoide
Trastuzumab	Herceptin	EGF	Ca de mama

CD: Conjunto molecular de diferenciación; VEGF: Factor de crecimiento de células endoteliales;

EGF: Factor de crecimiento epidérmico; IL2: Interleucina 2; TNF: Factor de necrosis tumoral

gran importancia en la terapia substitutiva en pacientes con deficiencia en la producción de la hormona.

### Anticuerpos monoclonales.

La tecnología de anticuerpos monoclonales emplea a las células del sistema inmune para la producción de inmunoglobulinas o anticuerpos. Estas moléculas tienen un alto grado de especificidad para interactuar e inactivar la estructura contra la que fueron producidas, es la base de la inmunidad contra algunas enfermedades virales.

Actualmente, se emplean anticuerpos monoclonales para:

- La detección de pequeñas cantidades de contaminantes ambientales.
- La detección de microorganismos patógenos en los alimentos.
- En la distinción entre células normales y cancerosas.
- El diagnóstico rápido de enfermedades infecciosas en humanos, animales y plantas.

En terapéutica, se puede citar empleo en el tratamiento de: algunas formas de cáncer, el manejo de la reacción de rechazo a los trasplantes y en enfermedades autoinmunes (Cuadro I).

Para la nomenclatura de los anticuerpos monoclonales producidos por biotecnología, se emplea el sufijo  *Mab* que proviene del término monoclonal  *antibody* de la lengua inglesa.

La mayor parte de ellos tienen como blanco celular algún tipo de molécula CD. CD es un acrónimo usado para la identificación e investigación de moléculas membranales de

superficie presentes en leucocitos, representa el conjunto molecular de diferenciación (CD; cluster of differentiation en la lengua inglesa).

Las moléculas CD pueden actuar de diferentes maneras, algunas actúan como receptores o ligandos (molécula que activa un receptor) importantes para la célula.

Una vez activados se inicia un proceso de señalización intracelular que modifica la función de la célula blanco. Otras moléculas CD participan en fenómenos de adhesión celular. La nomenclatura CD fue propuesta en la Primera Conferencia Internacional sobre Antígenos de Diferenciación en Leucocitos Humanos" realizada en París en 1982. Fue diseñada para clasificar algunos anticuerpos monoclonales dirigidos contra epítopes de superficie de membrana situados en leucocitos.

Desde entonces la identificación de moléculas CD se ha extendido a otros tipos celulares. Hasta el momento, se han identificado 320 clases y sub clases de moléculas CD.

Las moléculas CD reciben un número de identificación cuando se demuestra que dos anticuerpos monoclonales específicos se unen al mismo epítipo (determinante antigénico) presente en la molécula, si solo se ha identificado con un anticuerpo monoclonal recibe la indicación provisional "w", como en CDw186.

### Interferones

Los interferones son otro grupo de productos obtenidos por biotecnología que ha crecido de manera importante (Cuadro II). Los interferones alta 2a y 2b también se encuentran en forma pegilada, la formación de complejos con metoxipoliethylenglicol (PEG) mejora las propiedades farmacocinéticas del interferón.

### Otros Biomedicamentos

Entre otros productos biotecnológicos empleados en terapéutica se encuentran la eritropoietina recombinante indicada en cuadros de anemia de diversos orígenes; la alfa-dornasa recombinante en fibrosis quística; la interleucina 2 recombinante humana empleada en el manejo del carcinoma renal metastásico, melanoma maligno avanzado, leucemia aguda mieloblástica, trasplante de médula ósea y asociado a antiretrovirales en pacientes con VIH-1 aumenta la cuenta de células CD4; el factor recombinante humano estimulante de colonias usado en la neutropenia inducida por la quimioterapia, trasplante de médula ósea y otros agentes; el factor VIIa de coagulación recombinante empleado en el manejo de episodios hemorrágicos en cirugía y en pacientes con hemofilia; la vacuna contra la hepatitis B recombinante, la vacuna recombinante contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16 y 18).

Aspectos éticos con los productos biotecnológicos. Desde su origen los productos biotecnológicos han despertado gran inquietud por las implicaciones éticas de la clonación e ingeniería genética, que pueden modificar en diferentes maneras a los organismos y su impacto sobre la diversidad biológica.

A nivel internacional existen acuerdos que limitan la clonación humana, la producción de armas biotecnológicas, la obtención de células madre de embriones y fetos, entre otras restricciones.

El propósito es mantener la investigación biotecnológica orientada al desarrollo de productos empleados terapéuticamente, en la producción de alimentos de origen vegetal y animal.

**Cuadro II. Interferones comercializados y sus principales indicaciones**

Tipo de Interferon	Indicaciones
Interferon alta 2 <sup>a</sup>	Mieloma múltiple, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi, leucemia de células vellosas, carcinoma renal avanzado Hepatitis B crónica y hepatitis C.
Interferon alta 2b	Leucemia de células vellosas, melanoma maligno, linfoma folicular, condiloma acuminado, Sarcoma de Kaposi Hepatitis B crónica y hepatitis Ct.
Interferon beta 1 a	Esclerosis múltiple
Interferon beta 1 b	Esclerosis múltiple



**Mesa Directiva  
2007 - 2008**

- |  |  |
|--|--|
| Dr. Emilio García Procel<br><i>Presidente</i>              | Dr. Manuel H Ruíz de Chávez<br><i>Vicepresidente</i> |
| Dr. R. Antonio Marín y López<br><i>Secretario General</i>  | Dr. Alejandro Treviño Becerra<br><i>Tesorero</i>     |
| Dr. Armando Mansilla Olivares<br><i>Secretario Adjunto</i> |  |

*Editor*

Dr. Juan Urrusti Sanz

*Formación y Diseño*  
Patricia Herrera Gamboa

*Difusión e Impresión*  
Germán Herrera Plata

**Boletín  
ICT**

**2008  
Vol. XVII  
No.2**