

Estado actual del pretratamiento de las intoxicaciones por agentes neurotóxicos de guerra con piridostigmina y otras alternativas farmacológicas

Pita R, Anadón A y Martínez-Larrañaga MR

Departamento de Toxicología y Farmacología. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid

Recibido 1 de Marzo de 2002 / Aceptado 29 de Octubre de 2002

Resumen: El bromuro de piridostigmina (bromuro de 3-dimetilaminocarboniloxi-N-metilpiridinio) se utiliza como pretratamiento en escenarios en los que existe riesgo de utilización de agentes neurotóxicos de guerra. De hecho, este pretratamiento fue utilizado por las tropas Aliadas durante la Guerra del Golfo Pérsico. Desde su vuelta a casa muchos veteranos de esta guerra se han quejado de padecer síntomas debidos a lesiones que afectan al sistema nervioso. Las causas de estos síntomas son aún desconocidas, pero el pretratamiento con piridostigmina se está estudiando como posible factor causal. Aunque a la dosis empleada en el pretratamiento los efectos secundarios son mínimos y no se han observado efectos a largo plazo, se ha planteado la posibilidad de que en situaciones de estrés los efectos de la piridostigmina a nivel del sistema nervioso central se vean incrementados, si bien los distintos estudios *in vivo* arrojan resultados contradictorios. Otros estudios *in vivo*, sin embargo, sí han observado un incremento de la actividad central de la piridostigmina al coadministrarse con DEET (N,N-dietil-m-toluamida), utilizado como repelente de insectos por algunas tropas durante la Guerra del Golfo Pérsico. Este hecho recomendaría la necesidad de controlar la utilización de repelentes de insectos en caso de que sea necesario llevar a cabo un pretratamiento con piridostigmina. Recientemente se han empezado a estudiar nuevas alternativas en el pretratamiento de las intoxicaciones por agentes neurotóxicos de guerra de las cuales destaca la huperzina A (9-amino-13-etilidén-11-metil-4-azatriciclo[7.3.1.0(3,8)]trideca-3(8),6,11-trien-5-ona) por sus propiedades farmacocinéticas y mayor eficacia.

Palabras clave: Agentes neurotóxicos de guerra, pretratamiento, piridostigmina, DEET, permethrin, huperzina A.

Abstract: Current status of nerve agent intoxication pretreatment with pyridostigmine and other pharmacological alternatives. Pyridostigmine bromide (3-dimethylaminocarbonyloxy-N-methylpyridinium bromide) is used as a pretreatment drug in scenarios where there is a risk of exposure to nerve agents. Pyridostigmine bromide was actually used by many Allied troops in the Persian Gulf War. Since their return, many veterans of this war are complaining of neurological symptoms. The causes of the symptoms are still unknown, but pretreatment

with pyridostigmine is being studied as a possible causal factor. Although the currently recommended pretreatment dose has minimal adverse effects and long term effects have not been reported, the possibility of an increased central effect of pyridostigmine in stress situations has been raised, although *in vivo* studies reviewed report contradictory results. Nevertheless, other *in vivo* studies have reported an increased central activity of pyridostigmine when administered with DEET (N,N-diethyl-m-toluamide), an insect repellent used by some troops in the Persian Gulf War. This fact recommends the control of insect repellent use if pretreatment with pyridostigmine has to be established because of nerve agent exposure risk. New alternatives to the pyridostigmine pretreatment have been proposed and huperzine A (9-amino-13-ethylidene-11-methyl-4-azatriciclo[7.3.1.0(3,8)]trideca-3(8),6,11-trien-5-one) stands out because of its pharmacokinetical properties and effectiveness.

Keywords: Nerve agents, pretreatment, pyridostigmine, DEET, permethrin, huperzine A.

Introducción

Los agentes neurotóxicos de guerra son compuestos organofosforados, análogos a los insecticidas organofosforados pero de mayor toxicidad, que constituyen el principal riesgo de utilización de armas químicas no sólo en conflictos armados sino en posibles atentados terroristas. Los principales agentes neurotóxicos de guerra son el tabún o GA (N,N-dimetilfosforamidocianidato de O-etilo), el sarín o GB (metilfosfonofluoridato de O-isopropilo), el ciclosarín o GF (metilfosfonofluoridato de O-ciclohexilo), el somán o GD (metilfosfonofluoridato de O-pinacolilo), el VX (metilfosfonotiolato de O-etilo y de S-2-diisopropilaminoetilo) y el GV (dimetilamidofosfonofluoridato de O-2-dimetilaminoetilo). La intoxicación aguda o una exposición crónica a agentes neurotóxicos de guerra produce una inhibición irreversible de la acetilcolinesterasa (ACHE, EC 3.1.1.7) sináptica, aumentando los niveles de acetilcolina con la consiguiente hiperestimulación colinérgica. Esta hiperestimulación colinérgica, sobre receptores muscarínicos y nicotínicos, dará lugar a alteraciones en el normal funcionamiento del sistema nervioso central y periférico [1]. La muerte sobreviene por un fallo respiratorio debido a la obstrucción respiratoria (por aumento de secreciones bronquiales y broncoconstricción), parálisis de la musculatura esquelética respiratoria y depresión del centro respiratorio [2].

Correspondencia: Cap. René Pita. Escuela Militar de Defensa NBQ. Hoyo de Manzanares, 28240 (Madrid). Tel. 91 8567550. Fax 91 8567703. e-mail: renepita@arrakis.es.

El pretratamiento con bromuro de piridostigmina (bromuro de 3-dimetilaminocarbonilo-N-metilpiridinio) (Fig. 1) sigue siendo el pretratamiento de las posibles intoxicaciones por agentes neurotóxicos de guerra implantado en la mayoría de Ejércitos de la Organización del Tratado del Atlántico Norte (OTAN). Se denomina pretratamiento, y no profilaxis, ya que la administración previa de bromuro de piridostigmina aumenta la eficacia del tratamiento posterior a la intoxicación por el agente neurotóxico. Algunos autores han propuesto la modificación del término pretratamiento por el de "incrementador de la eficacia antidotal" [3]. A pesar de ser un término más correcto, su adopción es difícil por la gran aceptación que tiene actualmente el término pretratamiento, y que ya fue motivo de controversia cuando sustituyó el término de profilaxis, totalmente erróneo en este contexto y que podría resultar confuso, no ya para el personal sanitario, sino para el combatiente en un escenario militar.

La piridostigmina es un carbamato que inhibe de forma reversible la acetilcolinesterasa (AChE) de manera que, una vez en contacto con el agente neurotóxico, habrá una reserva de AChE que no puede ser bloqueada al estarlo ya por el carbamato. La descarbamilación gradual y espontánea del complejo AChE-piridostigmina, en paralelo con la eliminación del agente neurotóxico, liberará suficiente AChE para que la estimulación colinérgica se normalice. Esta hipótesis no resulta del todo convincente ya que lo lógico sería pensar en un efecto sinérgico, si no bien potenciado, al menos aditivo entre la piridostigmina y el compuesto organofosforado [4]. Los estudios *in vivo* en animales, sin embargo, muestran un aumento en la eficacia de la terapia convencional con atropina y una oxima si, previamente a la exposición a agentes neurotóxicos, se lleva a cabo un pretratamiento con piridostigmina [5,6]. Este incremento es marcado en caso de intoxicación por somán, cuyo tratamiento se ve dificultado debido a que la AChE inhibida por el agente neurotóxico sufre rápidamente (2-4 min) un proceso denominado "envejecimiento" [7], que impide la reactivación de la AChE por la oxima. Esta velocidad de envejecimiento es menor en el resto de agentes neurotóxicos [8,9]. La dosis establecida en el hombre es de 30 mg de bromuro de piridostigmina por vía oral cada 8 horas durante 3 semanas con la cual se obtiene una inhibición de la AChE sanguínea del 20-40%, nivel admitido como indicador de

un buen pretratamiento [5,10,11]. Sin embargo, Lennox *et al.* [12] comprobaron, en estudios *in vivo* con ratas y cobayas, que incluso niveles de inhibición del 10% suponían una buena protección en la intoxicación por somán. Esta última observación resulta relevante, ya que en un estudio reciente con voluntarios, a los que se les administraba un régimen de 30 mg de bromuro de piridostigmina cada 8 horas durante 21 días, el 30% de ellos presentaba una inhibición de la AChE inferior al 10% [13].

Efectos secundarios del pretratamiento con bromuro de piridostigmina

A dosis terapéuticas, los efectos secundarios más frecuentes del bromuro de piridostigmina consisten en un aumento de la motilidad gastrointestinal, dolores abdominales, náuseas, bradicardia, miosis y aumento de la secreción lacrimal, salivar, gastrointestinal y bronquial [14]. Keeler *et al.* [15] realizaron un estudio retrospectivo en 41.650 soldados que recibieron el pretratamiento durante la Guerra del Golfo Pérsico, observando una mínima incidencia de efectos secundarios significativos (<0,1%) que requerían la supresión del pretratamiento. También se observó un empeoramiento del asma en siete soldados asmáticos que recibieron este pretratamiento en la Guerra del Golfo [16]. La experiencia clínica de más de cincuenta años con bromuro de piridostigmina no ha evidenciado la existencia de efectos adversos a largo plazo.

Pretratamiento con bromuro de piridostigmina y los "enfermos de la Guerra del Golfo"

La piridostigmina se está estudiando como posible factor causal de las neuropatías y miopatías que padecen algunos veteranos de la Guerra del Golfo Pérsico en EE.UU. y en el Reino Unido [17,18]. Actualmente la piridostigmina se emplea en el tratamiento de la miastenia grave en dosis superiores a las empleadas en el pretratamiento, sin que se hayan observado efectos secundarios importantes, excepto cuando se sobrepasan las dosis habituales de 200-1.400 mg/día [19]. En estudios con ratas se observó la aparición de cambios miopáticos en el 1% de las miofibrillas del diafragma, principalmente en la porción postsináptica de la unión neuromuscular, tras administrar diariamente 90 mg/kg de piridostigmina durante 15 días, aunque estas alteraciones eran reversibles [20]. Estudios llevados a cabo con personal militar de EE.UU., que siguió el pretratamiento con piridostigmina durante la Guerra del Golfo, intentaron establecer la posible relación entre el pretratamiento con piridostigmina y la reducción de la fuerza muscular en manos [21]. Se empleó un modelo con un dinamómetro que medía la fuerza de cierre de la mano y se concluyó que no había relación alguna.

Algunos agentes adrenérgicos y la cafeína pueden potenciar los efectos tóxicos de la piridostigmina por mecanismos de acción aún desconocidos, quizás alterando el equilibrio adrenérgico-colinérgico de la función cardio-respiratoria [22]. Si bien los fármacos que modifican la actividad del sistema nervioso simpático tienen un amplio espectro de aplicación y el consumo de café es un hábito ampliamente implantado, las interacciones toxicológicas con el bromuro de piridostigmina durante el pretratamiento sólo tendrían relevancia a dosis de estas sustancias muy superiores a las habitualmente empleadas.

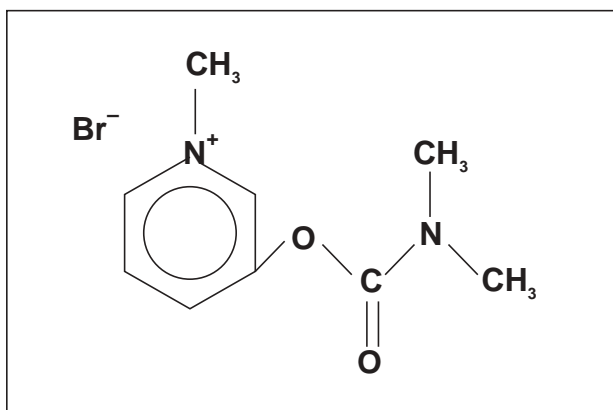


Fig. 1. Estructura química del bromuro de piridostigmina (CAS No. 101-26-8).

Se ha planteado la posibilidad de que en situaciones de estrés físico o psíquico se produzca un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y los efectos de la piridostigmina a nivel del sistema nervioso central se vean incrementados. Así, en un estudio con 213 soldados israelíes que llevaron a cabo el pretratamiento durante la Guerra del Golfo, se observó una elevada frecuencia de síntomas relacionados con el sistema nervioso central (23,6%) con respecto a los relacionados con el sistema nervioso periférico (11,4%) [23]. Estos resultados indicarían la necesidad de reevaluar y ajustar la dosis actual del pretratamiento, ya que un escenario militar que requiera un pretratamiento con piridostigmina indica un riesgo de ataque con armas químicas y, por lo tanto, una situación de estrés para el combatiente [24].

Distintos estudios *in vivo* con animales han intentado establecer la relación entre el estrés y el aumento de la actividad en el sistema nervioso central de la piridostigmina. Friedman *et al.* [25] observaron que ratones sometidos a un protocolo de natación exhaustiva a los que se les administraba piridostigmina presentaban una actividad de AChE en el encéfalo del 50% con 1/100 de la dosis habitual (0,01 mg/kg i.p. con respecto a los 1,50 mg/kg i.p. habituales). Se observaban además niveles aumentados de AChE RNAm y de c-fos RNAm, siendo el oncogén c-fos un marcador indirecto del aumento de la excitabilidad neuronal. Fishman [26] ponía en entredicho estos resultados indicando que el aumento del nivel de piridostigmina a nivel del sistema nervioso central no era debido a una situación de estrés, sino a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica por hipertensión arterial inducida por el protocolo de natación. En cualquier caso, de ambas posturas se podría concluir que los efectos de la piridostigmina a nivel central se encuentran aumentados en una situación de ejercicio intenso. Aún así, los efectos del estrés sobre el pretratamiento con piridostigmina siguen siendo polémicos y, de hecho, varios estudios *in vivo* recientes no muestran un aumento de la actividad anticolinérgica de la piridostigmina en el sistema nervioso central al someter a los animales a distintos protocolos de estrés [27-30]. Los resultados contradictorios de los distintos trabajos pueden ser debidos a las variaciones en las condiciones de experimentación (especies animales, origen del estrés, duración del experimento, etc.) de ahí la dificultad para extrapolar los resultados obtenidos con animales al hombre.

Asociación del pretratamiento con bromuro de piridostigmina a DEET y permetrina, y su relación con los "enfermos de la Guerra del Golfo"

Otro de los posibles factores causales de algunas patologías que sufre el personal militar de la Guerra del Golfo es la asociación de bromuro de piridostigmina con el repelente de insectos DEET (N,N-dietil-m-toluamida) y el insecticida permetrina ((±)-cis, trans-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxilato de 3-fenoxibencilo), que pudo haber potenciado los efectos tóxicos de alguna de estas sustancias [17,18]. Durante la Guerra del Golfo algunas tropas Americanas emplearon DEET y sus ropas fueron impregnadas con permetrina, que pudo atravesar el tejido del uniforme de campaña y llegar a la piel [31,32]. El DEET atraviesa la barrera dérmica y puede producir intoxicaciones en el hombre que se caracterizan por temblores

musculares, agitación, dificultad para hablar, crisis convulsivas, alteración de la función cognitiva y coma [33]. Taplin y Meinking [34] informaron de una absorción dérmica de la permetrina del 2% en el hombre. La intoxicación por permetrina afecta los canales de sodio, provocando una apertura prolongada después de un estímulo [35,36]. Esto da lugar a temblores, hiperactividad, ataxia, convulsiones y, en algunos casos, parálisis.

Abou-Donia *et al.* [37] observaron que la asociación de piridostigmina, por vía oral, y DEET y permetrina, por vía subcutánea, en gallinas producía un efecto sinérgico potenciado con respecto a la neurotoxicidad, puesto que las lesiones eran similares a las que producen dosis elevadas de DEET o permetrina. Así, en los estudios histopatológicos se observaba una elevada frecuencia de axones alargados y varicosidades axonales en el sistema nervioso periférico, semejantes a las observadas tras administrar dosis letales de permetrina, y degeneración axonal en médula espinal, similar a la producida por dosis letales de DEET. La hipótesis que establecen los autores es una disminución del metabolismo del DEET y la permetrina por competición por esterasas hepáticas y plasmáticas y, por tanto, una mayor distribución al sistema nervioso central y periférico. Hoy *et al.* [38,39] describieron alteraciones en el comportamiento locomotor de ratas tras la administración conjunta de estas tres sustancias. Utilizaron medidas del comportamiento locomotor ya que suelen ser más sensibles a dosis bajas de las tres sustancias químicas, y así reflejarían mejor la situación real a la que pudieron estar expuestas las tropas de la Guerra del Golfo. Los resultados, si bien indicaban una alteración del comportamiento locomotor, eran complejos y variaban según el sexo del animal, y en función de si se administraba una dosis única o si ésta se repetía durante 7 días. McCain *et al.* [40] obtuvieron un incremento en los índices de letalidad al administrar pienso con bromuro de piridostigmina, permetrina y DEET en ratas. Se vio que las combinaciones de piridostigmina-permetrina o piridostigmina-DEET también manifestaban un sinergismo de potenciación en los índices de letalidad. Los autores plantean dos mecanismos de acción: un aumento en la biodisponibilidad de la piridostigmina por vía oral o bien una disminución del rendimiento de los mecanismos de metabolización. Estos resultados, sin embargo, no son extrapolables al escenario de la Guerra del Golfo ya que las dosis empleadas en este estudio son muy superiores a las que pudieron verse sometidas las tropas desplegadas en la Guerra del Golfo.

Algunos autores [41,42] no comparten las hipótesis de Abou-Donia *et al.* [37] y McCain *et al.* [40] en cuanto a los mecanismos de acción propuestos. Buchholz *et al.* [41] indican un efecto antagónico de la piridostigmina en la distribución de la permetrina en el sistema nervioso central, cuando se administra pienso con piridostigmina en ratas. Se observaba una disminución de los niveles de permetrina en un 30% a nivel del sistema nervioso central y, por lo tanto, descartan un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Chaney *et al.* [42] observaron que la administración conjunta de piridostigmina y DEET en ratas no alteraba la inhibición de la AChE a nivel periférico, pero sí en el encéfalo. Estos resultados se explicaban por un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica al paso de piridostigmina, y no tanto por un aumento en su bio-

disponibilidad oral. Además, los autores creen que no hay información sobre la participación de esterasas en el metabolismo del DEET, ya que la mayoría de sus metabolitos indican una oxidación hepática por el sistema citocromo P-450 y ven poco probable la hipótesis de una competición por esterasas.

En un estudio reciente Abou-Donia *et al.* [43] intentaron evaluar dosis similares a las que pudieron estar expuestas las tropas de la Guerra del Golfo, con el fin de observar si el pretratamiento con piridostigmina aumentaba la toxicidad de la exposición a dosis bajas de DEET y permetrina. Las ratas fueron tratadas durante 45 días con DEET (40 mg/kg en etanol al 70% por vía dérmica) y/o permetrina (0,13 mg/kg en etanol al 70% por vía dérmica) y/o bromuro de piridostigmina (1,3 mg/kg en agua por vía oral los últimos 15 días). Tanto la administración por separado como conjunta de las tres sustancias provocó una alteración del comportamiento sensorial y motor de las ratas, aunque no se observó ningún efecto sinérgico en ningún tipo de asociación. El DEET y la permetrina por sí solas no inhibían la AChE plasmática o en el sistema nervioso central, pero al coadministrar las tres sustancias, o al coadministrar DEET y piridostigmina, aumentaba la inhibición de la AChE en el tronco encefálico y mesencéfalo. La administración de cada sustancia por separado aumentó la unión del ligando [³H] citisina a los receptores muscarínicos M2 en corteza cerebral, pero la administración conjunta no produjo ningún tipo de sinergismo. Por el contrario, la administración por separado no afectó la unión del ligando a receptores nicotínicos, mientras que la coadministración de las tres sustancias sí produjo un aumento significativo en la corteza cerebral. Por lo tanto, la exposición, por separado o conjunta, a estas tres sustancias puede producir alteración del comportamiento así como alteraciones en receptores colinérgicos y actividad de la AChE.

Recientemente se han investigado otro tipo de interacciones en las que podría intervenir la piridostigmina. Griffiths *et al.* [44] tras la administración en cobayas de piridostigmina y las diez vacunas empleadas por las Fuerzas Armadas del Reino Unido durante la Guerra del Golfo (tétanos, fiebre tifoidea, cólera, meningitis meningocócica, hepatitis B, peste, carbunco, tos ferina, fiebre amarilla y poliomielitis) no encontraron ningún tipo de efecto adverso significativo. El estudio simula el peor de los casos en el que se administrarían, en un corto período de tiempo, la piridostigmina y las diez vacunas. Faltan, sin embargo, estudios complementarios en los que se haga un seguimiento del comportamiento cognitivo y los patrones de sueño.

Otras alternativas al pretratamiento con bromuro de piridostigmina

Con el fin de reducir la incidencia de los efectos secundarios del pretratamiento con piridostigmina algunos países están estudiando la posibilidad de combinar la piridostigmina con fármacos anticolinérgicos. En la República Checa se está implantando un pretratamiento que incluye la asociación de bromuro de piridostigmina y dos antimuscarínicos de actividad central: la benactizina y el trihexifenidilo (PANPAL). Estudios *in vivo* han demostrado la eficacia del pretratamiento con PANPAL para facilitar la recuperación de las alteraciones respiratorias y cardiovasculares en ratas a las que se les administraba 120 µg/kg

i.m. de somán, equivalentes a dos veces la dosis letal 50 (DL₅₀) del somán [45]. También se ha visto la mayor eficacia del PANPAL al compararlo con un pretratamiento sólo con piridostigmina en ratones intoxicados con somán [46].

Algunos países del antiguo pacto de Varsovia utilizan un pretratamiento con otro carbamato, la fisostigmina que, al no ser un compuesto catiónico como la piridostigmina, puede atravesar con facilidad la barrera hematoencefálica y, por tanto, conseguir un buen pretratamiento a nivel central [47,48]. Éste es, sin embargo, también su gran inconveniente ya que podrían aparecer efectos a nivel del sistema nervioso central [49,50], no aceptables en un escenario militar en el cual el combatiente tiene que estar en estado de alerta. Otro inconveniente es la corta semivida de eliminación que presenta (inferior a una hora), lo que supondría la administración de dosis reiteradas o la utilización de formas farmacéuticas de liberación modificada [8,51]. Las Fuerzas Armadas del Reino Unido estudian la opción de asociar la fisostigmina con un antagonista muscarínico como la escopolamina, que ha demostrado reducir los efectos secundarios centrales e incluso una mayor eficacia del tratamiento posterior [52]. Philippens *et al.* [50] obtuvieron buenos resultados en cobayas con esta asociación aunque, para evitar la incapacidad post-exposición al somán, proponen la incorporación de un antagonista nicotínico a la asociación fisostigmina-escopolamina.

Dentro de los fármacos que se están estudiando como posibles sustitutos de la piridostigmina en el pretratamiento de las intoxicaciones por agentes neurotóxicos de guerra se encuentran la memantina (1-amino-3,5-dimetil-adamantano) y la huperzina A (9-amino-13-etilidén-11-metil-4-azatriciclo[7.3.1.0(3,8)]trideca-3(8),6,11-trien-5-ona) (Fig. 2). La memantina, un derivado del adamantano, y uno de sus metabolitos, el Mrz 2/373 (1-amino-3-hidroximetil-5-metil-adamantano), han mostrado buenos resultados en la intoxicación por somán en ratas [53], aunque sus efectos secundarios son importantes por lo que parece poco probable que se incorpore al pretratamiento de intoxicaciones de agentes neurotóxicos de guerra.

La huperzina A, un alcaloide presente en la planta *Huperzia serrata* (familia *Lycopodiaceae*) (Fig. 3), se plantea hoy en día como la principal opción para sustituir el pretratamiento con

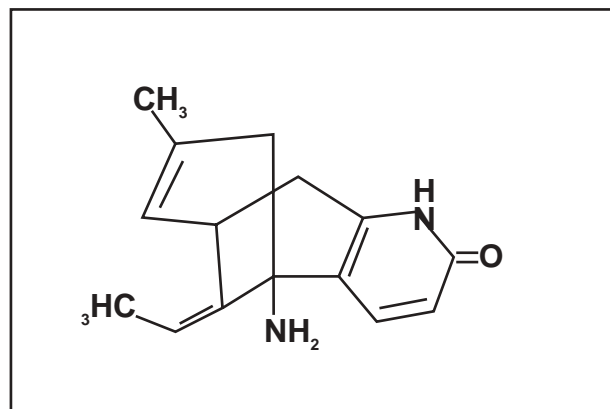


Fig. 2. Estructura química de la huperzina A (CAS No. 102518-79-6).



Fig. 3. *Huperzia serrata* (Liney GK, con autorización de Carr GD).

bromuro de piridostigmina [54,55]. Este alcaloide es un inhibidor reversible de la AChE que, además de presentar una mayor afinidad por la AChE que los carbamatos, libera la enzima más lentamente y tiene una semivida de eliminación mayor [56,57]. Otra ventaja de la huperzina A con respecto a los carbamatos es su inhibición prácticamente selectiva de la AChE eritrocítica, mientras que la piridostigmina y la fisostigmina inhiben tanto la AChE eritrocítica como la butirilcolinesterasa plasmática [58]. Por otra parte, estudios *in vivo* con animales han demostrado que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica sin que se hayan observado efectos secundarios a este nivel [54,55,59]. En un estudio prospectivo a doble ciego en 103 pacientes que padecían la enfermedad de Alzheimer, el 58% de los pacientes mostró una mejora de la función cognitiva, memoria y comportamiento [60]. Qian *et al.* [61] estudiaron las propiedades farmacocinéticas de la huperzina A en seis voluntarios a los que se les administró una dosis única de 0,99 mg por vía oral. La concentración plasmática en función del tiempo seguía un modelo monocompartimental con una cinética de absorción de primer orden y se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos: semivida de absorción ($t_{1/2a}$) de 12,6 minutos; semivida de eliminación ($t_{1/2e}$) de 288,5 minutos; concentración máxima (C_{max}) de 8,4 $\mu\text{g/L}$ que tardaba en alcanzarse (t_{max}) 79,6 minutos; y área bajo la curva de niveles plasmáticos (AUC) de 4,1 mg-min/L. Estos valores indican una rápida absorción del fármaco por vía oral, una amplia distribución en el organismo y una moderada velocidad de eliminación.

Conclusiones

El pretratamiento con piridostigmina mejora notablemente el tratamiento posterior de las intoxicaciones por agentes neurotóxicos de guerra. Esta mejora es significativa en las intoxicaciones por somán, en las que rápidamente se produce el proceso de "envejecimiento" de la AChE que impide la reactivación por la oxima utilizada en la terapia convencional.

Los efectos secundarios del pretratamiento con bromuro de piridostigmina se deben a una extensión de la actividad colinérgica en distintos órganos e incluyen aumento de la motilidad gastrointestinal, dolores abdominales, náuseas, bradicardia, miosis y aumento de la secreción lacrimal, salivar, gastrointestinal y bronquial. Sin embargo, durante la Guerra del Golfo estos efectos fueron mínimos teniendo en cuenta el beneficio que aporta su uso en caso de exposición a agentes neurotóxicos. Este pretratamiento parece, por tanto, bastante seguro en una población sana. Tampoco se han descrito efectos a largo plazo en las dosis empleadas en el pretratamiento.

Los estudios *in vivo* en animales demuestran un aumento en la inhibición de la AChE en el sistema nervioso central al coadministrar piridostigmina y DEET, de ahí que se deba controlar el uso de repelentes de insectos durante el pretratamiento.

La asociación de piridostigmina a antimuscarínicos tales como la benactizina y el trihexifenidilo no sólo aumenta la eficacia del pretratamiento, sino que disminuye los posibles efectos secundarios. Este tipo de asociaciones sería más indicado si es necesario llevar a cabo un pretratamiento en poblaciones en las que pueden haber personas más susceptibles a la piridostigmina, como es el caso de pacientes asmáticos.

Aunque existen otras opciones a la utilización de la piridostigmina en el pretratamiento de las intoxicaciones por agentes neurotóxicos de guerra, la huperzina A destaca como el principal candidato a sustituir a la piridostigmina debido a su mayor eficacia y buenas propiedades farmacocinéticas, si bien actualmente hay poca experiencia en su utilización en el hombre.

Bibliografía

- Marrs TC (1993) Organophosphate poisoning. *Pharmac Ther* 58: 51-66.
- Grob D, Harvey AM (1953) The effects and treatment of nerve gas poisoning. *Am J Med* 14: 52-63.
- United States Army Medical Research Institute of Chemical Defense (1998) Special publication: pyridostigmine. USAMRICD Special Publication 98-01.
- Tonkopi V (2001) Structure and efficiency of carbamates as drugs for prophylaxis. En: Proceedings of the seventh international symposium on protection against chemical and biological warfare agents. National Defence Research Institute, Umea (Suecia). En prensa.
- Gall D (1981) The use of therapeutic mixtures in the treatment of cholinesterase inhibition. *Fundam Appl Toxicol* 1: 214-216.
- Dawson RM (1994) Review of oximes available for treatment of nerve agent poisoning. *J Appl Toxicol* 14: 317-331.
- Spencer PS, Wilson BW, Albuquerque EX (2000) Sarin, other "nerve agents", and their antidotes. En: Spencer PS, Schaumburg HH, Ludolph AC (editores) *Experimental and clinical neurotoxicology*, 2ª ed., Oxford University Press, New York. 1073-1093.
- United States Army Medical Research Institute of Chemical Defense (1990) Clinical notes on chemical casualty care: pyridostigmine. USAMRICD Technical Memorandum 90-4.
- Koplovitz I, Stewart JR (1994) A comparison of the efficacy of HI6 and 2-PAM against soman, tabun, sarin, and VX in the rabbit. *Toxicol Lett* 70: 269-279.

10. Briggs CJ, Simons KJ (1986) Treatment of organophosphorus poisoning: pharmaceutical aspects of antidotes. En: Heyndrickx B (editor) Proceedings of the second world congress on new compounds in biological and chemical warfare. University Press, Gante (Bélgica). 514-523.
11. Dunn MA, Sidell FR (1989) Progress in medical defense against nerve agents. JAMA 262: 649-652.
12. Lennox WJ, Harris LW, Talbot BG, Anderson DR (1985) Relationship between reversible acetylcholinesterase inhibition and efficacy against soman lethality. Life Sci 37: 793-798.
13. Marino MT, Schuster BG, Brueckner RP, Lin E, Kaminskis A, Lassetter KC (1998) Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of pyridostigmine bromide for prophylaxis against nerve agents in humans. J Clin Pharmacol 38: 227-235.
14. Taylor P (1996) Anticholinesterase agents. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman A (editores) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª ed., Mc Graw Hill, New York. 161-176.
15. Keeler JR, Hurst CG, Dunn MA (1991) Pyridostigmine used as a nerve agent pretreatment under wartime conditions. JAMA 266: 693-695.
16. Gouge SF, Daniels DJ, Smith CE (1994) Exacerbation of asthma after pyridostigmine during Operation Desert Storm. Mil Med 159: 108-111.
17. Institute of Medicine: Committee on health effects associated with exposures during the Gulf War (2000) Illnesses in Gulf War veterans. En: Fulco CE, Liverman CT, Sax HC (editores) Gulf War and health (volume 1): depleted uranium, pyridostigmine, sarin, vaccines. National Academy Press, Washington, D.C. 39-67.
18. Moss JI (2001) Many Gulf War illnesses may be autoimmune disorders caused by the chemical and biological stressors, pyridostigmine bromide, and adrenaline. Med Hypotheses 56: 155-157.
19. Niesen CE, Shah NS (2000) Pyridostigmine-induced microcephaly. Neurology 54: 1873-1874.
20. Bowman PD, Schuschereba ST, Johnson TW, Woo FJ, McKinney L, Wheeler CR, *et al.* (1989) Myopathic changes in diaphragm of rats fed pyridostigmine bromide subchronically. Fundam Appl Toxicol 13: 110-117.
21. Kaiser KS, Hawksworth AW, Gray GC (2000) Pyridostigmine bromide intake during the Persian Gulf War is not associated with postwar handgrip strength. Mil Med 165: 165-168.
22. Chaney LA, Rockhold RW, Mozingo JR, Hume AS, Moss JI (1997) Potentiation of pyridostigmine bromide toxicity in mice by selected adrenergic agents and caffeine. Vet Human Toxicol 39: 214-219.
23. Sharabi Y, Danon YL, Berkenstadt H, Almog S, Mimouni-Bloch A, Zisman A, *et al.* (1991) Survey of symptoms following intake of pyridostigmine during the Persian Gulf war. Isr J Med Sci 27: 656-658.
24. Somani SM, Husain K, Jagannathan R (2001) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of carbamates under physical stress. En: Somani SM, Romano JA Jr. (editores) Chemical warfare agents: toxicity at low levels. CRC Press LLC, Florida. 145-189.
25. Friedman A, Kaufer D, Shemer J, Hendler I, Soreq H, Tur-Kaspa I (1996) Pyridostigmine brain penetration under stress enhances neuronal excitability and induces early immediate transcriptional response. Nat Med 2: 1382-1385.
26. Fishman RA (1997) Less stress-more pressure? Nat Med 3: 366.
27. Lallement G, Foquin A, Baubichon D, Burckhart MF, Carpentier P, Canini F (1998) Heat stress, even extreme, does not induce penetration of pyridostigmine into the brain of guinea pigs. Neurotoxicology 19: 759-766.
28. Grauer E, Alkalai D, Kapon J, Cohen G, Raveh L (2000) Stress does not enable pyridostigmine to inhibit brain cholinesterase after parenteral administration. Toxicol Appl Pharmacol 164: 301-304.
29. Sinton CM, Fitch TE, Petty F, Haley RW (2000) Stressful manipulations that elevate corticosterone reduce blood-brain barrier permeability to pyridostigmine in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 165: 99-105.
30. Tian H, Song X, Bressler J, Pruett S, Pope CN (2002) Neither forced running nor forced swimming affect acute pyridostigmine toxicity or brain-regional cholinesterase inhibition in rats. Toxicology 176: 39-50.
31. Snodgrass HL (1992) Permethrin transfer from treated cloth to the skin surface: potential for exposure in humans. J Toxicol Environ Health 35: 91-105.
32. Wester RM, Tanojo H, Maibach HI, Wester RC (2000) Predicted chemical warfare agent VX toxicity to uniformed soldier using parathion in vitro human skin exposure and absorption. Toxicol Appl Pharmacol 168: 149-152.
33. Spencer PS (2000) N,N-Diethyl-m-toluamide and other dialkylamides. En: Spencer PS, Schaumburg HH, Ludolph AC (editores) Experimental and clinical neurotoxicology, 2ª ed., Oxford University Press, New York. 492-496.
34. Taplin D, Meinking TL (1987) Pyrethrins and pyrethroids for the treatment of scabies and pediculosis. Semin Dermatol 6: 125-135.
35. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Díaz MJ, Bringas P (1991) Toxicokinetics of permethrin in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 119: 1-8.
36. Vijverberg HPM (2000) Pyrethroids. En: Spencer PS, Schaumburg HH, Ludolph AC (editores) Experimental and clinical neurotoxicology, 2ª ed., Oxford University Press, New York. 1028-1044.
37. Abou-Donia MB, Wilmarth KR, Jensen KF, Oehme FW, Kurt TL (1996) Neurotoxicity resulting from coexposure to pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin: implications of Gulf War chemical exposures. J Toxicol Environ Health 48: 35-56.
38. Hoy JB, Cornell JA, Karlix JL, Schmidt CJ, Tebbett IR, van Haaren F (2000) Interactions of pyridostigmine bromide, DEET and permethrin alter locomotor behavior of rats. Vet Human Toxicol 42: 65-71.
39. Hoy JB, Cornell JA, Karlix JL, Tebbett IR, van Haaren F (2000) Repeated coadministrations of pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin alter locomotor behavior of rats. Vet Human Toxicol 42: 72-76.
40. McCain WC, Lee R, Johnson MS, Whaley JE, Ferguson JW, Beall P, *et al.* (1997) Acute oral toxicity study of pyridostigmine bromide, permethrin, and DEET in the laboratory rat. J Toxicol Environ Health 50: 113-124.
41. Buchholz BA, Pawley NH, Vogel JS, Mauthe RJ (1997) Pyrethroid decrease in central nervous system from nerve agent pretreatment. J Appl Toxicol 17: 231-234.
42. Chaney LA, Wineman RW, Rockhold RW, Hume AS (2000) Acute effects of an insect repellent, N,N-diethyl-m-toluamide, on cholinesterase inhibition induced by pyridostigmine bromide in rats. Toxicol Appl Pharmacol 165: 107-114.
43. Abou-Donia MB, Goldstein LB, Jones KH, Abdel-Rahman AA, Damodaran TV, Dechkovskaia AM, *et al.* (2001) Locomotor and sensorimotor performance deficit in rats following exposure to pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin, alone and in combination. Toxicol Sci 60: 305-314.
44. Griffiths GD, Hornby RJ, Stevens DJ, Scott LAM, Upshall DG (2001) Biological consequences of multiple vaccine and pyridostigmine pretreatment in the guinea pig. J Appl Toxicol 21: 59-68.

45. Kassa J, Fusek J (1998) The positive influence of a cholinergic-anticholinergic pretreatment and antidotal treatment on rats poisoned with supralethal doses of soman. *Toxicology* 128: 1-7.
46. Kassa J, Vachek J, Bajgar J, Fusek J (2001) A combination of pyridostigmine with anticholinergic drugs: effective pharmacological pretreatment of soman-poisoned mice. *ASA Newsletter* 84: 16-19.
47. Xia DY, Wang LX, Pei SQ (1981) The inhibition and protection of cholinesterase by physostigmine and pyridostigmine against soman poisoning in vivo. *Fundam Appl Toxicol* 1: 217-221.
48. Deshpande SS, Viana GB, Kauffman FC, Rickett DL, Albuquerque EX (1986) Effectiveness of physostigmine as a pretreatment drug for protection of rats from organophosphate poisoning. *Fundam Appl Toxicol* 6: 566-577.
49. Kirby AW, Townsend AT (1989) The effect of carbamates on the neural portion of the visual system. En: *Proceedings of the third international symposium on protection against chemical warfare agents*. National Defence Research Institute, Umea (Suecia). 151-152.
50. Philippens IH, Melchers BP, Oliver B, Bruijnzeel PL (2000) Scopolamine augments the efficacy of physostigmine against soman poisoning in guinea pigs. *Pharmacol Biochem Behav* 65: 175-182.
51. Sidell FR (1992) Clinical considerations in nerve agent intoxication. En: Somani SM (editor) *Chemical warfare agents*. Academic Press Inc., San Diego (California). 155-194.
52. Scott EAM, Hollands RN, Wetherell JR (1994) The current UK medical countermeasures for nerve agent poisoning; physostigmine and hyoscine as an alternative to pyridostigmine. En: Price B (editor) *Proceedings of the chemical and biological medical treatment symposium*. Applied Science and Analysis, Portland (Maine). 1.14-1.17.
53. Stojiljkovic MP, Maksimovic M, Bokonic D, Kilibarda V, Tadic V, Boskovic B (1998) Adamantanes versus carbamates as prophylactic agents in soman-poisoned rats. En: *Proceedings of the sixth international symposium on protection against chemical and biological warfare agents*. National Defence Research Institute, Umea (Suecia). 197-202.
54. Patocka J, Kassa J (1999) Huperzine A: prospective prophylactic antidote against organophosphate warfare agent poisoning. *ASA Newsletter* 71: 16-19.
55. Tonduli LS, Testylier G, Masqueliez C, Lallement G, Monmaur P (2001) Effects of huperzine used as pre-treatment against soman-induced seizures. *Neurotoxicology* 22: 29-37.
56. Ashani Y, Peggins JO, Doctor BP (1992) Mechanism of inhibition of cholinesterases by huperzine A. *Biochem Biophys Res Commun* 184: 719-726.
57. Grunwald J, Raveh L, Doctor BP, Ashani Y (1994) Huperzine A as a pretreatment candidate drug against nerve agent toxicity. *Life Sci* 54: 991-997.
58. Lallement G, Foquin A, Dorandeu F, Baubichon D, Aubriot S, Carpentier P (2001) Subchronic administration of various pretreatments of nerve agent poisoning. I. Protection of blood and central cholinesterases, innocuousness towards blood-brain barrier permeability. *Drug Chem Toxicol* 24: 151-164.
59. Laganiere S, Corey J, Tang XC, Wulfert E, Hanin I (1991) Acute and chronic studies with the anticholinesterase huperzine A: effect on central nervous system cholinergic parameters. *Neuropharmacology* 30: 763-768.
60. Xu SS, Gao ZX, Weng Z, Du ZM, Xu WA, Yang JS, *et al.* (1995) Efficacy of tablet HUP-A on memory, cognition and behavior in Alzheimer's disease. *Acta Pharmacologica Sinica* 16: 391-395.
61. Qian BC, Wang M, Zhou ZF, Chen K, Zhou RR, Chen GS (1995) Pharmacokinetics of tablet huperzine A in six volunteers. *Acta Pharmacologica Sinica* 16: 396-398.