

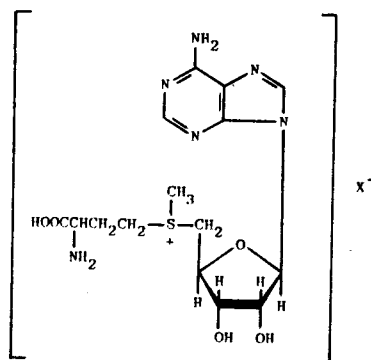
METIONINA ACTIVA¹

5'-[(3-Amino-3-carboxipropil)metilsulfonio]-
5'-deoxiadenosina

S-(5'-deoxiadenosin-5'-il)metionina

S-adenosil-L-metionina (S-AMe)

S-adenosilmetionina



$[C_{15}H_{23}N_6O_5S]^+$ P.M. 399.4

Se ha estabilizado bajo la forma de sal como
Sulfato p-toluensulfonato de S-AMe (S-adenosil-L-metionina)
Transmetil (NR)

Historia.

En el protoplasma de todos los seres vivos, tanto de los unicelulares (hongos y protozoos) como en los tejidos de mamíferos superiores, se encuentra presente un sistema enzimático denominado "metionin-adenosiltransferasa", que cataliza la unión del ATP con la L-metionina proveniente de las proteínas; la enzima también es denominada MAE (methionine-activating-enzyme) o S-AMe-sintetasa².

La combinación de la adenosina, cedida por el ATP, con la metionina fue lograda en 1952 por el Prof. G.L. Cantoni de la Universidad de Cleveland³, creando un sistema catalítico con estos precursores y las enzimas del tejido hepático.

En 1954, Baddiley y Jamieson⁴ confirman la estructura por síntesis total. Su importancia metabólica se comprueba en múltiples experiencias^{5,6}, participando en numerosas reacciones de transmetilación y jugando un papel notable

en la síntesis y catabolismo de las catecolaminas. Se destacan los trabajos del Premio Nobel (1970) J. Axelrod⁷ en las investigaciones sobre enzimas transmetilantes y la modalidad transmisiva de los impulsos nerviosos que atraviesan el espacio sináptico.

Los estudios farmacológicos se postergaron debido a que la *Metionina Activa* es una molécula muy inestable a temperatura ambiente y pH fisiológico; para impedir su degradación se necesita disponer de la sustancia en solución muy ácida y a -20° C. En 1971 se logra la síntesis como sal⁸, compuesto estable que permitió realizar las experiencias farmacológicas y que constituye la forma activa empleada actualmente en terapéutica.

Farmacodinamia.

Como Sulfo-Adenosil-L-Metionina, o S-AMe, es una molécula fisiológica que participa como dadora de metilos activos en todas las reacciones de transmetilación

que ocurren en el organismo, excepto en la resíntesis. Interviene en la metilación de los ácidos nucleicos, aminoácidos, estrógenos, serotonina, fosfatidiletanolamina y de las catecolaminas; además participa en la transaminopropilación, necesaria para la formación de las poliaminas intervinientes en la síntesis de los ácidos nucleicos y proteínas⁹.

El camino metabólico de la SAME lleva a la formación de cisteína y ácido homocisteico y glutatión, que son las principales moléculas dadoras de grupos -SH y -SO₄ para todas las reacciones de transulfuración orgánica, especialmente para la formación del sulfato activo destinado a la sulfatación de las glicoproteínas del tejido conjuntivo¹⁰. De estas propiedades derivan los efectos metabólicos y farmacológicos de la SAME.

Farmacocinética.

La biodisponibilidad de la *Metionina Activa* como SAME, ha sido demostrada inicialmente en animales, utilizándose varios métodos de ensayo, lo que ha permitido obtener una visión global básica sobre el comportamiento del fármaco en el organismo¹¹.

Con estudios autorradiográficos se ha obtenido información sobre la distribución del fármaco, de sus metabolitos, de las diversas concentraciones alcanzadas en los diversos órganos y de sus variaciones en relación al tiempo. Estos valores se cuantifican midiendo directamente la cantidad de SAME y de sus metabolitos presentes en los órganos¹². Las conclusiones que pueden señalarse de los estudios autorradiográficos son las siguientes: a) El fármaco penetra lentamente en los tejidos y permanece en ellos largo tiempo a baja concentración. b) Se mantiene en sangre de 4 a 12 horas. c) La cantidad de fármaco o de sus metabolitos

parece aumentar paulatinamente en el encéfalo, distribuyéndose de una manera bastante uniforme en el mismo. d) El principal órgano excretor del fármaco y sus metabolitos es el riñón, que muestra una elevada concentración incluso 48 hs después de la administración¹³, siguiéndole el hígado, que presenta una gran capacidad de captación del fármaco.

Se ha estudiado también el tiempo de hemivida de SAME tras la administración intravenosa; los resultados demostraron que la vida media biológica del fármaco es de 40 minutos para la rata y el conejo y de 80 minutos para el hombre¹⁴.

Obtenidas estas informaciones previas, se ha pasado al estudio farmacocinético en el hombre, midiendo la cantidad endógena de SAME, presente fisiológicamente en el organismo y estudiando a continuación el comportamiento y la biodisponibilidad de la droga, administrada por vía intravenosa e intramuscular.

El nivel hemático es similar tras inyección i.v. e i.m., aunque por esta segunda vía los niveles plasmáticos se mantienen elevados durante más tiempo que por la vía intravenosa, siendo la hemivida, por esta vía de administración, de 135 minutos.

Se ha comprobado que la absorción por vía intramuscular es muy rápida, alcanzándose valores plasmáticos a los 30 minutos de la administración, similares a los obtenidos en el mismo tiempo tras la inyección intravenosa.

Podríamos concluir diciendo que proporciona una buena disponibilidad (80-90% de la dosis) a la media hora de administrada la droga por vía intramuscular.

Evaluación clínica.

Examinaremos sólo algunos ensayos que permiten documentar su evalua-

ción en distintas afecciones.

a) Los efectos antiesteatósicos de la SAME, se valoraron en un estudio multicéntrico. Su administración fue bien tolerada y se observó una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,01$ - $p < 0,05$) de casi todos los parámetros en el grupo de esteatosis; la biopsia hepática mostró que la degeneración había desaparecido o estaba claramente disminuida. En la hepatitis crónica activa y persistente influyó favorablemente en varios parámetros, incluso en la esteatosis; el aclaramiento de BSP en la hepatitis crónica activa y persistente mejoró ($p < 0,05$) sin embargo, los componentes conectivo e inflamatorio de estas entidades no cambiaron con el tratamiento¹⁵.

b) En pacientes portadores de hepatopatías, desde el punto de vista metabólico demostró un efecto normalizador del tiempo de protrombina, bilirrubinemia, transaminasas y fosfatasa alcalina; también hubo mejoría del apetito, de los síntomas digestivos, etc.; la experiencia estuvo exenta de efectos secundarios¹⁶.

c) La droga (45 mg/día) parece tener un efecto rápido y beneficioso, principalmente sobre el humor deprimido, tendencias suicidas, inhibición y rendimiento psíquico. La mejoría se observó en el 80% de los casos y a los 6 días¹⁷.

Varios autores comunican los resultados obtenidos en el síndrome depresivo, que permite afirmar que el fármaco posee un efecto antidepressivo, igual o superior a las drogas tricíclicas, no presenta efectos colaterales en asociaciones^{18,19,20}.

Indicaciones.

Hepatopatías agudas y crónicas: hepatitis agudas y crónicas. Esteatosis hepática. Hepatopatía alcohólica y por tóxicos o medicamentos. Cirrosis hepática. Insuficiencia hepatocelular. Síndrome

depresivo en todas sus formas: depresión unipolar y bipolar. Depresión endógena. Depresión reactiva o neurótica. Depresión involutiva. Depresión en el geronte. Síndrome depresivo en el alcohólico. Tratamiento complementario en la enfermedad de Parkinson.

Reacciones adversas.

Se han mencionado casos de hipersensibilidad en algunas comunicaciones. Está contraindicada su administración durante el embarazo y en la insuficiencia renal. Su administración debe realizarse con extrema precaución en pacientes portadores de feocromocitoma o en estado maniaco²¹.

Toxicidad

Estudios de toxicidad aguda y crónica, según se demuestra en experiencias farmacológicas realizadas en ratones Swiss machos y en ratas Sprague-Dawley, permitieron comprobar que la SAME es prácticamente atóxica. Numerosas experiencias clínicas, utilizando el fármaco por vía parenteral (intravenosa o intramuscular) y por vía bucal, han demostrado buena tolerancia local y ausencia de efectos secundarios y colaterales²².

Tanto los estudios toxicológicos de larga duración, como la experiencia clínica, no han evidenciado hasta hoy ningún caso de carcinogénesis relacionable con la administración de dicha sustancia. Se puede concluir que a la dosis prescrita no presenta acción tóxica²³.

Forma farmacéutica.

Injectable intramuscular e intravenoso. La forma intramuscular se presenta separada en viales de sulfato p-toluensulfato de S-Adenosil-L-Metionina, (equivalente a 50 mg de SAME base) y ampollas de disolvente con Clorhidrato de Lidocaína

y buffer de fosfatos. En la forma intravenosa la cantidad de droga es igual a la anterior y el disolvente es una solución de fosfato de sodio bibásico.

Dosificación

La dosis es de 50 a 100 mg de SAME base, una o dos veces por día, ad-

ministrada en ciclos de 20 a 30 días. Se admiten dosis mayores. De acuerdo a la evolución del paciente puede repetirse el tratamiento. Es posible asociar SAME con antidepresivos tricíclicos y administrar I.M.A.O. o tricíclicos cuando no se administra SAME.

ELOY L. MANDRILE
GRACIELA M. BONGIORNO

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. *The Merck Index* (1983), Merck & Co. Inc. N.J., pág. 858
2. Cantoni, G.L. (1952) *J. Amer. Chem. Soc.* 74: 2942-6
3. Cantoni, G.L. (1953) *J. Biol. Chem.* 204: 403-6
4. Baddiley, J. y G.A. Jamieson (1954) *J. Chem. Soc. London* 80: 421-3
5. Arton, C. y H.B. Lofland (1960) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 3: 244-50
6. Baldessarini, R.J. (1966) *Biochem. Pharm.* 15: 741-5
7. Salvatore, F. *et al.* (1977) "The Biochemistry of Adenosilmethionine", Columbia University Press, New York; Axelrod, J. pág. 540
8. Schlenk, F. y R.E. De Palma (1957) *J. Biol. Chem.* 229: 1051-7
9. Axelrod, J. (1971) *Science* 173: 593-8
10. Mudd, S.H., J.D. Finkelstein, F. Irreverre y L. Laster (1965) *J. Biol. Chem.* 240: 4382-90
11. Finkelstein, J.D. y H.S. Mudd (1967) *J. Biol. Chem.* 242: 873-5
12. Stramentinoli, G., E. Catto y S. Algeri (1976) "Transmetilazioni e Sistema Nervoso Centrale" Ed. Min. Med. Torino pág. 125
13. Saavedra, J. y J. Axelrod (1972) *Science* 175: 1365-8
14. Stramentinoli, G. y E. Catto (1976) *Pharmacol. Res. Commun.* 8: 211-5
15. Ideo, G. (1975) *Minerva Me.* 66: 1571-3
16. Fauvert, R.E. (1959) *Gastroenterology* 37: 603-5
17. Agnoli, A., V. Andreoli, M. Cassachia y R. Cerbo (1976) *J. Psychiat. Res.* 13: 43-50
18. Pollin, W., P.V. Cardon y S.S. Ketty (1961) *Science* 133: 104-10
19. Fazio, C., V. Andreoli, A. Agnoli, M. Casacchia y R. Cerbo (1973) *Min. Med.* 29: 1-8
20. Carney, M.W.P., R. Martín, T. Bottiglieri, E.H. Reynolds, H. Nissenbaum, B.K. Toone y B.F. Sheffield (1983) *The Lancet* I: 820-6
21. Craddock, V.M. (1974) *Biochemical Pharmacology* 23: 2452-8
22. Bolaños Custodio, J.M. (1982) *Medicina* 50: 149-53
23. Kufferle, B. y J. Grunberger (1982) *Raven Press* 32: 175