



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2025,
Volumen 9, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2

FARMACOCINÉTICA DE LAS AMINAS EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA

PHARMACOKINETICS OF AMINES IN PATIENTS WITH IMMUNODEFICIENCY

Luis Fernando Cardona Alvarado
Universidad Simón Bolívar

Alejandro José Donado Vargas
Universidad Simón Bolívar

Carlos Hernando Murgas Cañas
Universidad Libre, Colombia

Ginna Marisel Suarez Camargo
Universidad Cooperativa de Colombia

Aura Cecilia Hernández Acuña
Universidad del Sinú, Colombia

Eliana Sofía Martínez Peña
Universidad del Sinú, Colombia

Ivan Yefferson Ortega Puetaman
Fundación Universitaria San Martín, Colombia

Yamir Fabrianny Zúñiga Daza
Universidad del Valle, Colombia

Juan David López Castro
Universidad Autónoma de Bucaramanga

María Alejandra Arrázola Villadiego
Universidad del Sinú, Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2.17050

Farmacocinética de las Aminas en Pacientes con Inmunodeficiencia

Luis Fernando Cardona Alvarado¹

luiscardonaalv@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-9942-306X>

Residente de Medicina
Crítica y Cuidado Intensivo
Universidad Simón Bolívar

Alejandro José Donado Vargas

md.donado@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-2014-6014>

Residente de Medicina
Crítica y Cuidado Intensivo
Universidad Simón Bolívar

Carlos Hernando Murgas Cañas

carlosmurgasunal@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6542-0597>

Médico Internista
Universidad Libre
Colombia

Ginna Marisel Suarez Camargo

ginnasuarez1991@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-8445-5527>

Médico General
Universidad Cooperativa de Colombia

Aura Cecilia Hernández Acuña

auceheac@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-6236-8332>

Médico General
Universidad del Sinú
Colombia

Eliana Sofía Martínez Peña

elianamartinezpe@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-7477-3003>

Médico General
Universidad del Sinú
Colombia

Ivan Yefferson Ortega Puetaman

yeforte@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4644-2651>

Médico General
Fundación Universitaria San Martín
Colombia

Yamir Fabrianny Zúñiga Daza

yafazuda@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-8552-0704>

Médico General
Universidad del Valle
Colombia

Juan David López Castro

J.davidlopez90@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-7777-4817>

Médico Epidemiólogo
Universidad Tecnológica de Pereira
Universidad Autónoma de Bucaramanga

María Alejandra Arrázola Villadiego

mayiarrazola@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-9565-4367>

Médico General
Universidad del Sinú, Colombia

¹ Autor principal

Correspondencia: luiscardonaalv@gmail.com

RESUMEN

Antecedentes: Las aminas pueden clasificarse en varias categorías, como aminas biogénicas (dopamina, serotonina, norepinefrina, histamina) y aminas vasoactivas sintéticas (adrenalina, noradrenalina, dobutamina). Las aminas neurotransmisoras, como la dopamina y la serotonina, son dianas terapéuticas clave en el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas, incluyendo la depresión, la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson. En pacientes con inmunodeficiencia, la farmacocinética de las aminas puede estar profundamente afectada por alteraciones en la función hepática, renal e intestinal. **Metodología:** Se llevó a cabo una revisión sistemática, en la que se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Scielo y ScienceDirect. Teniendo en cuenta los siguientes criterios: Estudios clínicos, observacionales y ensayos controlados aleatorizados, estudios publicados en revistas científicas revisadas por pares, estudios en humanos con inmunodeficiencia (primaria o secundaria), estudios que reporten datos sobre farmacocinética de aminas. **Resultados:** La farmacocinética de las aminas en pacientes con inmunodeficiencia es un aspecto crucial en el manejo clínico, ya que las alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación pueden modificar su eficacia y toxicidad. El manejo de aminas en pacientes con inmunodeficiencia requiere ajustes personalizados en la dosificación y monitoreo estricto de la respuesta farmacológica. **Conclusiones:** La farmacocinética de las aminas en pacientes con inmunodeficiencia es un tema de gran relevancia clínica debido a las alteraciones que pueden presentarse en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de estos fármacos. La disfunción hepática y renal, común en estos pacientes, puede modificar la biodisponibilidad y el aclaramiento de las aminas, lo que requiere ajustes individualizados en la dosificación y un monitoreo estricto.

Palabras claves: pharmacokinetics, amines, immunodeficiency, critical illness



Pharmacokinetics of Amines in Patients with Immunodeficiency

ABSTRACT

Background: Amines can be classified into several categories, such as biogenic amines (dopamine, serotonin, norepinephrine, histamine) and synthetic vasoactive amines (adrenaline, noradrenaline, dobutamine). Neurotransmitter amines, such as dopamine and serotonin, are key therapeutic targets in the treatment of neuropsychiatric diseases, including depression, schizophrenia, and Parkinson's disease. In patients with immunodeficiency, amine pharmacokinetics may be profoundly affected by alterations in liver, kidney, and intestinal function. **Methodology:** A systematic review was conducted, in which the PubMed, Scielo, and ScienceDirect databases were searched. Considering the following criteria: Clinical studies, observational studies and randomized controlled trials, studies published in peer-reviewed scientific journals, studies in humans with immunodeficiency (primary or secondary), studies that report data on amine pharmacokinetics. **Results:** The pharmacokinetics of amines in patients with immunodeficiency is a crucial aspect in clinical management, since alterations in absorption, distribution, metabolism and elimination can modify their efficacy and toxicity. The management of amines in patients with immunodeficiency requires personalized adjustments in dosage and strict monitoring of pharmacological response. **Conclusions:** The pharmacokinetics of amines in patients with immunodeficiency is a topic of great clinical relevance due to the alterations that may occur in the absorption, distribution, metabolism and elimination of these drugs. Hepatic and renal dysfunction, common in these patients, can modify the bioavailability and clearance of amines, which requires individualized adjustments in dosage and strict monitoring.

Keywords: pharmacokinetics, amines, immunodeficiency, critical illness

*Artículo recibido 15 febrero 2025
Aceptado para publicación: 19 marzo 2025*



INTRODUCCIÓN

Las aminas son compuestos orgánicos derivados del amoníaco en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por grupos alquilo o arilo. Estas sustancias desempeñan un papel fundamental en múltiples procesos fisiológicos, incluyendo la neurotransmisión, la regulación cardiovascular y la respuesta inmune. (1)

Las aminas pueden clasificarse en varias categorías, como aminas biogénicas (dopamina, serotonina, norepinefrina, histamina) y aminas vasoactivas sintéticas (adrenalina, noradrenalina, dobutamina), utilizadas para modular respuestas fisiológicas en estados patológicos. Estas sustancias tienen una relevancia especial en el ámbito clínico, ya que su manipulación permite intervenir en condiciones críticas como el shock séptico, la insuficiencia cardíaca y los trastornos psiquiátricos. (2)

La importancia de las aminas en la práctica clínica radica en su capacidad para interactuar con receptores específicos y desencadenar respuestas biológicas controladas. Por ejemplo, las catecolaminas como la adrenalina y la noradrenalina son utilizadas en la terapia de soporte hemodinámico para pacientes en estados de choque, ya que actúan sobre receptores adrenérgicos para aumentar la contractilidad cardíaca y la presión arterial. (2, 3)

De manera similar, las aminas neurotransmisoras, como la dopamina y la serotonina, son dianas terapéuticas clave en el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas, incluyendo la depresión, la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson. Estas aplicaciones subrayan la necesidad de comprender a profundidad su farmacocinética, ya que cualquier alteración en su metabolismo, distribución o eliminación puede tener consecuencias clínicas significativas. (4, 5)

En pacientes con inmunodeficiencia, la farmacocinética de las aminas puede estar profundamente afectada por alteraciones en la función hepática, renal e intestinal. La disminución de la capacidad metabólica del hígado debido a la inflamación sistémica o la disfunción hepática puede prolongar la vida media de estos compuestos, aumentando el riesgo de toxicidad. (5)

Asimismo, la disfunción renal asociada a infecciones recurrentes o a la administración de múltiples fármacos puede comprometer la eliminación de las aminas, lo que hace que su monitorización sea un aspecto crucial en la práctica clínica.



Estas consideraciones subrayan la importancia de adaptar las estrategias terapéuticas en poblaciones vulnerables, optimizando las dosis y los regímenes de administración para mejorar los resultados clínicos sin incrementar el riesgo de efectos adversos. (6)

Como bien se comentó, las aminas, incluyendo catecolaminas y aminas vasoactivas, son fármacos de uso frecuente en pacientes críticos e inmunocomprometidos. Sin embargo, en individuos con inmunodeficiencia, las alteraciones en la fisiología pueden modificar la biodisponibilidad y eficacia de estos compuestos. Este trabajo se enfoca en comprender estos cambios, dado que es fundamental para optimizar el tratamiento y reducir efectos adversos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática, en la que se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Scielo y ScienceDirect, entre otras. La recopilación y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés y español. Teniendo en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión

- Estudios clínicos, observacionales y ensayos controlados aleatorizados.
- Estudios publicados en revistas científicas revisadas por pares.
- Estudios en humanos con inmunodeficiencia (primaria o secundaria).
- Estudios que reporten datos sobre farmacocinética de aminas.

Criterios de Exclusión

- Estudios en animales o in vitro.
- Revisiones narrativas, editoriales o cartas al editor.
- Estudios con datos insuficientes o metodología no clara.

Como palabras clave, se emplearon en las bases de datos según la metodología DeCS y MeSH los términos: Pharmacokinetics; Amines; Immunodeficiency; Critical Illness. Entre las limitaciones esperadas están la heterogeneidad en los diseños de los estudios y la variabilidad en los métodos de medición de la farmacocinética de las aminas.



RESULTADOS

Fundamentos de Farmacocinética

La farmacocinética es el estudio de cómo el cuerpo interactúa con las sustancias administradas durante toda la duración de la exposición. Esto está estrechamente relacionado con la farmacodinámica, pero es claramente diferente de ella, que examina el efecto del fármaco en el cuerpo más de cerca. Este campo generalmente examina estos cuatro parámetros principales: absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). (7)

Absorción

La absorción es el proceso que lleva un fármaco desde el lugar de administración, por ejemplo, comprimido o cápsula, a la circulación sistémica. La absorción afecta la velocidad y la concentración a la que un fármaco puede llegar a su lugar de efecto deseado, por ejemplo, el plasma. Existen muchos métodos posibles de administración de fármacos, incluidos, entre otros, la administración oral, intravenosa, intramuscular, intratecal, subcutánea, bucal, rectal, vaginal, ocular, ótica, inhalada, nebulizada y transdérmica. Cada método de administración tiene sus propias características de absorción, ventajas y desventajas. (7, 8)

La biodisponibilidad es la fracción del fármaco administrado originalmente que llega a la circulación sistémica y depende de las propiedades de la sustancia y del modo de administración. La biodisponibilidad puede ser un reflejo directo de la absorción del medicamento. (7) Por ejemplo, cuando se administra un medicamento por vía intravenosa, el 100% del fármaco llega a la circulación prácticamente de forma instantánea, lo que le da a este método una biodisponibilidad del 100%. Esto hace que la administración intravenosa sea el estándar de oro en cuanto a biodisponibilidad. Este concepto es especialmente importante en los medicamentos administrados por vía oral. (8)

Una vez ingeridos, los medicamentos orales deben atravesar la acidez del estómago y ser absorbidos por el tracto digestivo. Las enzimas digestivas comienzan el proceso de metabolismo de los medicamentos orales, disminuyendo ya la cantidad de fármaco que llega a la circulación antes de ser absorbido. (9) Una vez absorbidos por los transportadores intestinales, los medicamentos suelen sufrir un "metabolismo de primer paso". Cuando se administra un medicamento oral, suele ser procesado en grandes cantidades por el hígado, la pared intestinal o las enzimas digestivas, lo que reduce



posteriormente la cantidad de fármaco que llega a la circulación y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad menor. (10)

Distribución

La distribución describe cómo se distribuye una sustancia por el cuerpo. Esto varía en función de las propiedades bioquímicas del fármaco, así como de la fisiología de la persona que toma ese medicamento. En el sentido más simple, la distribución puede verse influida por dos factores principales: difusión y convección. (11)

Estos factores pueden verse influenciados por la polaridad, el tamaño o las capacidades de unión del fármaco, el estado de hidratación del paciente (concentraciones de hidratación y proteínas) o el hábito corporal del individuo. El objetivo de la distribución es lograr lo que se conoce como concentración efectiva del fármaco. Esta es la concentración del fármaco en su sitio receptor designado. Para ser eficaz, un medicamento debe alcanzar su destino compartimental designado, descrito por el volumen de distribución, y no estar unido a proteínas para ser activo. (12)

Volumen de distribución (Vd)

Esta métrica es un método común para describir la diseminación de un fármaco. El volumen de distribución se define como la cantidad de fármaco en el cuerpo dividida por la concentración plasmática del fármaco. Hay que recordar que el cuerpo está formado por varios compartimentos teóricos de fluidos (extracelular, intracelular, plasma, etc.), y Vd intenta describir el volumen homogéneo ficticio en un compartimento teórico. (13)

Cuando una molécula es muy grande, está cargada o se encuentra principalmente unida a proteínas en la circulación, como el antagonista de GnRH cetorelix ($Vd = 0,39 \text{ L/kg}$), permanece intravascular, incapaz de difundirse, lo que se refleja en un Vd bajo. Una molécula diferente, más pequeña e hidrófila, tendría un Vd mayor, lo que se refleja en su distribución en todo el líquido extracelular. Finalmente, una molécula lipofílica pequeña, como la cloroquina ($Vd = 140 \text{ L/kg}$), tendría un Vd muy alto, ya que puede distribuirse por todas las células y en los tejidos adiposos. (14, 17)

El conocimiento del volumen de distribución es un factor importante para que un médico comprenda los esquemas de dosificación. Por ejemplo, una persona con una infección avanzada puede requerir una dosis de carga de vancomicina para alcanzar las concentraciones mínimas deseadas.



Una dosis de carga permite que las concentraciones del fármaco alcancen rápidamente su concentración ideal en lugar de tener que acumularse antes de volverse efectivas. Las dosis de carga están directamente relacionadas con el volumen de distribución y se calculan multiplicando V_d por la concentración plasmática deseada dividido por la biodisponibilidad. (15)

Metabolismo

El metabolismo es el procesamiento del fármaco por parte del organismo para transformarlo en compuestos posteriores. Esto se utiliza a menudo para convertir el fármaco en sustancias más solubles en agua que progresarán hasta su eliminación renal o, en el caso de la administración de profármacos, como la codeína, puede ser necesario el metabolismo para convertir el fármaco en metabolitos activos. (16)

Pueden ocurrir diferentes estrategias metabólicas en múltiples áreas del cuerpo, como el tracto gastrointestinal, la piel, el plasma, los riñones o los pulmones, pero la mayor parte del metabolismo se realiza a través de reacciones de fase I (CYP450) y fase II (UGT) en el hígado. Las reacciones de fase I generalmente transforman las sustancias en metabolitos polares por oxidación, lo que permite que ocurran reacciones de conjugación de fase II. Lo más común es que estos procesos inactiven el fármaco, lo conviertan en un metabolito más hidrófilo y permitan su excreción en la orina o la bilis. (17)

Excreción

La excreción es el proceso por el cual el fármaco se elimina del organismo. Los riñones son los encargados de la excreción más comunes, pero en el caso de determinados fármacos, puede realizarse a través de los pulmones, la piel o el tracto gastrointestinal. Los medicamentos pueden eliminarse en los riñones mediante filtración pasiva en el glomérulo o secreción en los túbulos, lo que se complica con la reabsorción de algunos compuestos. (18)

En otras palabras, la farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia el recorrido de un fármaco dentro del organismo, desde su administración hasta su eliminación. Este proceso se describe a través de cuatro fases fundamentales: absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). Cada una de estas etapas influye directamente en la concentración plasmática del fármaco y, por ende, en su eficacia y toxicidad. (19)



En pacientes con inmunodeficiencia, estos procesos pueden verse alterados debido a múltiples factores, como cambios en la función hepática y renal, modificaciones en la permeabilidad intestinal y alteraciones en la expresión enzimática, lo que puede afectar significativamente la farmacocinética de las aminos y otros fármacos. (20)

Alteraciones en la Farmacocinética de las Aminos en Inmunodeficiencia

Absorción

Los pacientes inmunocomprometidos suelen presentar alteraciones en la barrera gastrointestinal debido a infecciones recurrentes por patógenos oportunistas como *Clostridium difficile*, *Cytomegalovirus* o *Candida spp.*. Estas infecciones pueden provocar inflamación y ulceraciones en la mucosa, afectando la absorción de los fármacos al alterar la permeabilidad intestinal. (21) Además, el daño a los enterocitos puede disminuir la expresión de transportadores específicos, como los de la familia de las glicoproteínas P, lo que altera la absorción activa y la distribución de los fármacos a nivel sistémico. En consecuencia, la biodisponibilidad de las aminos puede reducirse, disminuyendo su concentración plasmática y, por ende, su efecto terapéutico. (22)

Otro factor clave en la absorción es el microbioma intestinal, que desempeña un papel fundamental en la biotransformación de los fármacos. En condiciones normales, la microbiota puede metabolizar ciertos compuestos antes de su absorción, modulando su biodisponibilidad. (22) Sin embargo, en pacientes con inmunodeficiencia, el uso frecuente de antibióticos y antifúngicos puede generar disbiosis intestinal, alterando la capacidad del microbioma para modificar fármacos y modificar su absorción. Además, la pérdida de microorganismos beneficiosos puede favorecer la proliferación de bacterias patógenas que degradan o inactivan ciertas aminos antes de su absorción. (23)

Estos cambios pueden hacer que la respuesta a las aminos sea impredecible en pacientes inmunodeprimidos. Algunos pueden experimentar una reducción en la absorción del fármaco, lo que disminuye su eficacia, mientras que otros pueden presentar una absorción errática o aumentada debido a la hiperpermeabilidad intestinal. (23) Esto resalta la importancia de evaluar la función gastrointestinal de estos pacientes antes de administrar fármacos cuya absorción depende en gran medida del tracto digestivo.



Además, estrategias como la administración parenteral de fármacos o el uso de formulaciones diseñadas para mejorar la biodisponibilidad pueden ser necesarias para garantizar una terapia efectiva en estos pacientes. (24)

Distribución

En pacientes con inmunodeficiencia, la distribución de las aminos puede verse alterada debido a dos factores clave: la hipoalbuminemia y los cambios en la permeabilidad vascular, lo que impacta la fracción libre del fármaco y su redistribución en el organismo. (17)

Uno de los determinantes más importantes en la distribución de fármacos es la unión a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina. Muchas aminos, como la dopamina y la noradrenalina, presentan una afinidad variable por la albúmina, lo que significa que una fracción del fármaco permanece unida a esta proteína mientras que otra fracción permanece libre y activa. (28) En pacientes inmunodeprimidos, la hipoalbuminemia es una condición frecuente, ya que enfermedades crónicas, infecciones recurrentes, desnutrición y estados inflamatorios prolongados pueden reducir significativamente los niveles de albúmina en plasma. Dado que solo la fracción libre del fármaco es farmacológicamente activa, una disminución en la albúmina aumenta la cantidad de fármaco disponible para interactuar con sus receptores. Esto puede provocar una mayor potencia y duración de la acción farmacológica, pero también un mayor riesgo de efectos adversos y toxicidad, ya que el fármaco no se encuentra "almacenado" en su forma unida a proteínas y se metaboliza y elimina con mayor rapidez. (28)

Por otro lado, los cambios en la permeabilidad vascular pueden modificar la distribución de las aminos en los diferentes compartimentos del organismo. En condiciones normales, la barrera endotelial regula el paso de sustancias entre el plasma y los tejidos, permitiendo que solo ciertas moléculas atraviesen hacia el espacio extravascular. Sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con procesos inflamatorios sistémicos, infecciones severas o sepsis, la permeabilidad capilar puede estar alterada. (27) La inflamación activa la producción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL-1, IL-6), que inducen disrupciones en la integridad del endotelio, aumentando la permeabilidad de los capilares.



Esto permite que fármacos como las aminas se filtren hacia los tejidos en mayores concentraciones, lo que puede modificar su distribución y su acción farmacológica. (26)

Estos cambios en la permeabilidad vascular también favorecen la redistribución de los fármacos, especialmente aquellos con un alto volumen de distribución. En estados inflamatorios severos, las aminas pueden acumularse en tejidos periféricos, reduciendo su concentración en el compartimento intravascular, lo que puede disminuir su eficacia en situaciones donde se necesita una respuesta rápida, como en el manejo del shock séptico. Además, esta redistribución puede hacer que el fármaco quede atrapado en compartimentos donde su eliminación es más lenta, prolongando su vida media y aumentando el riesgo de toxicidad en órganos sensibles. (22)

Estas alteraciones en la distribución farmacocinética de las aminas en pacientes inmunodeprimidos requieren ajustes en la dosificación y una monitorización más estricta. La hipoalbuminemia y el aumento de la permeabilidad capilar pueden potenciar los efectos del fármaco y, en algunos casos, hacer que la administración estándar no sea suficiente para alcanzar las concentraciones terapéuticas deseadas. (14) Es por ello que en estos pacientes se recomienda realizar ajustes individualizados en la dosificación, utilizando parámetros farmacocinéticos avanzados, como la monitorización de niveles plasmáticos y la evaluación del volumen de distribución, para optimizar la respuesta terapéutica y minimizar el riesgo de eventos adversos. (24)

Metabolismo

Este proceso ocurre principalmente en el hígado y es mediado por el sistema de enzimas del citocromo P450 (CYP450), un conjunto de oxidasas responsables de la biotransformación de numerosos fármacos, incluyendo las aminas vasoactivas y neurotransmisoras. En pacientes con inmunodeficiencia, el metabolismo de estas sustancias puede estar significativamente alterado debido a la inflamación crónica y la acción de las citoquinas proinflamatorias, lo que puede afectar la eficacia del tratamiento y aumentar el riesgo de toxicidad. (17)

Uno de los principales efectos de la inflamación crónica en el metabolismo hepático es la disminución en la actividad del citocromo P450. Durante un estado inflamatorio prolongado, el organismo libera grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-1 (IL-1).



Estas moléculas desempeñan un papel crucial en la respuesta inmune, pero también tienen efectos negativos sobre la función hepática al suprimir la expresión y actividad de diversas enzimas del CYP450. (22) En estudios experimentales y clínicos, se ha demostrado que la inflamación reduce específicamente la actividad de isoformas clave como CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C19, que son responsables del metabolismo de múltiples fármacos, incluidas las aminas utilizadas en la práctica clínica. (25)

La disminución en la actividad del CYP450 tiene importantes implicaciones clínicas, ya que puede provocar una acumulación del fármaco en el organismo. En condiciones normales, las aminas se metabolizan rápidamente en el hígado para ser eliminadas, lo que regula su vida media y previene efectos adversos. (18) Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos con inflamación sistémica, la reducción en la capacidad metabólica puede prolongar la presencia del fármaco en la circulación, aumentando su concentración plasmática y potenciando sus efectos. Esto puede ser especialmente crítico en el caso de las aminas vasoactivas, como la noradrenalina y la dopamina, que tienen un estrecho margen terapéutico y cuya acumulación puede inducir efectos adversos graves, como hipertensión, arritmias y disfunción orgánica. (23)

Por otro lado, la inflamación crónica y la acción de las citoquinas proinflamatorias no solo reducen la actividad del CYP450, sino que también pueden inducir la expresión de otras enzimas y vías metabólicas alternativas. Por ejemplo, en algunos casos, la inflamación aumenta la actividad de enzimas de fase II, como las transferasas, que participan en procesos de conjugación y eliminación de fármacos. Esto puede provocar una biotransformación acelerada de ciertas aminas, reduciendo su eficacia terapéutica al disminuir sus niveles plasmáticos antes de alcanzar el efecto deseado. (22)

La disminución en la actividad del CYP450 puede requerir dosis más bajas para evitar toxicidad, mientras que la inducción de vías metabólicas alternativas podría hacer necesario un monitoreo más frecuente de los niveles plasmáticos del fármaco. En algunos casos, el uso de pruebas farmacogenéticas o biomarcadores inflamatorios puede ayudar a predecir la respuesta metabólica de un paciente y optimizar la terapia de manera individualizada. (23)



Excreción

La excreción de las aminas puede verse comprometida debido a nefropatías asociadas a la inmunosupresión, lo que conlleva una reducción en la filtración glomerular, una menor eliminación de metabolitos y un mayor riesgo de toxicidad. (24)

Uno de los problemas más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos es el daño renal crónico o agudo, derivado de infecciones oportunistas, inflamación sistémica o el uso prolongado de fármacos nefrotóxicos. Las nefropatías en estos pacientes pueden presentarse en forma de glomerulonefritis, nefritis intersticial o daño tubular agudo, condiciones que afectan directamente la capacidad de filtración del riñón. (24) La filtración glomerular es un factor clave en la eliminación de muchos fármacos, incluidas las aminas, ya que regula la cantidad de sustancia que pasa a la orina y su posterior eliminación del cuerpo. Cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) se reduce, la eliminación del fármaco se vuelve más lenta, prolongando su vida media plasmática y aumentando su concentración en el organismo. (25) La acumulación de metabolitos es otro problema importante en pacientes con función renal comprometida. Muchas aminas, tras su metabolismo hepático, se convierten en compuestos más hidrofílicos que deben ser eliminados por los riñones. Sin embargo, en pacientes con inmunodeficiencia y daño renal, estos metabolitos pueden no ser excretados de manera eficiente, lo que lleva a una acumulación progresiva en sangre y tejidos. Algunos de estos metabolitos pueden tener actividad farmacológica residual, lo que significa que pueden seguir ejerciendo efectos biológicos incluso después de la administración del fármaco original. Esto puede generar efectos farmacológicos prolongados y no deseados, aumentando el riesgo de toxicidad. (25)

En muchos casos, es necesario reducir la dosis o espaciar la administración del fármaco para evitar la acumulación y minimizar los efectos adversos. Además, el uso de biomarcadores renales como la creatinina sérica, la urea y la cistatina C puede ayudar a evaluar la capacidad de excreción del paciente y a realizar ajustes individualizados en el tratamiento. En casos más severos, cuando la eliminación renal está gravemente comprometida, puede ser necesario el uso de técnicas de depuración extracorpórea, como la hemodiálisis o la hemofiltración, para eliminar fármacos y metabolitos acumulados y evitar la toxicidad. En la siguiente tabla 1 se realiza un breve resumen de estos parámetros. (16, 19, 20, 26, 27)



Tabla 1. Aminas: función, principales características farmacocinéticas y ciertas consideraciones

Tipo de Amina	Ejemplos	Mecanismo de Acción	de Metabolismo y Eliminación	Consideraciones en Inmunodeficiencia
Aminas Vasoactivas	Dopamina, Norepinefrina, Epinefrina	Agonistas adrenérgicos α y β , aumentan la PA y GC	Metabolismo hepático (MAO, COMT), eliminación renal y hepática	Ajuste en disfunción hepática/renal, posible reducción de respuesta en inflamación crónica
Aminas Simpaticomiméticas	Efedrina, Fenilefrina, Pseudoefedrina	Estimulan receptores adrenérgicos, aumentan tono vascular	Metabolismo hepático, eliminación renal parcial	Riesgo de hipertensión descontrolada en sepsis o inflamación
Aminas Centrales	Levodopa, Selegilina, Antidepresivos tricíclicos	Modulan dopamina, serotonina o NA en SNC	Metabolismo hepático (CYP450, MAO)	Alteraciones en metabolismo hepático pueden aumentar toxicidad
Aminas Antihistamínicas	Difenhidramina, Clorfeniramina	Bloqueo de receptores H1 o H2	Metabolismo hepático (CYP450), eliminación renal	Riesgo de sedación aumentada si hay disfunción hepática
Aminas Endógenas	Histamina, Serotonina	Modulación inflamatoria y neurotransmisión	Metabolismo hepático (MAO, histaminasas)	Niveles alterados en estados inflamatorios crónicos

DISCUSIÓN

La farmacocinética de las aminas en pacientes con inmunodeficiencia es un aspecto crucial en el manejo clínico, ya que las alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación pueden modificar su eficacia y toxicidad. En estos pacientes, las disfunciones multiorgánicas, la inflamación crónica y los cambios en la perfusión tisular afectan significativamente el comportamiento de estos fármacos en el organismo. (27)

La inmunodeficiencia puede alterar la absorción de aminas administradas por vía oral. La disbiosis intestinal, común en estos pacientes debido al uso prolongado de antibióticos y a la disfunción inmunitaria, puede afectar la biodisponibilidad de fármacos que requieren metabolismo pre-sistémico. Además, la hipoperfusión intestinal, característica de condiciones como la sepsis o el choque, reduce la absorción de aminas simpaticomiméticas y antihistamínicas cuando se administran por esta vía. (28)



Las aminas vasoactivas y simpaticomiméticas tienen una distribución alterada en pacientes con inmunodeficiencia debido a la hipoalbuminemia y el aumento de la permeabilidad vascular. La hipoproteinemia modifica la fracción libre de fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas, aumentando su efecto biológico y riesgo de toxicidad. En estados inflamatorios severos, el aumento en la permeabilidad capilar favorece la extravasación de aminas vasoactivas, reduciendo su concentración efectiva en la circulación y requiriendo ajustes en la dosificación. (29)

El metabolismo hepático de las aminas puede estar comprometido en inmunodeficiencia, especialmente en presencia de inflamación sistémica y disfunción hepática. Las enzimas monoamino oxidasas (MAO) y catecol-O-metiltransferasa (COMT), responsables de la degradación de aminas vasoactivas como la norepinefrina y dopamina, pueden presentar actividad reducida en estados de inflamación crónica, prolongando la vida media de estos fármacos. Por otro lado, los fármacos que inducen citocromos hepáticos (como algunos antivirales en inmunodeprimidos) pueden alterar el metabolismo de aminas centrales, aumentando o disminuyendo su efecto terapéutico. (30)

La eliminación renal de aminas como la dopamina y algunos metabolitos de norepinefrina puede estar alterada en pacientes con inmunodeficiencia debido a insuficiencia renal aguda o crónica. En estos casos, la depuración renal disminuida puede llevar a la acumulación de metabolitos activos, aumentando el riesgo de efectos adversos cardiovasculares y neurológicos. La vigilancia de la función renal es esencial para ajustar las dosis y evitar toxicidad. (31)

El manejo de aminas en pacientes con inmunodeficiencia requiere ajustes personalizados en la dosificación y monitoreo estricto de la respuesta farmacológica. La administración intravenosa es preferible para garantizar una absorción predecible en pacientes con disfunción gastrointestinal. Además, es fundamental evaluar periódicamente la función hepática y renal para prevenir acumulación de fármacos y efectos adversos. (32, 33)

Entre las fortalezas del estudio, destaca la revisión integral de los procesos farmacocinéticos de las aminas en el contexto de la inmunodeficiencia, lo que permite una mejor comprensión del impacto de esta condición en la terapia farmacológica. Además, se consideran diferentes tipos de aminas y sus particularidades en la distribución, metabolismo y eliminación. (33)



Sin embargo, algunos sesgos pueden estar presentes. La heterogeneidad de los pacientes inmunodeficientes, que pueden presentar diferentes grados de disfunción hepática y renal, hace difícil establecer recomendaciones estándar aplicables a todos los casos. Además, muchos estudios sobre farmacocinética en inmunodeprimidos se basan en modelos experimentales o estudios con muestras reducidas, lo que limita la generalizabilidad de los hallazgos. (33)

Futuras investigaciones podrían centrarse en el desarrollo de modelos farmacocinéticos individualizados para pacientes con inmunodeficiencia, utilizando herramientas como la farmacocinética poblacional. Además, sería relevante explorar la interacción entre aminas y terapias inmunomoduladoras, así como evaluar estrategias para optimizar su administración en pacientes con alteraciones metabólicas severas.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la farmacocinética de las aminas en pacientes con inmunodeficiencia es un tema de gran relevancia clínica debido a las alteraciones que pueden presentarse en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de estos fármacos. La disfunción hepática y renal, común en estos pacientes, puede modificar la biodisponibilidad y el aclaramiento de las aminas, lo que requiere ajustes individualizados en la dosificación y un monitoreo estricto. Si bien existen avances en la comprensión de estos procesos, aún es necesario profundizar en investigaciones que permitan optimizar el tratamiento farmacológico y reducir los riesgos asociados a su uso en esta población vulnerable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Starkey ES, Sammons HM. Practical pharmacokinetics: what do you really need to know? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015 Feb;100(1):37-43.
2. Zhivkova ZD, Mandova T, Doytchinova I. Quantitative Structure - Pharmacokinetics Relationships Analysis of Basic Drugs: Volume of Distribution. *J Pharm Pharm Sci.* 2015;18(3):515-27
3. Mei H, Wang J, Che H, Wang R, Cai Y. The clinical efficacy and safety of vancomycin loading dose: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct;98(43):e17639
4. Gray K, Adhikary SD, Janicki P. Pharmacogenomics of analgesics in anesthesia practice: A current update of literature. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018 Apr-Jun;34(2):155-160



5. Westervelt P, Cho K, Bright DR, Kisor DF. Drug-gene interactions: inherent variability in drug maintenance dose requirements. *P T.* 2014 Sep;39(9):630-7
6. Preuss CV, Quick J. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 4, 2023. Ixekizumab.
7. Gainetdinov, R.R.; Hoener, M.C.; Berry, M.D. Trace Amines and Their Receptors. *Pharmacol. Rev.* 2018, 70, 549–620.
8. Wimbiscus, M.; Kostenko, O.; Malone, D. MAO inhibitors: Risks, benefits, and lore. *Clevel. Clin. J. Med.* 2010, 77, 859–882
9. Espinoza, S.; Sukhanov, I.; Efimova, E.V.; Kozlova, A.; Antonova, K.A.; Illiano, P.; Leo, D.; Merkulyeva, N.; Kalinina, D.; Musienko, P.; et al. Trace Amine-Associated Receptor 5 Provides Olfactory Input Into Limbic Brain Areas and Modulates Emotional Behaviors and Serotonin Transmission. *Front. Mol. Neurosci.* 2020, 13, 18.
10. Vaganova, A.N.; Maslennikova, D.D.; Konstantinova, V.V.; Kanov, E.V.; Gainetdinov, R.R. The Expression of Trace Amine-Associated Receptors (TAARs) in Breast Cancer Is Coincident with the Expression of Neuroactive Ligand-Receptor Systems and Depends on Tumor Intrinsic Subtype. *Biomolecules* 2023, 13, 1361.
11. Vaganova, A.N.; Shemyakova, T.S.; Lenskaia, K.V.; Rodionov, R.N.; Steenblock, C.; Gainetdinov, R.R. Trace Amine-Associated Receptors and Monoamine-Mediated Regulation of Insulin Secretion in Pancreatic Islets. *Biomolecules* 2023, 13, 1618.
12. Eyun, S.I.; Moriyama, H.; Hoffmann, F.G.; Moriyama, E.N. Molecular Evolution and Functional Divergence of Trace Amine-Associated Receptors. *PLoS ONE* 2016, 11, e0151023.
13. Dinter, J.; Mühlhaus, J.; Wienchol, C.L.; Yi, C.X.; Nürnberg, D.; Morin, S.; Grüters, A.; Köhrle, J.; Schöneberg, T.; Tschöp, M.; et al. Inverse agonistic action of 3-iodothyronamine at the human trace amine-associated receptor 5. *PLoS ONE* 2015, 10, e0117774.
14. Espinoza, S.; Lignani, G.; Caffino, L.; Maggi, S.; Sukhanov, I.; Leo, D.; Mus, L.; Emanuele, M.; Ronzitti, G.; Harmeier, A.; et al. TAAR1 Modulates Cortical Glutamate NMDA Receptor Function. *Neuropsychopharmacology* 2015, 40, 2217–2227.



15. Vogelsang, T.L.R.; Vattai, A.; Schmoeckel, E.; Kaltofen, T.; Chelariu-Raicu, A.; Zheng, M.; Mahner, S.; Mayr, D.; Jeschke, U.; Trillsch, F. Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1) Is a Positive Prognosticator for Epithelial Ovarian Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 8479.
16. Bugda Gwilt, K.; González, D.; Olliffe, N.; Oller, H.; Hoffing, R.; Puzan, M.; El Aidy, S.; Miller, G. Actions of Trace Amines in the Brain-Gut-Microbiome Axis via Trace Amine-Associated Receptor-1 (TAAR1). *Cell. Mol. Neurobiol.* 2020, 40, 191–201.
17. Efimova, E.V.; Kozlova, A.A.; Razenkova, V.; Katolikova, N.V.; Antonova, K.A.; Sotnikova, T.D.; Merkulyeva, N.S.; Veshchitskii, A.S.; Kalinina, D.S.; Korzhevskii, D.E.; et al. Increased dopamine transmission and adult neurogenesis in trace amine-associated receptor 5 (TAAR5) knockout mice. *Neuropharmacology* 2021, 182, 108373.
18. Christian, S.L.; Berry, M.D. Trace Amine-Associated Receptors as Novel Therapeutic Targets for Immunomodulatory Disorders. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 680.
19. Sukhanov, I.; Espinoza, S.; Yakovlev, D.S.; Hoener, M.C.; Sotnikova, T.D.; Gainetdinov, R.R. TAAR1-dependent effects of apomorphine in mice. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014, 17, 1683–1693.
20. Fleischer, L.M.; Somaiya, R.D.; Miller, G.M. Review and Meta-Analyses of TAAR1 Expression in the Immune System and Cancers. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 683.
21. Efimova, E.V.; Kuvarzin, S.R.; Mor, M.S.; Katolikova, N.V.; Shemiakova, T.S.; Razenkova, V.; Ptukha, M.; Kozlova, A.A.; Murtazina, R.Z.; Smirnova, D.; et al. Trace Amine-Associated Receptor 2 Is Expressed in the Limbic Brain Areas and Is Involved in Dopamine Regulation and Adult Neurogenesis. *Front. Behav. Neurosci.* 2022, 16, 847410
22. Ferragud, A.; Howell, A.D.; Moore, C.F.; Ta, T.L.; Hoener, M.C.; Sabino, V.; Cottone, P. The Trace Amine-Associated Receptor 1 Agonist RO5256390 Blocks Compulsive, Binge-like Eating in Rats. *Neuropsychopharmacology* 2017, 42, 1458–1470.
23. Liu, J.F.; Seaman, R.; Siemian, J.N.; Bhimani, R.; Johnson, B.; Zhang, Y.; Zhu, Q.; Hoener, M.C.; Park, J.; Dietz, D.M.; et al. Role of trace amine-associated receptor 1 in nicotine's behavioral and neurochemical effects. *Neuropsychopharmacology* 2018, 43, 2435–2444



24. Babusyte, A.; Kotthoff, M.; Fiedler, J.; Krautwurst, D. Biogenic amines activate blood leukocytes via trace amine-associated receptors TAAR1 and TAAR2. *J. Leukoc. Biol.* 2013, 93, 387–394.
25. Kovács, T.; Mikó, E.; Vida, A.; Sebő, E.; Toth, J.; Csonka, T.; Boratkó, A.; Ujlaki, G.; Lente, G.; Kovács, P.; et al. Cadaverine, a metabolite of the microbiome, reduces breast cancer aggressiveness through trace amino acid receptors. *Sci. Rep.* 2019, 9, 1300.
26. Zhang, X.Q.; Li, J.T.; Si, T.M.; Su, Y.A. Research progress on the immunomodulatory effects and mechanisms of trace amine-associated receptor 1. *Sheng Li Xue Bao* 2023, 75, 248–254.
27. Panas, M.W.; Xie, Z.; Panas, H.N.; Hoener, M.C.; Vallender, E.J.; Miller, G.M. Trace amine associated receptor 1 signaling in activated lymphocytes. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2012, 7, 866–876.
28. Potula, R.; Hawkins, B.J.; Cenna, J.M.; Fan, S.; Dykstra, H.; Ramirez, S.H.; Morsey, B.; Brodie, M.R.; Persidsky, Y. Methamphetamine causes mitochondrial oxidative damage in human T lymphocytes leading to functional impairment. *J. Immunol.* 2010, 185, 2867–2876.
29. Barnes, D.A.; Hoener, M.C.; Moore, C.S.; Berry, M.D. TAAR1 Regulates Purinergic-induced TNF Secretion from Peripheral, But Not CNS-resident, Macrophages. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2023, 18, 100–111.
30. Bugda Gwilt, K.; Olliffe, N.; Hoffing, R.A.; Miller, G.M. Trace amine associated receptor 1 (TAAR1) expression and modulation of inflammatory cytokine production in mouse bone marrow-derived macrophages: A novel mechanism for inflammation in ulcerative colitis. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2019, 41, 577–585.
31. D’Andrea, G.; D’Arrigo, A.; Facchinetti, F.; Del Giudice, E.; Colavito, D.; Bernardini, D.; Leon, A. Octopamine, unlike other trace amines, inhibits responses of astroglia-enriched cultures to lipopolysaccharide via a β -adrenoreceptor-mediated mechanism. *Neurosci. Lett.* 2012, 517, 36–40.
32. Polini, B.; Ricardi, C.; Bertolini, A.; Carnicelli, V.; Rutigliano, G.; Saponaro, F.; Zucchi, R.; Chiellini, G. T1AM/TAAR1 System Reduces Inflammatory Response and β -Amyloid Toxicity in Human Microglial HMC3 Cell Line. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 11569.



33. Zhukov, I.S.; Vaganova, A.N.; Murtazina, R.Z.; Alferova, L.S.; Ermolenko, E.I.; Gainetdinov, R.R.
Gut Microbiota Alterations in Trace Amine-Associated Receptor 9 (TAAR9) Knockout Rats.
Biomolecules 2022, 12, 1823

