

Beneficios Terapéuticos de Fármacos Potenciadores de Adenosina en la reducción de Enfermedades Degenerativas relacionadas con la Edad Avanzada en perros y gatos

r. J. Scaramuzzi* y D. J. Baker^{*,**}

* Universidad Real de Veterinaria, Londres, UK

[†] Intervet UK, Milton Keynes, Bucks, UK

^{**} Dirección actual: Walnut Farm, Hellidon Road, Prior Marston, Southam, UK

Scaramuzzi, R. J., Baker, D. J., Posibles beneficios terapéuticos de fármacos potenciadores de adenosina en la reducción de enfermedad degenerativa relacionada con la edad avanzada en perros y gatos. *J. vet. Pharmacol. Therap.* **26**, 327-335.

La adenosina es una molécula de gran importancia biológica y es precursora de otras moléculas que a su vez tienen actividad biológica. Es, además, componente de algunos co-factores y tiene a su vez, acciones fisiológicas propias. Sus niveles en el organismo se mantienen gracias a la síntesis a partir de precursores presentes en la dieta y del reciclaje. El volumen circulante diario de adenosina es muy alto. Esta sustancia puede actuar, ya sea como una hormona al unirse a los receptores para adenosina – se han identificado cuatro subtipos de receptores - y como modulador intracelular, después que es transportado hacia el interior de las células por las proteínas transportadoras de la membrana celular. Una de las principales acciones intracelulares de la adenosina es la inhibición de la enzima fosfodiesterasa. La adenosina extracelular también tiene acciones neuromoduladoras específicas sobre dopamina y glutamato. Existen agonistas y antagonistas selectivos y no-selectivos de adenosina. El desarrollo, evaluación y explotación del potencial terapéutico de estos compuestos aún se encuentran en las primeras etapas. La adenosina tiene efectos en el sistema nervioso central (SNC), en el corazón y sistema vascular, en el músculo esquelético y en el sistema inmune; y la presencia de receptores sugiere acciones potenciales en las gónadas y otros órganos. Los agonistas de adenosina mejoran la perfusión tisular ya que actúan en la musculatura lisa de los vasos sanguíneos y la fluidez de los eritrocitos y pueden ser utilizados para mejorar la calidad de vida en perros de edad avanzada. Este artículo revisa el potencial terapéutico de los fármacos potenciadores de la adenosina en el tratamiento de condiciones relacionadas con la edad avanzada en animales de compañía, algunos de los cuales pueden ser exacerbados por castración u ovariectomía a edad temprana.

(Artículo recibido 24. abril 2002; aceptado para publicación 3. agosto 2003)

R. J. Scaramuzzi, Profesor de Fisiología Veterinaria, Departamento de Ciencias Veterinarias Básicas, Universidad Real de Veterinaria, Hawkshead Lane, North Mymms, Hertfordshire AL9 7TA, UK. E-mail: rscara@rvc.ac.uk

INTRODUCCIÓN

Los avances en el control de enfermedades infecciosas y las mejoras en higiene y nutrición han llevado a vidas más largas en el hombre y los animales. El envejecimiento es un proceso natural acompañado de respuestas patofisiológicas al efecto acumulado de los productos metabólicos de desecho, tales como radicales libres, toxinas ambientales natural y artificial, infecciones y estrés. En la actualidad la ciencia médica se concentra en gran parte en las recién reconocidas enfermedades del envejecimiento, con la perspectiva de disminuir y minimizar sus efectos dañinos en la calidad de vida. Aún cuando el enfoque principal de estos esfuerzos ha sido la salud de los seres humanos, también se aplica a los animales de compañía que, al igual que sus propietarios humanos, ahora viven vidas más largas. Como consecuencia, el especialista en pequeñas especies ve con más frecuencia un número significativo de casos con problemas relacionados al envejecimiento (Davies, 1996). Pudiera surgir una fuerte discusión en favor del bienestar animal al hablar sobre diversas maneras de aliviar o eliminar el sufrimiento relacionado con el envejecimiento. La gonadectomía (castración o ovariectomización) es un procedimiento ampliamente practicado con la intención de prevenir la reproducción, reducir el riesgo de tumores mamarios (en hembras) o para eliminar el comportamiento reproductivo o agresivo inaceptable. Más aún, la

gonadectomía de perros y gatos es ahora aceptada para ser un propietario responsable al reducir la cantidad de animales no deseados y abandonados (Stubbs & Bloomberg, 1995; Olson *et al.*, 2001; Spain *et al.*, 2002). Con frecuencia la gonadectomía es realizada en animales que aún no han crecido totalmente o que aún no están sexualmente maduros. Los efectos que tienen estos procedimientos quirúrgicos en el desarrollo normal y envejecimiento aún no están totalmente esclarecidos.

El fármaco potenciador de adenosina, Propentofilina (Vivitonin[®] ó Karsivan[®], Intervet International bv) está autorizado en el Reino Unido y en otros países europeos, incluyendo Francia, Alemania y España, para mejorar la calidad de vida en perros de edad avanzada. Mejora la irrigación de los tejidos a través de una doble acción sobre la musculatura lisa de los vasos sanguíneos (Hudlicka *et al.*, 1981; Collis, 1989; Meskini *et al.*, 1994) y la fluidez de los eritrocitos (Seiffge & Katsuyoshi, 1958; Rossignol *et al.*, 1988; Cusack & Hourani, 1991; Seiffge, 1997; Gessi *et al.*, 2000). Es muy probable que la adenosina tenga además otros efectos benéficos asociados a sus efectos antioxidantes (Banati *et al.*, 1994; Numagami *et al.*, 1998; Ramkumar *et al.*, 2001), inmunomoduladores (Banati *et al.*, 1994; Cronstein, 1994; Cronstein *et al.*, 1995; Sitkovsky, 2003), neuroprotectores (Parkinson *et al.*, 1994; Gidday *et al.*, 1995; Schubert *et al.*, 1997^{a,b}; Rathbone *et al.*, 1999; Ringheim, 2000) y cardioprotectores (Hudlicka *et al.*, 1981; Collis, 1991; Mubagwa *et al.*, 1996; Mubagwa & Flameng, 2001) que son complementarios a, pero independientes de, sus efectos vasculares.

Existen razones teóricas de porqué se espera que los fármacos potenciadores de adenosina pueden combatir los problemas relacionados con la edad avanzada, especialmente aquéllos que son exacerbados por una gonadectomía temprana. Por ejemplo, los esteroides gonadales ayudan a mantener la fuerza muscular, que disminuye con la edad y es posible que esta reducción se vea exacerbada por la castración u ovariectomía prematura. La adenosina ejerce acción sobre la unión neuromuscular (Robitaille *et al.*, 1999; Correia-de-Sa *et al.*, 2000; Nitahara *et al.*, 2000; Schwartz *et al.*, 2003) y puede prevenir o reducir la disminución de fuerza muscular asociada con la gonadectomía (Rose-Meyer *et al.*, 2003). La adenosina también tiene efectos bien documentados en el músculo liso vascular (Hudlicka *et al.*, 1981; Collis, 1989) que ayudan a mantener la irrigación en órganos envejecidos.

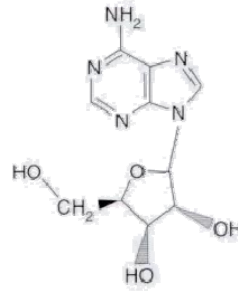
El estradiol, que ya no se produce después de la gonadectomía en hembras, ejerce potentes efectos neurotrópicos y neuroprotectores (Wise *et al.*, 2001). Investigaciones recientes muestran que estos efectos son sorprendentemente similares a los efectos neurotrópicos y neuroprotectores que muestra la adenosina (Roof & Hall, 2000; Wise *et al.*, 2001b). Además, los esteroides gonadales estradiol y progesterona, aparentemente interactúan con la adenosina y afectan a su vez las acciones tanto de estos esteroides (Dubey *et al.*, 2000) como de la adenosina (Phillis *et al.*, 1985; Phillis & O'Regan, 1988).

Este artículo revisa el potencial terapéutico de los fármacos potenciadores de adenosina en el tratamiento de condiciones relacionadas con el envejecimiento en animales de compañía (Mosier, 1989), algunos de los cuáles pueden ser exacerbados por castración o ovariectomía a edad temprana (Harper *et al.*, 2001; Stocklin-Gautschi *et al.*, 2001).

DISTRIBUCION Y RECEPTORES DE ADENOSINA

La adenosina, un nucleótido cíclico formado de la purina adenina unida a un azúcar ribosa (Fig. 1) es una molécula biológicamente activa y de alta importancia con un amplio rango de acciones fisiológicas. La adenosina es el precursor de muchas otras moléculas con actividad biológica. Uno de sus derivados fosforilados, el adenosin trifosfato (ATP) es la llave para transferir y almacenar energía metabólica. Otro derivado, el adenosin monofosfato cíclico (AMPc) es una molécula importante de señalamiento central para la traducción de muchos mensajes extracelulares en respuestas celulares.

Fig. 1 La adenosina es un nucleótido formado de la purina Adenina unido a una ribosa.



La adenosina también es un constituyente de algunos co-factores, como el dinucleótido nicotinamida adenina (NAD) y el dinucleótido flavina adenina (FAD). Además, la adenosina por sí misma tiene acciones fisiológicas. La adenosina está distribuida en todo el compartimiento extracelular y especialmente dentro del sistema nervioso central (SNC) (Stone, 1991, 2002; Latini & Pedata, 2001), en donde modula la función neuronal y tiene influencia en una gran variedad de sistemas fisiológicos (Daval *et al.*, 1996). Los compuestos que modifican la acción de la adenosina tienen un potencial terapéutico (Kaiser & Quinn, 1999) y presentan un reto que puede resultar altamente redituable para aquéllos que trabajan en el desarrollo de drogas y farmacología (Olah & Stiles, 2000).

La adenosina no se obtiene normalmente en la dieta; es sintetizada dentro del organismo de un número de diferentes aminoácidos y azúcares ribosa. Sin embargo, los niveles en el cuerpo son mantenidos principalmente a través del reciclaje intracelular y extracelular del adenosin monofosfato (AMP) o a través del ciclo de donación de metil-metionina, que es exclusivamente intracelular.

La adenosina está presente en el fluido extracelular y puede actuar, ya sea como una hormona, uniéndose a los receptores de adenosina en la membrana plasmática (Olsson & Pearson, 1990; Palmer & Stiles, 1995) o como un modulador intracelular (Fredholm *et al.*, 1992).

En la Fig. 2 se presenta un resumen de los sitios de acción de la adenosina. Los receptores de adenosina están ligados a otro grupo de proteínas de la membrana, conocidos como las proteínas G. Las proteínas G, que forman parte de la super-familia proteína G-receptor, son complejos hetero-triméricos de la membrana que se disocian cuando el receptor adyacente es ocupado, teniendo como consecuencia la activación de la enzima adenil ciclase y la formación del segundo mensajero AMPc. De esta manera, una señal hormonal se traduce en un efecto celular con receptor específico. Evidencia reciente indica que la adenosina también actúa a través de otra clase de receptores, los cuales activan la fosfolipasa C y utilizan al calcio como segundo mensajero (Dickenson & Hill, 1993). Se cree que la adenosina activa los canales de iones ligados a proteínas G. La adenosina extracelular puede ser transportada dentro de las células por las proteínas transportadoras específicas en la membrana (Fredholm *et al.*, 1992; Parkinson *et al.*, 1993). Una de las principales acciones intracelulares de la adenosina es la inhibición de la fosfodiesterasa (Nagata *et al.*, 1985). Esta enzima es la responsable de metabolismo del AMPc y su inhibición conduce a niveles elevados de AMPc. La adenosina extracelular también tiene acciones neuromoduladoras específicas (Rathbone *et al.*, 1999; Latini & Pedata, 2001), por lo tanto, altera la actividad de los neurotransmisores, tales como dopamina y glutamato (Ferre *et al.*, 2002). Aparentemente estas acciones son extracelulares a nivel del receptor (Rathbone *et al.*, 1999).

A la fecha se han identificado cuatro subtipos de receptores de adenosina (RA) denominados RA A₁, RA A_{2A}, RA A_{2B} y RA A₃. (Collis & Hourani, 1993; Palmer & Stiles, 1995; Poulsen & Quinn, 1998; Ralevic & Burnstock, 1998; Klotz, 2000) y se han clonado sus genes (Nyce, 1999; Fredholm *et al.*, 2000). Se piensa que el A₁, el cual está ampliamente distribuido (Muller, 2001) es inhibitorio y que reduce la actividad neuronal a través de la inhibición de los neurotransmisores. El bloqueo de estos receptores en el corazón mimetiza el efecto de un consumo excesivo de cafeína (Palmer & Stiles, 1995), ya que la cafeína, como otras metilxantinas, es un antagonista de los RA, así como un inhibidor de la fosfodiesterasa. El RA A_{2A} es

estimulante y tiene una menor distribución en el SNC, en donde influye en las respuestas mediadas por la dopamina, como aquéllas asociadas con el placer y la adicción (Moreau & Huber, 1999).

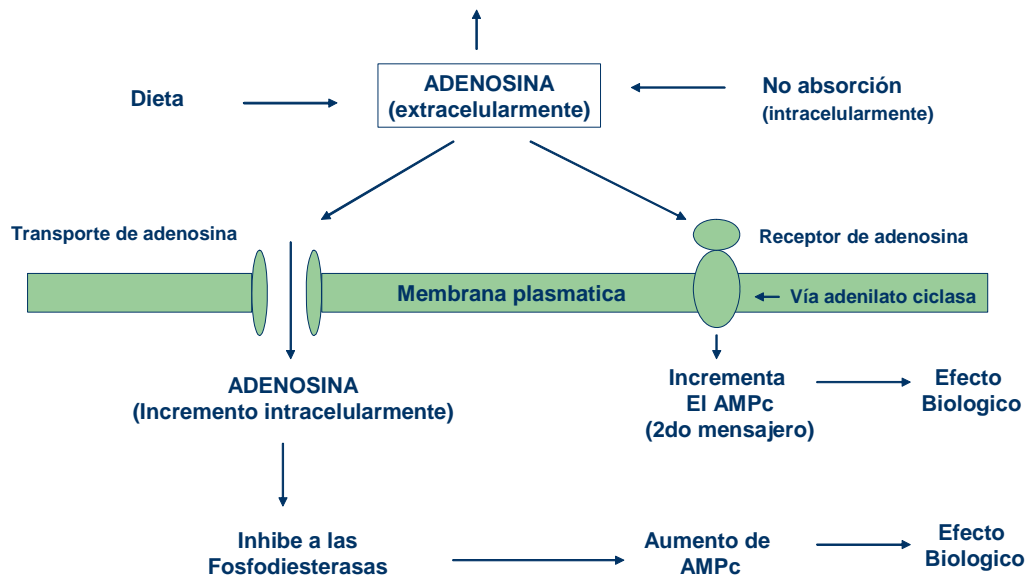


Fig. 2 Efectos de la adenosina intracelularmente y extracelularmente

Está fuertemente localizada en los centros de recompensa y placer del SNC, así como en el cuerpo caudal y el tubérculo olfatorio (Moreau & Huber, 1999). El tipo RA A_{2A} y también está presente en las plaquetas, previniendo la agregación plaquetaria y aumentando la fluidez de los eritrocitos. Por lo tanto, la adenosina puede ejercer efectos inhibitorios a través del RA A_1 y efectos estimulantes a través del RA A_{2A} . El efecto neto en el SNC parece ser inhibitorio y las investigaciones han mostrado que la adenosina tiene una serie de efectos específicos en el comportamiento (anti-ansiedad, sedativo/hipnótico, inductor del sueño y anticonvulsivo). Los subtipos A_{2B} (Feoktistov & Biaggioni, 1997) y RA A_3 (Baraldi *et al.*, 2000) están ampliamente distribuidos en el organismo (Dixon *et al.*, 1996; Ralevic & Burnstock, 1998), pero a 'fan no se conocen con exactitud sus funciones (Baraldi *et al.*, 2000).

Hay una serie de agonistas y antagonistas selectivos y no selectivos de la adenosina (Feoktistov & Biaggioni, 1997; Poulsen & Quinn, 1998; Klotz, 2000) los cuales tienen un potencial terapéutico ya que interfieren con las acciones específicas de la adenosina (Tabla 1). La tarea de desarrollar, evaluar y explotar el potencial terapéutico de estos compuestos aún está en sus inicios (Feoktistov & Biaggioni, 1997; Poulsen & Quinn, 1998; Klotz, 2000). El estudio de la distribución en los tejidos de los subtipos de los receptores de adenosina ha sido importante para identificar estas aplicaciones. (Dixon *et al.*, 1996; Ralevic & Burnstock, 1998).

La distribución de los subtipos de RA en los tejidos varía precisamente con el tejido (Olsson & Pearson, 1990; Palmer & Stiles, 1995; Dixon *et al.*, 1996; Ralevic & Burnstock, 1998) y también con la especie (Dixon *et al.*, 1996). Los RA tipo 1 y tipo 2A han sido encontrados en el SNC. Los RA tipo 1 están ampliamente distribuidos especialmente en la corteza, cerebelo, hipocampo y tálamo, mientras que los RA tipo A_{2A} están limitados al tubérculo olfatorio y otros. También existen receptores a la adenosina en el corazón, pulmón, intestino, riñón y tejido adiposo del epidídimo. Con respecto a los tejidos reproductores, los RA están presentes en la hipófisis, útero (músculo liso), ovario, testículos y el cuerpo cavernoso (Filippi *et al.*, 2000). El testículo de la rata presenta una concentración particularmente alta del tipo 1. No se conoce la función de la adenosina en las gónadas.

Tabla 1. Agonistas y antagonistas de la adenosina. Además de alterar la función de los receptores, algunos de ellos también modifican la respuesta celular y la acción de la adenosina en la fosfodiesterasa. Por ejemplo, la propentofilina es un antagonista débil de la adenosina que aumenta la respuesta celular a la adenosina y como consecuencia la actividad de la misma (Fredholm & Lindgren, 1984).

| Subtipo | Agonistas | Antagonistas | Segundo mensajero |
|---------|---|---|--------------------|
| A1 | CPA: N(6)-ciclo-pentil-adenosina R-PIA: N(6)-(R-2-fenil-isopropil)-adenosina S-PIA: N(6)-(S-2-fenil-isopropil)-adenosina GR 79236: N-(1S,trans)-[2 hidroxi-ciclo-pentil]-adenosina | 8PT: 1,3-dimetil-8-fenil-xantina DPCPX: 1,3-dipropil-8-cilo-pentil-xantina CGS 15943: ciclo-pentil-teofilina HWA 285: 1-(5'-oxohexil)-3-metil-7-propilxantina (propentofilina) | cAMP (inhibitorio) |
| A2A | CGS21680: 2-p-[2-carboxietil] fenil-etil-amino-5'-N-etil carboxi-amido-adenosina CV-1808: 2-fenil-amino-adenosina | 8PT: 1,2-dimetil-8-fenil-xantina CGS15943: (2-furanil)-5,6-dihidro-1,2,4-triazolo [1,5-c] quinazolin-5-imina HWA 285: 1-[5'-oxohexil]-3-metil-7-propil-xantina (propentofilina) | cAMP (estimulante) |
| A2B | Metrifudil: N-[(2-metil-fenil)metil]-adenosina | 8PT: 1,2-dimetil-8-fenil-xantina HWA 285: 1-[5'-oxohexil]-3-metil-7-propil-xantina (propentofilina) | cAMP (estimulante) |
| A3 | R-PIA: N(6)-(2-fenil-isopropil)-adenosina NECA: 5'-(N-etil-carboxiamido)-adenosina IB-MECA: N(6)-(3-iodobenzil-5'-Metilcarbonil)-adenosina | | cAMP (inhibitorio) |

FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA ADENOSINA

Sistema Cardiovascular

Los primeros efectos reportados y más ampliamente estudiados de la adenosina son los cardiovasculares (Olsson & Pearson, 1990). Estos efectos son mediados por los RA A₁, han sido ampliamente estudiados (Auchampach & Bolli, 1999; Mubagwa & Flament, 2001; Obata, 2002) e incluyen inotropía positiva y cronotropía.

La adenosina es un potente inhibidor de los nodos sinoatrial y atrioventricular. La adenosina, a través de los RA A_{2A} localizados en el músculo liso vascular, causa vasodilatación y como consecuencia, disminución de la presión sanguínea. La adenosina inhibe la agregación plaquetaria, actuando a través del receptor 2A y aumenta la fluidez de los eritrocitos. La hipoxia es un potente inductor de la actividad de la adenosina (Marshall, 2002; Wardas, 2002) y se han utilizado sus agonistas para mejorar la perfusión tisular. Es interesante hacer notar que ahora se piensa que la pre-eclampsia es causada por la secreción placentaria de un compuesto presor aún no identificado como respuesta a la hipoxia placentaria. Se ha demostrado recientemente que las mujeres con pre-eclampsia presentan concentraciones plasmáticas elevadas de adenosina (Takeuchi et al., 2001; Yoneyama et al., 2001) asociada con un aumento en la agregación plaquetaria. (Takeuchi *et al.*, 2001). Hasta donde sabemos, la adenosina no ha sido considerada un posible factor en la etiología en pre-eclampsia, pero tiene similitudes con el supuesto factor presor asociado con la enfermedad y se requiere una mayor investigación a este respecto.

Los efectos de la adenosina en el sistema cardiovascular aumentan significativamente la perfusión en los órganos (Hudlicka *et al.*, 1981; Collis, 1991), por lo tanto, aumentando el rendimiento al ejercicio, incluyendo velocidad y resistencia. Nosotros sugerimos que la adenosina puede mejorar la calidad de vida posponiendo el descenso normal de la función cardiovascular relacionada con la edad en animales viejos.

EFFECTOS NEUROMODULARES

La adenosina se encuentra normalmente en el SNC (Latini & Pedata, 2001). En este sistema, la adenosina puede neuromodular efectos inmediatos como la neurotransmisión (Stone, 1991 2002) y también puede mediar efectos tróficos más lentos que inducen cambios en el metabolismo celular (Schubert *et al.*, 1997b; Sebastiao & Ribeiro, 2000). Algunos de estos efectos están mediados por receptores en la superficie celular, mientras que otros requieren la ingestión por la celular. La adenosina extracelular puede a su vez estimular la producción de otros factores tróficos (Kapl & Rudolphi, 1998), como el factor de crecimiento nervioso y el factor estimulador de granulocitos (Fishman *et al.*, 2002).

La neuromodulación en el SNC puede ser inhibitoria vía RA A₁ o estimuladora vía RA A₂ (Fredholm & Duner-Engstrom, 1989). Sin embargo, los RA A_{2A} en el SNC son muy localizados (Moreau & Huber, 1999), mientras que los RA A₁ y RA A_{2B} están ampliamente distribuidos (Dixon *et al.*, 1996).

La adenosina puede modular la transmisión neuromuscular y ya que RA A₁ y RA A_{2A} tienen efectos opuestos, los efectos netos dependen del balance de la acción inhibitoria de A₁AR y facilitatoria del RA A_{2A}. Nosotros sugerimos que este balance puede ser alterado por la edad y lleva a la debilidad muscular que se presenta con frecuencia en individuos de edad avanzada. La adenosina es el mayor neuromodulador de los receptores D2 de dopamina, modificando como consecuencia las respuestas dopaminérgicas y los receptores de glutamato en el SNC.

Parece ser que los RA A_{2B} son una forma de baja afinidad de RA A_{2A} también expresados en el SNC. No se sabe con exactitud su función. Los RA A₃ son el subtipo de receptores más recientemente clonados y están presentes en el cerebro.

Efectos Metabólicos

La adenosina que actúa a través de RA A₁ en los adipositos inhibe la lipólisis, aumentan el consumo de glucosa e inducen resistencia a la insulina en el tejido adiposo (lo que llevará a ganancia de peso). Más aún, la adenosina estimula la gluconeogénesis y glicogenolisis en los hepatocitos. También se ha reportado que la adenosina tiene actividad antioxidante y puede destruir radicales libres. Se ha demostrado la presencia de receptores RA A_{2A} y RA A_{2B} en fibras del músculo esquelético en donde están involucrados en el metabolismo de carbohidratos en las fibras oxidativas (tipo 1).

Sistema Inmune

La adenosina está involucrada en respuestas inmunológicas e inflamatorias y la acción antiinflamatoria de la adenosina inhibe a los neutrófilos. Los fármacos potenciadores de adenosina pueden aumentar este efecto mediante el bloqueo de la remoción de adenosina de los neutrófilos. Existe evidencia de que a altas concentraciones la adenosina atenúa la respuesta inmune a través de su acción sobre la función de los macrófagos (Banati *et al.*, 1994).

Sistema Reproductor

Se ha demostrado la presencia de receptores de la adenosina en los testículos y la pituitaria; y la adenosina y sus agonistas aumentan las concentraciones de AMPc en las células de la granulosa y lúteas y los túbulos seminíferos. Por lo tanto, la adenosina tiene el potencial de alterar las funciones gonadales. Los receptores de adenosina están presentes en el músculo liso de los cuerpos cavernosos humanos y de las venas del pene.

Parece ser que la acción de la adenosina varía según la especie de la que se trate. En el perro y en el

humano, la adenosina induce erección, mientras que en el conejo, no es así. A un cuando los ARs también están presentes en el testículo, su densidad varía entre especies; existen en más altas concentraciones en la rata y en concentraciones más bajas en el humano y el borrego.

Investigaciones recientes han demostrado que el estradiol, además de jugar un papel reproductivo, es una potente hormona pleiotrópica que tiene influencia sobre la función cardiovascular, metabolismo de hueso y minerales, memoria y cognición(Wise et al, 2001) El surgimiento y progresión de la Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas relacionadas con la edad avanzada, pueden ser retardadas utilizando terapia estrógena de reemplazo (Henderson, 1997) Empieza a ser aparente que el estradiol también tiene acciones neuroprotectoras y neurotróficas en mujeres premenopáusicas sanas.

Con base en estos hallazgos recientes, parece muy probable la existencia de una relación funcional entre adenosina, gonadectomía y los aspectos no reproductivos de la edad avanzada. Muchas de estas acciones del estradiol tienen una sorprendente similaridad con los efectos de la adenosina.

ADENOSINA Y EL ENVEJECIMIENTO

Existe extensa literatura en Medicina Humana demostrando los cambios relacionados con la edad de la acción de la adenosina y señalando los beneficios de una terapia con agonistas de la adenosina en humanos de edad avanzada. Los cambios relacionados con la edad incluyen una disminución o una atenuación de la función cerebral (Popoli et al 1998 Ekonomou et al , 2000), de la función cardiovascular (Ford et al, 1992, Gao, et al, 1997, Rose Meyer et al 1999; Hinsechen et al, 2000)del metabolismo, (Hoffmann et al 1984, Bush et al 1988, Rolband et al, 1990) y de la función testicular (Tsitouras et al, 1979, Bath et al, 1998). Los estudios se han concentrado en la disminución de la función cardiovascular y las enfermedades neurodegenerativas, con énfasis en la función de la adenosina mediada por receptores. Existen pocos datos publicados sobre las concentraciones extracelulares de la adenosina y su asociación con la edad avanzada. Esta es una limitación seria que debe ser mencionada.

APLICACIONES TERAPEUTICAS ACTUALES DE FARMACOS MODIFICADORES DE LA ADENOSINA

En el hombre, la adenosina (Adenocard, Fujisawa) es un fármaco seguro y efectivo para el tratamiento de las arritmias supraventriculares y posiblemente también para taquicardia de origen incierto (Rankin et al, 1989)

La propentofilina aumenta la acción de la adenosina (Fredholm y Lindstrom, 1986) y fue evaluada en pacientes con ataque isquémico agudo (Rudolph et al, 1992, Bath et al, 2000) y, aunque se observaron algunos beneficios, no se obtuvieron suficientes datos para determinar la eficacia del tratamiento. El uso de la propentofilina, aún no aprobado en seres humanos, pudiera ser de utilidad en el tratamiento de demencia senil (Moller et al 1994 Kittner et al, 1997, Marcusson et al, 1997, Kittner, 1999) y enfermedad de Alzheimer (Mielke et al, 1998, Koriyama et al 2000) en donde parece que disminuye la velocidad de deterioro de la función cerebral causada por patologías inductoras de hipoxia (Parkinson et al 1994, Rother et al, 1996, 1998) La propentofilina ha sido utilizada en Medicina Veterinaria para reducir la severidad de los signos clínicos en perros con falla congestiva cardíaca (Hug / Neu 1995) (Ynaraja Ramirez et al, 1998) Sin embargo, otro estudio demostró que la propentofilina no mejoró el comportamiento de exploración y la actitud de alerta en perros de edad avanzada (Swak et al, 2000).

USOS TERAPEUTICOS POTENCIALES UTILIZANDO FARMACOS POTENCIADORES DE ADENOSINA

Pueden los fármacos potenciadores de adenosina disminuir la velocidad de envejecimiento y aliviar el sufrimiento con la edad en animales gonadectomizados, especialmente aquéllos operados a una edad temprana interrogación Nosotros sugerimos que este tipo de cambios relacionados con la edad son [tratables: y que la intervención terapéutica en una etapa temprana en la vida, aunado a un manejo adecuado (dieta, ejercicio) pueden resultar en vidas más largas y de mejor calidad. Existen sólidos motivos teóricos para esperar que los agonistas de la adenosina puedan ser benéficos en el manejo del animal gonadectomizado de edad avanzada. La disponibilidad de agonistas potentes y, hasta cierto punto, selectivos, como la propentofilina, nos dan una oportunidad de examinar esta cuestión a fondo.