

Interacción de la acetilcolina con otros neurotransmisores en la enfermedad de Alzheimer

Dra. Himara Mohamad López*

Diversos estudios realizados hasta el momento han aportado evidencias que sugieren la existencia de interacciones de varios sistemas de neurotransmisores, lo que ha permitido especular que cualquier acontecimiento que modifique la actividad de uno de los sistemas deba conducir a su modificación o a la de los sistemas con los cuales esté vinculado. Esto enfatiza la noción clásica de la función integradora del sistema nervioso central (1).

Las observaciones experimentales sugieren que la liberación de un neurotransmisor del terminal nervioso es regulada por el propio neurotransmisor a través de su interacción con autorreceptores presinápticos y por neurotransmisores liberados por otras neuronas que estimulan heterorreceptores ubicados en el terminal o en el soma (2). Asimismo, la actividad de algunas enzimas de la vía de síntesis o del catabolismo de un neurotransmisor puede ser regulada por otros neurotransmisores (3). Más aún, algunos procesos fisiológicos o conductuales dependen del balance de varios sistemas de neurotransmisión y la pérdida del mismo, más que de la alteración aislada de uno de ellos, parece participar en la patogenia de algunas enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) (4-7).

Aun cuando existen evidencias de la interacción recíproca de la acetilcolina (Ac) y varios neuro-

transmisores, en esta revisión se destacará su interacción con la 5-hidroxitriptamina (5-HT) y la noradrenalina (NA) debido a su posible participación en algunos procesos como el aprendizaje y la memoria afectados en los pacientes con la EA (6,7).

Las estrategias de los estudios dirigidos a investigar a nivel central, la influencia del sistema colinérgico y serotoninérgico se puede esquematizar de manera que exponemos a continuación.

Estudios farmacológicos

En estos trabajos se explora el efecto de la modificación de la actividad colinérgica central sobre varios parámetros de la actividad neuronal tales como el recambio de la 5-HT o de la NA y la liberación *in vitro* o *in vivo* de estas aminas (8-10).

El aumento de la actividad colinérgica fue producido por la administración al animal experimental de: inhibidores de la acetilcolinesterasa (AcE EC. 3.1.1.7. Ac acil hidrolasa) tales como la fisostigmina y el diisopropilfluorofosfato (DFP); colina, precursor de la síntesis de la Ac y agonistas de receptores colinérgicos como por ej. carbacol, metacolina, oxotremorina y nicotina (9,11). Por otra parte, la disminución de la actividad colinérgica se ha realizado mediante la administración de agentes que bloquean el transporte de colina de alta afinidad, el paso limitante de la síntesis de Ac, como el hemicolinio-3 (HC-3) (12); antagonistas de receptores colinérgicos entre los cuales se incluyen la atropina, escopolamina y pirenzepina y por la lesión de núcleos colinérgicos mediante electrólisis o la aplicación de las excitotoxinas tales como ácido iboténico, ácido kaínico y ácido quiniolínico (3,14).

*Cátedra de Bioquímica, Instituto de Medicina Experimental, Escuela de Medicina "Luis Razetti", Universidad Central de Venezuela, Caracas.

Mohamash24@hotmail.com

Estudios conductuales

Investigan el efecto de tratamientos que modifican la actividad serotoninérgica o noradrenérgica sobre algunas conductas del animal experimental previamente afectadas por procedimientos que alteran la actividad colinérgica (6,15,16).

Estudios anatómicos

Examinan la existencia de vías de proyección desde núcleos colinérgicos a núcleos noradrenérgicos y serotoninérgicos y el posible establecimiento de contactos directos, entre ellos de tipo sináptico, entre los axones de las neuronas colinérgicas con los somas de las neuronas noradrenérgicas o serotoninérgicas (17,18).

A continuación se describirán los resultados de algunos de estos estudios.

Influencia del sistema colinérgico sobre el sistema serotoninérgico cerebral

Los primeros estudios en los cuales se sugirió la existencia de interacciones de los sistemas colinérgico y serotoninérgico se basaron en la capacidad de la 5-HT de inhibir *in vitro* la AcE de cerebro de rata, y en sentido inverso la propiedad de la Ac de inhibir la desaminación oxidativa de la 5-HT por la monoaminoxidasa (MAO) (19). Investigaciones posteriores establecieron la existencia en el cerebro de una conexión recíproca entre la Ac y la 5-HT. Más aún, el efecto de la modificación colinérgica sobre varios parámetros de la función serotoninérgica tales como el recambio cerebral de la 5-HT y su liberación dependió de varios factores entre ellos la región cerebral analizada, el tipo de receptor colinérgico estimulado o bloqueado, la vía de administración de la droga y si la liberación es estudiada *in vitro* o *in vivo* (10,20-24).

Los estudios anatómicos reportaron que los núcleos del rafe, donde se localizan somas de las neuronas serotoninérgicas, reciben una inervación colinérgica proveniente del complejo tegmental pontomesencefálico, por lo cual es posible que la Ac module la actividad serotoninérgica por interacciones axosomáticas; no obstante, falta por demostrar la existencia de sinapsis a este nivel (25). Opuestamente, en los roedores, monos y humanos ha sido observado que el núcleo basal de Meynert (o núcleo basal magnocelular en los roedores), del cual se proyecta la inervación colinérgica a la corteza

cerebral, recibe una densa inervación serotoninérgica, dopaminérgica y noradrenérgica; además, se demostró que los axones de las tres monoaminas establecen contactos directos frecuentes con las células colinérgicas (18).

Existen evidencias de la participación de la interacción colinérgica serotoninérgica en la modulación de ciertos procesos conductuales en animales experimentales. Ha sido demostrado que la realización de varias pruebas que evalúan procesos de aprendizaje y memoria en los animales experimentales es modulada por la interacción de varios neurotransmisores, entre ellos la Ac y la 5-HT (15,6). Así por ej. en las ratas el aumento de la concentración cerebral de 5-HT, producida por la administración simultánea de alaproclato, un bloqueador de la captación de la 5-HT, y de oxotremorina, un agonista de receptores muscarínicos, tuvo un efecto sinérgico positivo en el aprendizaje para evitar el *shock* (5).

Por el contrario, la disminución de la actividad serotoninérgica cerebral producida por la administración a las ratas de una droga que produce el vaciamiento de la 5-HT de su vesícula de almacenamiento tal como la p-clorofenilalanina o de metioleptina, un antagonista inespecífico de receptores de la 5-HT, incrementó la dificultad en la ejecución de la prueba de navegación espacial producida por la escopolamina, un antagonista muscarínico (26).

Efectos similares a los observados con los agentes farmacológicos son producidos por la lesión de las fibras colinérgicas y serotoninérgicas ascendentes. Así por ej. en las ratas la lesión simultánea, pero no por separado, de las neuronas colinérgicas y serotoninérgicas producida por la administración intracerebroventricular de sus neurotoxinas respectivas: 192 IgG-saporina, y 5,7-dihidrotriptamina (5,7-DHT) afectó la realización de las pruebas del laberinto de agua de Morris y el laberinto radial (27); de manera similar, la administración de 5,7-DHT a las ratas incrementó el efecto adverso que tuvo la lesión del septum medial, origen de las aferencias colinérgicas del hipocampo, en la ejecución de las pruebas del laberinto de agua de Morris (28).

Influencia del sistema colinérgico sobre el sistema noradrenérgico cerebral

El efecto de la Ac sobre la NA dependió, entre

otros factores, del tipo de receptor involucrado y de la región analizada. Así por ej., en el hipocampo, receptores muscarínicos M_1 y M_2 parecen mediar un efecto inhibitorio de la Ac sobre la síntesis y liberación de la NA (29). Por otra parte, en el hipotálamo la estimulación de receptores nicotínicos aumentó la liberación de H_3NA de cortes de hipotálamo de rata (30). Este hallazgo y la disminución del recambio de la NA en sinaptosomas de hipotálamo producida por la administración de HC-3 a las ratas, sugiere que en esta región cerebral la Ac ejerce un efecto excitatorio sobre la función serotoninérgica (8).

Con relación a los estudios anatómicos, ha sido reportado que el locus cereleus, principal núcleo noradrenérgico, recibe inervación colinérgica proveniente del núcleo tegmental laterodorsal (25) y se ha observado que casi todas las neuronas noradrenérgicas son colinoceptivas (AcE positivas) (17), lo cual sugiere que en este núcleo se establecen interacciones entre los axones colinérgicos y los somas noradrenérgicos.

Varios estudios han demostrado que la interacción de la NA y la Ac es importante en la realización de varias tareas utilizadas para evaluar aprendizaje y memoria en el animal experimental. Es bien conocido que la administración de drogas que bloquean receptores muscarínicos, tales como la escopolamina, atropina y pirenzepina, empeoran la ejecución de estas tareas tales como el laberinto de agua de Morris y evitar el *shock* (6). Este déficit inducido por los antagonistas colinérgicos es potenciado por la disminución simultánea de la actividad noradrenérgica producida por diferentes mecanismos, entre ellos la lesión del locus cereleus y el bloqueo de receptores α -adrenérgicos (31,16, 32,33).

Papel de las interacciones colinérgica noradrenérgica y colinérgica serotoninérgica en el déficit cognitivo presente en la enfermedad de Alzheimer

Los hallazgos iniciales de un déficit colinérgico en los pacientes con EA (34), la estrecha correlación entre el mismo y el grado de disminución cognitivo y la capacidad que tienen algunas drogas anticolinérgicas de afectar el aprendizaje y la memoria en el hombre y en los animales experimentales, condujo a que muchos estudios se enfocaran en el papel de la Ac en los trastornos de la memoria asociados a la EA

(35,36). Sin embargo, estudios posteriores encontraron que otros neurotransmisores tales como la 5-HT y la dopamina estaban también alterados en los pacientes con la EA (37-39). La contribución del déficit de estos neurotransmisores en el deterioro cognoscitivo de la EA se apoya en evidencias experimentales que avalan el papel del balance de la neurotransmisión colinérgica y de otros sistemas de neurotransmisores entre ellos el serotoninérgico y el noradrenérgico en las capacidades cognitivas tales como el aprendizaje y la memoria (5,14,16,40-42).

La posibilidad de que el sistema serotoninérgico participe en el deterioro cognitivo de la EA fue sugerido por un estudio en el cual se observó el empeoramiento en la ejecución de pruebas de exploración de la memoria en un grupo de pacientes que recibió una dieta carente del triptófano. Este efecto fue atribuido a la disminución de la función serotoninérgica como consecuencia del menor aporte del precursor de la síntesis de la 5-HT (43); sin embargo, ya que en el cerebro el triptófano es precursor de diversas vías metabólicas no puede descartarse que la alteración cognitiva observada en este estudio se debe a la modificación de cualquiera de estos procesos, no relacionados con la síntesis de la 5-HT.

En primates y roedores ha sido demostrada la capacidad que tienen agonistas de receptores $5-HT_4$ y antagonistas de receptores $5-HT_{1A}$ y $5-HT_3$ de contrarrestar el déficit en la realización de tareas de aprendizaje espacial provocado por la administración de escopolamina o por la lesión del fornix, la vía que provee Ac al hipocampo (40,41,44-46). Basándose en estos hallazgos ha sido sugerida la utilidad de drogas que actúan sobre estos receptores en el tratamiento de alteraciones de la memoria asociada con la pérdida de inervación colinérgica del hipocampo (44,45).

Importancia del restablecimiento de varios sistemas de neurotransmisión en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer

Las estrategias terapéuticas de la EA han evolucionado en relación con los importantes avances de los conocimientos bioquímicos, genéticos y de biología molecular de las causas y mecanismos de esta enfermedad (47,48).

El estudio de los neurotransmisores afectados en la EA ha recibido en las últimas décadas una gran atención, ya que el intento de restablecer la actividad

de los mismos constituye hasta el presente uno de los tratamientos más accesibles (49,50). La existencia en los pacientes con la EA de un déficit de varios sistemas de neurotransmisión, entre ellos la Ac, la 5-HT y la NA y la posibilidad de que los mismos tengan efectos sinérgicos sobre las alteraciones cognitivas es de gran importancia práctica en el tratamiento y en la evaluación de drogas potenciales para desórdenes cognitivos asociadas al envejecimiento y la EA. La utilización de drogas que aumenten la neurotransmisión colinérgica y la de otros neurotransmisores entre ellos la 5-HT y la NA, puede tener efectos beneficiosos sobre la memoria y otros síntomas como la depresión y la agresión observada en los pacientes con EA (51). De igual forma, modelos experimentales que incluyan la lesión de varios sistemas afectados en la EA parecen ser más acertados al evaluar una nueva droga.

Otros enfoques terapéuticos de la EA resultan de observaciones epidemiológicas de asociaciones entre el consumo de algunas drogas y el menor riesgo de padecerla, tal es el caso de los antiinflamatorios no esteroides (AINES), estrógenos, antioxidantes y drogas hipocolesterolémicas (52-54). Más recientemente, el tratamiento de esta enfermedad por lo menos a nivel experimental, ha sido orientado hacia la disminución de los depósitos cerebrales del amiloide β (péptido involucrado en la patogénesis de la EA según la hipótesis amiloide) bien sea inhibiendo su producción, aumentando su depuración cerebral o impidiendo su agregación (48,55,56). En esta misma línea, los resultados de algunos ensayos en humanos están en progreso (57).

REFERENCIAS

1. Pradhan S, Bose S. Interactions among central neurotransmitter. En: Lipton M, DiMascio A, Killam K, editores. *Psychopharmacology: A generation of progress*. New York: Raven Press; 1978.p.271-281.
2. Cooper J, Bloom F, Roth R. Cellular foundations of neuropharmacology. En: *The biochemical basis of neuropharmacology*. New York: Oxford University Press; 1982.p.9-46.
3. Ulus I, Wurtman R. Choline administration: Activation of tyrosine hydroxylase in dopaminergic neurons of rat brain. *Science* 1976;194:1060-1061.
4. Kile J, Turner B. Serotonergic and cholinergic interaction in the regulation of pituitary-adrenal function in rats. *Experientia* 1985;41:1123-1127.
5. Altman H, Stone W, Ogren S. Evidence for a possible functional interaction between serotonergic and cholinergic mechanisms in memory retrieval. *Behav Neural Biol* 1987;48:49-62.
6. Decker M, McGaugh J. The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse* 1991;7:151-168.
7. Dringenberg H. Alzheimer's disease: More than a "cholinergic disorder" evidence that cholinergic-monoaminergic interactions contribute to EEG slowing and dementia. *Behav Brain Res* 2000;115:235-249.
8. Campos H, Romero E, Fuenmayor L, Marcano D. An in vivo cholinergic influence on the retention of H3-noradrenaline in regional brain synaptosomes. *Neurochem Res* 1984;9:607-614.
9. Héry F, Bourgoin S, Hamon M, Ternaux J, Glowinski J. Control of the release of newly synthesized H3-5-hydroxytryptamine by nicotinic and muscarinic receptors in rat hypothalamic slices. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1977;296:91-97.
10. Mohamad H, Márquez A, Cardillo E. Efecto del diisopropilflurofosfato sobre el recambio de la serotonina en varias regiones cerebrales. *Rev Fac Med* 2002;25:89-91.
11. Robinson S, Rice A, Hambrecht K. Effect of intrastriatal injection of diisopropylfluorophosphate on acetylcholine, dopamine, and serotonin metabolism. *J Neurochem* 1986;46:1632-1638.
12. Fisher A, Hannin Y. Choline analogs as potential tools in developing selective animal models of central cholinergic hypofunction. *Life Sci* 1980;27:1615-1634.
13. Smith G. Animal models of Alzheimer's disease: Experimental cholinergic denervation. *Brain Res Rev* 1988;13:103-118.
14. Lerer B, Warner J, Friedman E, Vincent G, Gamzu E. Cortical cholinergic impairment and behavioral deficit produced by kainic acid lesions of rat magnocellular basal forebrain. *Behav Neurosci* 1985;99:661-677.
15. Richter-Levin G, Segal M. Spatial performance is severely impaired in rats with combined reduction of serotonergic and cholinergic transmission. *Brain Res* 1989;477:404-407.
16. Decker M, Gallager M. Scopolamine-disruption of radial arm maze performance: Modification by noradrenergic depletion. *Brain Res* 1987;417:59-69.
17. Kimura H, Maeda T. Aminergic and cholinergic system in the dorsolateral pontine tegmentum. *Brain Res Bull* 1982;9:493-499.

18. Smiley J, Subramanian M, Mesulam M. Monoaminergic-cholinergic interactions in the primate basal forebrain. *Neuroscience* 2000;93(3):817-829.
19. Mohammed Y, Mohamed O, Mohamedian M. Effect of acetylcholine on monoamine oxidase. *Biochem Pharmacol* 1976;25:1655-1667.
20. Ennix C, Cox B. Inhibitory muscarinic receptors modulate the potassium-evoked release of H3-serotonin from rat hypothalamic slices. *Eur J Pharmacol* 1982;81:159-162.
21. Kenny P, File S, Neal M. Evidence for a complex influence of nicotinic acetylcholine receptors on hippocampal serotonin release. *J Neurochem* 2000;75(6):2409-2414.
22. Samanin R, Quattrone A, Peri G, Ladinski H, Consolo S. Evidence of an interaction between serotonergic and cholinergic neurons in the corpus striatum and hippocampus of the rat brain. *Brain Res* 1978;151:73-82.
23. Cross A, Deakin J. Cortical serotonin receptor subtypes after lesion of ascending cholinergic neurons in rat. *Neurosci Lett* 1987;261-265.
24. Goodman F, Weiss G. Alteration of 5-hydroxytryptamine-C14 efflux by nicotine in rat brain slices. *Neuropharmacology* 1973;12:955-965.
25. Woolf N, Butcher I. Cholinergic systems in the rat brain: IV. Descending projections of the pontomesencephalic tegmentum. *Brain Res Bull* 1989;16:519-540.
26. Dringenberg H, Zalan R. Serotonin-dependent maintenance of spatial performance and electroencephalography activation after cholinergic blockade: Effects of serotonergic receptor antagonists. *Brain Res* 1999;837:242-253.
27. Lehmann O, Jeltsch H, Lehmann O, Pain L, Lazarus C, Cassel J. Combined lesions of cholinergic and serotonergic neurons in the rat brain using 192 IgG-saporin and 5,7-dihydroxytryptamine: Neurochemical and behavioural characterization. *Eur J Neurosci* 2000;12:67-79.
28. Nilsson O, Strecker R, Daszuta A, Bjorklund A. Combined cholinergic and serotonergic denervation of the forebrain produces severe deficit in a spatial task in the rat. *Brain Res* 1988;453:235-246.
29. Birch P, Fillenz M. Muscarinic receptor activation inhibits both release and synthesis of noradrenaline in rat hippocampal synaptosomes. *Neurochem Int* 1986;8:171-177.
30. Goodman F. Effects of nicotine on distribution and release of C₁₄-norepinephrine and C₁₄-dopamine in rat brain striatum and hypothalamus slices. *Neuropharmacology* 1974;13:1025-1032.
31. Decker M, McGaugh J. Effects of concurrent manipulations of cholinergic and noradrenergic function on learning and retention in mice. *Brain Res* 1989;477:29-37.
32. Riekkinen P, Sirvio J, Valjakka A, Pitkanen-Partanen J, Riekkinen P. Effects of concurrent manipulations of noradrenergic and cholinergic systems on spatial learning and neocortical EEG. *Behav Neural Biol* 1990;54:204-210.
33. Decker M, Gill M, McGaugh J. Concurrent muscarinic and α -adrenergic blockade in rats impairs place-learning in a water maze and retention of inhibitory avoidance. *Brain Res* 1990;513:81-85.
34. Davies P, Maloney A. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976;2:1403.
35. Bartus R, Dean R, Beer B, Lippa A. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;217:408-417.
36. Francis P, Palmer A, Snape M, Wicok G. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: A review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatric* 1999;66:137-147.
37. Emson P, Lindvall O. Neuroanatomical aspects of neurotransmitters affected in Alzheimer's disease. *Br Med Bull* 1986;42:57-62.
38. Rossor M, Iversen I. Non-cholinergic neurotransmitter abnormalities in Alzheimer's disease. *Br Med Bull* 1986;42:70-74.
39. Herregodts P, Bruyland M, De Keyser J, Solheid C, Michotte-Ebinger G. Monoaminergic neurotransmitters in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1989;92:101-116.
40. Matsumoto M, Togashi H, Mori K, Ueno K, Ohashi S, Kojima T, Yoshioka M. Evidence for involvement of central 5-HT₄ receptors in cholinergic function associated with cognitive processes: Behavioral, electrophysiological, and neurochemical studies. *J Pharm Exp Ther* 2001;296:676-682.
41. Carli M, Balducci C, Millan M, Bonalumi P, Samanin R. S15535, a benzodioxopiperazine acting as presynaptic agonist and postsynaptic 5-HT_{1A} antagonist, prevents the impairment of spatial learning caused by intrahippocampal scopolamine. *Br J Pharmacol* 2000;128(6):1207-1214.
42. Wenk G, Hughey D, Boundi V, Kimm A. Neurotransmitters and memory: Role of cholinergic, serotonergic, and noradrenergic systems. *Behav Neurosci* 1987;101:325-332.
43. Porter RJ, Lunn BS, O'Brien JT. Effects of acute tryptophan depletion on cognitive function in

- Alzheimer's disease and in the healthy elderly. *Psychol Med* 2003;33:41-49.
44. Schechter L, Dawson L, Harder J. The potential utility of 5-HT1A receptor antagonists in the treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 20002;8:139-145.
 45. Harder J, Maclean C, Alder J, Francis P, Ridley R. The 5-HT1A antagonist WAY 100635, ameliorates the cognitive impairment induced by fornix transection in the marmoset. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;127:245-254.
 46. Barnes J, Costall B, Coughlan J, Domeney A, Gerard P, Kelly M, et al. The effects of ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist, on cognition in rodents and primates. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;35:955-962.
 47. Wolfe MS. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1(11):859-866.
 48. Selkoe DJ, Schenk D. Alzheimer's disease: Molecular understanding predicts amyloid-based therapeutic. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:545-584.
 49. Herrmann N. Cognitive pharmacotherapy of Alzheimer's disease and other dementias. *Can J Psychiatric* 2002;47(8):715-722.
 50. Fiona R, Lazareno S. Cholinergic treatments for Alzheimer's disease *Biochem Soc Trans* 1989:76-79.
 51. Wimo A, Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, et al. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: Results of a 1-year, double-blind, randomized trial. *Dement Geriatr Disord* 2003;15:44-54.
 52. Wolozin B. A fluid connection: Cholesterol and Aβ. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:5371-5373.
 53. Henderson V. The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;48(Suppl 7):27-35.
 54. Andersen S, Launer L, Ott A, Breteln M, Hofman A. Do nosteroidal antiinflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology* 1995;4:1441-1445.
 55. Matsuoka Y, Saito M, LaFrancois J, Saito M, Gaynor K, Olm V, et al. Novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease by peripheral administration of agents with an affinity to Beta-amyloid. *J Neurosci* 2003;23(1):29-33.
 56. Roggo S. Inhibition of BACE, a promising approach to Alzheimer's disease therapy. *Curr Top Med Chem* 2002;2:359-370.
 57. Munch G, Robinson S. Alzheimer's vaccine: A cure as dangerous as the disease? *J Neural Transm* 2002;109(4):537-539.

...viene de pág. 10.

Seguidamente pasamos a señalar, algunos de los factores que están condicionando la crítica y complicada situación existente, en los centros de atención médica:

1. Disminución considerable, hasta niveles críticos, de los inventarios de suministros y medicamentos, en la mayoría de los 600 hospitales del país, incluyendo a las instituciones privadas.
2. Dificultades en el transporte, lo cual limita la movilización del personal médico, técnico, auxiliar y administrativo a los centros respectivos.
3. Dificultad para adecuar los regímenes de dietas especiales que requieren muchos enfermos, como consecuencia del desabastecimiento existente.
4. Dificultades y restricciones para el adecuado mantenimiento de infraestructuras y equipos de las instituciones hospitalarias.
5. Retardo por parte del Estado venezolano, en entregar a los entes respectivos, muchos de los recursos ordinarios.
6. Lentitud del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales en la cancelación de cientos de millones de bolívares, por concepto de los contratos, para la atención de pacientes renales que requieren de diálisis en centros privados así como también a los importadores de los insumos necesarios. Esto coloca en situación crítica de riesgo, a 4 000 enfermos.
7. Aun cuando se ha tenido una gran solidaridad, en atender a muchos pacientes sin recursos, la interrupción de la cadena de pagos y trámites administrativos en algunos institutos oficiales, ha dificultado y para este momento casi impide la prestación de servicios de salud a los miles de afiliados a muchos entes del Estado.

sigue en pág. 22...