

Tema 9

Mecanismos de las Reacciones Adversas a Medicamentos Tipo A

ÍNDICE TEMA 9

1. Conceptos generales
2. Causas farmacéuticas
3. Causas farmacocinéticas
4. Causas farmacodinámicas

1. CONCEPTOS GENERALES

Características de las RAM Tipo A

- Suele ser una **respuesta exagerada** pero esperable teniendo en cuenta la farmacología del medicamento.

Ej. Bradicardia con antagonistas adrenoceptores β

Ej. Hemorragia con anticoagulantes orales

Ej. Mareo con benzodiazepinas

- Son RAM **dosis dependiente**.
- Frecuentes: con una **alta incidencia y morbilidad**, pero **baja mortalidad**.

Factores de riesgo

- Fármacos con rango terapéutico estrecho
- Combinaciones de fármacos que den lugar a interacciones
- Anormalidades farmacocinéticas y farmacodinámicas

Una RAM tipo A puede tratarse de:

- **Dosis supraterapéutica**

- **Sobredosis relativa:**

Fármaco administrado a dosis normales pero produce concentraciones plasmáticas mayores

- **Efecto colateral**

- Por la **acción farmacológica asociada a su efecto terapéutico**, en otro órgano o sistema

Ej. Reacciones extrapiramidales con antagonistas D2

- Por **propiedad farmacológica independiente** del efecto terapéutico

Ej. Efectos antimuscarínicos de antidepresivos

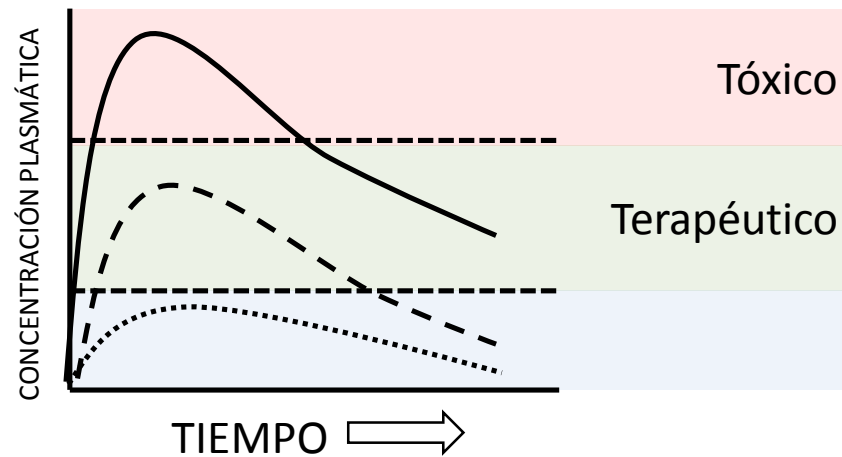
Ej. Efectos antiandrogénicos de cimetidina

- **Efecto secundario:**

Consecuencia de la acción fundamental

Toxicidad por dosis supraterapéuticas

Cuando la concentración plasmática del fármaco sobrepasa el límite superior de la ventana terapéutica.



Debidos a **errores de medicación**: de prescripción, de dispensación o de administración.

Ej. En una unidad de cirugía pediátrica, tras una intervención de hernia inguinal en un niño de 7 semanas y de 2,6 kg el pediatra prescribe:

Paracetamol IV 19,5 cada 6 h.

La enfermera administra 19,5 ml de Perfalgan® (paracetamol) 10 mg/ml → 75 mg/kg.

Una dosis 10 veces superior a la que el pediatra debía haber prescrito (7.5 mg/kg).

Toxicidad por sobredosis relativa

Debidos a **alteraciones farmacocinéticas**

Estados patológicos

Edemas: Alteración del volumen de distribución del fármaco

Insuficiencia renal: Aumento de concentración de fármacos o metabolitos hidrosolubles

Insuficiencia cardiaca: Aumento del volumen de distribución, disminución de absorción, metabolización y excreción

Insuficiencia hepática y hepatopatías: Alteración metabolismo

Hipoalbuminemia: Aumento de fracción libre, pero también mejor distribución, metabolismo y eliminación

Estados fisiológicos

Embarazo: Mayor volumen de distribución y Mayor gasto cardíaco → Dosis mayores e intervalos de administración más cortos

Edad avanzada

Polimorfismos genéticos

Pueden afectar a enzimas metabolizadoras y dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas y RAM dosis dependientes.

Ej. CYP2C9 metaboliza enantiómero S de warfarina, responsable de su acción anticoagulante. Variantes alélicas de la isoenzima CYP2C9 muestran menor metabolización de la S-warfarina y han demostrado estar relacionadas con sangrado debido a RAM tipo A de warfarina.

Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas (Tema 11)

2. CAUSAS FARMACÉUTICAS

Cantidad de fármaco

Si ciertos lotes contienen mayor cantidad → **RAM tipo A**

Si menor cantidad → **ineficacia**

Poco habitual ya que la fabricación está controlada por Normas de Buenas Prácticas de Fabricación.

Liberación del fármaco

Dependerá de: Tamaño de la partícula, cantidad y naturaleza del excipiente, material que constituye la formulación.

Importante en **formulación de liberación sostenida**:

Las formulaciones de liberación sostenida pueden contener mayor cantidad de principio activo que preparaciones convencionales para lograr un efecto prolongado.

Si la integridad de la formulación se rompe, el contenido se liberará más rápido y se habrán administrado dosis mayores en tiempos más cortos.

3. CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Las causas farmacocinéticas de RAM tipo A engloban procesos de:

- **Absorción**
- **Distribución**
- **Metabolismo**
- **Excreción**

De todos ellos, las alteraciones de los **procesos de eliminación (metabolismo y excreción)** son las causas más importantes de RAM tipo A.

3. CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Generalmente se da por **difusión pasiva** a lo largo del tubo digestivo.

Las alteraciones pueden afectar a  Cantidad del fármaco absorbido

 Velocidad de absorción

Factores que afectan absorción

- **Formación de complejos**

- **Motilidad GI**

Ej. Reducción de la motilidad intestino delgado → ↑ absorción de digoxina

- **Capacidad absorbente de la mucosa**

Ej. enfermedad celíaca

- **Interacción con alimentos y otros fármacos (tema 11)**

- **Eliminación presistémica (fenómeno del primer paso)**

Ej. ↑ Concentración lidocaína en insuficiencia cardiaca por ↓ flujo sanguíneo hepático (menor aclaramiento)

Distribución

Factores que afectan absorción

- **Unión a proteínas plasmáticas**

Fármacos ácidos → albúmina,

Básicos → albúmina + α_1 -glicoproteína ácida

- **Hipoalbuminemia:** ↑ C fármaco libre

- **Interacción en unión a proteínas plasmáticas (tema 11)**

- **Distribución tejidos**

Ej. Tetraciclinas forman quelatos con hueso recién formado → problemas de crecimiento, decoloración y deformación en neonatos

Ej. Amiodarona se acumula en pulmón → neumonitis intersticial

Metabolismo

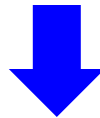
Se da predominantemente en hígado:

- Fase I: oxidación, reducción e hidrólisis
- Fase II: glucuronidación, sulfatación, metilación, acetilación

Variaciones intraindividuales que pueden lugar a RAM tipo A

- Interacciones (tema 11)
- Concepto de saturación del metabolismo

Ej. Fenitoína y salicilatos: Saturan la capacidad metabolizadora del hígado a concentraciones terapéuticas



Semivida eliminación variable para el mismo paciente (7-42 h para fenitoína)

Variaciones interindividuales (tema 12) que pueden lugar a RAM tipo A

- Por insuficiencia hepática, cardíaca (menor flujo hepático), o por edad avanzada o temprana
- Polimorfismos en enzimas encargadas de oxidación, hidrólisis, acetilación

Oxidación microsomal

- Citocromo P450: 12 familias → CYP1, 2, 3 y 4: metabolismo fármacos
- 6 isoformas más importantes: **CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4**
- Proceso fuente de interacciones con alimentos, fármacos y alcohol (tema 11)
- Además de fármacos inductores, inducen la actividad de P450:
Tabaco, comida a la brasa, alcohol crónico

Oxidación mitocondrial

Ej. MAO: Interacción tiramina + inhibidores de la MAO

3. CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Enzimas más relevantes del citocromo P450 y algunos de los fármacos que metabolizan

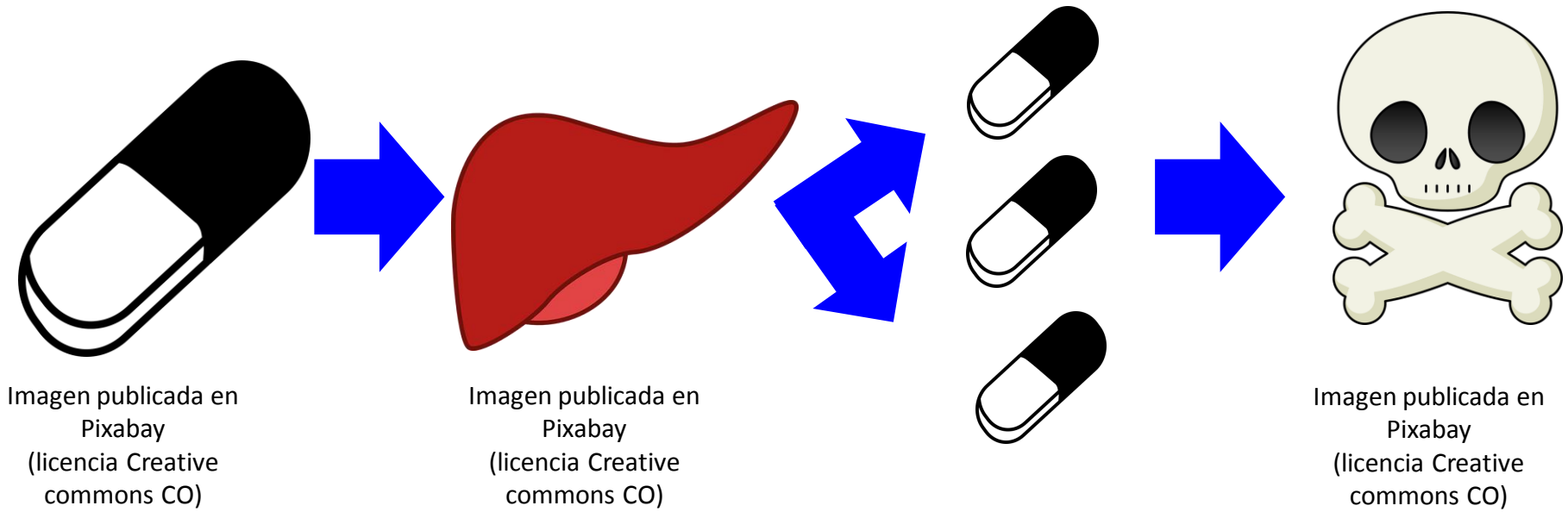
CYP1A2 Amitriptilina Clozapina Imipramina Tamoxifeno Teofilina	CYP2C9 Diclofenaco Ibuprofeno Losartan Fenitoína Warfarina Tolbutamida	CYP2C19 Citalopram Clomipramina Diazepam Imipramina Omeprazol Propranolol
CYP2D6 Amitriptilina Codeína Clomipramina Haloperidol Metoprolol Paroxetina Tioridazina		CYP3A4 Codeína Ciclosporina Diltiazem Eritromicina Nifedipino Terfenadina Verapamilo

Altamente polimórficas (tema 12)

50% de fármacos

RAM tipo A por metabolitos del fármaco

- Acumulación de metabolitos activos
- Acumulación de metabolitos tóxicos
- Producción de metabolitos intermedios reactivos



Excreción

Excreción renal

Deterioro filtración glomerular

En enfermedad renal, ancianos o niños

Filtración glomerular (FG)	Reajuste dosis
FG= 50 ml/min	Digoxina, litio, aminoglucósidos
FG < 50 ml/min	IECA, β -bloqueantes, cefalosporinas

Reabsorción tubular

- **Pasiva:** depende de **flujo** (\uparrow flujo renal \uparrow eliminación)

y **pH** (se reabsorbe fracción no-ionizada)

- **Activa:** Transportador

Ej. Furosemida \rightarrow produce hiponatremia \rightarrow reabsorción de sodio y litio a través de mismo transportador a nivel tubular

3. CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

Secreción tubular

- **Competición entre sistemas para secreción**

Ej. Verapamilo y digoxina compiten por secreción activa

➡ ⬆️ *toxicidad digitálicos*

Ej. Salicilatos y metotrexato compiten por secreción activa

➡ ⬆️ *toxicidad metotrexato y salicilatos*

Ej. Probenecid inhibe secreción de penicilina

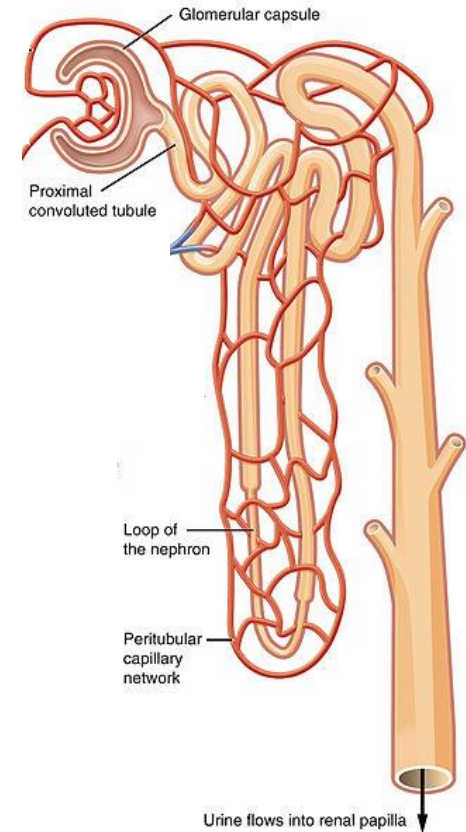


Imagen publicada en Wikipedia
(licencia Creative commons CO)

3. CAUSAS FARMACODINÁMICAS

Alteraciones en Receptores

Cambios en número de receptores

Procesos de Tolerancia o **Sensibilización**

Cambios en la actividad del receptores

Ej. ↓ sensibilidad de receptores β -adrenérgicos con la edad

Ej. ↑ sensibilidad a BZD en ancianos

Ej. Resistencia a anticoagulantes orales del tipo de la cumarina: Pacientes que requieren dosis 20 veces superiores a habitual, muestran mayor sensibilidad a vitamina K.

Alteraciones en mecanismos homeostáticos

Ej. La atropina produce taquicardia en algunos individuos y es inefectiva en otros, debido al balance entre tono simpático y parasimpático determinado genéticamente.

Ej. Pacientes con deterioro cardíaco → propensos a hipotensión por vasodilatadores.