

## **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  $\beta$*

*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*

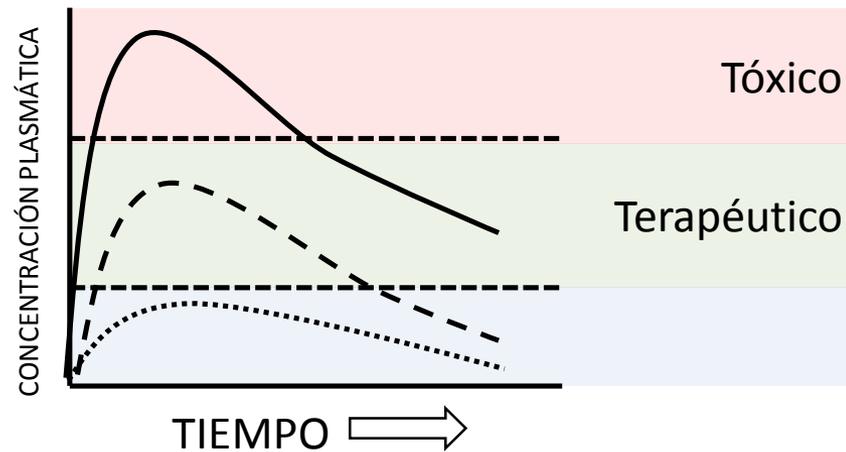
*Ej. Efectos antiandrogénicos de cimetidina*

- **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 +  $\alpha_1$ -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

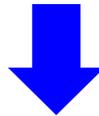
Se da predominantemente en hígado:

- 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

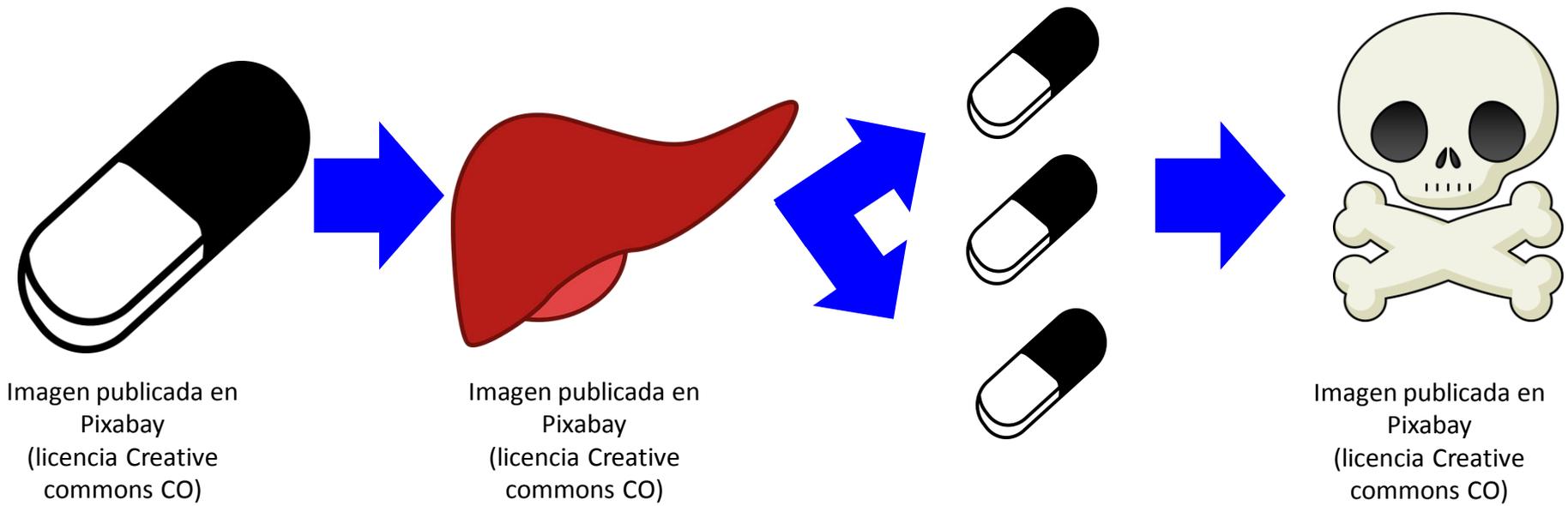
<b>CYP1A2</b> Amitriptilina Clozapina Imipramina Tamoxifeno Teofilina	<b>CYP2C9</b> Diclofenaco Ibuprofeno Losartan Fenitoína Warfarina Tolbutamida	<b>CYP2C19</b> Citalopram Clomipramina Diazepam Imipramina Omeprazol Propranolol
<b>CYP2D6</b> Amitriptilina Codeína Clomipramina Haloperidol Metoprolol Paroxetina Tioridazina		<b>CYP3A4</b> 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, $\beta$ -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*

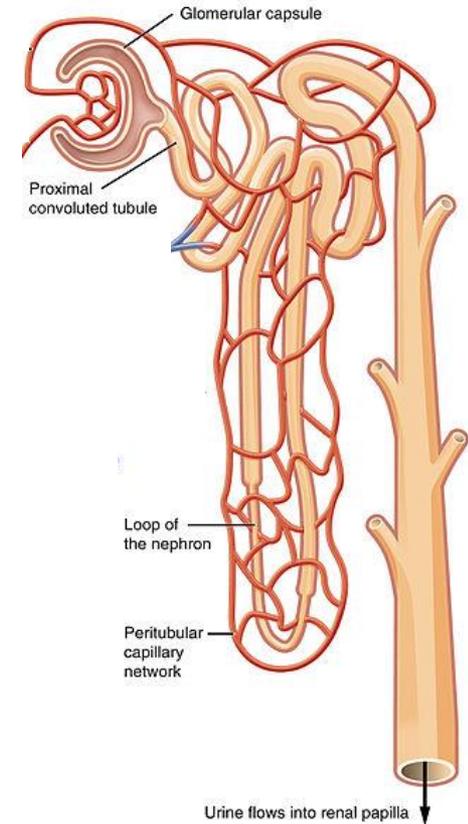


Imagen publicada en Wikipedia  
(licencia Creative commons CO)

# 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  $\beta$ -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.*