

## **Tema 12**

### **Otros Factores Asociados a las RAM**

# ÍNDICE TEMA 12

1. Edad
2. Sexo
3. Enfermedades
4. Genética
5. Empleo inapropiado

# 1. EDAD

Son poblaciones susceptibles de padecer RAM:

## Neonatos

Su oxidación microsomal y glucuronidación son **más lentas** que en adultos.

*Ej. RAM: síndrome del niño gris por cloranfenicol;  
metahemoglobinemia infantil*

Imagen publicada en  
Pixabay  
(dominio público)



Pero, en niños de >1 año, su metabolismo es mayor que el se esperaría por su masa.

## Ancianos

- Eliminación disminuida: Metabolismo más lento y menor flujo renal y tamaño (menor número de nefronas)

- ↑ Sensibilidad de algunos receptores
- ↓ Mecanismos homeostáticos
- Co-morbilidad y polimedicación

*Ej. mayor riesgo de toxicidad por digitálicos; sangrado con heparinas*

Imagen publicada en  
Pixabay  
(dominio público)



## 2. SEXO

El número de RAM en **mujeres es mayor** pero son más graves en varones.

En general, el efecto del sexo es **modesto** y a veces puede ser camuflado por situaciones como:

- **Anticonceptivos orales:** ↓ oxidación y ↑ glucuronidación

Podrían favorecer la aparición de interacciones farmacológicas.

- **Embarazo:** ↑ oxidación microsomal

- **Factores genéticos** asociados al sexo:

*Ej. deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa más común en varones*

# 3. ENFERMEDADES

## Enfermedades que afectan al metabolismo y eliminación

### Enfermedades hepáticas

- El metabolismo estaría **reducido** en **hepatitis vírica o alcohólica** y en **insuficiencia cardiaca** (por un menor flujo sanguíneo al hígado).

*Ej. La eliminación de algunos fármacos se vería especialmente afectada: rifampicina, propranolol o diazepam*

- Cirrosis → ascitis → ↓ de volumen circulante → **hiperaldosteronismo**  
→ ↑ riesgo de hipopotasemia por diuréticos

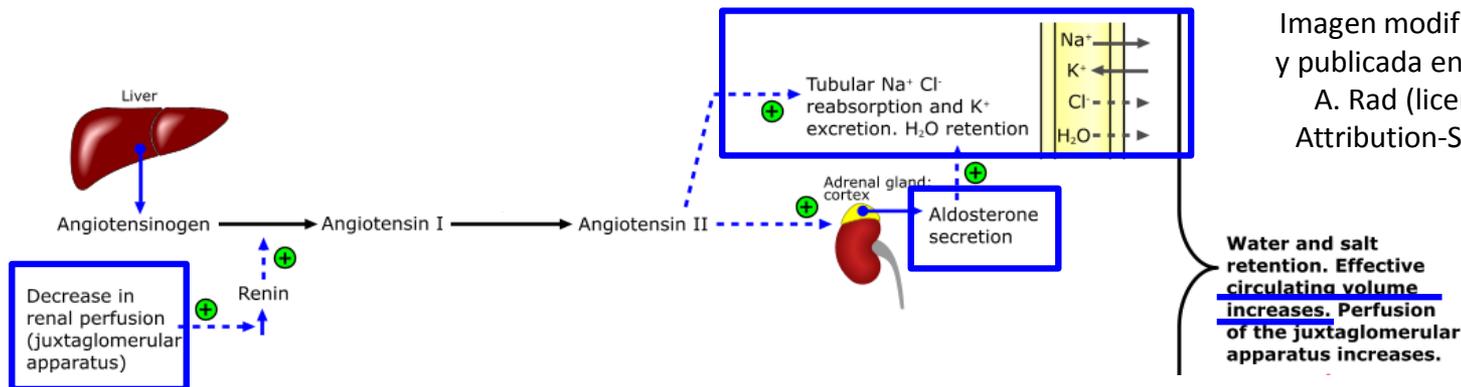


Imagen modificada de la imagen creada y publicada en Wikimedia Commons por A. Rad (licencia Creative commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported)

### **Enfermedades renales**

Requerirían un ajuste de dosis.

*Ej. digoxina, litio, aminoglucósidos*

### **Enfermedades como factor farmacodinámico**

#### **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica o Asma**

*Ej. broncoconstricción por  $\beta$ - bloqueantes*

#### **Enfermedad cardíaca**

*Ej. fallo cardíaco por inótrono negativo ( $\beta$ - bloqueante) en disfunción de ventrículo izquierdo*

## 4. FARMACOGENÉTICA

La **Farmacogenética** es el estudio de la influencia de las variaciones en genes sobre la respuesta a fármacos en cuanto a **eficacia y toxicidad**.

El **objetivo** de la farmacogenética es poder predecir los mejores tratamientos para cada individuo así como **prevenir la aparición de RAM**:

- Seleccionando los pacientes que se puedan beneficiar del tratamiento.
- Identificando pacientes que puedan necesitar dosis menores o mayores.

Un **polimorfismo genético** es una diferencia interindividual en la secuencia de DNA con una frecuencia  $> 1\%$ .

Los polimorfismos genéticos pueden afectar la **farmacocinética, farmacodinamia e hipersensibilidad**.

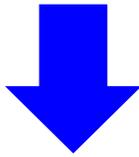
## Retos de la Farmacogenética

- Muchas enfermedades son de carácter **poligénico** y **multifactorial**.  
Aunque disponibles comercialmente, los **tests** para el cribado de pacientes basados en la búsqueda de **un número reducido de polimorfismos** no serían útiles. Además pueden influir otros factores como el **ambiente, educación**, etc.
- Valorar cuidadosamente **el efecto clínico** del polimorfismo:
  - **Importancia de esa Ez/transportador/diana** para ese fármaco (redundancia)  
*Ej. fármacos metabolizados por más de una enzima (no sólo polimórfica)*
  - Ventana terapéutica  
El polimorfismo puede tener influencia en cambios en concentración plasmática **sin repercusión clínica**.
  - Factores intrínsecos (edad, función renal)
  - Factores extrínsecos (interacciones)

## Ej. $\beta$ -bloqueante Metoprolol y CYP2D6

El  $\beta$ -bloqueante metoprolol es metabolizado por la **enzima CYP2D6**. La enzima CYP2D6 tiene dos variantes, una de metabolizadores lentos y otra de metabolizadores rápidos.

En un estudio se observó que **en metabolizadores lentos de CYP2D6, la concentración plasmática de metoprolol era 10 veces mayor** que en los rápidos de CYP2D6.



El efecto a nivel de frecuencia cardíaca sólo era **dos veces mayor** en los metabolizadores lentos.

2X

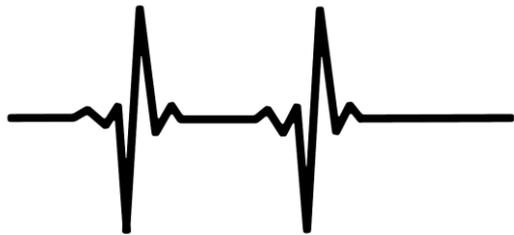
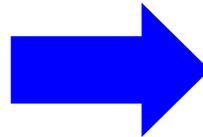


Imagen publicada en Pixabay  
(dominio público)



=



Imagen publicada en  
Pixabay  
(dominio público)

## Polimorfismos que afectan la Farmacocinética

### Polimorfismos de enzimas metabolizadoras

- Son los polimorfismos con mayor repercusión clínica.
- **CYP2C9**, **CYP2C19** y **CYP2D6** son altamente polimórficas.
- CYP3A4 es la enzima encargada de oxidación microsomal más abundante y responsable del metabolismo del 50% de fármacos. **CYP3A4 es la menos polimórfica.**

Susceptibilidad farmacogenética	Repercusión clínica si:		
	Dosis estándar	Profármaco	Metabolitos activos
Metabolizadores <b>ultrarápidos y rápidos</b>	Sin efecto terapéutico	Efectos adversos	Efectos adversos
Metabolizadores intermedios	Efecto esperado		
Metabolizadores <b>lentos y ultralentos</b>	Efectos adversos	Sin efecto terapéutico	Sin efecto terapéutico

## Polimorfismos descritos

### Isoenzima CYP2C9

- Portadores de variante CYP2C9\*3 muestran menor metabolización que CYP2C9\*1.
- Presente en 15% caucásicos.

*Ejemplos:*

#### **Anticoagulantes orales (warfarina):**

*CYP2C9\*3 necesitaban dosis 3 veces **menores** que CYP2C9\*1*

*Una vez estabilizada la dosis el riesgo serían las interacciones*

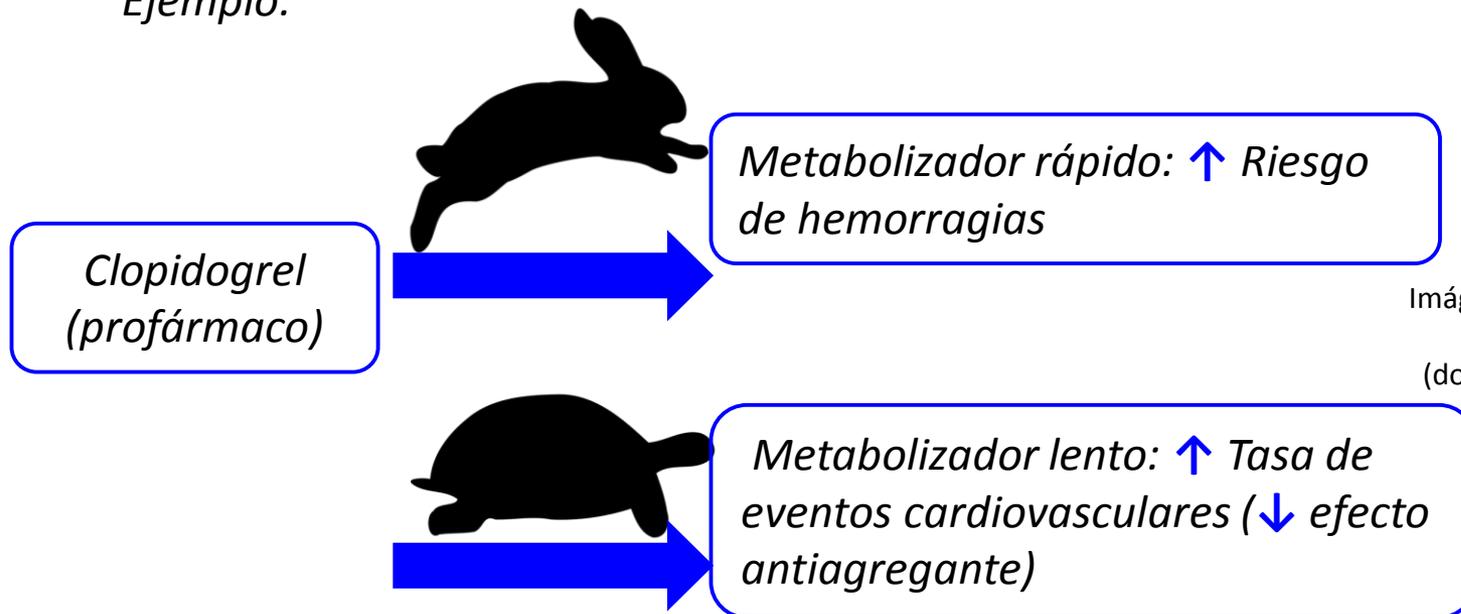
#### **Hipoglucemiantes orales:**

*Menor metabolización de sulfonilureas*   *Riesgo de hipoglucemia por sulfonilureas*

## Isoenzima CYP2C19

- 2 variantes:
  - Variante de **metabolizador lento** presente en 13-23% **asiáticos**
  - Variante de **metabolizador rápido** presente en 18-27% **caucásicos**

*Ejemplo:*



Imágenes publicada  
en Pixabay  
(dominio público)

## Isoenzima CYP2D6

- Representa un 2% de enzimas hepáticas y metaboliza el **25% de fármacos prescritos**: beta-bloqueantes, antidepresivos, antipsicóticos, opioides.
- Más estudiada: **>70 variantes** descritas.
- Su actividad no se regula por agentes medioambientales, no puede ser inducida: **variaciones genéticas responsables de la variabilidad.**
- **5-14% de caucásicos carecen de actividad** metabólica **CYP2D6.**

*Ejemplos:*

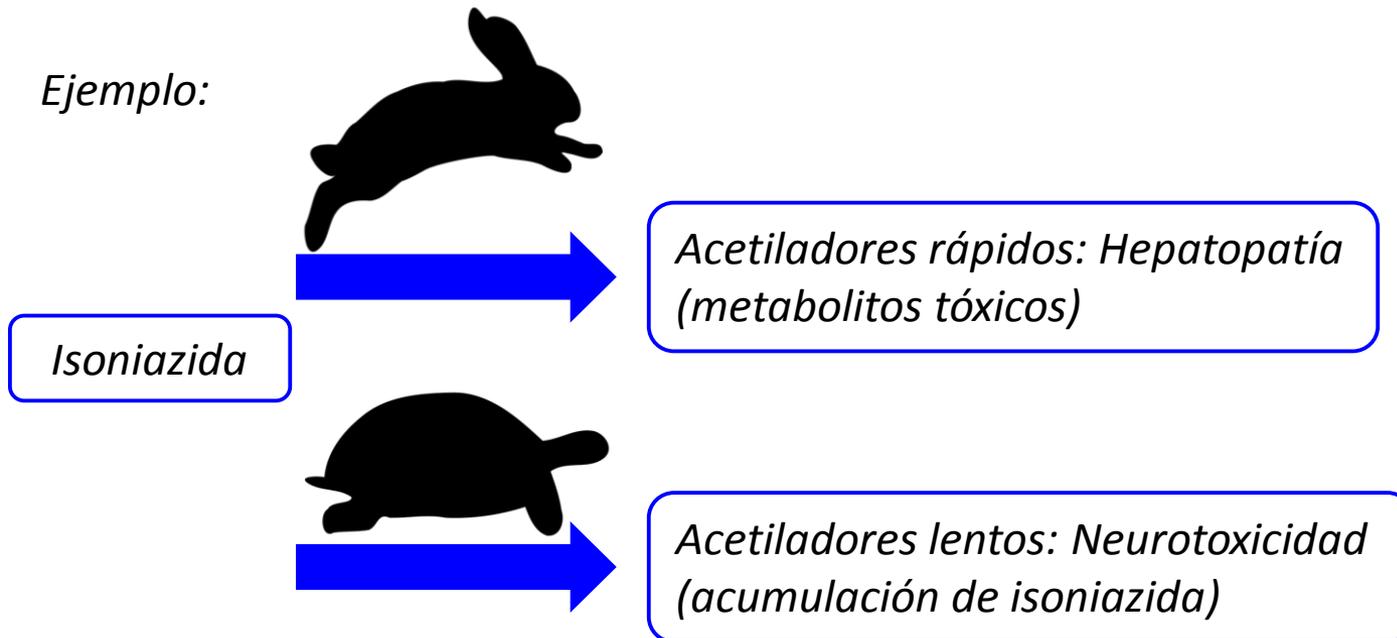
**Tamoxifeno:** profármaco de antagonista estrogénico Endoxifeno usado como antitumoral. Genotipo CYP2D6 está vinculado a la **eficacia** del fármaco.

**Tetrabenacina:** Asociada a **riesgo de depresión grave**. La FDA recomienda que a pacientes con metabolismo inadecuado de CYP2D6 no se le prescriban más de 50 mg de tetrabenacina al día (usada en tratamiento de Enfermedad de Huntington).

## Enzimas de Fase II: N-acetil transferasa

- 10-20% asiáticos, 40-70% afroamericanos y caucásicos son **acetiladores lentos**.

*Ejemplo:*



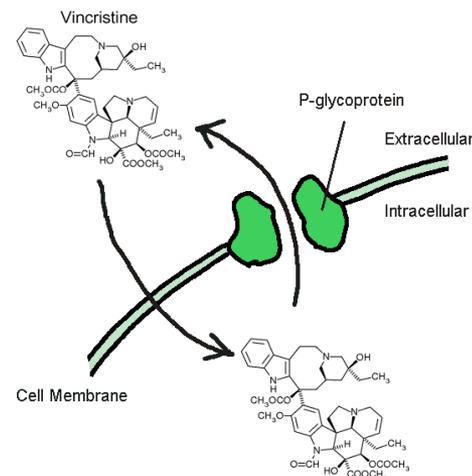
Imágenes publicada  
en Pixabay  
(dominio público)

## Polimorfismos de transportadores de membrana

### Glicoproteína P

- Bomba de eflujo celular: P transporta fármacos a exterior de células.
- Codificada por gen MDR-1.
  - 24% de caucásicos son homocigotos para polimorfismo relacionado con  
↓ expresión de MDR-1 → ↑ concentración plasmática de digoxina
  - ↑ expresión de MDR-1 → Resistencia a anticancerígenos

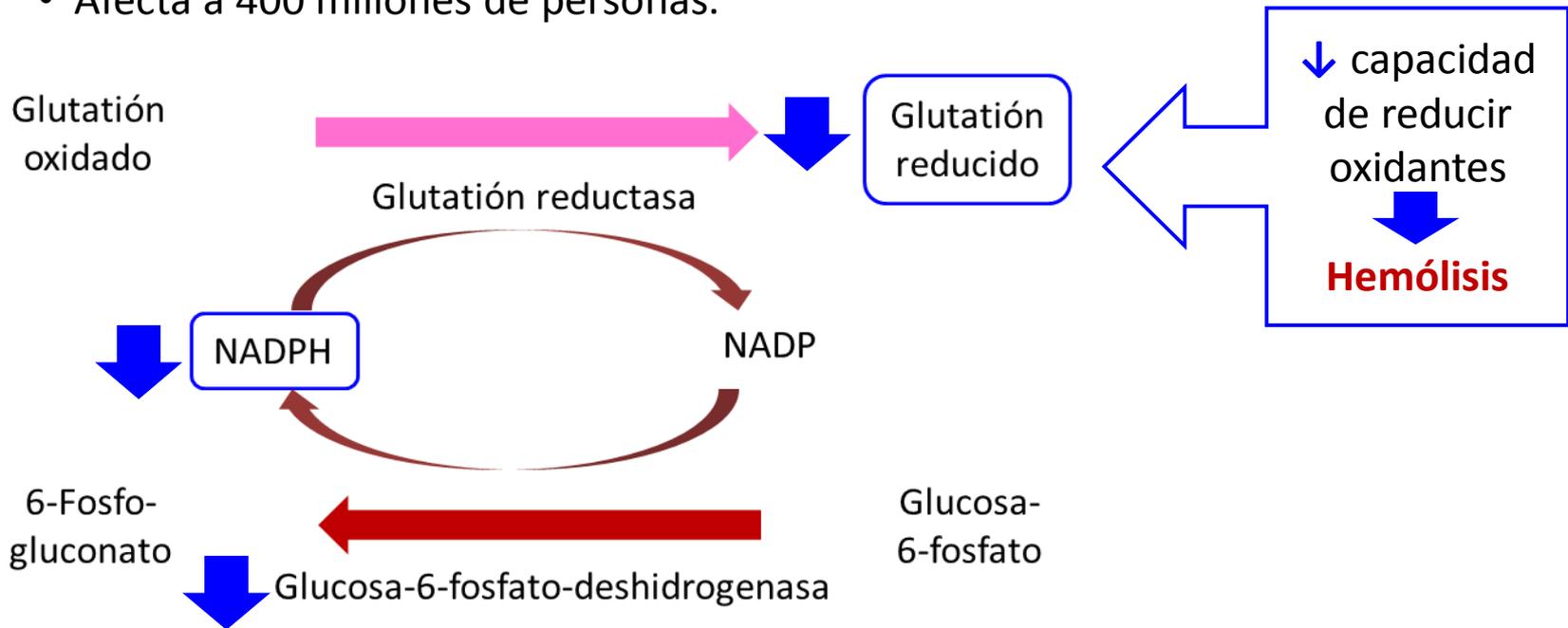
Imagen publicada en Wikimedia commons  
(dominio público)



## Polimorfismos que afectan la Farmacodinamia

### Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD)

- Afecta a 400 millones de personas.

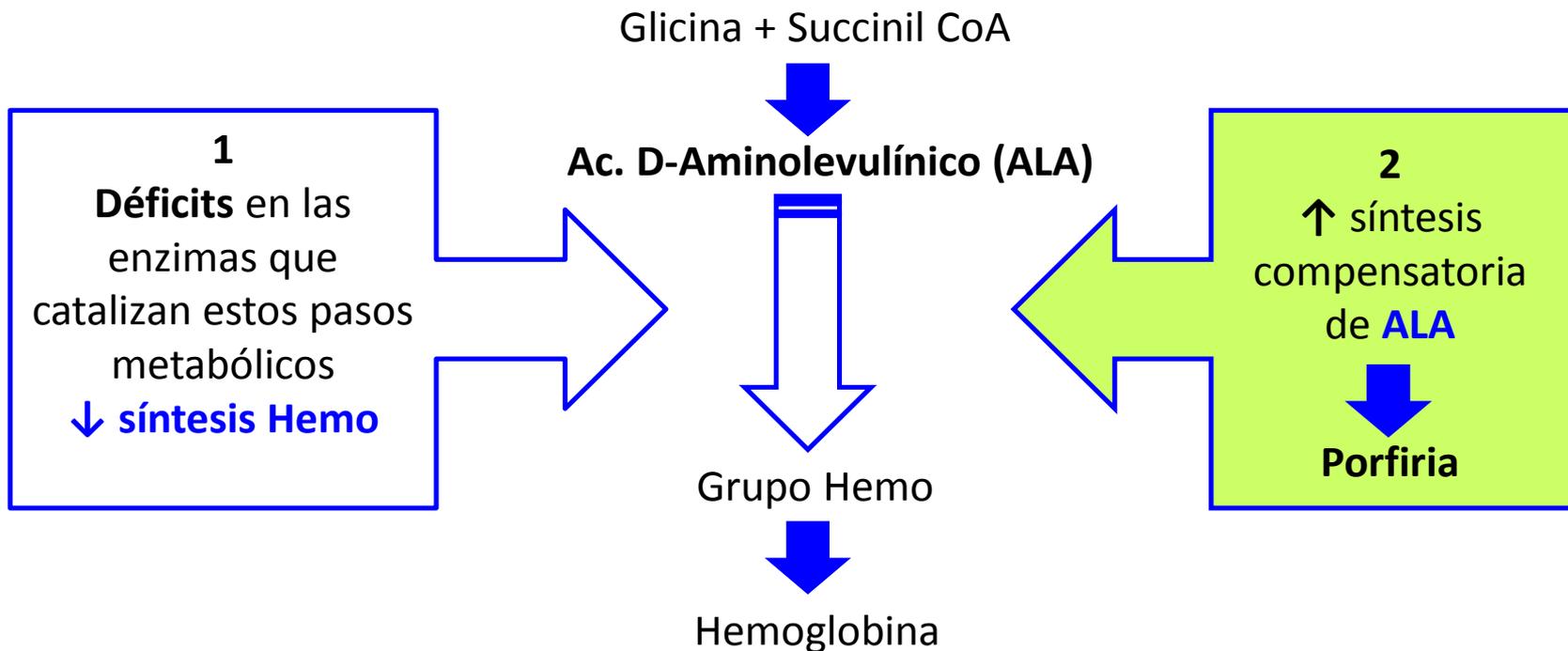


- **Fármacos con propiedades oxidantes** podrían provocar hemólisis en deficientes en G6PD.

*Ej. primaquina, sulfonamida, dapsona*

## Porfiria aguda

**Porfirias:** debidas a **déficit en enzimas encargadas** de sintetizar grupo **Hemo**



**Porfiria aguda:** caracterizada por alteraciones neuropsiquiátricas y dolor abdominal

### Fármacos que pueden desencadenar porfiria aguda en personas susceptibles

- Fármacos que **inducen** la enzima **ALA sintasa**
- Fármacos que **inducen** enzimas del **citocromo P450** (ya que aumentan la degradación del grupo hemo)

*Ej. de fármacos a evitar (entre otros):*

*Barbitúricos*

*Sulfonamidas*

*Griseofulvina*

*Progestágenos*

### Hipertermia maligna

- Por **anestésicos generales** (halotano)
- Aumento temperatura, rigidez muscular, hiperventilación. 60% mortalidad
- Relacionado con mutaciones del receptor de rianodina (RyR)

### Disquinesia tardía

- Prevalencia del 32% en pacientes tratados con **antipsicóticos típicos**
- Relacionado con:
  - Polimorfismo de receptor D3
  - Metabolizadores lentos de CYP2D6 (hígado y cerebro) y COMT

### Cloranfenicol y anemia aplásica

- Anemia aplásica, trombocitopenia y granulocitopenia por ↓ síntesis de proteínas. **RAM Tipo A** (relacionada con mecanismo y dosis de cloranfenicol)
- Anemia aplásica por ↓ síntesis de DNA. **RAM Tipo B** (susceptibilidad)

### Polimorfismos que afectan la respuesta inmune

#### Reacciones de Hipersensibilidad

Se han descrito asociaciones entre alelos del **complejo mayor de histocompatibilidad** y reacciones:

*Ej. Reacción de hipersensibilidad a abacavir*

*Ej. Síndrome de Stevens Johnsons/necrólisis epidérmica tóxica a alopurinol y anticonvulsivantes*

## 5. EMPLEO INAPROPIADO

Por último, el riesgo de aparición de RAM puede ser debido a un empleo inapropiado del fármaco:

- Selección incorrecta del principio activo
- Dosis equivocada del fármaco correcto
- Dispensación incorrecta
- Error del paciente al ingerir el medicamento
- **Automedicación**



Imágenes publicada en Pixabay  
(dominio público)