

Tema 13

Mecanismos de las reacciones adversas tipo C

Tolerancia y Farmacodependencia

ÍNDICE TEMA 13

1. Generalidades
2. Fenómenos Adaptativos celulares
3. Fenómenos de Rebote
4. Otras RAM tras el consumo crónico de fármaco

1. GENERALIDADES

Reacciones tipo C aparecen como **consecuencia de exposición prolongada al fármaco**

Dentro de las reacciones tipo C se distinguen:

Fenómenos adaptativos celulares

- Farmacodependencia y tolerancia
- Discinesias inducidas por L-DOPA o neurolepticos

Fenómenos de rebote (Tipo E: “end of dose”)

- Cuadros de abstinencia
- Hipertensión al suspender administración antihipertensivos (clonidina)
- Espasmo coronario tras suspensión de tratamiento crónico con nitratos

Otras RAM

- Nefrotoxicidad, retinopatías o depósitos



Imagen publicada en Pixabay
(licencia Creative commons CC0-
Public domain)

2. FENÓMENOS ADAPTATIVOS CELULARES

Farmacodependencia

La farmacodependencia es un trastorno conductual en el que la persona tiene **reducido el control sobre el consumo** de cierta sustancia. El consumo será **compulsivo y prevalece** sobre otras necesidades

Conceptos básicos

- Condicionamiento clásico → El ambiente se vuelve recompensador positivo
- Todas las sustancias que producen farmacodependencias tienen “**efecto de recompensa**” (*Ej de recompensa*: Relajación (alcohol), estimulante (cafeína), placer (cocaína)). El reforzador puede ser de dos tipos:
 - Reforzador positivo (Ej. Drogas abuso)
 - Reforzador negativo (Ej. Síndrome de abstinencia)
- La recompensa induce una **conducta repetida**

2. FENÓMENOS ADAPTATIVOS CELULARES

- La recompensa implica una **liberación de dopamina** en el núcleo accumbens y otras zonas límbicas (vía dopaminérgica mesolímbica)
- Cuanto más cercano en el **tiempo esté la recompensa y menor semivida tenga**, la capacidad adictiva de la sustancia es mayor (Ej. El poder adictivo del crack es mayor que el de la cocaína)
- **Factores genéticos** contribuyen al desarrollo de conductas impulsivas (animales de laboratorio con menos receptores D2 y D3)

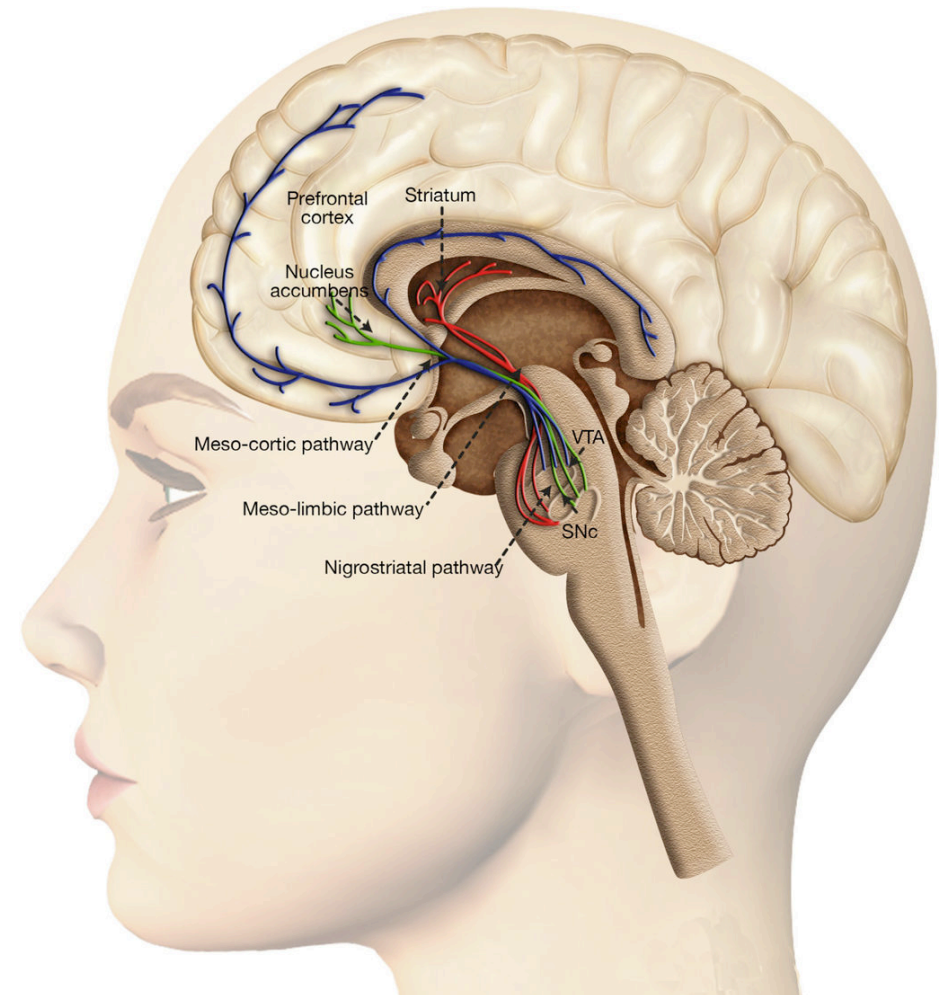
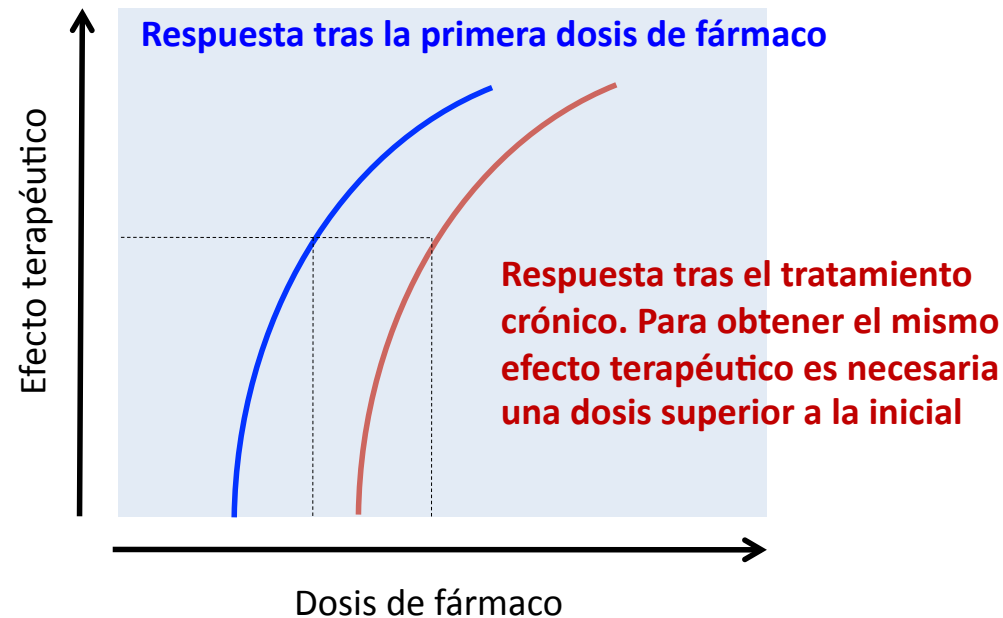


Imagen publicada en Wikimedia commons
(licencia Creative commons Attribution-4.0
International)

2. FENÓMENOS ADAPTATIVOS CELULARES

Tolerancia

- Disminución gradual de los efectos de la droga
- Requieren mayores dosis para obtener el mismo efecto
- Tolerancia cruzada (fármacos que comparten mismos mecanismo farmacológicos)
- Mecanismos: Entre otros, \uparrow GABA, \downarrow glutamato y desensibilización de receptores, morfología neuronal alterada



2. FENÓMENOS ADAPTATIVOS CELULARES

Discinesias inducidas por neurolépticos y levodopa

Las discinesias son movimientos involuntarios de cara, tronco y miembros inducidos tras el tratamiento crónico con neurolépticos o levodopa

Discinesias inducidas por neurolépticos

- Neurolépticos **inhiben** fundamentalmente la transmisión **dopaminérgica**
- Discinesias tardías **empeoran si se reduce o suspende el tratamiento**
- Aparecen al **cabo de meses o años de tratamiento** → Adaptaciones celulares
- **Varias Hipótesis (ninguna segura):**
 - **↑** de receptores D2 en estriado → Hiperactividad dopaminérgica nigroestriatal (mayor con neurolépticos típicos)
 - Bloqueo dopaminérgico crónico → **↑** liberación catecolaminas y glutamato en estriado → neurodegeneración excitotóxica

2. FENÓMENOS ADAPTATIVOS CELULARES

Video ilustrativo en el que se observan discinesias tardías producidas por antipsicóticos en animales de experimentación



<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Relevance-of-animal-models-to-human-tardive-dyskinesia-1744-9081-8-12-S2.ogv>

Video publicado en Wikimedia
(licencia Creative commons Attribution 2.0 Genérica)

2. FENÓMENOS ADAPTATIVOS CELULARES

Discinesias inducidas por levodopa

- Aparecen a cabo de **5 años** de tratamiento en la mayoría de paciente en tratamiento con levodopa
- Son altamente **invalidantes** y **carecen de tratamiento adecuado**
- Condición sine qua non para que se presenten:
 - Degeneración dopaminérgica severa
 - Estimulación intermitente de receptores dopaminérgicos
- Causa desconocida, pero diversas investigaciones indican **hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos D1** e implicación de la vía estriatal directa

2. FENÓMENOS ADAPTATIVOS CELULARES

Video ilustrativo en el que se observan discinesias inducidas por levodopa en un paciente con enfermedad de Parkinson



<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/47/Amantadine-for-Dyskinesias-in-Parkinson%27s-Disease-A-Randomized-Controlled-Trial-poner.0015298.s004.ogv>

Video publicado en Wikimedia
(licencia Creative commons Attribution 2.5 Genérica)

3. FENÓMENOS DE REBOTE

Los fenómenos de rebote aparecen al eliminar un tratamiento, especialmente si se realiza de forma brusca

1. Síndrome de abstinencia:

- Efectos **adversos físicos y psicológicos** cuando se interrumpe tratamiento
- Síndrome de abstinencia **pero no adictivas** (Antiepilépticos, antidepresivos)
- Dependerá de las **propiedades farmacocinéticas** del fármaco

Fármacos que se metabolizan o excretan rápidamente → Síndrome de abstinencia de rápida aparición, gran intensidad y breve duración

Fármacos que se acumulan → Síndrome de abstinencia de aparición lenta, duración más larga y menor intensidad

2. Respuestas rebote tras suspensión de tratamientos crónicos

Dan lugar a síndromes de abstinencia con **efectos opuestos** a los que produce la sustancia.

Ejemplo. Hipertensión tras suspender tratamiento con clonidina (alpha2)

Ejemplo. Espasmo coronario tras la suspensión del tratamiento con nitratos

4. OTRAS RAM TRAS EL CONSUMO CRÓNICO DE FÁRMACOS

Existen varios tipos:

Nefrotoxicidad por uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos

- Esta más asociado al uso de **combinaciones** aunque puede aparece con cualquier AINE
- El más propenso es el **fenoprofeno** y el **menos la indometacina**
- **Mecanismo desconocido**

Mayor riesgo con dosis acumuladas y tratamiento crónico

Riesgo asociado con la edad (inf cardiaca congestiva, hipertención e inf renal)

Retinopatía por el tratamiento prolongado con cloroquina

Dosis altas y periodos prolongados

Depósitos corneales de lipofuscina por tratamiento con amiodarona