

Tema 14

Mecanismos de las reacciones adversas tipo D

Carcinogénesis y Teratogénesis

ÍNDICE TEMA 13

1. Generalidades
2. Carcinogénesis y mutagénesis
3. Teratogénesis

1. GENERALIDADES

- Las reacciones adversas tipo D son aquella que aparecen **diferidas en el tiempo**
- Pueden comenzar al **inicio del tratamiento** pero ponerse de **manifiesto a largo plazo**
- No requieren una exposición prolongada o continua
- Los estudios preclínicos en animales son generalmente cortos y por tanto cuando un fármaco sale al mercado no se puede excluir que puedan producir este tipo de reacción adversa
- Pueden ser de dos tipos: **Carcinogénesis y Teratogénesis**

2. CARCINOGENÉISIS Y MUTAGÉNESIS

Conceptos básicos

Mutación: Cambio en el genotipo de la célula que se transmite cuando ésta se divide

Carcinogénia o producción de tumores. Cuando la mutación se da en genes que codifican para proteínas encargadas de regular **el crecimiento y la división celular**

Mutaciones especialmente importantes cuando se producen en:

- Protooncogenes (regulan el crecimiento celular)
- Genes supresores de tumores (codifican sustancias que inhiben la transcripción de los oncogenes)

Oncogenes codifican:

- Factores de crecimiento modificados
- Receptores de factores de crecimiento
- Elementos del mecanismo de transducción de señales

Regulan la proliferación

2. CARCINOGENÉISIS Y MUTAGÉNESIS

- Se necesitan unas 6-7 mutaciones sucesivas para convertir una célula normal en una célula cancerígena
- La probabilidad teórica de que una persona sufra un cáncer es de 1/1029
- Factores que alteran esta probabilidad:
 - **Carcinógenos químicos** (tabaco, asbesto, aminas heterocíclicas, cadmio, fármacos...)
 - **Carcinógenos físicos** (radiación ionizante, UV...)
 - **Susceptibilidad genética** (protooncogenes, genes supresores de tumores, genes de reparación, enzimas detoxificantes...)

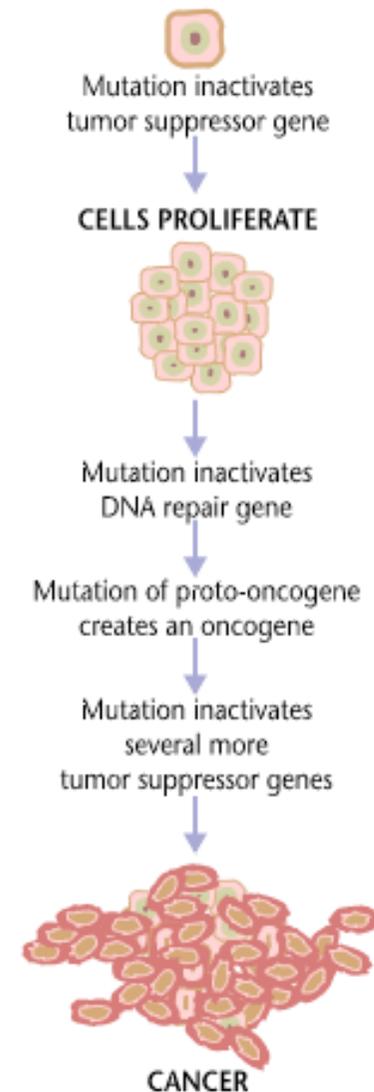


Imagen publicada en Wikimedia
(licencia Creative commons Attribution-ShareAlike)

2. CARCINOGENESIS Y MUTAGENESIS

Mecanismos bioquímicos de la mutagénesis

Modificación de las bases de ADN. Generalmente Guanina en O6 y N7

- O6 y N7 forman enlaces covalentes con carcinógenos químicos
- O6 origina más fácilmente mutágeno permanentes
- N7 se repara más fácilmente

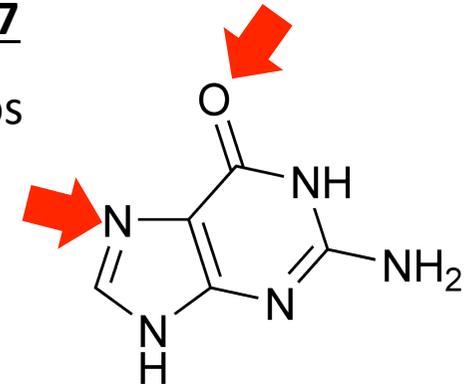


Imagen publicada en Wikimedia
(licencia Creative commons Attribution-
ShareAlike 3.0 Unported)

Susceptibilidad de sufrir mutagénesis mayor durante la división celular

Importante:

- **Feto en desarrollo** (los mutágenos son potencialmente teratógenos)
- **Células Germinales**

Sexo femenino → especialmente vulnerable primeras fases del desarrollo embrionario

Sexo masculino → Sensibilidad a mutágenos toda la vida

2. CARCINOGENESIS Y MUTAGENESIS

Carcinogenesis

Tipos de carcinógenos

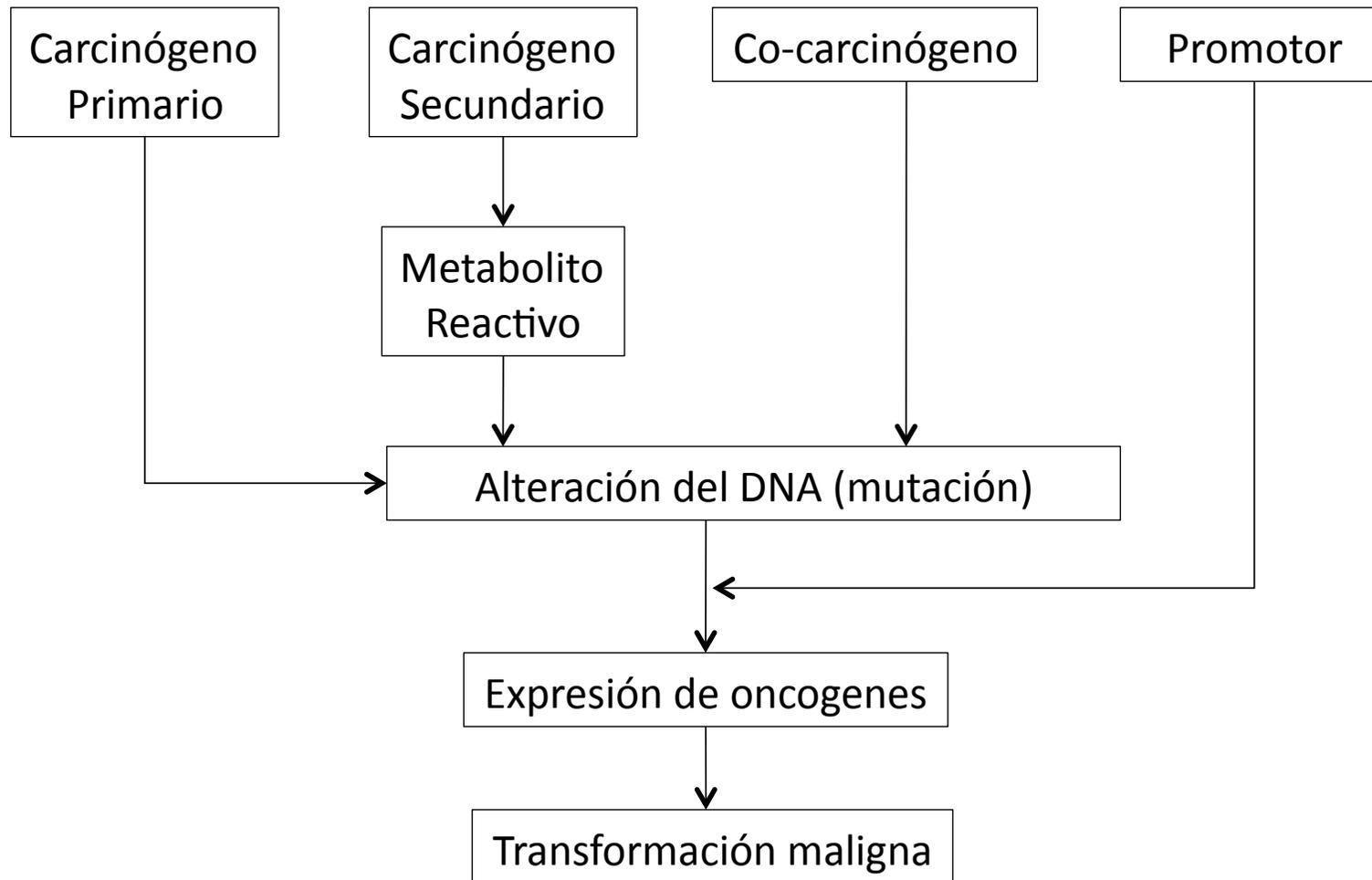
Carcinógenos genotóxicos: Acción directa

- **Primarios**
- **Secundarios:** El compuesto carcinógeno es el metabolito

Carcinógenos epigenéticos (no mutagénicos)

- **Promotores.** Aumentan la probabilidad de que una determinada lesión genética origine un tumor (Ej. Humo de cigarrillos)
- **Co-carcinógenos.** Potencian efectos de agentes genotóxicos (adm simultánea) (Ej. Hidrocarburos aromáticos)
- **Hormonas** (Ej. Tumores de mama dependientes de estrógenos o Tumores de próstata dependientes de andrógenos)

2. CARCINOGENÉISIS Y MUTAGÉNESIS



2. CARCINOGENESIS Y MUTAGENESIS

Principales fármacos carcinogénicos

Fármacos citotóxicos e inmunosupresores

- Producen **modificaciones en el ADN** → Incrementan riesgo de desarrollar cáncer
- Interactúan con sistema inmunológico **reduciendo inmunocompetencia** (posible causa de segundas neoplasias)

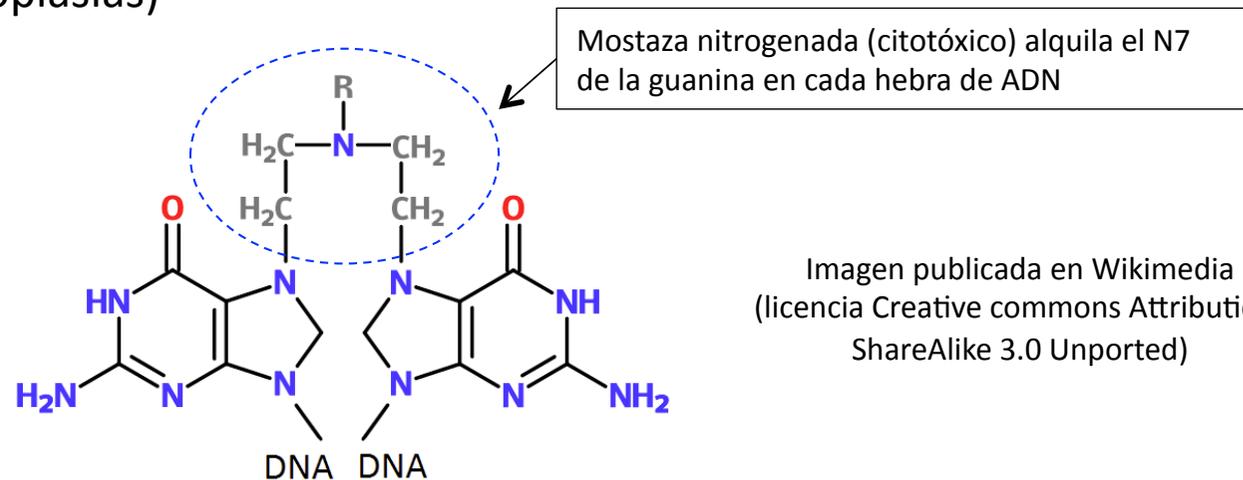


Imagen publicada en Wikimedia
(licencia Creative commons Attribution-
ShareAlike 3.0 Unported)

Hormonas

- Especialmente **estrógenos**, asociados a cánceres dependientes de hormonas
- Clara relación con desarrollo de cáncer de endometrio

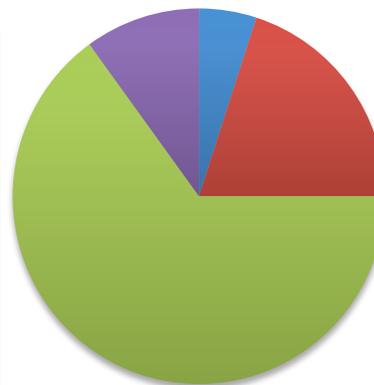
3. TERATOGENÉISIS

Utilización de fármacos en el embarazo

- Durante el embarazo se producen **cambios fisiológicos que modifican el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico** de muchos fármacos
- La **placenta es permeable** a gran número de fármacos → No es una protección eficaz para el feto
- No siempre se puede evitar la exposición durante el embarazo
- La teratogénesis durante el embarazo se deberá a diferentes **causas**

10% Ambientales

< 1% irradiaciones
1-2% enfermedades maternas
2-3% infecciones
4-5% agentes químico, incluidos los fármacos



5% alteraciones cromosómicas
20% alteraciones monogénicas
65% alteraciones poligénicas

Factores de influyen en la acción teratógena

Naturaleza del agente

- Generalmente no hay relación entre la estructura química y la aparición de efectos teratógenos → Difícil preveer
- Excepción: Antineoplásicos (células en rápido crecimiento) y hormonas sexuales (diferenciación sexual)

Intensidad del estímulo: Cantidad de fármaco que llega al feto depende de:

- **Características físico-químicas** del fármaco, (Peso molecular <500-600 kDa pasan fácilmente; liposolubilidad)
- **Flujo placentario y Grosor de las membranas.** (Espesor: transferencia mayor al principio y al final de la gestación)
- **Características farmacocinéticas del feto**

3. TERATOGENÉISIS

Fase del desarrollo

		Periodo embrionario (semanas)					Periodo fetal (semanas)						
1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20-36	38		
Periodo de división e implantación del cigoto. Por lo general no susceptibles a teratógenos		Sistema Nervioso Central											
		Corazón											
		Brazos											
		Ojos											
		Piernas											
						Dientes							
						Paladar							
						Genitales externos							
					Oído								
Muerte prenatal		Anomalías morfológicas principales					Defectos fisiológicos y anomalías morfológicas de tipo menor						

 Periodos muy sensibles a teratógenos

 Periodos menos sensibles

3. TERATOGENÉISIS

- La fase del desarrollo condicionará el efecto teratogénico ya que no todos los sistemas se desarrollan a la vez o en el mismo momento

Teratogénesis de la talidomida	
Día de gestación	Tipo de malformación
21-22	Malformación de los oídos y defectos en los nervios craneales
24-27	Focomelia en brazos
28-29	Focomelia en brazos y piernas
30-36	Malformación en manos y estenosis anorectal



Imagen publicada en Wikimedia
(licencia Creative commons Attribution-ShareAlike)

Susceptibilidad genética

- Dependen de las **especies y los individuos**
- Bases **farmacocinéticas y farmacodinámicas**
 - Ej. Talidomida teratógena en conejo pero no en rata
 - **Necesidad de estudios de teratogénesis en varias especies**

Características fisiológicas y patológicas de la madre

- **Edad**
- **Estado nutricional**
- **Procesos patológicos:** Diabetes, hipertensión, obesidad...

Efectos teratogénicos inducidos por fármacos

El efecto de los fármacos puede ser diferente **dependiendo del trimestre del embarazo**. Por ejemplo, un fármaco que sea seguro en el primer y segundo trimestre, puede ser perjudicial en el último trimestre del embarazo

Fármaco	Efecto Teratogénico
Andrógenos	Masculinización de fetos femeninos
Talidomida	Focomelia
Retinoides (isotretinoína)	Alteraciones del SNC
Tetraciclinas	Alteraciones dentales
Antiepilépticos	Alteraciones del tubo neuronal
Mercurio, Plomo o Cadmio	Retraso mental con parálisis cerebral
Alcohol	Síndrome alcohólico fetal

Clasificación de la FDA para fármacos en el embarazo

La FDA ha diseñado una clasificación para los fármacos atendiendo a los efectos teratogénos que puedan producir

NIVEL A (mayor nivel de seguridad)

Existen estudios **realizados en mujeres que no** han mostrado riesgo de teratogénea

Se pueden utilizar en cualquier trimestre del embarazo

Se pueden utilizar si son necesarios

Ej. Tirosina, ácido fólico

NIVEL B

Estudios **realizados en animales no** han mostrado riesgo

No existen estudios realizados en humanos

Se pueden utilizar si son necesarios

Ej. Paracetamol, amoxicilina

NIVEL C

Estudios realizados **en animales** muestran **peligro** de teratogenia

No existen estudios en humanos

Solo se pueden utilizar cuando el beneficio es mayor que el riesgo

Ej. Loracepam, Dexametasona, Furosemida

NIVEL D

Hay **evidencias de riesgo** teratogenico **en humanos**

La relacion beneficio/riesgo satisfactoria

Ej. Warfarina, metotrexato, acido valproico, litio

NIVEL X

Hay **evidencias de riesgo** teratogenico **en humanos**

El uso en embarazo esta prohibido

Ej. Talidomida, isotreinoina