



## *Farmakojagoletzaren orokortasunak*

# 10. Ikasgaia

## B Motako Medikamentuen Eragin Kaltegarrien Mekanismoak

# AURIKIBIDEA 10. IKASGAIA

1. Kontzeptu orokorrak
2. Oinarri farmazeutikoa
3. Oinarri farmakodinamikoa
  - 3.1. Jatorri genetikoa
  - 3.2. Hipersentikortasuna

# 1. KONTZEPTU OROKORRAK

## B Motako MEK-en ezaugarriak

- Arraroak
- **Farmakologiarekin** harremanik **ez**
- **Dosiarekin** harremanik **ez**
- Farmakozinetikoki **aurrez esan ezin dena**
- Ez ohikoak
- Hilkortasun altua
- Tratamendua: farmakoa kentzea

## 2. OINARRI FARMAZEUTIKOA

### Osagai aktiboaren deskonposaketa

Eragin dezake → **Toxikotasuna**

→ **Eraginkortasun eza**

*Ad. 37°C eta hezetasunarekin gordetako tetraziklinak → **Fanconi-ren sindromea:***

*birxurgapen tubularraren kaltea: aminoaziduria, glukosuria, azetonuria, albuminuria, eta abar*

### Gehigarri, koloratzaile, egonkortzaile eta eszipienteen gehitzea

Eszipiente batzuk derrigorrez adierazi behar dira **Espezialitate Farmazeutikoen**

#### **Katalogoan**

*Ad. Glutena, cremophor (akain-belarrezko olio polietoxilatua), sulfitoak, tartrazina, alkohol etilikoa, glukosa, sakarosa, ...*

### 3. OINARRI FARMAZEUTIKOA

**Taula eszzipiente eta haiekin erlazionatutako eragin kaltegarriak edota zenbait patologietan hartu beharreko neurriak**

<b>Eszzipiente</b>	<b>Eragin kaltegarria/Neurriak</b>
Propilenglikol (disolbatzaile)	Tromboflebitis (zb), dermatitis edo azidosi metabolikoa propilenglikola azido laktikoan metabolizatzean
Sakarina (edulkoratzaile)	Erreakzio gurutzatua sulfonamidekin. Sulfamidei alergia dutenengan saihestu
Tartrazina eta koloratzaile azoikoak	Aspirinari alergia dutenengan saihestu
Potasio eta sodio gatzak	Hipertentsio arterialean saihestu
Benzalkonio kloruroa eta Sulfitoak (egonkortzaileak)	Bronkouskurdura arriskua asmatikoengan
Laktosa	Laktosarekiko intolerante eta hipolaktasian saihestu
Glutena	Gaixotasun zeliakoan saihestu
Sakarosa	Diabetesean saihestu

# 3. OINARRI FARMAKODINAMIKOA

Oinarri farmakodinamikoa duten B motako MEK-en jatorria izan daiteke:

- Jatorri genetikoa
- Hipersentikortasuna edo jatorri immunologikoa

## Jatorri genetikoko B motako MEK

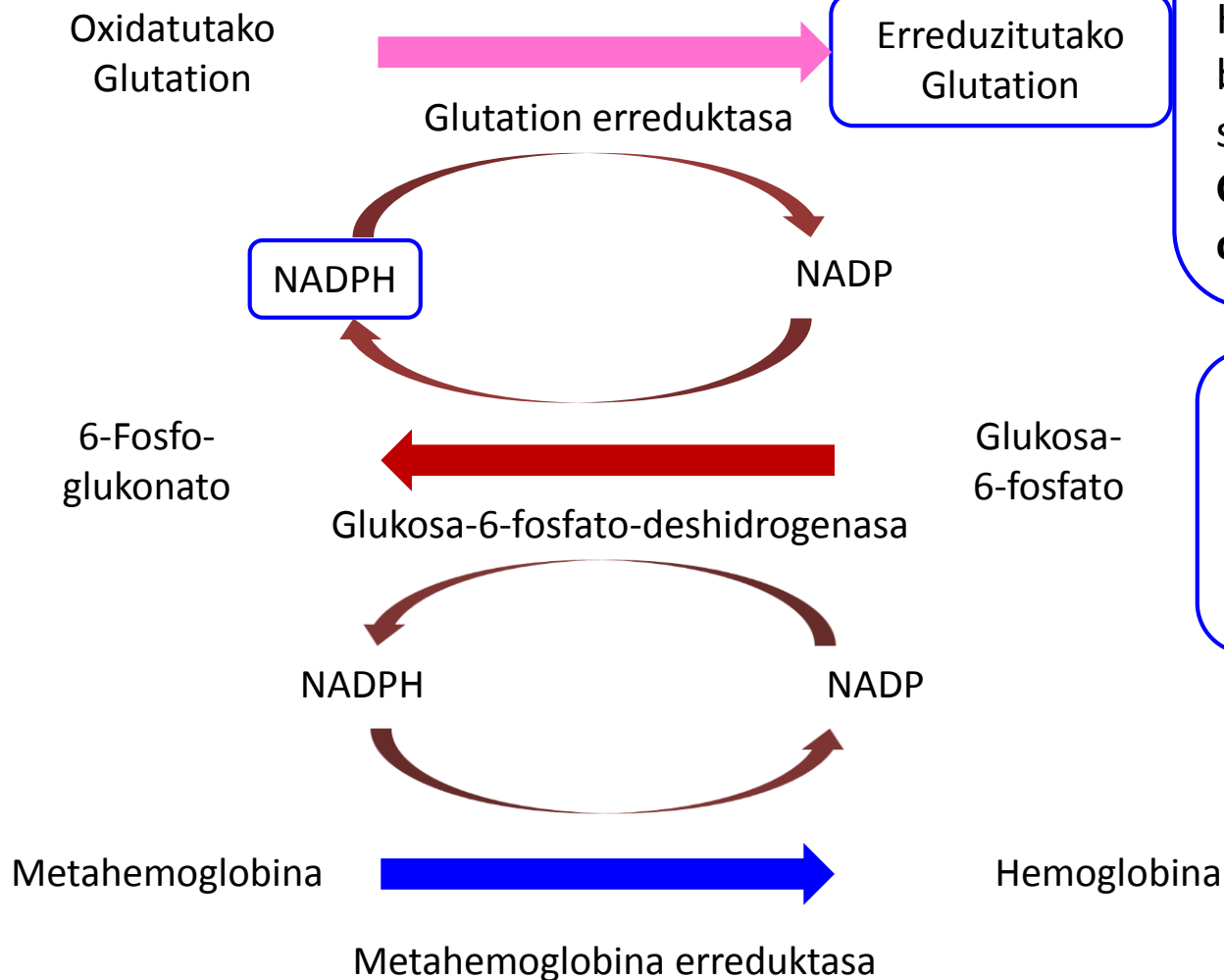
Jatorri genetikoko B motako MEK-ek **ezaugarri farmakodinamikoen asaldura kualitatiboak** eragin ditzakete. Hauen ondorioz farmako baten eragina desberdina izan daiteke indibiduo batengan ala bestearengan.

Honen aurrean, **jatorri genetikoko A motako MEKek asaldura farmakozinetikoak** eragiten dituzte. Hauen ondorioz, **farmakoaren eragina** indibiduo batengan ala bestearengan **kuantitatiboki desberdina** izango da.

# 3. 1. JATORRI GENETIKOKO O. FARMAKODINAMIKOA

## Hematiearen biologia

Hematiearen biologian 3 entzima funtsezkoak dira:



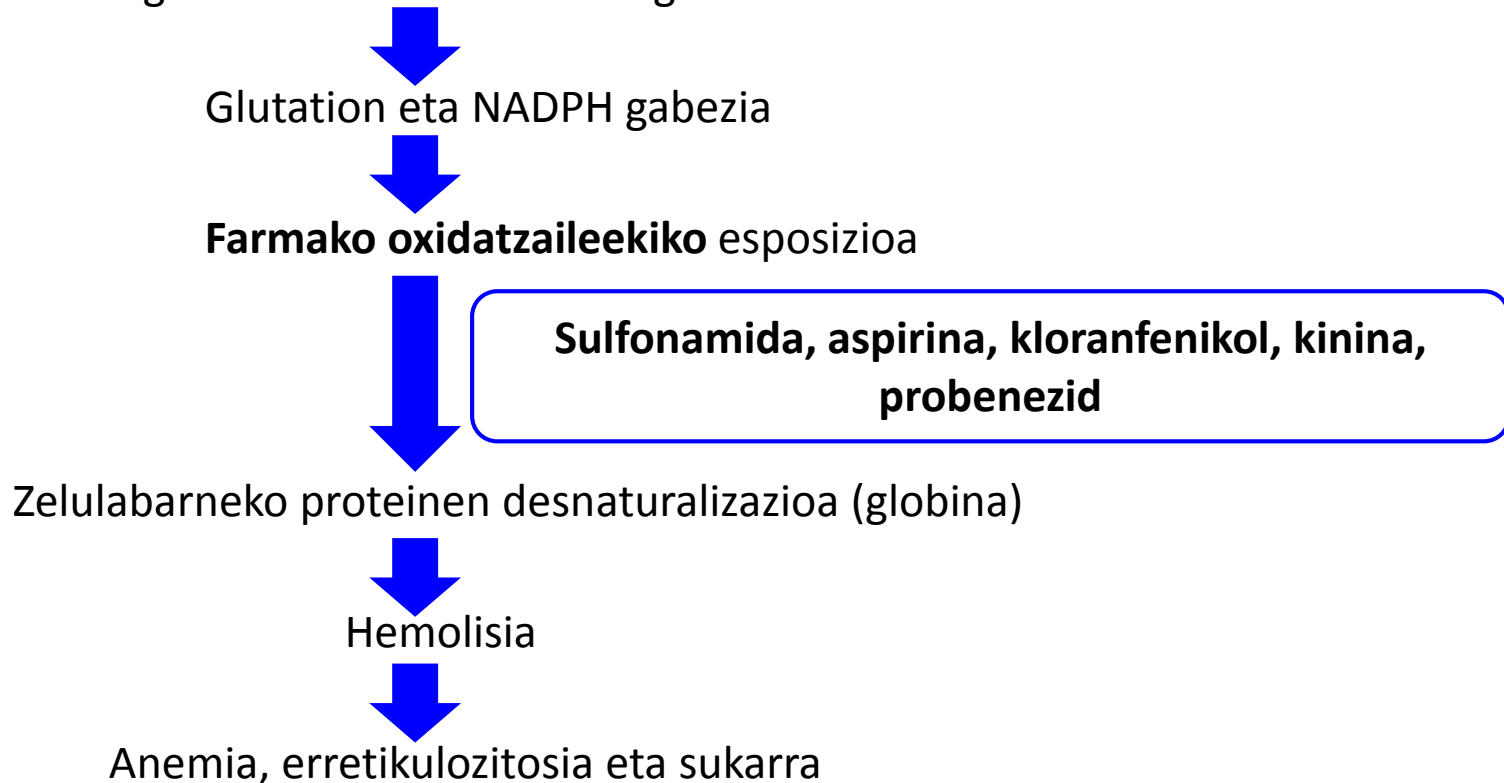
**Erreduzitutako glutation:**  
Hematiearen proteina batzuen oxidazioa saihesten du  
**G6PD-k: hematia oxidazioaz babesten du**

NADPH (elektroien emalea) oparoren sorkuntzak espezie errektiboak erreduzitzen ditu

### 3. 1. JATORRI GENETIKOKO O. FARMAKODINAMIKOA

#### Glukosa-6-fosfato deshidrogenasaren gabezia

- X kromosomari (gainartzailea) loturiko gabezia
- Judu sefardien %70, afrikarren %20: 100-400 miloi
- Asaldura genetikoaren bidez → G6PD gabezia





# 3. 1. JATORRI GENETIKOKO O. FARMAKODINAMIKOA

## Glutation erreduktasaren gabezia

- Autosomiko gainartzailea
- G-6-PD-ren gabezirako eragin erdina

## Metahemoglobina erreduktasaren gabezia

- Autosomiko azpirakorra
- **Metahemoglobina** metatzen da (ez du oxigenoa ehunetan behar bezala askatzen)  
→ **hipoxemia tisularra** → kolore urdina

### **Metahemoglobinemia familiarra** (gaixotasun oso arraroa)

- Metahemoglobinemia larria: farmako oxidatzaileak (sulfamidak, probenezid), nitritoak

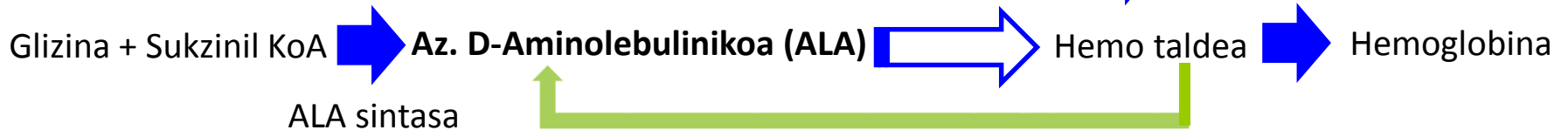
### **Haurren metahemoglobinemia “Haurtxo urdinaren sindromea”**

- 6-12 hilabete bitarteko umeak sentikorragoak
- Nitratoak (kutsatutako urak, hosto berdeko barazkiak), benzokaina (hortzetako pasta), klorhexidina (ospitaleko desinfekziorako, erabilera debekatua)

# 3. 1. JATORRI GENETIKOKO O. FARMAKODINAMIKOA

## Porfiriak

- Autosomiko gainartzailea
- Hemo taldearen sintesirako entzimaren baten aktibitatea ↓



- Forma ohikoena: **Aldizkako porfiria akutua**

## Porfiria akutuaren klinika

- Min abdominala
- Neuropsikiatrikoa: neuropatia motorea, nahastea, aztoramena, haluzinazioak

## Krisialdi akutu bat eragin dezaketen farmakoak

- Gibelesko ALA-sintasaren induktoreak
- P450ren induktoreak  $\xrightarrow{\quad}$  hemo taldea deuseztatu  $\xrightarrow{\quad}$  ↑[ALA] konpentsagarria
- Barbiturikoak, sulfonamidak, griseofulbina, estrogenoak, antiepileptikoak, anestesiko orokorrak, tolbutamida, kinidina

# 3. 1. JATORRI GENETIKOKO O. FARMAKODINAMIKOA

## Hipertermia gaiztoa

- Autosomiko gainartzailea
- **Errianodina hartzailearen** mutazioekin erlazionatuta:
  - **RyR:**  $\text{Ca}^{++}$  -ren askapena eragiten du erretikulu sarkoplasmatikotik.

## **Klinika:**

- Sistema sinpatikoaren estimulazioa:  
takikardia, basouzkurdura, hipertentsioa,  $\uparrow$  gluzemia
- **Temperaturaren handipen azkarra: 2°C/ordu**
- Zurruntasun muskularra, azidosia, hiperaireztatzea
- %60ko hilkortasuna

## **Eragin dezaketen farmakoak**

- Anestesiko lurrunkorrak (halotano) eta sukzinilkolina
- Tratamendua: Dantroleno ( $\text{Ca}^{++}$ -ren askapena blokeatzen du, lasaigarri muskularra)

## 3. 2. O. F-DINAMIKOAK: HIPERSENTIKORTASUNA

- MEK-en %5-15a farmakoekiko **hipersentikortasun erreakzioak** dira.
- B motako MEK-ak dira:
  - Eragin farmakologikoekin erlaziorik ez
  - Dosiarekin erlaziorik ez
  - Aurrekariak egon ezkerro, aurrean daitezke
- **Aurretik sentsibilizazioa** beharrezkoa da, hau da, erreakzio hauek ez dira lehen dosiarekin agertuko baizik eta **aurreko kontaktua** egon behar duela (*erreakzio pseudoalergikoak salbu!*)
- **Tratamendua**: MEK-a farmakoa kentzean desagertuko da.

### Hipersentikortasuna maiztasun handiz sortartzen duten farmakoak

- AIEEak
- Antibiotikoak:  $\beta$ -lactamikoak, zefalosporinak, sulfonamidak
- Antiepileptikoak
- Blokeatzaile neuromuskularrak

### Termino garrantzitsu batzuk

- **Antigeno:** Antigorputz bati edo T linfzitoen hartzaileei lotu ahal zaion sustantzia.
- **Immunogeno:** Erantzun immunologiko edo humorala estimulatu dezakeen molekula.  
*Ad. Proteina terapeutikoak: Intsulina, antigorputz molekularrak*
- **Hapteno:** Erantzun immunologikoa sortarazteko proteina garratzaileari lotu behar zaion pisu molekular baxuko molekula.
  - **Pro-hapteno:** Organismoan metabolizatu eta gero hapteno bihurtzen den molekula.

### Erreakzio alergiko ohikoenak

- **Azalekoak**

*Ad. urtikaria, Stevens-Johnson sindromea.*

- **Mielotoxikotasuna**

- **Hepatotoxikotasuna**

- **Shock anafilaktikoa:**

*Ad. intsektu baten ziztadagatik; kasuen %30ean MEK batek eraginda: AIEE, antibiotikoak.*



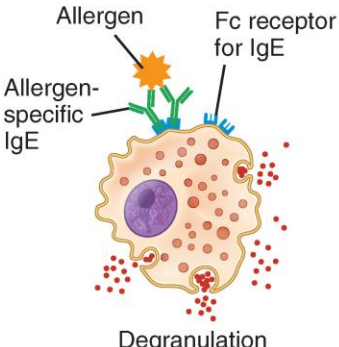
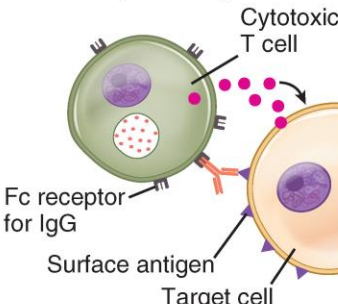
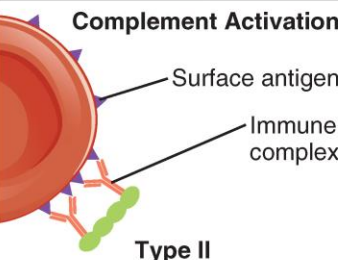
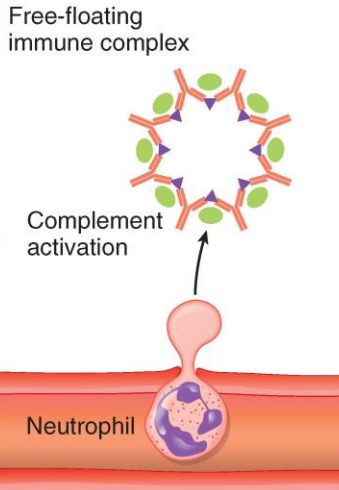
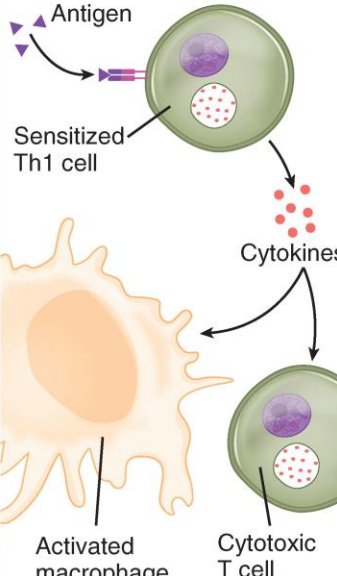
Wikimedia commons-ek argitaratuta  
(Creative commons Attribution-Share Alike 4.0  
International lizentzia)

### Hipersentikortasun motak: Gell eta Coombs sailkapena

- Hipersentikortasun erreakzio 4 mota bereizten ditu:
  - **I mota: Berehalakoa edo anafilaktikoa**
  - **II mota: Zitotoxikoa**
  - **III mota: Immunokonplexuen bidezkoa**
  - **IV mota: Berantiarra edo T linfuzitoen bidezkoa**
- Sailkapena **mekanismo immunologikoen** arabera egiten da:
  - IgE antigorputzen eraketa
  - Sistema osagarriaren antigorputz finkatzaileen eraketa
  - T linfuzitoen bidezkoa

# 3. 2. O. F-DINAMIKOAK: HIPERSENTIKORTASUNA

## Hipersentikortasun motak: Gell eta Coombs sailkapena

 <p><b>Type I</b></p>	<p><b>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</b></p>  <p><b>Complement Activation</b></p>  <p><b>Type II</b></p>	<p>Free-floating immune complex</p>  <p><b>Type III</b></p>	<p>Antigen</p>  <p><b>Type IV</b></p>
<p><b>IgE-Mediated Hypersensitivity</b></p>	<p><b>IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity</b></p>	<p><b>Immune Complex-Mediated Hypersensitivity</b></p>	<p><b>Cell-Mediated Hypersensitivity</b></p>
<p>IgE is bound to mast cells via its Fc portion. When an allergen binds to these antibodies, crosslinking of IgE induces degranulation.</p>	<p>Cells are destroyed by bound antibody, either by activation of complement or by a cytotoxic T cell with an Fc receptor for the antibody (ADCC)</p>	<p>Antigen-antibody complexes are deposited in tissues, causing activation of complement, which attracts neutrophils to the site</p>	<p>Th1 cells secrete cytokines, which activate macrophages and cytotoxic T cells and can cause macrophage accumulation at the site</p>
<p>Causes localized and systemic anaphylaxis, seasonal allergies including hay fever, food allergies such as those to shellfish and peanuts, hives, and eczema</p>	<p>Red blood cells destroyed by complement and antibody during a transfusion of mismatched blood type or during erythroblastosis fetalis</p>	<p>Most common forms of immune complex disease are seen in glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus</p>	<p>Most common forms are contact dermatitis, tuberculin reaction, autoimmune diseases such as diabetes mellitus type I, multiple sclerosis, and rheumatoid arthritis</p>

Wikimedia commons-  
ek argitaratuta  
(Creative commons  
Attribution 3.0  
Unported lizentzia)



## 3. 2. O. F-DINAMIKOAK: HIPERSENTIKORTASUNA

### I mota – Berehalazko hipersentikortasuna edo anafilaktikoa

- Agerpena azkar gertatzen da (60-120 min)
- Mekanismo honen bidez farmako ezberdinen erreakzio gurtzatuak gertatu daitezke

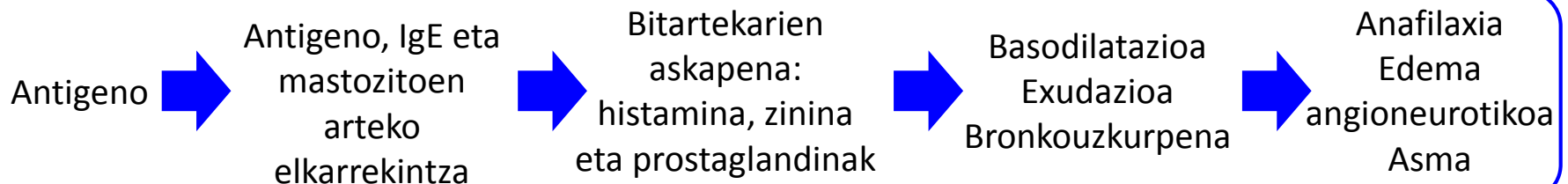
#### Mekanismo

- Hapteno + erantzun immunea eragiten duen garraiatzailea → B zel.-ak **IgE** askatu
- Antigeno + IgE → **Mastozitoak** aktibatu →  
Histamina, 5-HT, zinina, prostaglandinen askapena

#### Klinika

- Berehalako sintomak: Basodilatazioa, iragazkortasun baskularra handitzen da, bronkouskurdura
- Urtikaria, sudur eta konjuntibako sintomak, bronkoespasmoa edo **shock**

#### anafilaktikoa



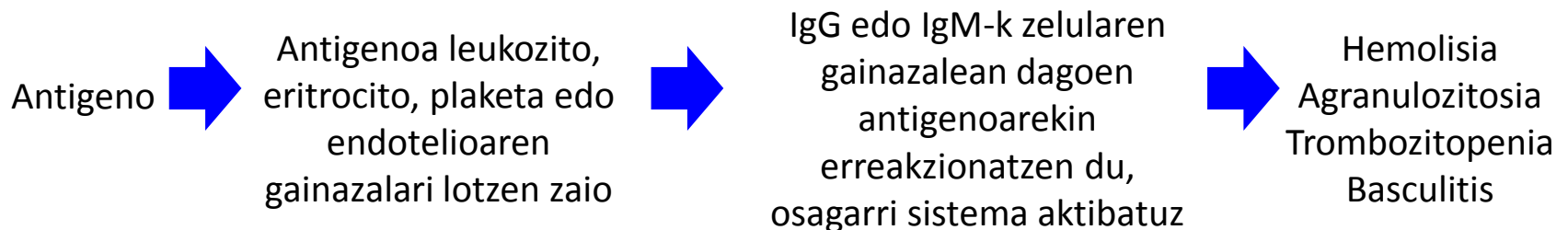
### II mota – Zitotoxikoak

#### Mekanismo

- Farmakoa **zelula ala ehun baten proteina bati lotzen zaio**  
*Ad. Odol zelulak edo endotelio baskularra*
- **Antigorputz zirkulatzailerak (IgG, IgM)** haptenoarekin erreakzionatzen dute
- **Osagarri sistema** aktibatzen da → Lisi zelularra

#### Klinika

- Tronbozitopenia, hemolisia, agranulozitosis, mielotoxikotasuna, eosinofilia, basukilitisa



## 3. 2. O. F-DINAMIKOAK: HIPERSENTIKORTASUNA

### Anemia hemolitikoa

- Sortarazi dezaketen **farmakoak**:  
Penizilinak, zefalosporinak, lebodopa, kinina, antiinflamatorioak.
- Eritrozitoen suntsipena, hemoglobinarean degradazioa eta ikterizia.

### Tronbozitopenia

- Sortarazi dezaketen **farmakoak**:  
Kinina, sulfonamida, AIEE, Gaixotasun erreumatikoa era farmakoak (FAMEak), diuretikoak
- 5-8 eguneko esposizioaren ondoren.
- Odoljarioak: gastrointestinalak, gernubidekoak.  
Dermatologikoki petequia hemorragikoak ikusi daitezke **(irudian)**.



Wikimedia commons-ek argitaratuta  
(Creative commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported lizentzia)

- Tratamendua utzi eta 3-5 egunetan, plaketak normalak dira.

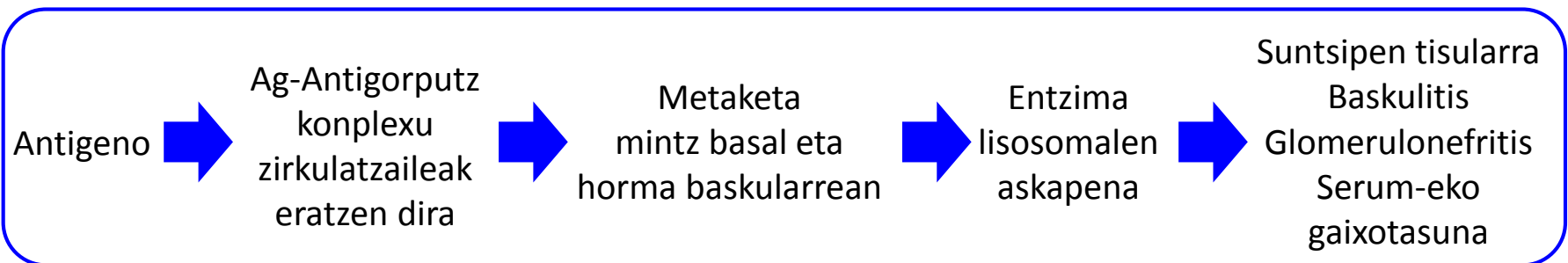
### III mota – Inmunokonplexuen bidezkoa

#### Mekanismoa

- Immunokonplexuak eratzean hasten da: Farmako (antigeno) + IgG.
- Immunokonplexuak ehunen gainazalean metatzen dira.
- **Osagarri sistema** aktibatzen da, **ehunetako kaltea** sortaraziz.
- Gunera leukozitoak erakartzen dira, hantura prozesua hasiaraziz.

#### Klinika

- Odol baso txikien baskulitisa: sistemikoki eta azalean  
*Ad. Gastrointestinalak, giltzurrunetakoak, giltzaduretakoak*
- Serum-eko gaixotasuna edo glomerulonefritisa



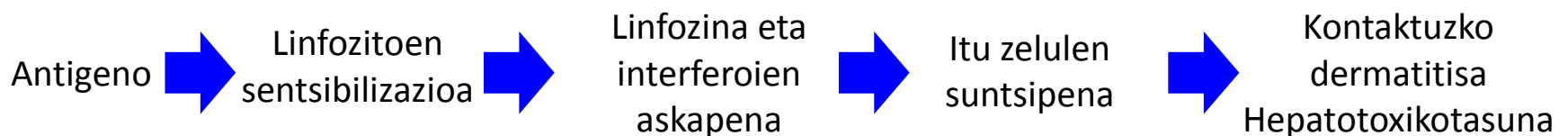
### IV mota – Berantiarra edo T linfozitoen bidezkoa

#### Mekanismoa

- T linfozitoen aktibazioa
- **Zitokinen** askapena
- Monozitoen metaketa

#### Klinika

- Kontaktuzko dermatitisa
- Exantema makulopapularra
- Stevens-Johnson Sindromea (SJS) eta Nekrosi Epidermiko Toxikoa (TEN)
- Eosinofiliarekin gertatzen den farmakoekiko Hipersentsibilitate sindromea
- Hepatotoxikotasuna



### Kontaktuzko dermatitisa



Wikimedia commons-en argitaratuta  
(jabari publikoa)

*Ezkerreko irudian: landare jatorriko Urushiol olioak eragindako kontaktuzko dermatitisa*



Wikipedia-n argitaratuta  
(Creative commons Attribution-Share Alike 3.0  
Unported lizentzia)

### Exantema makulopapularra

- Mota ohikoena

*Eskumako irudian:*

*Amoxizilinak eragindako exantema makulopapularra*

## 3. 2. O. F-DINAMIKOAK: HIPERSENTIKORTASUNA

### Baba eta besikula exantemak

- Motak: SJS (Stevens Johnson sindromea) eta TEN (Nekrosi Epidermiko Toxikoa)
- Erreakzio mukokutaneoak dira
- Nekrosi aldeak eta epidermisaren askatzea
- Arraroak eta larriak. Hilkortasun handia eta ondorio larriak



1: Mukosaren ezkatatzea.  
Wikimedia commons-ek argitaratuta  
(Creative commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported lizentzia)



2: TEN. Wikipedia-n por  
AfroBrazilian-ek argitaratuta (licencia  
Creative commons Attribution-Share  
Alike 3.0 Unported lizentzia)

### Eosinofiliarekin gertatzen den Hipersentsibilitate sindromea

- Farmakoren esposiziotik 2 aste edo 3 hilabete beraduago agertu daiteke.
- Azaleko lesioetaz aparte: **Kalte multiorganikoa** (giltzurrun, gibel edo garunekoa) + **leukozitosisia** (eosinofilia)

### Erreakzio peseudoalergikoak edo histaminergikoak

- Gell eta Coombs-ek sailkatutako hipersentsibilitate erreakzioetaz aparte, farmakoak zuzenean eragindako erreakzio peseudoalergikoak existitzen dira.

#### **Mekanismoa**

- Farmakoak T linfozitoak estimulatu eta sustantzia aktiboen (zitokinak) askapena eragiten du.
- Osagarri sistema aktibatuta daiteke.
- Ez da aurreko sentibilizaziorik behar.


#### **Klinika**

- Berehalako erreakzio (I mota) arinen arinen ezaugarriekin: Eritema, urtikaria.
- **AIEEntzat tipikoak:** erreakzio peseudoalergikoak mota I-ekoak baino beranduago aurkezten dira.



### Arrisku faktorerak

#### Sustantziaren ezaugarriak

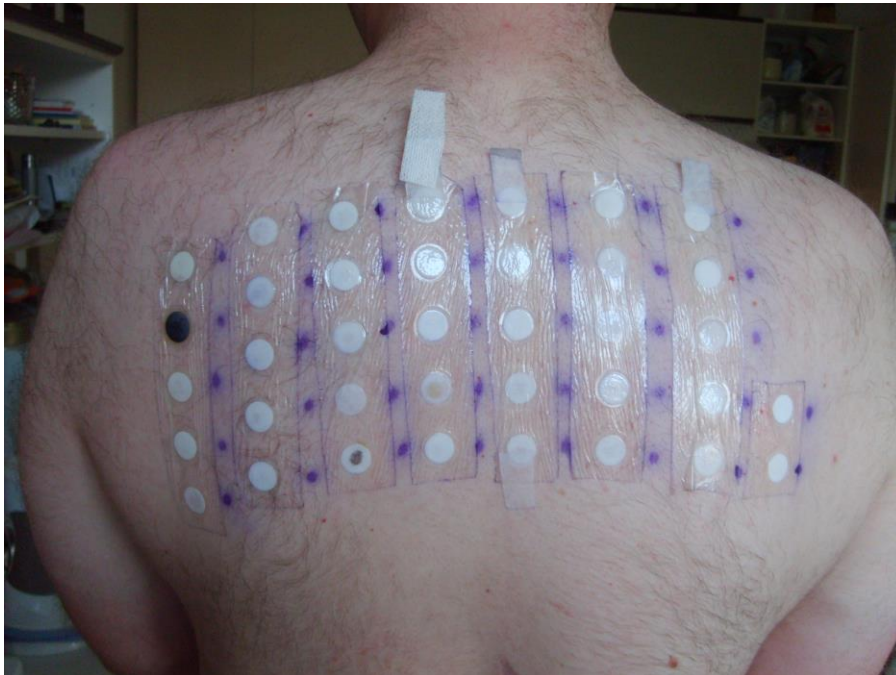
- **Pisu molekularra:** ↑ pisu eta konplexutasuna  ↑ immunogenizitatea
- **Identitatea:** *Ad. antibiotiko β-lactamikoak eta eraztun aromatikodun antiepileptikoak*
- **Dosi erregimena:**  
Administrazio errepikakorra eta aldizkakoak etengabeko tratamenduak baino erreakzioalergiko gehiago sor ditzake.
- **Administrazio bidea:** Batez ere bide parenteralean edo topikoan

#### Pazientearen faktoreak

- Prozesu **inflamatorioak**
- **Barize-ultzerak:** Farmakoen esposizio sistemikoa errazten dute
- **Faktore genetikoak:** Histobateragarritasun konplexuko geneen polimorfismoak
- **Aldibereko infekzioak:** estimulazio immunearengatik

### Diagnostikoa

- Farmakoaren administrazio eta erreakzioaren artean kausazko erlazioa ezartzea garrantzitsua da.
- **Azaleko erreakzioen** kasuan (makulopapularak, ekzemak, fotosentsibilitatea): txaplatazko azaleko frogak erabilgarriak.



Wikimedia commons-en argitaratuta  
(Creative commons Attribution-Share Alike 3.0  
Unported lizentzia)

### Tratamendua

- Garrantzitsua: **farmakoa kentzea**.
- **Berehalako** erreakzioetan (*ad. shock anafilaktikoa*): Adrenalina, kortikoideak, antihistaminikoak, kardiotonikoak, bronkozabaltzaileak.
- Erreakzio **berantiarrak** (*ad. kontaktuzko dermatitisa*): Kortikoideak.

### **Desentsibilizazioa**

Farmako eragilea behar-beharrezkoa denean baina **pazientea hipersentikorra** bada, **desentsibilizazio** prozesua hastea beharrezkoa izan daiteke pazientea **farmakoari tolerante** bilakatzeko.

- Pazienteari farmakoaren dosi gero eta handiagoak administratzen zaizkio (ordu edo egunetan zehar).
- **Arriskutsua** izan daiteke.
- **Aldi baterako tolerantzia**: Farmakoaren administrazioa utzi eta 48 ordu beranduago galdu ohi da.