

Farmakojagoletzaren orokortasunak

12. Ikasgaia

Medikamentuen eragin kaltegarrien joera errazten duten beste faktore batzuk

AURKIBIDEA 12. IKASGAIA

1. Adina
2. Sexua
3. Gaixotasunak
4. Genetika
5. Erabilera desegokia

1. ADINA

MEK pairatzeko populazio sentikorrek dira:

Jaioberriak

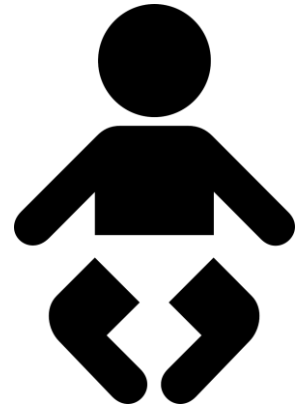
Oxidazio mikrosomala eta glukuronidazioa helduengan baino **geldoagoa** da.

Ad. MEK: ume grisaren sindromea kloranfenikolagatik;

haur-metahemoglobinemia

Baina, >1 urteko umeen metabolismoa bere pisuagatik espero litekeena baino handiagoa da

Pixabay-n
argitaratutako irudia
(jabari publikoa)



Zaharrak

• Kanporaketa murriztuta: Metabolismoa geldoagoa eta giltzurrun fluxu eta tamaina txikiagoa (nefrona kopuru baxuagoa)

- ↑ Hartzaike batzuen sentikortasuna
- ↓ Mekanismo homeostatikoak
- Co-morbilitate eta polimedikazioa

Pixabay-n
argitaratutako irudia
(jabari publikoa)



Ad. Digitalikoen toxikotasunerako arrisku gehiago, odol jarioak heparinekin

2. SEXUA

Emakumeek MEK gehiago pairatzen dituzte gizonezkoek baino.

Orokorrean, sexuaren eragina apala da eta batzuetan hurrengo egoerek ezkutatu dezakete:

- **Ahozko antisorgailuak:** ↓ oxidazioa eta ↑ glukuronidazioa

Elkarrekintza farmakologikoak agertu daitezke.

- **Haurdunaldia:** ↑ oxidazio mikrosomala

- Sexuarekin erlazionatutako **faktore genetikoak:**

Ad. glukosa-6-fosfato-deshidrogenasaren gabezia ohikoagoa da gizonezkoengan

3. GAIXOTASUNAK

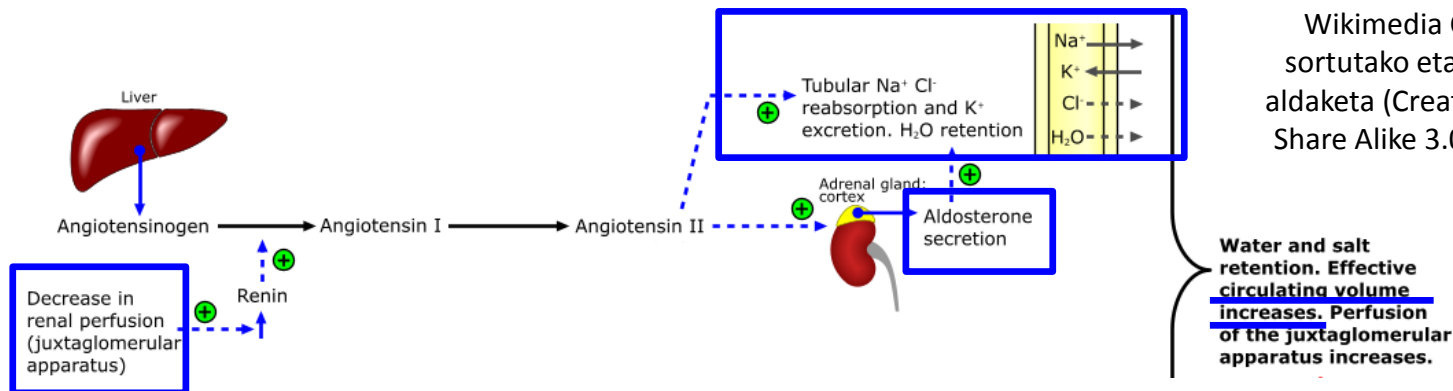
Metabolismoa eta kanporaketan eragina duten gaixotasunak

Gaixotasun hepatikoak

- Metabolismoa murriztuta dago **hepatitis biriko edo alkoholikoan** eta **bihotz gutxiegitasunean** (azken honetan gibelesko odol fluxu txikiagorengatik).

Ad. Farmako batzuen kanporaketa bereziki kaltetzen da: errifanpizina, propranolola edo diazepama.

- Zirrosia ➡ aszitisa ➡ ↓ volumen zirkulatzaila ➡ **hiperaldosteronismoa**
➡ ↑ **diuretikoek eragindako hipopotasemiaren arriskua**



Wikimedia Commons-en A. Rad-ek sortutako eta argitaratutako irudiaren aldaketa (Creative commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported lizentziapen)

Giltzurrun gaixotasunak

Dosi doiketa beharrezkoa izan daiteke farmako batzuentzat.

Ad. digoxina, litio, aminoglukosidoak

Aldaketa farmakodinamikoak eragiten dituzten gaixotasunak

Biriketako Gaixotasun Butxatzaile Kronikoa edo Asma

Ad. β - blokeatzaileek eragindako bronkokonstriktzioa

Bihotz gaixotasuna

Ad. ezkerreko bentrikularen disfuntzioan bihotz hutsegitea gertatu daiteke

inotropo negatiboa den β - blokeatzailea erabiltzean

4. FARMAKOGENETIKA

Farmakogenetikak geneen aldaketek farmakoen **eraginkortasun eta toxikotasunean** duten eragina ikasten du.

Farmakogenetikaren **helburua** indibiduo bakoitzarentzat tratamendu hoberena auresatea eta **MEK-en agerraldia saihestea** da:

- Tratamendua onuragarri izango zaien pazienteak aukeratu.
- Dosi baxuago ala handiagoak behar izango dituzten pazienteak identifikatu.

Polimorfismo genetikoa: Indibiduen arteko ADNaren sekuentziaren ezberdintasuna, > %1eko maiztasunarekin gertatzen dena.

Polimorfismo genetikoek **farmacozinetika, farmacodinamia eta hipersentikortasuna** baldintzatu dezakete.

Farmakogenetikaren erronkak

- Gaixotasun asko **poligeniko** eta **multifaktorialak** dira.

Nahiz eta merkaturatuta dauden, pazienteen bahetzerako **test**-ak polimorfismo kopuru murriztu bat bilatzen badute ez dira erabilgarriak izango. Gainera, beste faktoreek eragina izan dezakete baita, hala nola **giroa, hezkuntza**, eta abar.

- Polimorfismoaren **eragin kliniko**a kontu handiz baloratu behar da:

- **Entzima/garraiatzaile/itu-molekula**-ren garrantzia (erredundantzia)

Ad. entzima bat baino gehiagok farmakoa metabolizatzeke gai (ez bakarrik entzima polimorfikoa)

- Leiho terapeutikoa

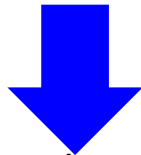
Polimorfismoak kontzentrazio plasmatikoa aldatzen du baina ez du **ondorio klinikorik**.

- Faktore intrintseko (adina, giltzurrun funtzioa) eta estrintsekoak (elkarrekintzak)

Ad. Metoprolol β -blokeatzailea eta CYP2D6

CYP2D6 entzimak metoprolol β -blokeatzailea metabolizatzen du. CYP2D6 entzimak bi aldaera dauzka, metabolizatzaile geldoena eta metabolizatzaile azkarrena.

Ikerketa batetan ikusi egin zen **CYP2D6 metabolizatzaile geldoetan**, metoprololaren **konzentrazio plasmatikoa** CYP2D metabolizatzaile azkarrena baino **10 aldiz handiagoa** zela.



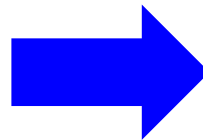
Bihotz maiztasunari begira, metabolizatzaile geldoena **bi aldiz handiagoa** zela ikusi zen.

Klinikoki hau eragin marjinala zen, **tentsio arterialean** ezberdintasunik erakutsi gabe.

2X



Pixabay-k argitaratutako irudia
(jabari publikoa)



=



Pixabay-k
argitaratutako irudia
(jabari publikoa)

Farmakozinetikan eragina duten polimorfismoak

Entzima metabolizatzaileen polimorfismoak

- Garrantzi kliniko handieneko polimorfismoak dira.
- **CYP2C9**, **CYP2C19** eta **CYP2D6** oso polimorfikoak dira.
- CYP3A4-k oxidazio mikrosomala egiten duen entzimarik ugariena eta farmakoen %50aren metabolismoaren arduraduna. **CYP3A4 polimorfismo gutxien daukana.**

Sentikortasun genetikoa	Eragin klinikoa baldin eta:		
	Dosi estandarra	Profarmakoa	Metabolito aktiboa
Metabolizatzaile (ultra-)azkarrak	Eragin terapeutikorik ez	Eragin kaltegarriak	Eragin kaltegarriak
Erdiko metabolizatzaileak	Espero litekeen eragina		
Metabolizatzaile (ultra)-geldoak	Eragin kaltegarriak	Eragin terapeutikorik ez	Eragin terapeutikorik ez

Deskribatutako polimorfismoak

CYP2C9 isoentzima

- CYP2C9*3 aldaeraren eramaileek CYP2C9*1-ren eramaileek baino metabolizazio gutxiago.
- Kaukasikoen %15ean aurkitzen da.

Adibideak:

Ahozko anticoagulatzaileak (warfarina):

*CYP2C9*3-koek CYP2C9*1-koek baino 3 aldiz dosi **gutxiago** behar zuten.*

Behin dosia egonkorra zenean, aarriskua elkarrekintzetan datza.

Ahozko hipogluzemiatzaileak:

Sulfonilureen metabolizazio gutxiago

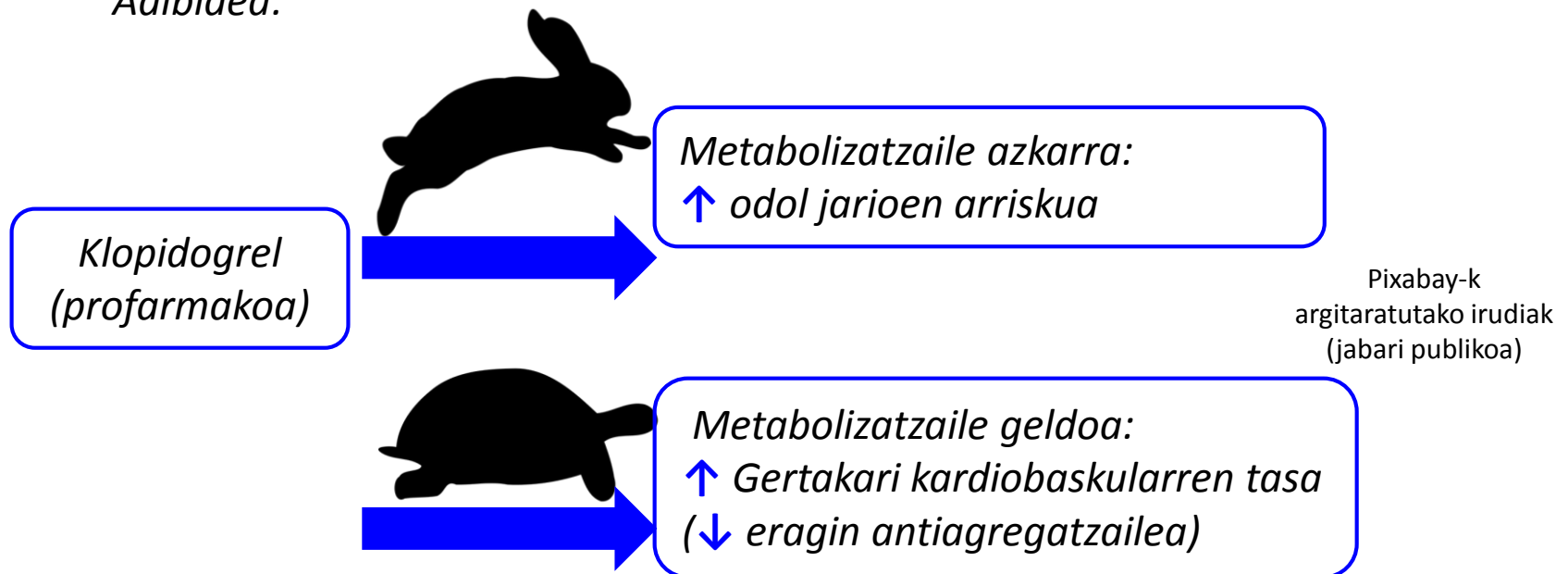


*↑ Sulfonilureek eragindako
hipogluzemien arriskua*

CYP2C19 isoentzima

- 2 aldaera:
 - **Metabolizatzaile geldoaren** aldaera **asiarren** %13-23an.
 - **Metabolizatzaile azkarraren** aldaera **kaukasikoen** %18-27an.

Adibidea:



CYP2D6 isoentzima

- Gibel entzimen %2a da eta **agindutako farmakoen %25a** metabolizatzen du: beta-blokeatzaileak, antidepresiboak, antipsikotikoak, opioideoak.
- Ikertuena: **>70 aldaera** deskribatuta.
- Inguruneko eragileek ez dute bere aktibitatea baldintzitzen, ezin da induzitu: **bere aldakortasun guztia aldaera genetikoetatik dator.**
- **Kaukasikoen %5-14ak CYP2D6-ren aktibitate metabolikoaren gabezia** dute.

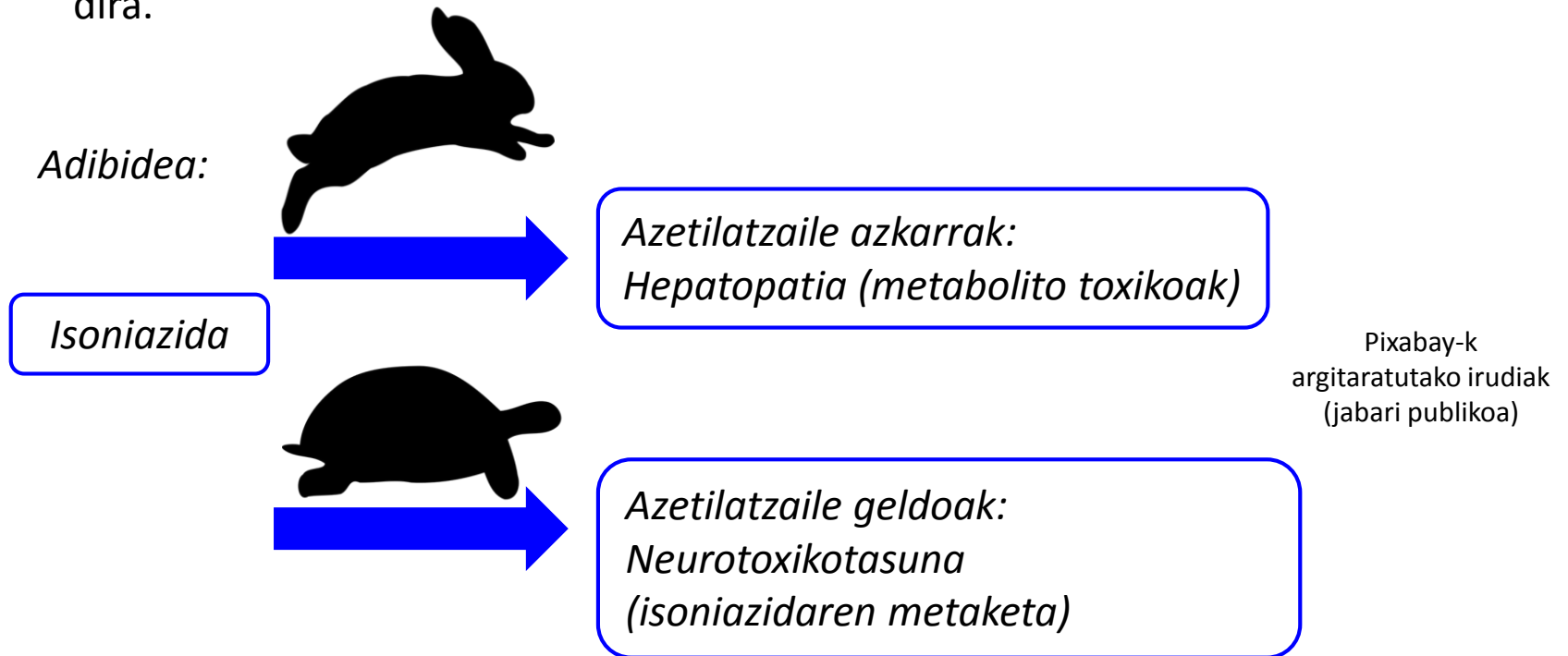
Adibideak:

Tamoxifenoa: Tumoreen aurka erabiltzen den endoxifeno antagonista estrogenikoaren profarmakoa. CYP2D6 genotipoa farmakoaren **eraginkortasunari** lotuta dago.

Tetrabenazina: Huntington-en gaixotasunean erabiltzen den farmakoa. **Depresio larriaren** arriskuarekin erlazionatuta. FDAk CYP2D6 metabolismo ez-egokia duten pazienteei dosia murriztea gomendatzen du (50 mg/egun).

II aldiko entzimak: N-azetil transferasa

- Asiarren %10-20, afroamerikarren eta kaukasikoen %40-70 **azetilatzaile geldoak** dira.



Mintzeko garraiatzaileen polimorfismoak

P Glikoproteina

- Zelulako efluxuaren ponpa: Farmakoak garraiatzen ditu zelulen kanpoaldera.
- MDR-1 geneak kodifikatzen du.

- Kaukasikoen %24a MDR-1en adierazpen bazuagoarekin erlazionatutako polimorfismorako homozigotoak



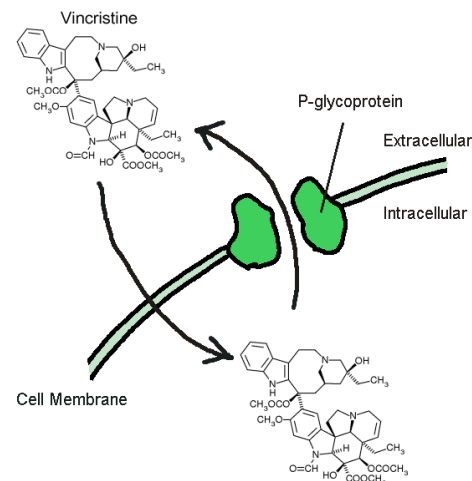
↑ digoxinaren kontzentrazio plasmatikoa

- ↑ MDR-1-en adierazpena



↑ Antineoplasikoen erresistentzia

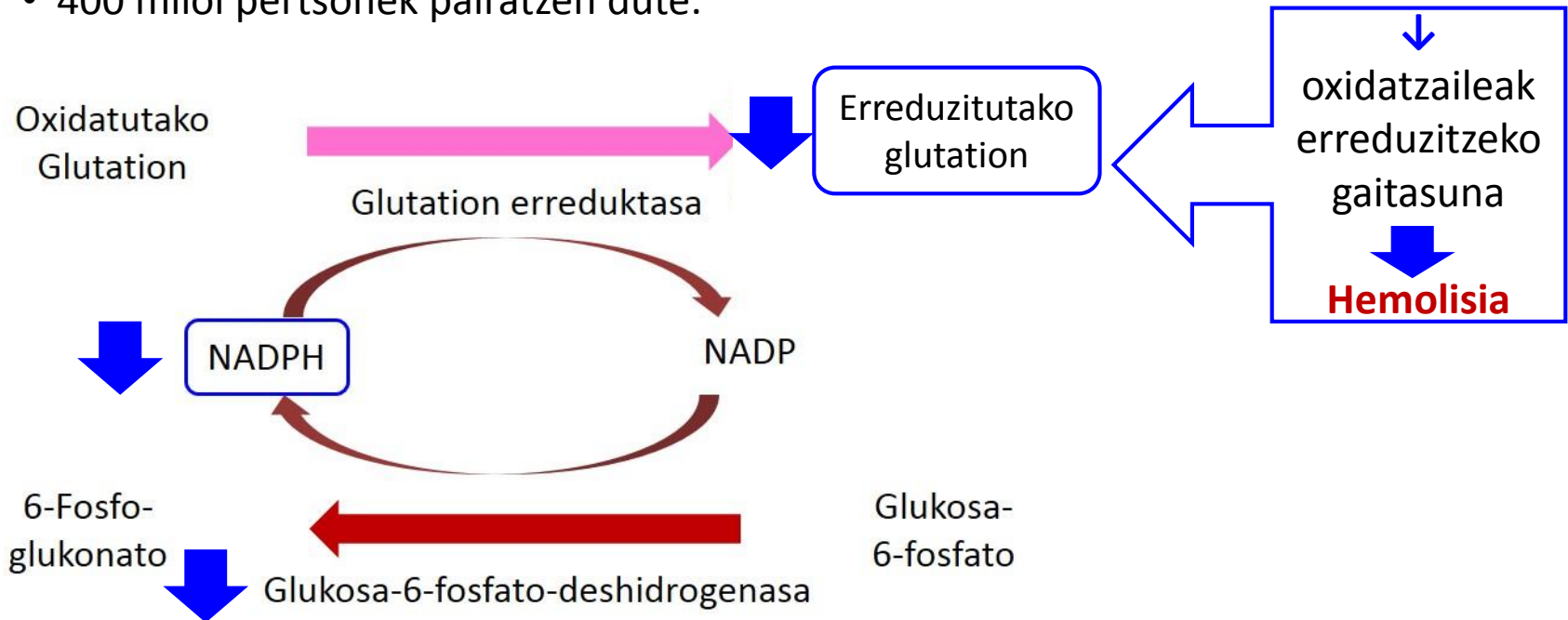
Wikimedia commons-ek argitaratutako irudia
(jabari publikoa)



Farmakodinamian eragina duten polimorfismoak

Glukosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD)-ren gabezia

- 400 miloi pertsonak pairatzen dute.

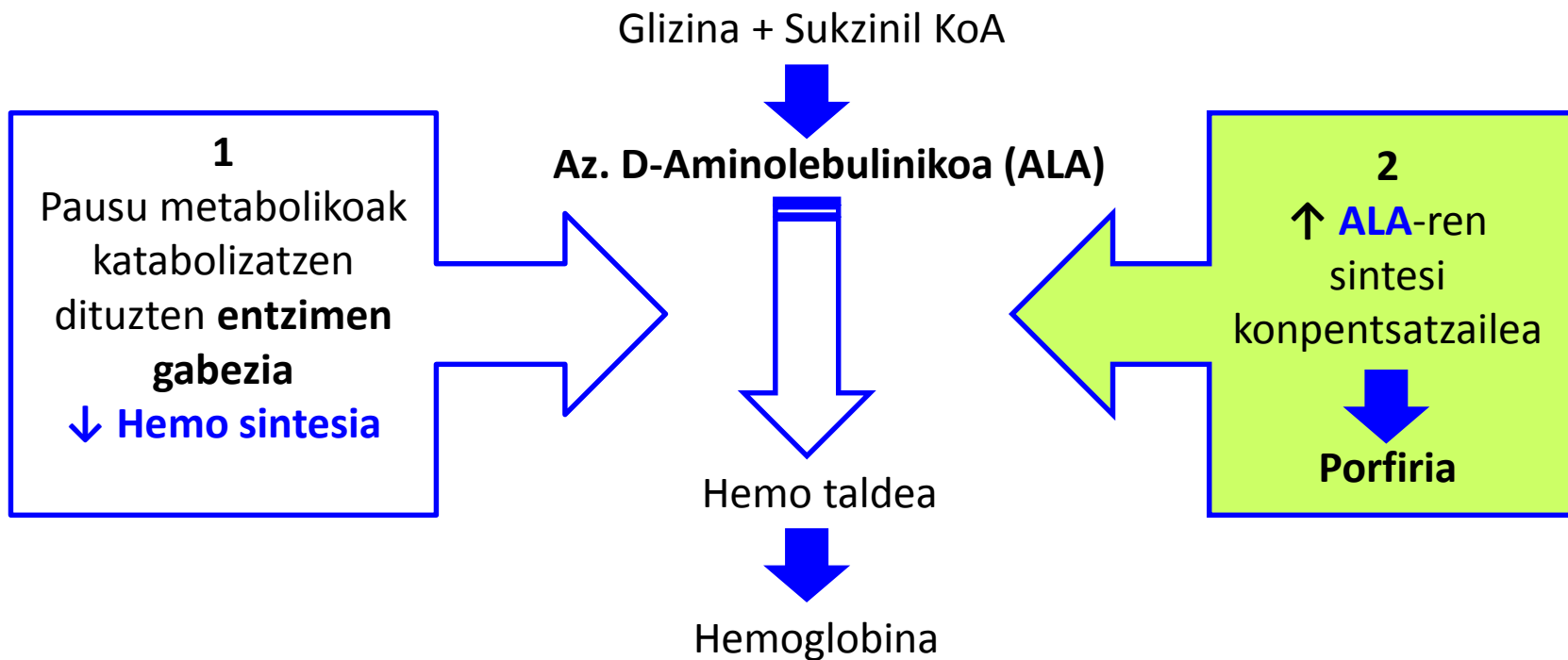


- **Ezaugarri oxidatzaileak dituzten farmakoek** hemolisia eragin dezakete G6PD gabezia duten pazienteengan.

Ad. primakina, sulfonamida, dapsona

Porfiria akutua

Porfiriak: **Hemo** taldearen sintesirako entzimen gabeziagatik



Porfiria akutua-ren ezaugarriak: asaldura neuropsikiatrikoak eta min abdominala

Indibiduo sentikorregan porfiria akutua eragin dezaketen farmakoak

- **ALA sintasa** entzimaren **induktoreak** diren farmakoak
- **Zitokromo P450-ren induktoreak** diren farmakoak (hemo taldearen degradazioa handitzen baitute)

Ad. Saihestu beharreko farmako batzuk:

Barbiturikoak

Sulfonamidak

Griseofulbina

Progestagenoak

Hipertermia gaiztoa

- **Anestesiko orokorrek** eraginda (halotanoa)
- Temperatura igotzea, zurruntasun muskularra, hiperaireztapena. %60ko hilkortasuna
- Rianodina-ren hartzaileekin (RyR) erlazionatuta

Diskinesia berantiarra

- **Antipsikotiko tipikoekin** tratatutako pazienteen %32a.
- D3 hartzailearen polimorfismoa duten indibiduoengan eta CYP2D6 (gibelean eta burmuinean) eta COMT-ren metabolizatzaile geldoengan

Kloranfenicol eta anemia aplasikoa

- **A motako MEK** (mekanismo eta dosiarekin erlazionatuta): Anemia aplasikoa, tronbozitopenia eta granulozitopenia proteinen sintesia inhibitzeagatik
- **B motako MEK** (sentikortasuna): Anemia aplasikoa ADN-aren sintesia inhibitzean

Erantzun immunea aldatzen duten polimorfismoak

Hipersentikortasun erreakzioak

Erlazioa deskribatu egin da **histobateragarritasun konplexu nagusiaren** alelo eta erreakzioekin:

Ad. Abacavirrarekiko hipersentikortasun erreakzioa

Ad. Stevens Johnsons sindromea/nekrolisi epidermiko toxikoa alopurinol eta antiepileptikoekin

5. ERABILERA DESEGOKIA

Azkenik, MEK baten agerraldia farmakoaren erabilera desegokiagatik gertatu daiteke:

- Osagai aktibo ez-zuzena aukeratzea
- Farmako egokiaren dosi ez-zuzena
- Dispentsazioaren akatsa
- Pazientearen akatsa farmakoa hartzean
- **Automedikazioa**



Pixabay-k argitaratutako irudia
(jabari publikoa)