

EFECTO TÓXICO DE LOS MEDICAMENTOS



Dra. Silvia Palacio Osorio
Residente 1 año Pediatría

USS- HPM

Julio- 2020

CONCEPTOS GENERALES

FARMACOLOGÍA:

- : Ciencia que estudia los fármacos, sus propiedades o características químicas, su mecanismo de acción, farmacocinética y farmacodinamia

TOXICOLOGÍA:

- ciencia que estudia las sustancias tóxicas y mecanismo de intoxicación.

SUSTANCIA TÓXICA

- es cualquier sustancia, incluso algún fármaco, que puede dañar a un microorganismo viviente.

INTOXICACIÓN:

- Efectos fisiológicos nocivos por la exposición a fármacos, drogas ilegales o sustancias químicas. Pueden o no tener relación de DOSIS-RESPUESTA.

DOSIS LETAL MEDIANA (LD50):

- se determina de manera experimental.

ÍNDICE TERAPÉUTICO (TI):

- cuantifica la seguridad relativa de un fármaco. Desde luego, cuanto más alto es el cociente, tanto más seguro es el fármaco. $TI = LD50/ED50$

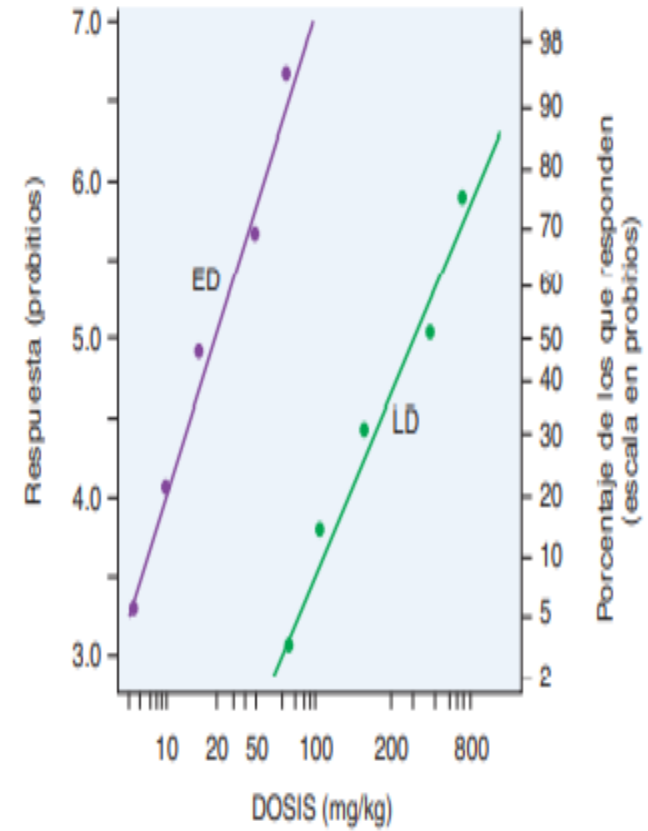
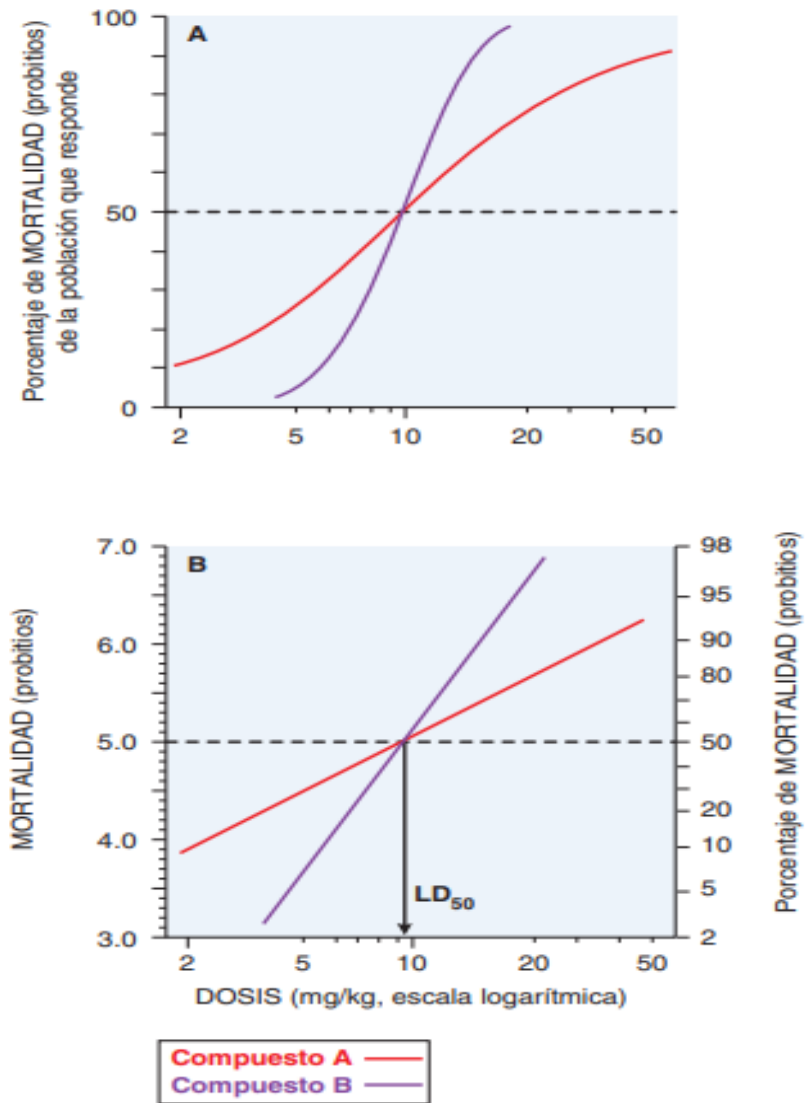


Figura 4-2. Comparación de dosis eficaz (ED) y dosis letal (LD). V al tanto la evaluación de las unidades de probabilidad (probitos)

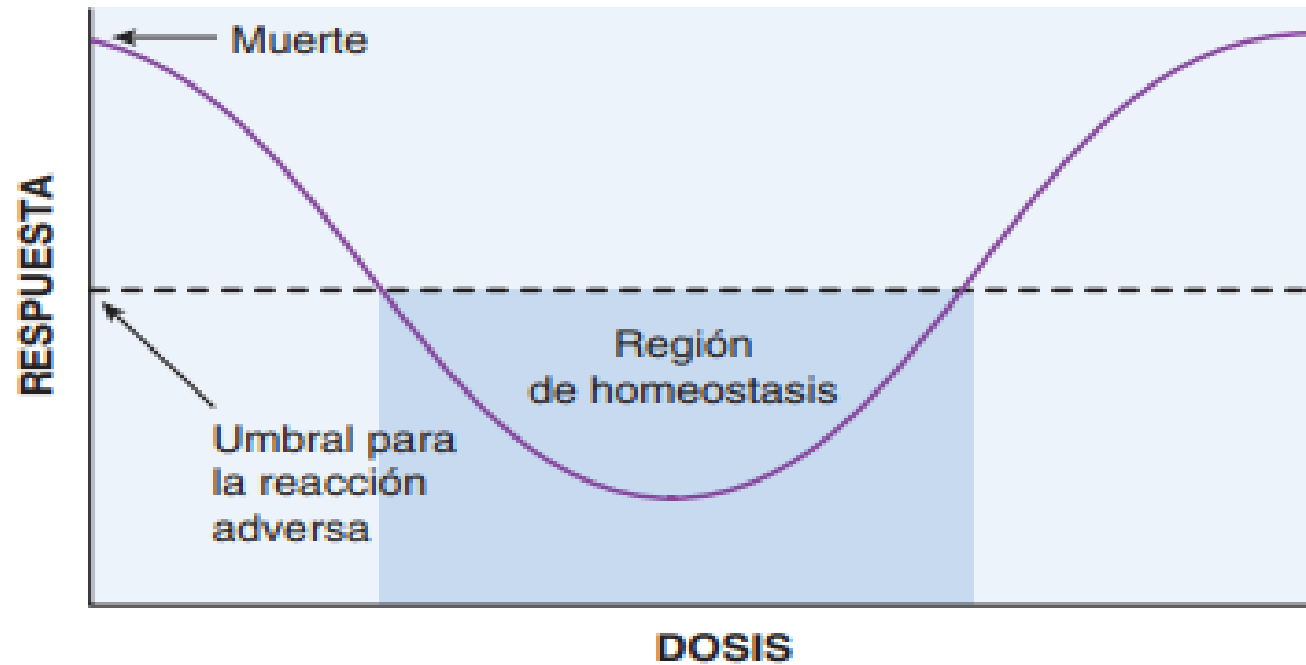


Figura 4-3. Curva de dosis-respuesta en forma de U para los metales esenciales y las vitaminas. Las vitaminas y los metales esenciales son indispensables para vivir y su carencia puede causar reacciones adversas (representadas en el eje vertical), lo mismo que su exceso, dando por resultado una curva de concentración-efecto de forma en U.

EFECTO DE LOS MEDICAMENTOS

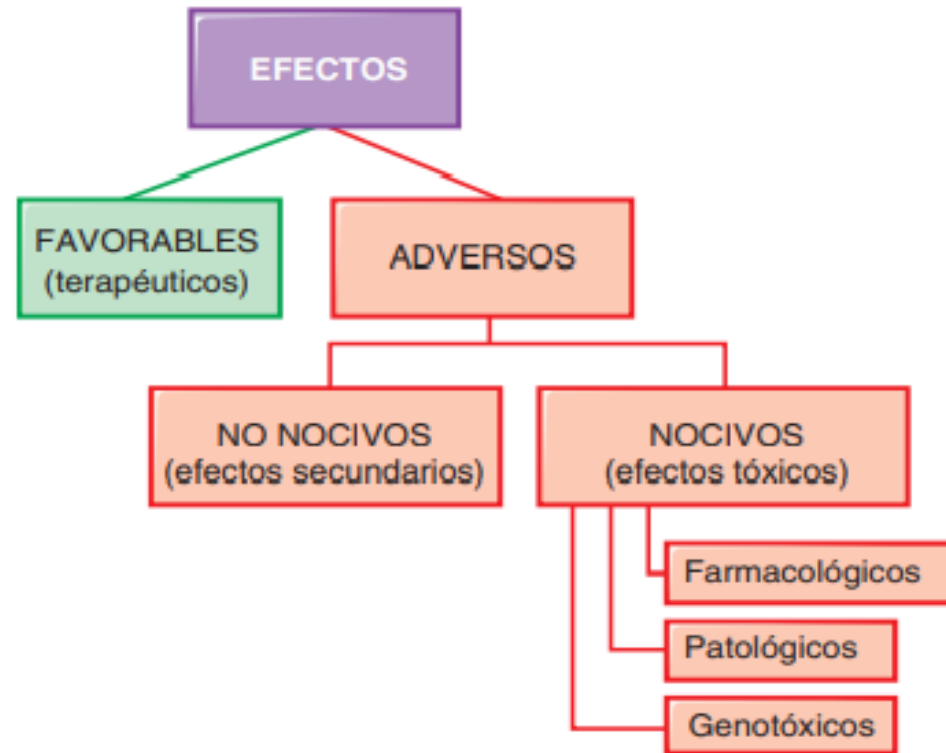


Figura 4-4. Gama de efectos de los fármacos.

FARMACOCINÉTICA FRENTE A TOXICOCINÉTICA

FARMACOCINÉTICA: absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

TOXICOCINÉTICA: farmacocinética de un fármaco en condiciones que producen toxicidad o exposición excesiva.

¿Por cuánto tiempo se debe vigilar al paciente asintomático (absorción y dinámica del fármaco)?

¿Cuánto tardará un paciente intoxicado en mejorar (eliminación y dinámica del fármaco)?

Cuadro 4-1

Fármacos que suelen producir síntomas iniciales en un término de más de 4 a 6 h después de la sobredosis oral^a

Ácido acetilsalicílico

Ácido valproico

Anticoagulantes warfarínicos

Drogas ilegales en sacos de caucho o plástico

Fármacos en formulación de liberación prolongada


Hormonas tiroideas

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Paracetamol

Sulfonilureas

^aFármacos ingeridos simultáneamente con fármacos que tienen actividad anticolinérgica producen disminución de la motilidad gastrointestinal y también muestran un retardo en el inicio de su acción.



TIPOS DE
TOXICIDAD DE
LOS FARMACOS

1. Reacciones dependiente de la dosis.

2. Reacciones alérgicas.

3. Reacciones idiosincrásicas.

4. Interacciones farmacológicas.

REACCIONES DEPENDIENTE DE LA DOSIS.

La frecuencia y la gravedad tienen una relación proporcional con la dosis del fármaco y la duración de la exposición.

La sobredosis de un fármaco es un ejemplo de este tipo de toxicidad.

clasificación

farmacológicos

patológicos

genotóxicos

REACCIONES ALERGICAS



Tipo I: Reacciones anafilácticas: es mediada por anticuerpos IgE, unió anticuerpo-antígeno, se liberan mediadores, producen vasodilatación y una respuesta inflamatoria inmediata.



Tipo II: Reacciones citolíticas: anticuerpos IgG e IgM que activan el sistema de complemento. Los tejidos que son objetivo son las células del sistema circulatorio. Suelen desaparecer al cabo de varios meses después que se elimina el compuesto nocivo.



Tipo III: Reacciones de Arthus. Mediadas predominantemente por IgG; generación de complejos antígeno-anticuerpo que después fijan complemento. Los complejos se depositan en el endotelio vascular, donde se presenta una respuesta inflamatoria destructiva.



Tipo IV: Reacciones de hipersensibilidad tardía. Mediadas por linfocitos T y macrófagos sensibilizados. Reacción inflamatoria por la producción de linfocinas, neutrófilos y macrófagos. la dermatitis por contacto.

Hypersensitivities

Acute Immediate *Subacute cytotoxic* *Subacute Immune complex* *Delayed*

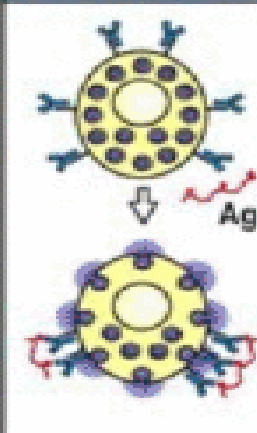
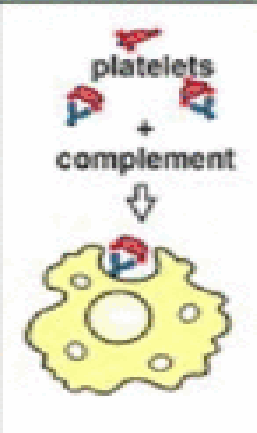
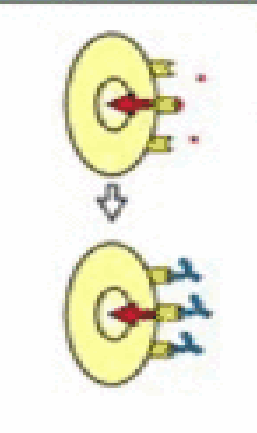
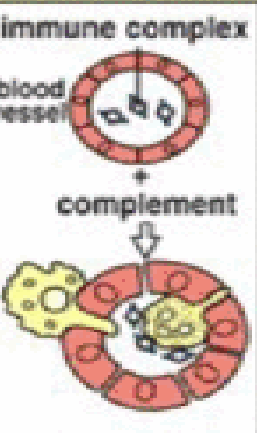
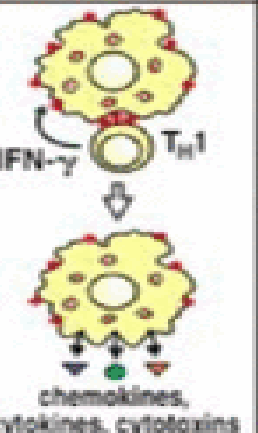
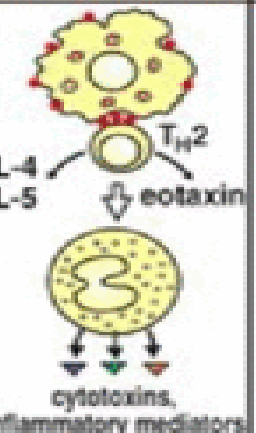
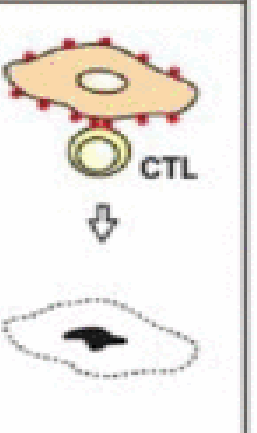
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Figure 12-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



REACCIONES IDIOSINCRÁSICAS

- Reactividad anormal a una sustancia química en un determinado individuo.
- sensibilidad extrema a las dosis bajas
- insensibilidad extrema a las dosis altas de los fármacos.
- Polimorfismos genéticos que producen diferencias individuales en la farmacocinética del fármaco.
- factores farmacodinámicos del tipo de las interacciones entre fármaco y receptor o a la variabilidad en la expresión de la actividad enzimática
- Farmacogenética: empleo de la información genética para explicar las diferencias interindividuales de las respuestas o para individualizar las dosis de los fármacos en pacientes con polimorfismos genéticos conocidos.

Tabla 5

Toxicidad idiosincrásica: mecanismos propuestos.

- Metabólico

[Alelo raro] × [alelo raro] = metabolismo inusual

- Suceder hipótesis

Los metabolitos reactivos actúan como haptenos -> respuesta inmunológica

- Modelo de Inflamación

La inflamación u otros episodios predisponentes hacen que algunas personas sean más sensibles

- Hipótesis de peligro

Tejido lesionado -> señales de peligro -> respuesta toxicológica

- Intervención farmacológica

Medicamentos -> respuesta inmunológica por unión *reversible* (no electrófilos)

In vivo predictive toxicogenomics paradigm

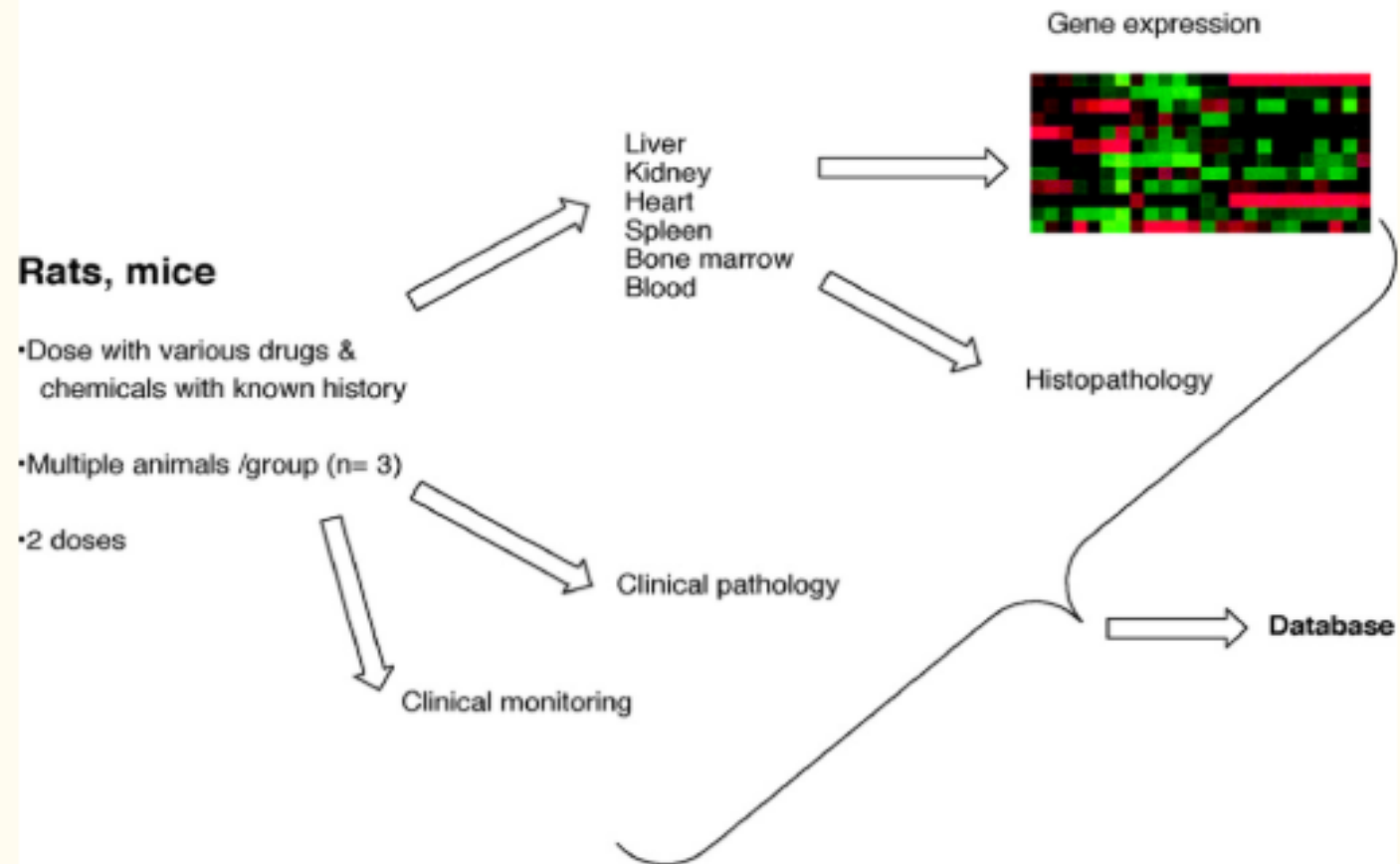


Fig. 10

Un paradigma predictivo *in vivo* de toxicogenómica para el desarrollo de bases de datos. El modelo que se muestra aquí es el sistema DrugMatrix[®] desarrollado por Iconix (ahora parte de Entelos). [28](#))

ALTERACIÓN DE LA FARMACODINAMIA INDUCIDA POR LA MICROBIOTA.

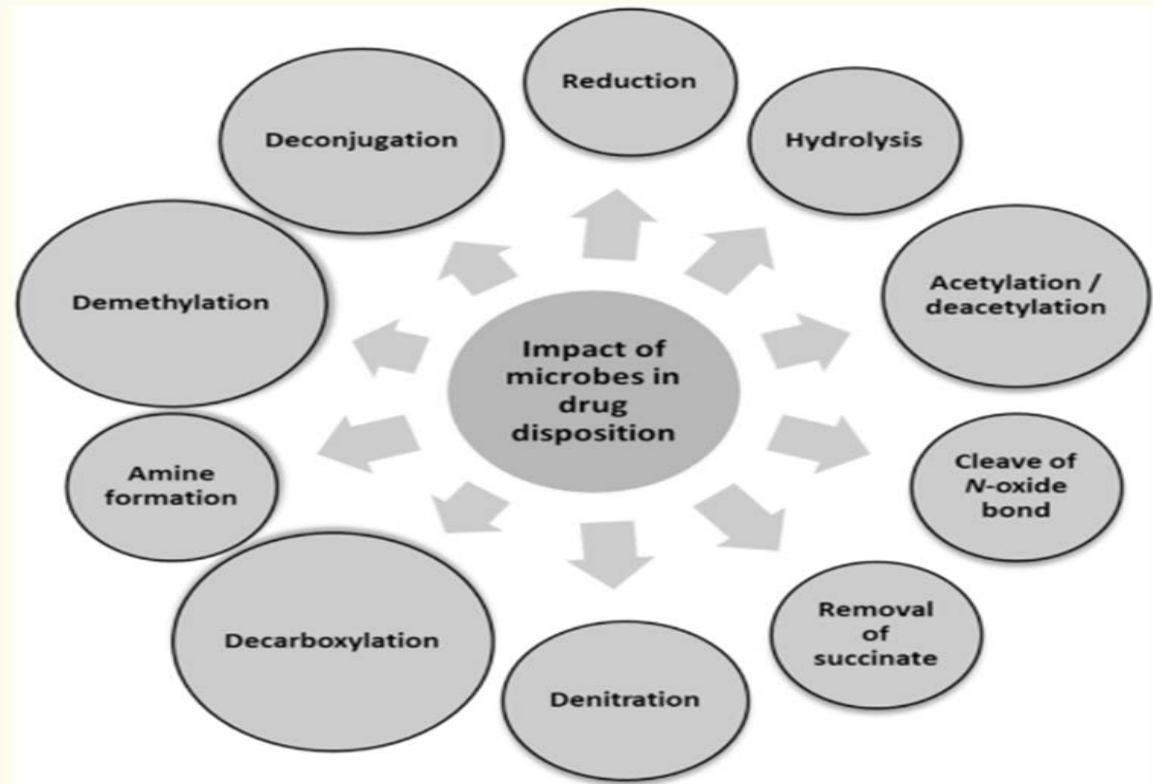


Figura 1.

Procesos de biotransformación mediada por microbios que influyen en la disposición del fármaco.

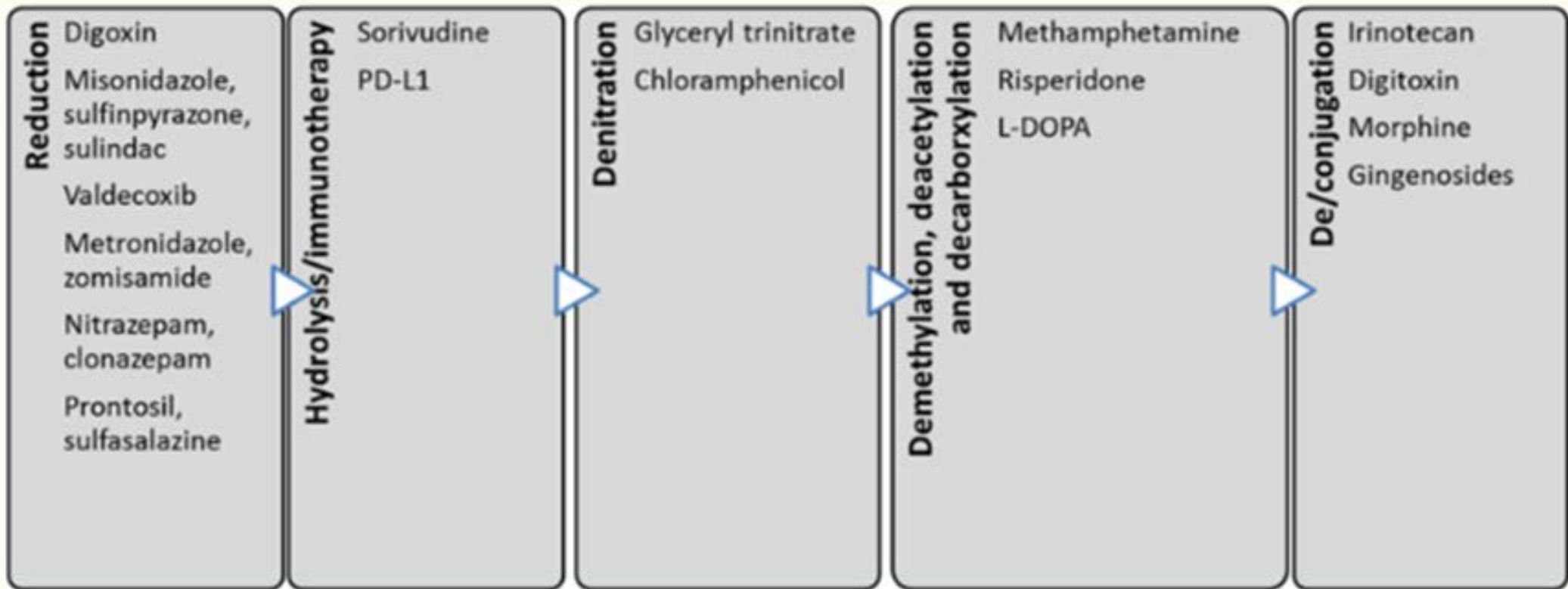


Figura 2.

Ejemplos de fármacos susceptibles de biotransformación mediada por microbios.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

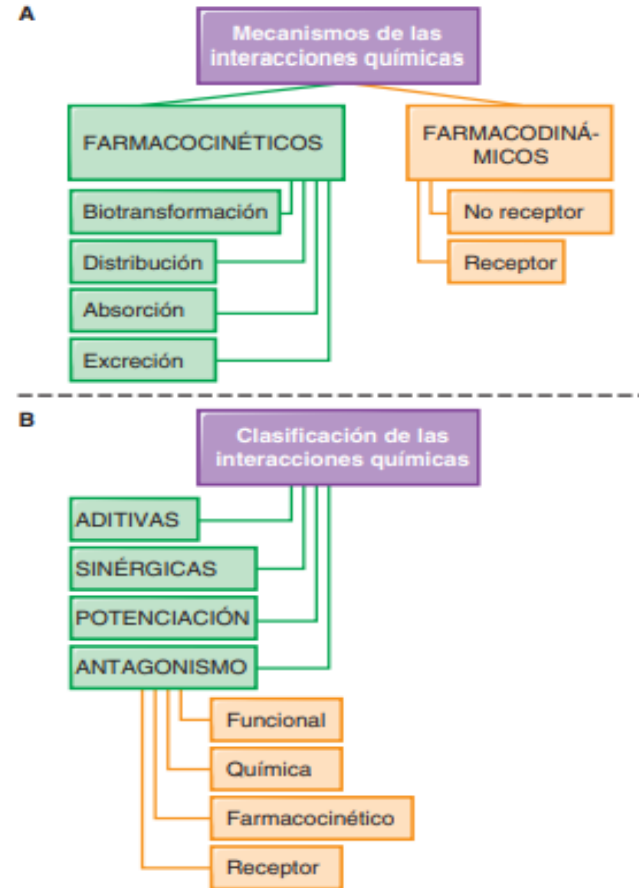


Figura 4-6. Mecanismos y clasificación de las interacciones farmacológicas.



Funcional: efectos opuestos en la misma función.

Químico, o inactivación: es una reacción entre dos sustancias para neutralizar sus efectos: tratamiento con quelantes.

Farmacocinético: alteración de la farmacodinámica de una sustancia (su absorción, biotransformación, distribución o excreción) de manera que una menor cantidad del fármaco llega al órgano terminal o se reduce su permanencia en el mismo.

De receptor: comprende el bloqueo del efecto de un fármaco con otro que compite en el sitio del receptor.

TOXICIDAD DEL ACIDO VALPROICO

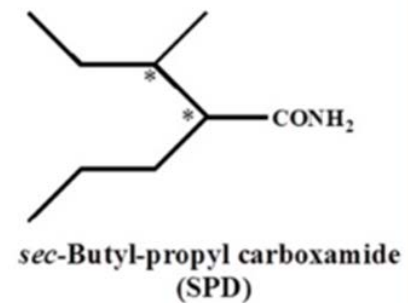
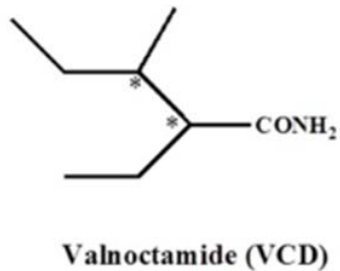
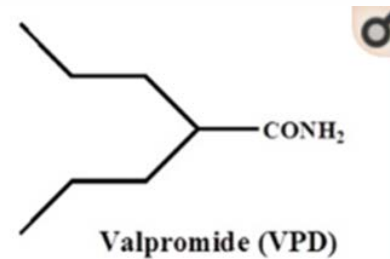
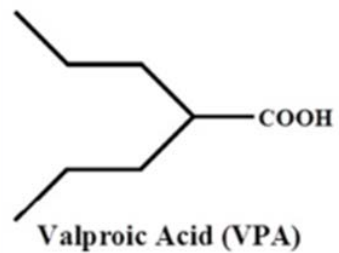


Figura 1

Estructuras químicas del sistema nervioso central (SNC): derivados activos del ácido valproico. Las estrellas indican los centros estereogénicos de VCD y SPD.

TOXICIDAD DEL ACIDO VALPROICO

- Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más frecuentes: somnolencia, aumento de peso, fatiga y dolor de cabeza.
- Las RAM más graves: hepatotoxicidad y pancreatitis, que pueden ser fatales.
- La toxicidad hepática es uno de los efectos secundarios adversos más relevantes. Es extremadamente problemática en el síndrome de Alpers-Hüttenlocher, una forma mitocondrial de epilepsia debido a mutaciones en la ADN polimerasa mitocondrial y que afecta el cerebro y el hígado.

TOXICIDAD DEL ACIDO VALPROICO

Las edades oscilaban entre 2 meses y 17 años, y el 54% masculinos.

Las muertes se registraron con hepatotoxicidad: frecuencia insuficiencia hepática, necrosis hepática, función hepática anormal y lesión hepatocelular.

La mediana de días desde el inicio del AV hasta el inicio de las reacciones hepatotóxicas fue de 66 días y para el grupo sin reacciones hepatotóxicas fue de 130 días.

La politerapia se notificó significativamente con mayor frecuencia en muertes por hepatotoxicidad o pancreatitis

Las coagulopatías secundarias al ácido valproico ocurren en hasta el 4% de los niños. La trombocitopenia ocurre entre el 5 y el 40%.

La anemia aplásica como la necrólisis epidérmica tóxica, El síndrome de Stevens-Johnson son RAM extremadamente.



TOXICIDAD DEL ACIDO VALPROICO

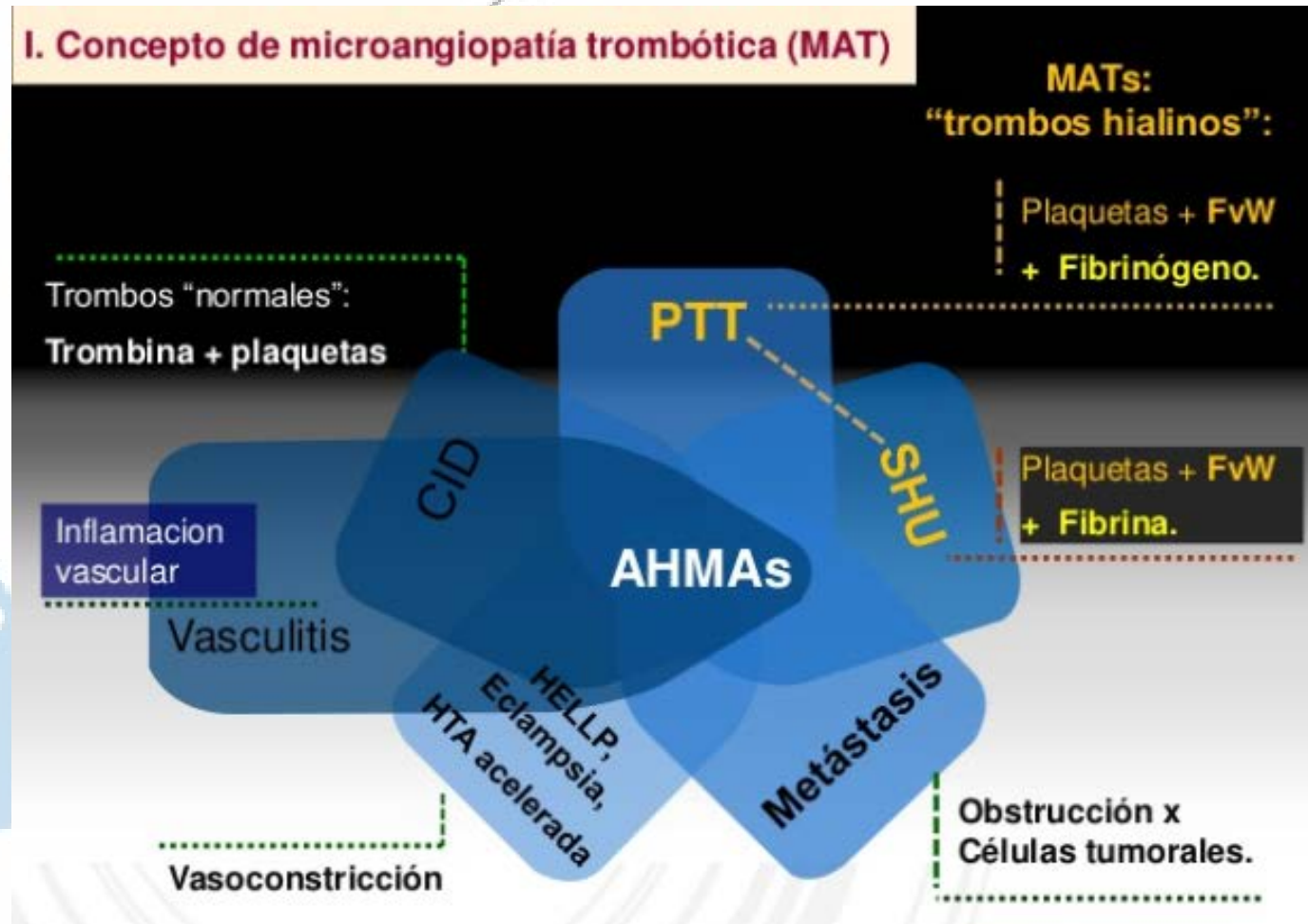
Microangiopatía trombótica inducida por fármacos (DI-TMA): trastornos heterogéneos con trombos microvasculares, trombocitopenia y hemólisis que afectan al riñón y a todos los sistemas de órganos.

Etiología: púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), un trastorno sistémico de trombosis microvascular de deficiencia de ADAMTS13, síndrome urémico hemolítico (HUS), con y sin mutaciones del complemento, caracterizado por anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal, y TMA inducida por fármacos (DI-TMA), a través de un efecto tóxico directo o toxicidad dependiente de la duración.

Trastornos hematológicos: trombocitopenia, disfunción plaquetaria, enfermedad de Von Willebrand, deficiencia de Factor XIII, hipofibrinogenemia y deficiencia de factor dependiente de vitamina K.

Etiología Dual: la toxicidad directa en la médula ósea y la modificación de la membrana plaquetaria.

REVISION DE CASO: MICROANGIOPATIA TROMBOTICA INDUCIDA POR ACIDO VALPROICO

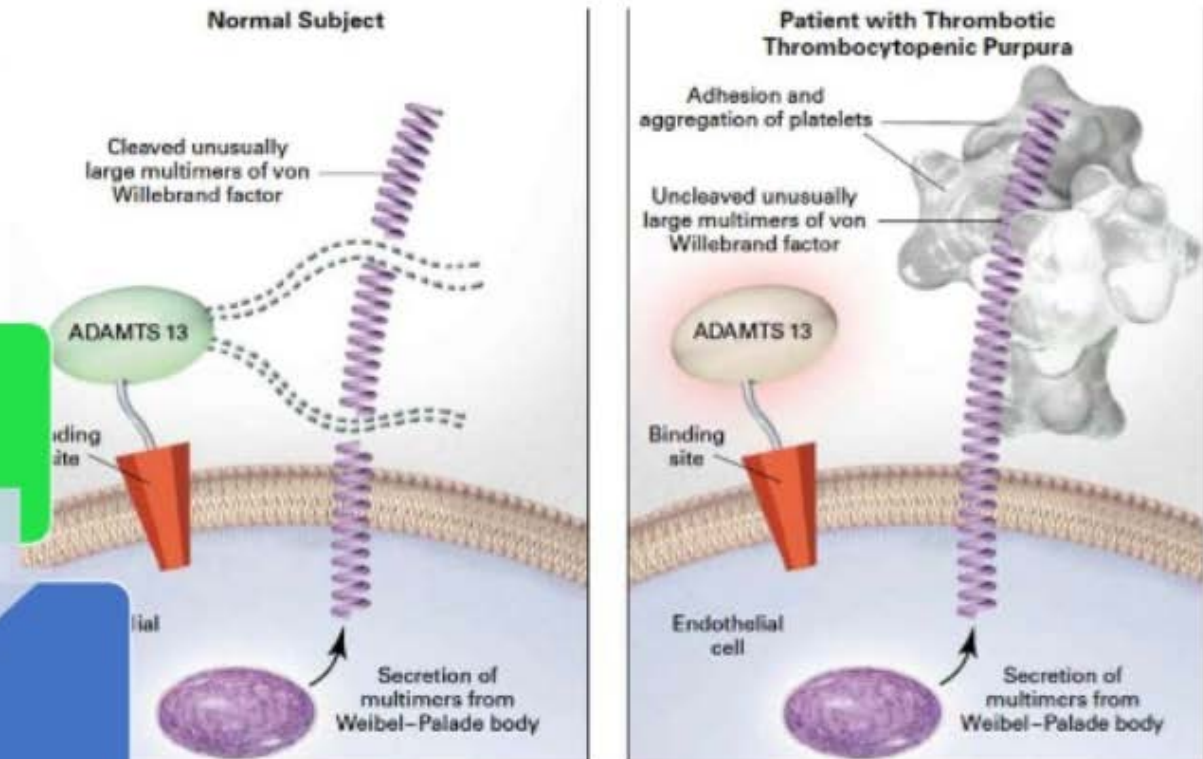


FISIOPATOLOGIA DE LA MAT

Autoanticuerpos que
inhiben la metaloproteasa
ADAMTS13

Falta de fragmentación del
FvW

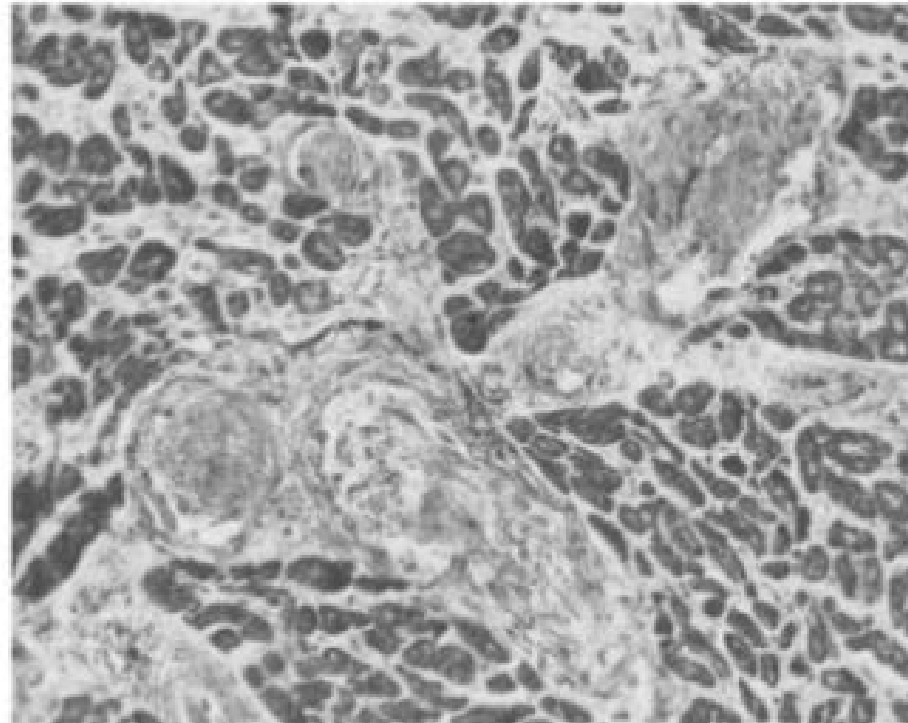
Facilita la agregación
plaquetaria en la
microcirculación



FISIOPATOLOGIA DE LA MAT

I. Concepto de microangiopatía trombótica (MAT)

Trombos "hialinos": Plaquetas, Fibrinógeno y FvW

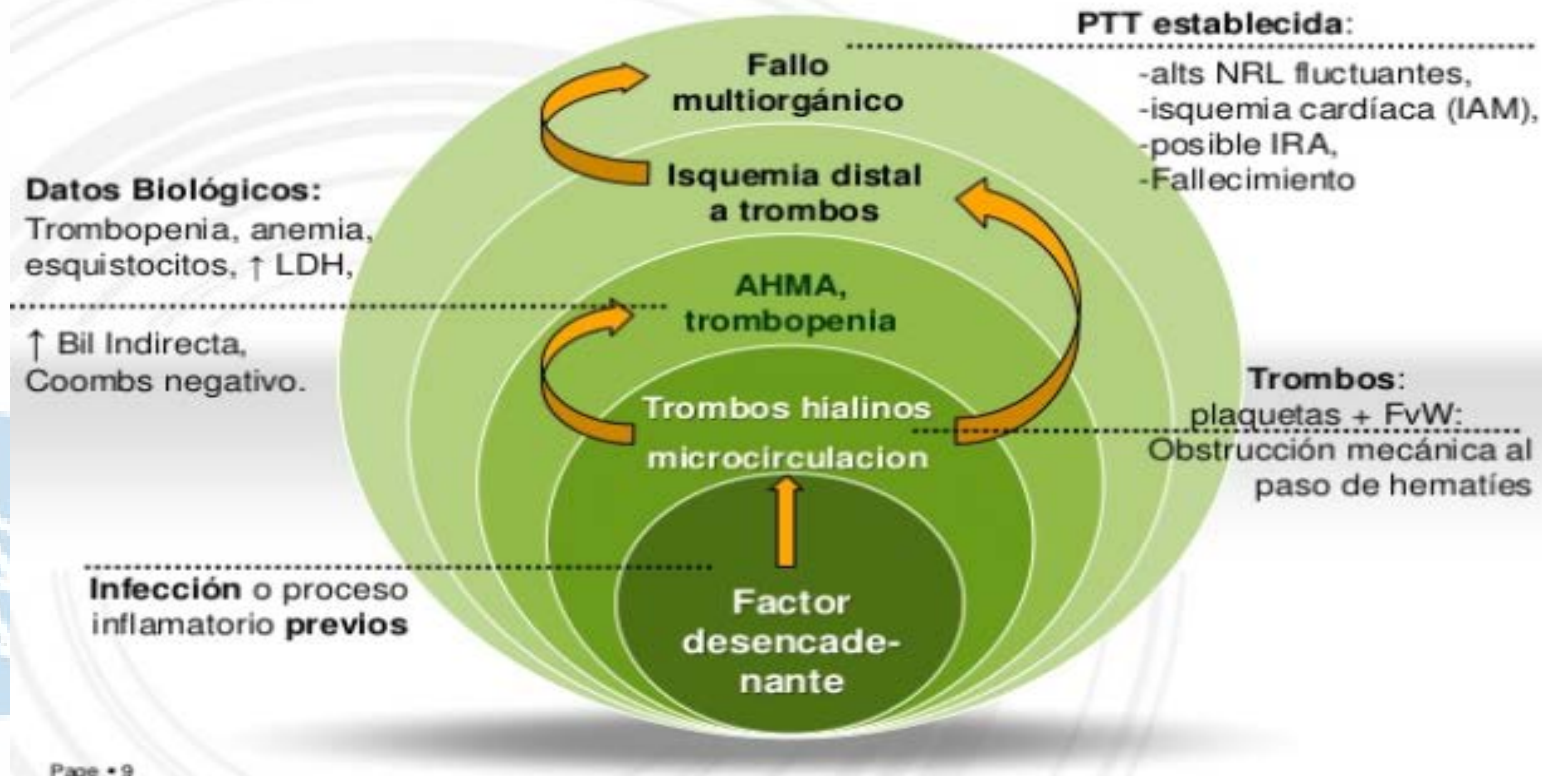


NO: hematies, fibrina



FISIOPATOLOGIA DE LA MAT

I. Microangiopatía Trombótica (MAT): SECUENCIA de ALTERACIONES

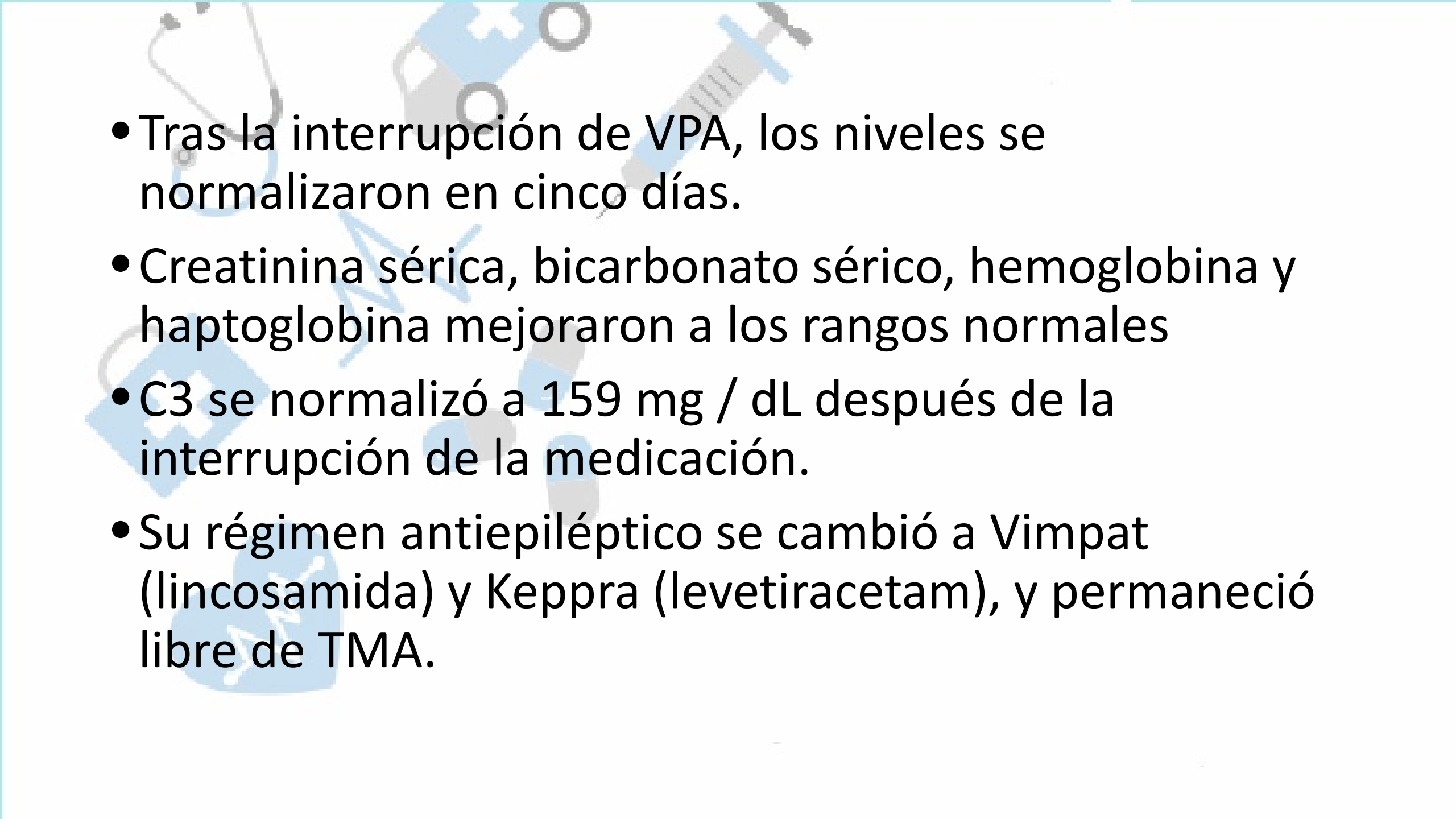




REVISION DE CASO

- Varón de 16 años con epilepsia. Previamente controlado con una combinación de ácido valproico (VPA) y levetiracetam .
- Episodios convulsivos recientes lo que provocó modificaciones en la dosis.
- Síntomas: emesis severa. Allí su
- VPA fue bajo, $46 \mu\text{g} / \text{ml}$ (rango normal $50\text{-}100 \mu\text{g} / \text{ml}$). Se le administró VPA ($15 \text{ mg} / \text{kg}$), logrando un nivel de VPA tóxico de $137 \mu\text{g} / \text{ml}$, permaneciendo elevado ($130 \mu\text{g} / \text{ml}$) durante 16 h. La vida media típica del AVA es de 9 a 16 h en adolescentes.
- ALT ($234 \text{ unidades} / \text{L}$) y AST ($63 \text{ unidades} / \text{L}$) estaban ligeramente elevadas, por lo que se inició L-carnitina intravenosa (IV) para la hepatotoxicidad inducida por VPA.

- Deterioro brusco, una acidosis metabólica grave con anión gap (pH 7.05, pCO₂ 24 mmHg, bicarbonato sérico 12 mEq / L, ácido láctico sérico 16.9 mMol / L) y daño renal agudo (la creatinina aumentó de 1.2 mg / dL al ingreso a 2.4 mg / dL). En la UCIP, a pesar de la reanimación adecuada del volumen y la corrección del pH, su creatinina aumentó a 2.6 mg / dL.
- Hallazgos de laboratorio concomitantemente compatibles con un TMA: lesión renal aguda, anemia (hemoglobina 9.1 a 8.1 g / dL), trombocitopenia (plaquetas 25,000 K / CMM), LDH elevada (350 unidades / L) (rango normal 98-192 unidad / L) y suprimió la haptoglobina (<8 mg / dL) con un recuento de reticulocitos del 6,5%, anemia hemolítica aguda.
- El frotis de sangre periférica mostró anemia macrocítica leve, anisopoiquilocitosis leve con células diana y esquistocitos raros, las plaquetas disminuyeron notablemente.
- La actividad de ADAMTS 13 informó una función enzimática del 59% (normal > 67%). Los niveles de complemento, bajo C3 55 mg / dL (normal 88–201) y normal C4 30 mg / dL, sugirieron una activación alternativa de la vía.

- 
- Tras la interrupción de VPA, los niveles se normalizaron en cinco días.
 - Creatinina sérica, bicarbonato sérico, hemoglobina y haptoglobina mejoraron a los rangos normales
 - C3 se normalizó a 159 mg / dL después de la interrupción de la medicación.
 - Su régimen antiépiléptico se cambió a Vimpat (lincosamida) y Keppra (levetiracetam), y permaneció libre de TMA.

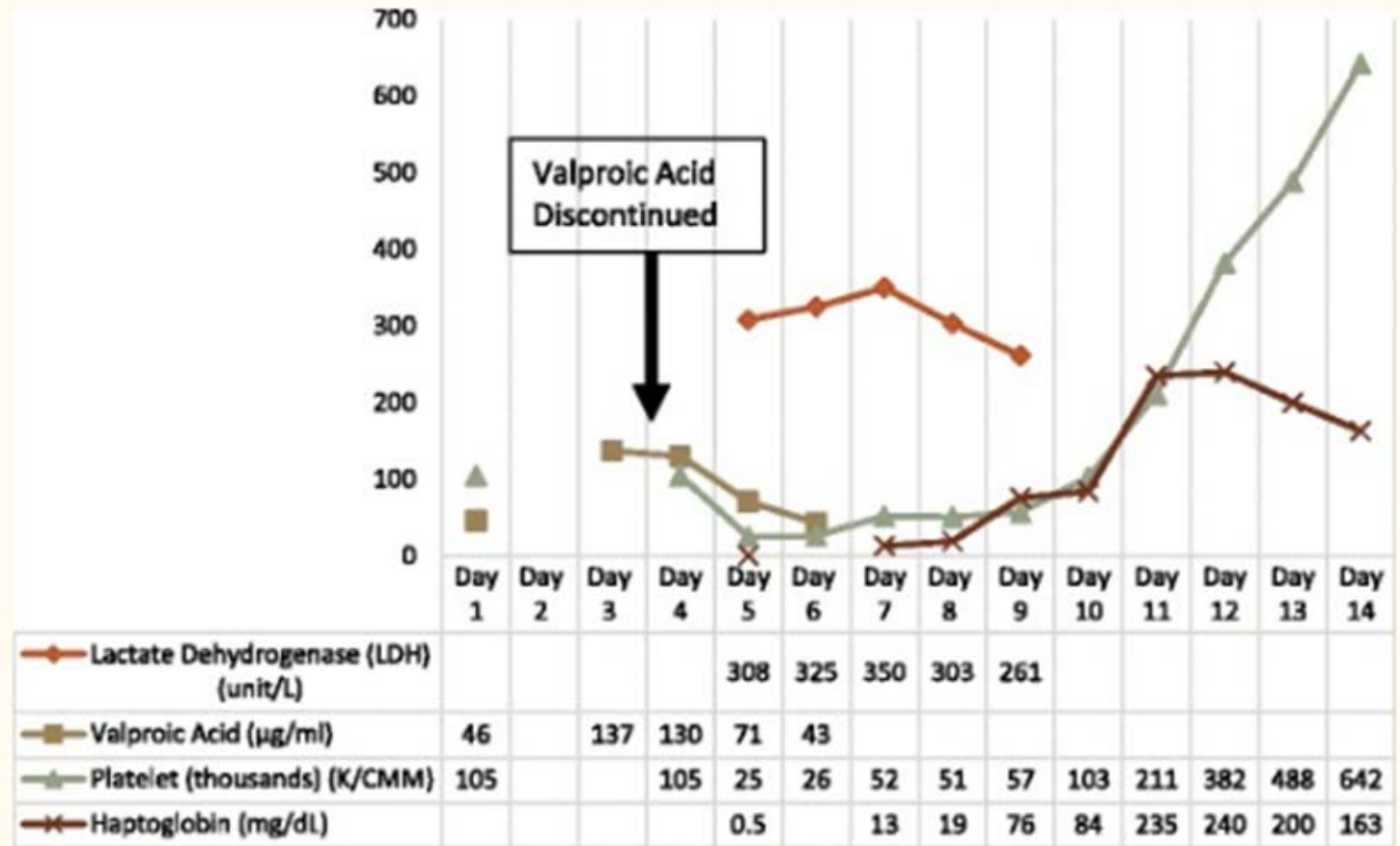


Figura 1

Valores de laboratorio durante la hospitalización.

SINDROMES HEMATOLOGICOS INDUCIDOS POR MEDICAMENTOS

tabla 1

Síndromes hematológicos inducidos por fármacos.

Síndrome	Ejemplos de drogas asociadas	Referencias
Anemia inmuno hemolítica	Pencilinas, cefaloporinas, alfa-metil-DOPA, oxaliplatino, fludarabina, antiglobulina anti-Rh D	[1 - 4]
Anemia hemolítica no inmune	Ribavirina, fenazopiridina, cloroquina,	[5 , 6]
Methemoglobinemia	Fenazopiridina, dapsona, benzocaína, prilocaína	[7 - 13]
Anemia megaloblástica	Rimetoprima, pirimetamina, difenhidantoína	[14 - 16]
Anemia sideroblástica	Isoniazida, cloranfenicol, linezolide	[17 - 22]
Anemia aplásica	Cloranfenico, oro, AINE,	[23 - 27]
Aplasia pura de glóbulos rojos	Difenilhidantoína, azatioprina, clopropamida, isoniazida, eritropoyetina	[28 - 33]
Trombocitopenia inmune	Quinina, quinidina, heparina, vancomicina, sulfas, pencilinas, inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa	[34 - 40]
Microangiopatía trombótica	Quinina, quinidina, clopidogrel, ticlopidina, ciclosporina A, mitomicina-C, cisplatino.	[41 - 45]

SINDROMES HEMATOLOGICOS INDUCIDOS POR MEDICAMENTOS

Disfunción plaquetaria	Pencilinas, antibióticos betalactámicos, aspirina, AINE	[46 , 47]
Hipercoagulabilidad	Estrógenos, tamoxifeno, asparaginasa, heparina, bevacizumab, talidomida / lenalidomida, inhibidores de la COX-2, eritropoyetina	[48 - 66]
Anticoagulantes circulantes	Isoniazida, hidralazina, procainamida	[67 - 70]
Hipoprotrombinemia	Cefalosporinas, pencilinas, sulfas	[71 - 73]
Neutropenia	Medicamentos antitiroideos, procainamida, sulfas, captopril, fenotiazinas, difenilhidantoína, rituximab	[74 - 77]
Neutrofilia	Glucocorticoides, litio, G- y GM-CSF	[78 - 81]
Eosinofilia	Pencilinas, sulfas, alopurinol, difenilhidantoína	[82 , 83]
Policitemia	Eritropoyetina, esteroides anabólicos, diuréticos.	[84]
Leucemia / mielodplasia aguda	Agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasa II	[85 - 95]

BIBLIOGRAFIA

- Brunton, L., Chabner, B., & Knollmann, B. (Eds.). (2012). GOODMAN & GILMAN. LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA (12.a ed.). McGraw-Hill Education.
- Guengerich, F. P. (2011). Mechanisms of Drug Toxicity and Relevance to Pharmaceutical Development. Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 26(1), 3-14. <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-10-rv-062>
- Guengerich, F. P. (2011). Mechanisms of Drug Toxicity and Relevance to Pharmaceutical Development. Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 26(1), 3-14. <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-10-rv-062>
- Hebert, S. A., Bohan, T. P., Erikson, C. L., & Swinford, R. D. (2017). Thrombotic microangiopathy associated with Valproic acid toxicity. BMC Nephrology, 18(1), 1-4. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0677-4>
- Hospital, J. H., Kleinman, K., McDaniel, L., & Molloy, M. (2020). The Harriet Lane Handbook E-Book (22.a ed.). Elsevier Gezondheidszorg.
- Kudin, A. P. (2017, 6 septiembre). Mitochondrial Liver Toxicity of Valproic Acid and Its Acid Derivatives Is Related to Inhibition of α -Lipoamide Dehydrogenase. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28878165/>
- Mintzer, D. M., Billet, S. N., & Chmielewski, L. (2009). Drug-Induced Hematologic Syndromes. Advances in Hematology, 2009, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2009/495863>
- Poolchanuan, P. (2020, 9 junio). An anticonvulsive drug, valproic acid (valproate), has effects on the biosynthesis of fatty acids and polyketides in microorganisms. Scientific Reports. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-66251-y>
- Valproic Acid and Fatalities in Children: A Review of Individual Case Safety Reports in VigiBase. (2020, 21 julio). PubMed Central (PMC). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193865/>