

Farmacología y Farmacoterapia I

Grado en Farmacia - UAH

Tema 9 (curso 2021-2022)

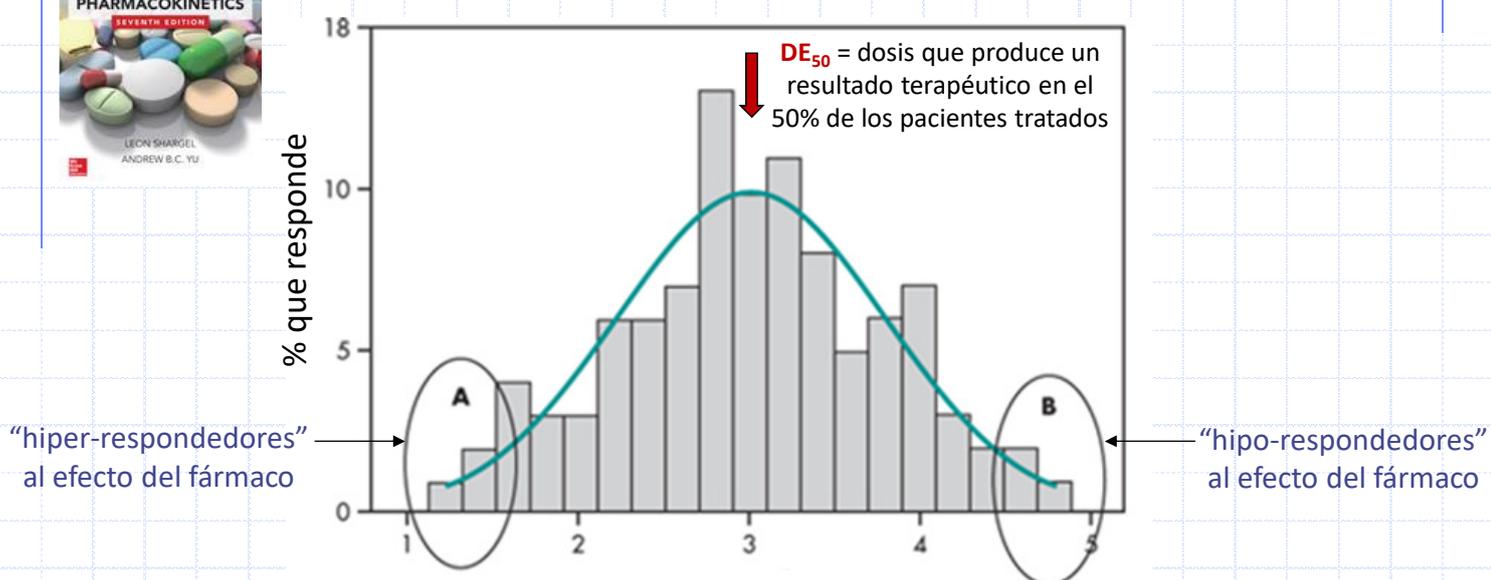
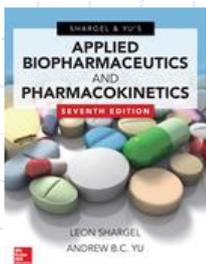
Tolerancia y procesos de adaptación.
Cronofarmacología.

Prof. Federico Gago Badenas
Universidad de Alcalá
(federico.gago@uah.es)



Variación en la respuesta farmacológica

Simulación de la distribución gaussiana de la respuesta de la población a un fármaco hipotético:



Mecanismos generales que contribuyen a la variación en la respuesta farmacológica

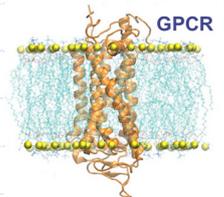
(entre pacientes o en un mismo individuo en momentos distintos):

- ◆ Alteración en la concentración de fármaco que llega a los receptores:
 - Edad, peso, sexo, fisiopatología renal o hepática, polimorfismos, etc
 - Sobreexpresión de genes que codifican transportadores: e.g. *MDR1* (glicoproteína P)
- ◆ Variación en la concentración del ligando endógeno que se une al receptor que bloquea el fármaco:
 - catecolaminas (feocromocitoma) y respuesta a propranolol.
 - angiotensina II y respuesta a saralasin (agonista parcial débil).
- ◆ Alteraciones en el número y función de los receptores.
- ◆ Mecanismos homeostáticos compensatorios.

Consecuencias de la exposición crónica al fármaco (tratamiento continuados): cambios adaptativos

Reducción del efecto por:

- ◆ Modificaciones en el paciente: **tolerancia**
 - de base farmacocinética (metabólica): inducción enzimática
 - de base farmacodinámica: desensibilización
- ◆ Modificaciones en las células patógenas (microorganismos y células cancerosas): **resistencia**
 - a un solo agente o familia de fármacos
 - múltiple o pleiotrópica: multirresistencia (MDR = *Multiple Drug Resistance*)



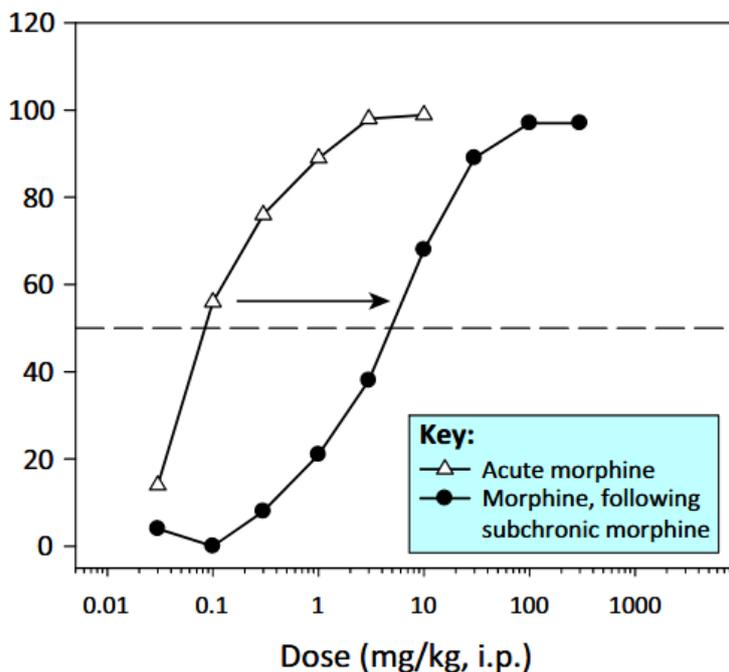
Tolerancia

Estado de respuesta disminuida como consecuencia de exposiciones anteriores al fármaco:

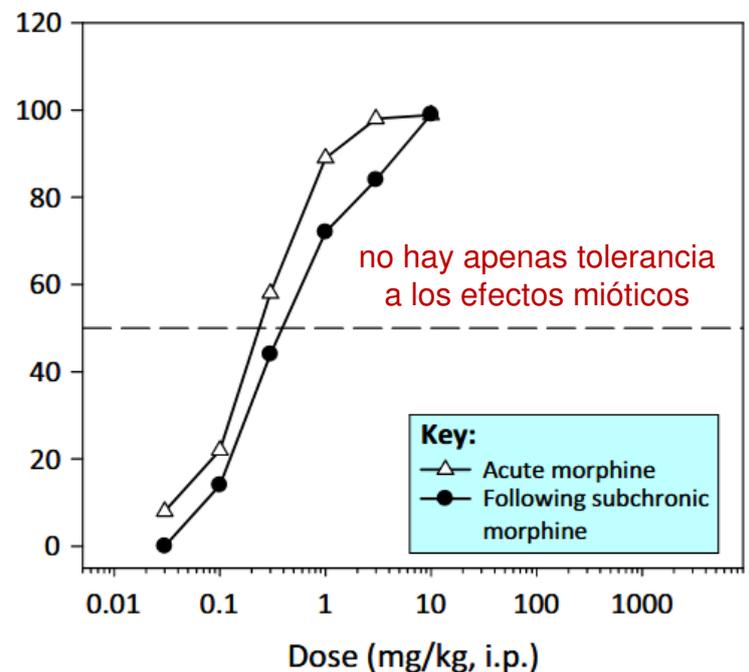
- ◆ Se requiere aumentar la dosis para conseguir el mismo efecto
 - Efectos deseados vs. efectos adversos (toxicidad)
 - Ejemplos: barbitúricos, opioides, etc
- ◆ El grado de tolerancia (desplazamiento de la curva dosis-efecto a la derecha) difiere de unas sustancias a otras:
 - moderado: alcohol (un factor de ~ 2)
 - alto: opioides (una unidad log o más)
- ◆ Puede ser cruzada: la tolerancia a un fármaco confiere tolerancia a otros (e.g. opioides).

Ilustración de la expresión de tolerancia a morfina: desplazamiento a la derecha de la curva dosis-respuesta

Analgesia



Pupillary constriction



Desensibilización e internalización de los GPCRs clase A

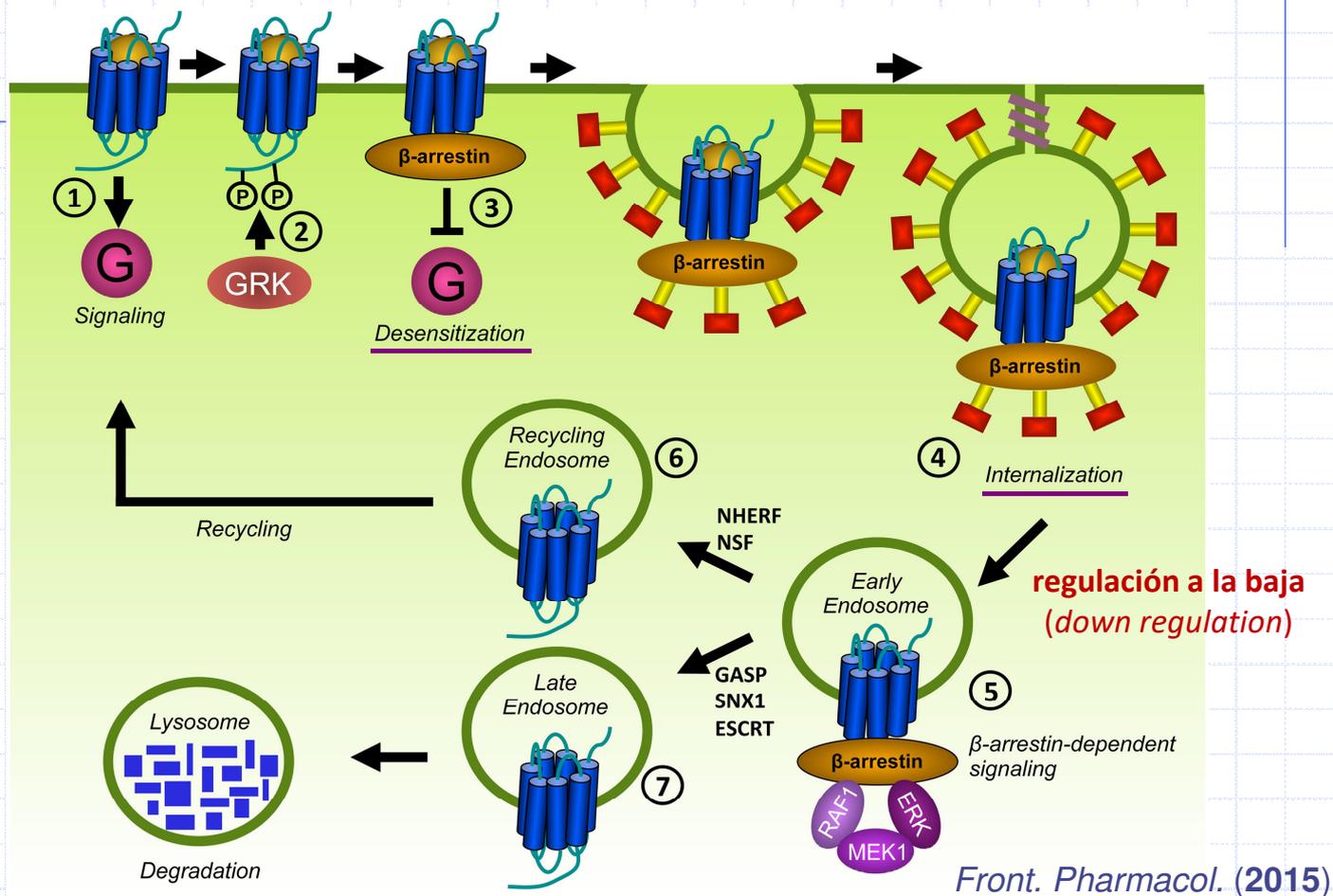
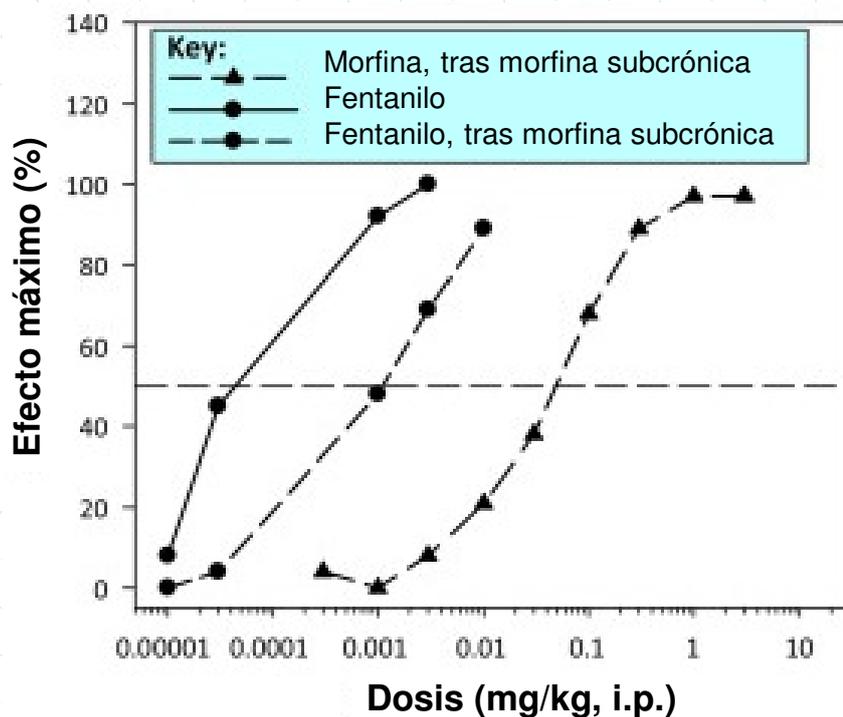
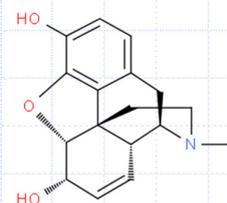


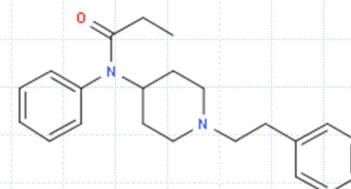
Ilustración de la tolerancia cruzada entre morfina y fentanilo: habituación a fármacos relacionados



desensibilización homóloga

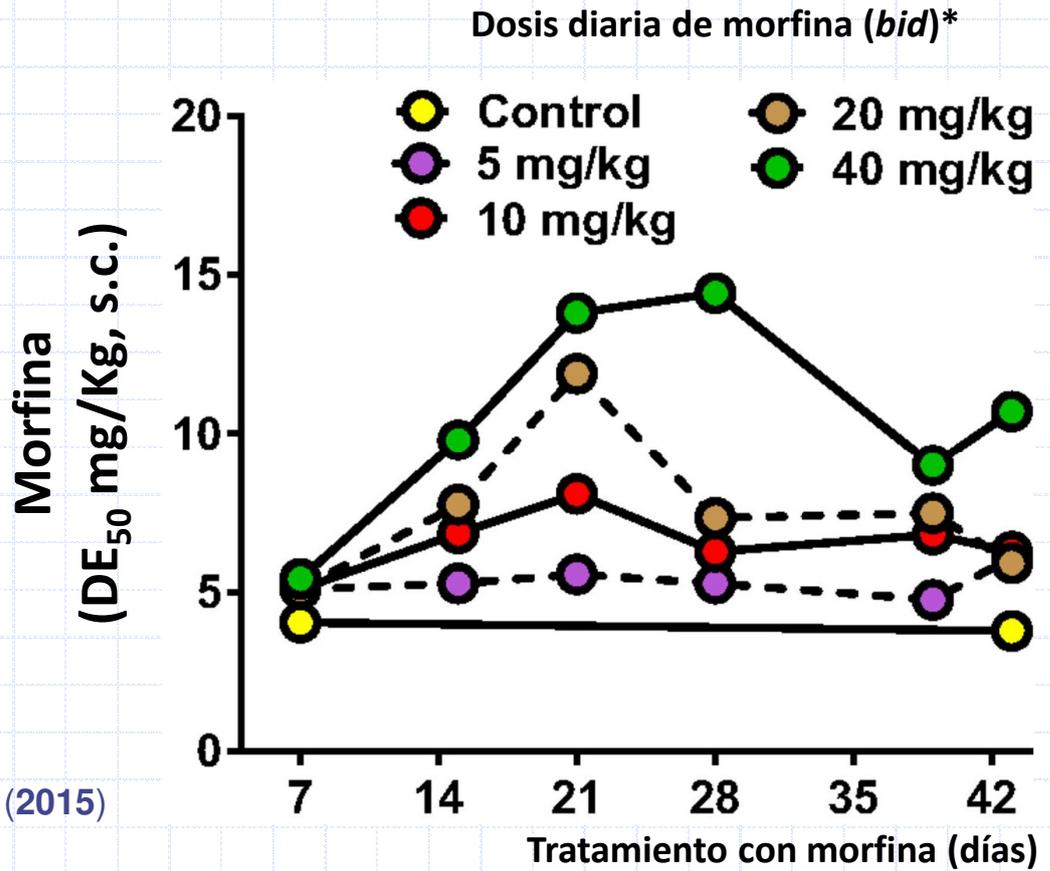


morfina



fentanilo

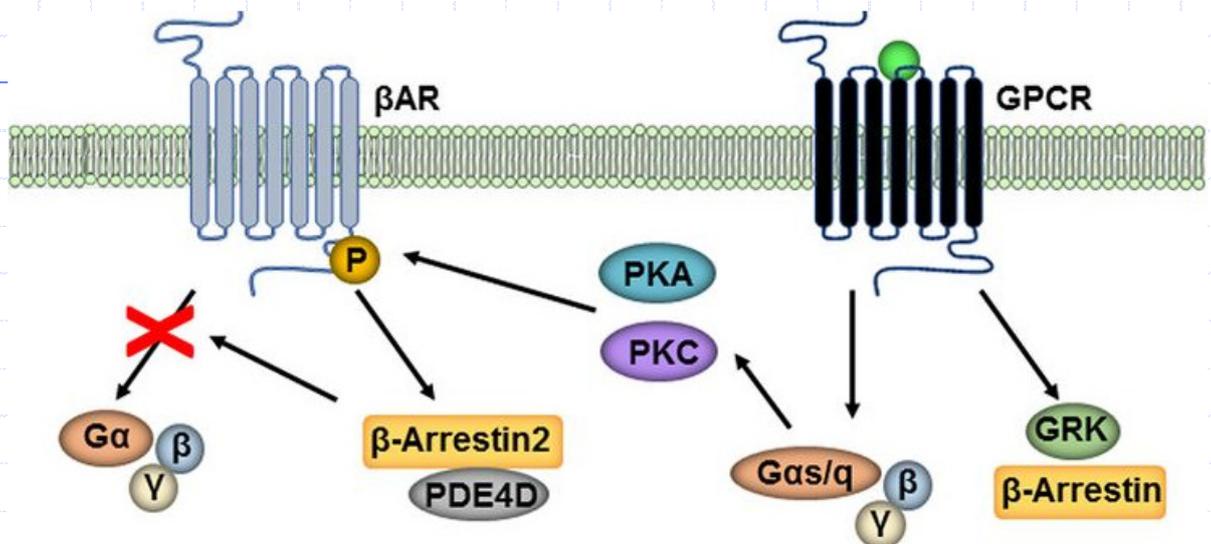
Estabilización de la tolerancia a morfina con una posología a largo plazo (en ratones)



PNAS 112 (1) 279-284 (2015)

**bid* = dos veces al día

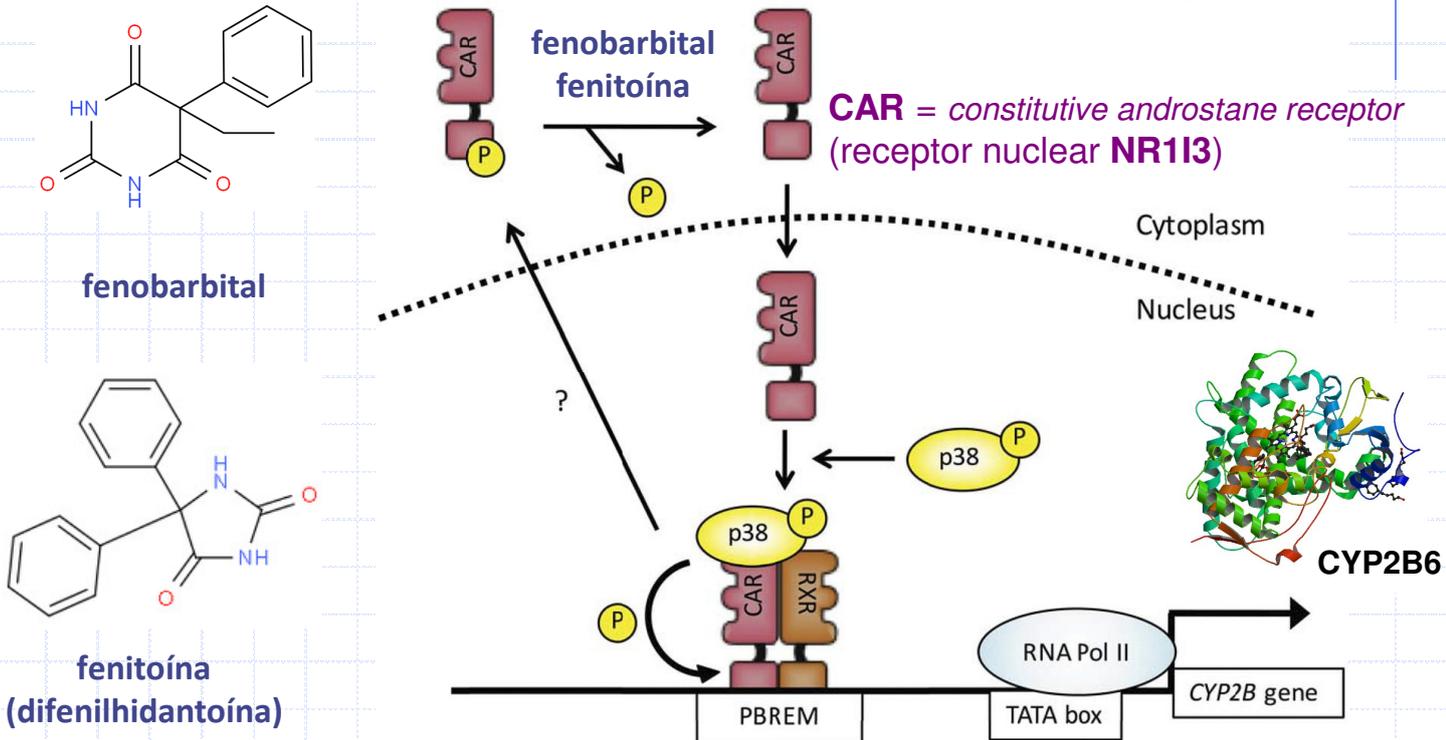
Desensibilización cruzada o heteróloga:



el receptor β -adrenérgico (β AR) se fosforila por otras kinasas, como PKA y PKC, y se desensibiliza

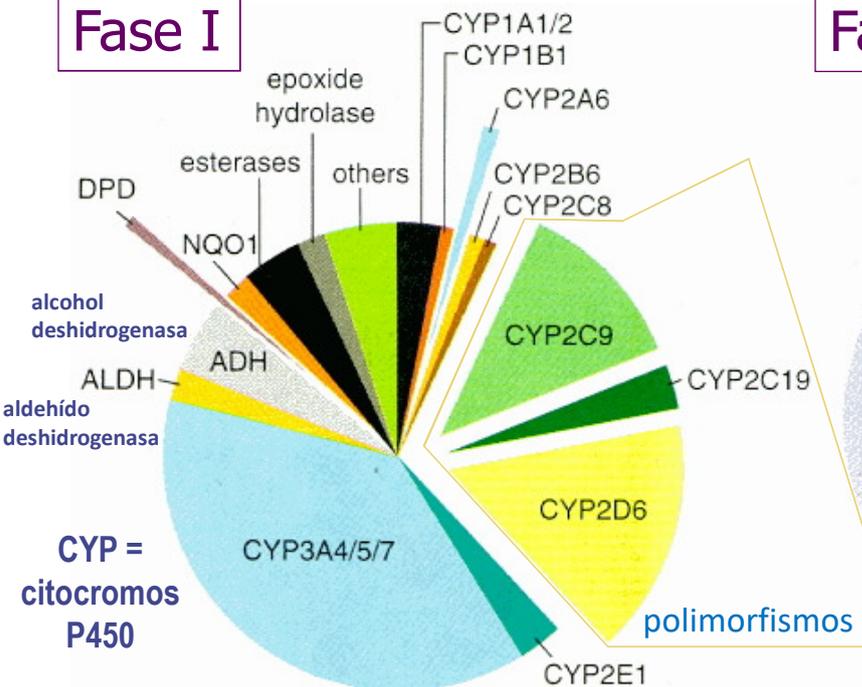
↓ señalización mediada por proteínas G
Internalización del receptor

Tolerancia metabólica: inducción de enzimas metabolizadoras del fármaco (y otras sustancias → tolerancia cruzada)

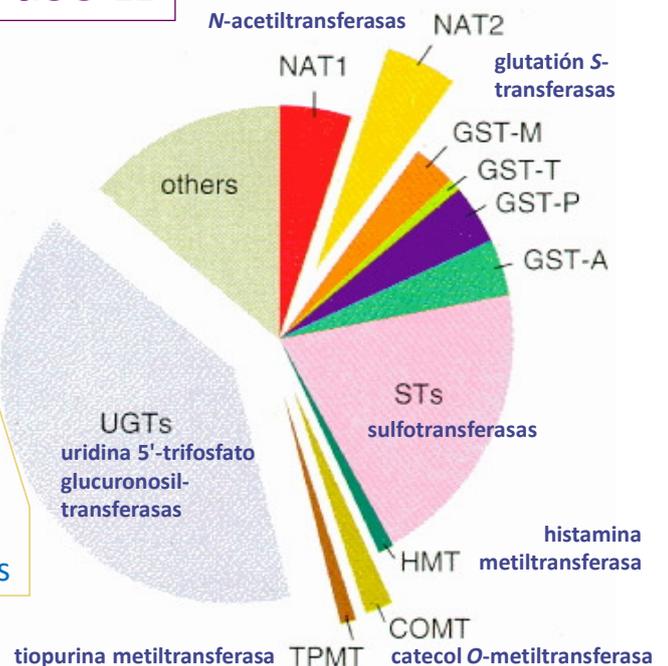


Muchas enzimas metabolizadoras de fármacos presentan polimorfismos que pueden asociarse con cambios en la respuesta farmacológica

Fase I



Fase II



Tamaño relativo de la porción proporcional al porcentaje en que cada enzima contribuye al metabolismo de fármacos / Porciones desgajadas del pastel: enzimas asociadas con cambios en efectos farmacológicos

Ejemplos seleccionados de polimorfismos genéticos de enzimas humanas metabolizadoras de fármacos

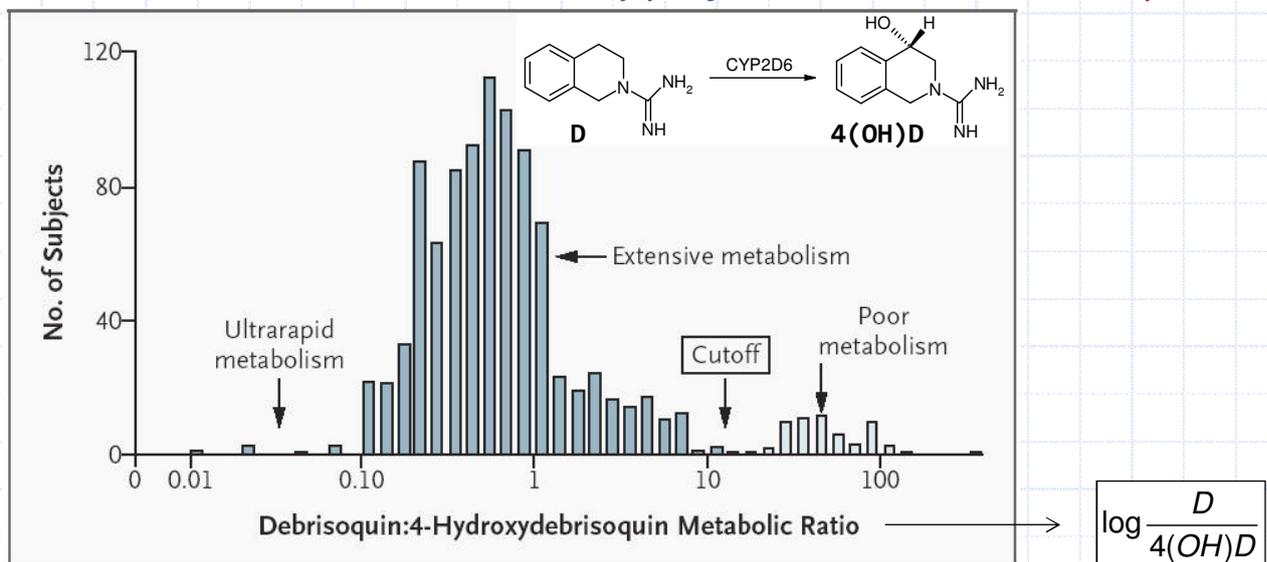
Enzimas	Ejemplos de sustratos	Consecuencias <i>in vivo</i>
CYP2A6	Cumarina, nicotina, halotano	Adicción al tabaco
CYP2C9	Tolbutamida, warfarina, fenitoína, AINEs	Efecto anticoagulante de warfarina
CYP2C19	Mefenitoína, omeprazol, hexobarbital, propranolol, proguanil, fenitoína, diazepam, nelfinavir, clopidogrel	Tasa de curación de úlceras con omeprazol; efectos adversos a clopidogrel
CYP2D6	Bloqueantes beta, antidepresivos, antipsicóticos, codeína , debrisoquina, dextrometorfano, encainida, flecainida, metoxianfetamina, perhexilina, fenacetina, fenformina, propafenona, esparteina, tamoxifeno	Discinesia tardía por antipsicóticos, efectos analgésicos centrales y dependencia, dosis requeridas de imipramina, efecto beta-bloqueante
Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)	Fluorouracilo	Neurotoxicidad del 5-fluorouracilo
<i>N</i> -Acetiltransferasa (NAT2)	Isoniazida, hidralazina, sulfonamidas, amonafida, procainamida, dapsona, cafeína	Hipersensibilidad a sulfonamidas, toxicidad de amonafida, lupus inducido por hidralazina, neurotoxicidad isoniazida
Catecol-O-metiltransferasa (COMT)	Estrógenos, levodopa, ácido ascórbico	Abuso de sustancias, respuesta a levodopa
Tiopurina metiltransferasa (TPMT)	Mercaptopurina, tioguanina, azatioprina	Toxicidad y eficacia de tiopurina, riesgo de tumores secundarios
UDP-glucuronosil-transferasa (UGT1A1)	Irinotecán, bilirrubina	Glucuronidación del irinotecán

<http://www.sciencemag.org/feature/data/1044449.dt1>

Farmacogenética del CYP2D6:

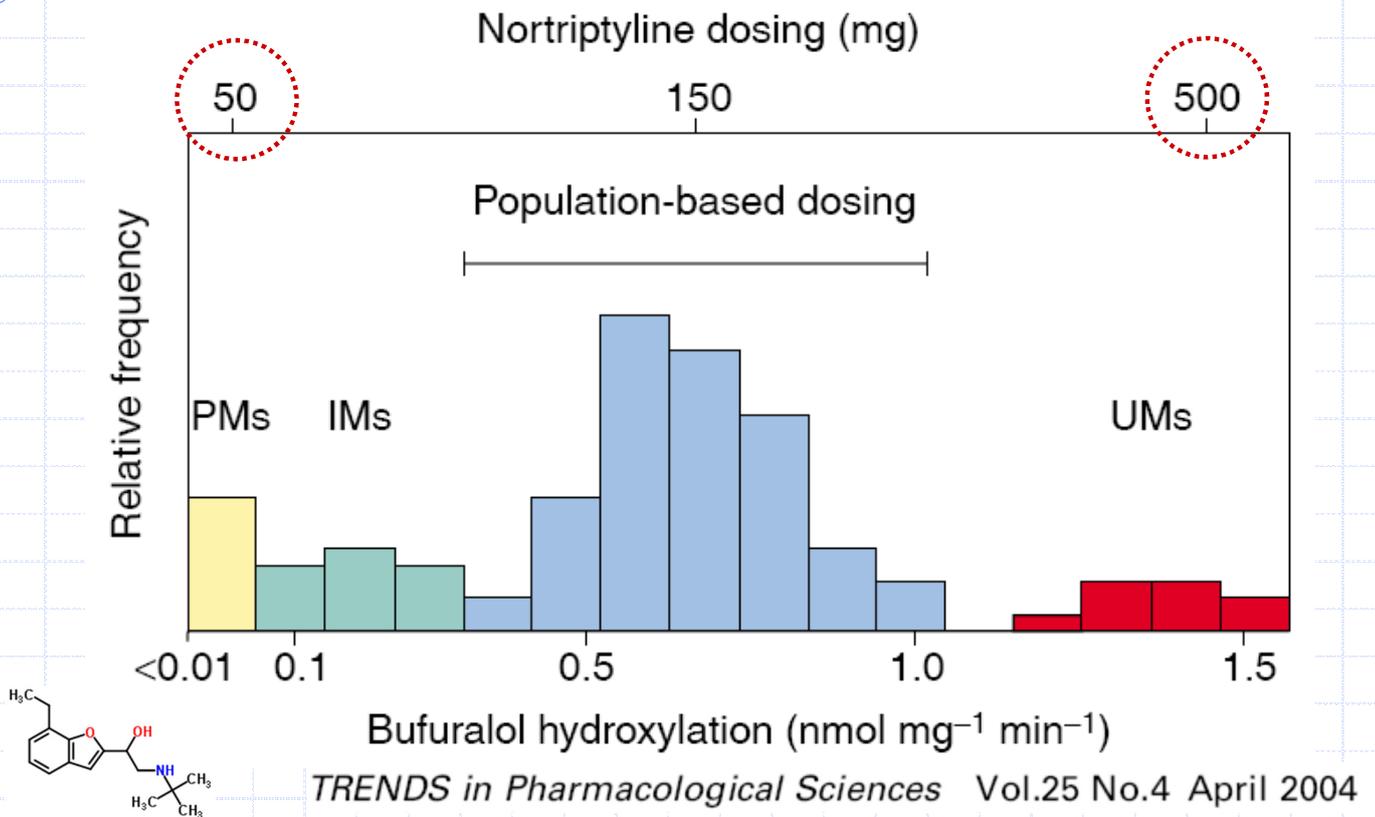
> 75 alelos (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>)

Proporción entre las concentraciones urinarias de **debrisoquina** y su metabolito, **4-hidroxi-debrisoquina**, en 1011 sujetos suecos. La caja "Cutoff" indica el punto de corte entre sujetos con **metabolismo pobre** (como resultado de una actividad CYP2D6 disminuida o ausente) y sujetos con **metabolismo completo**.

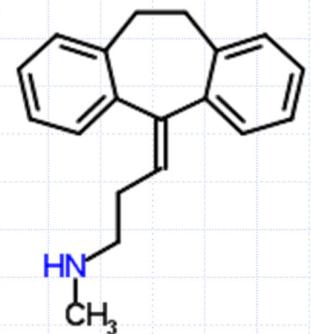
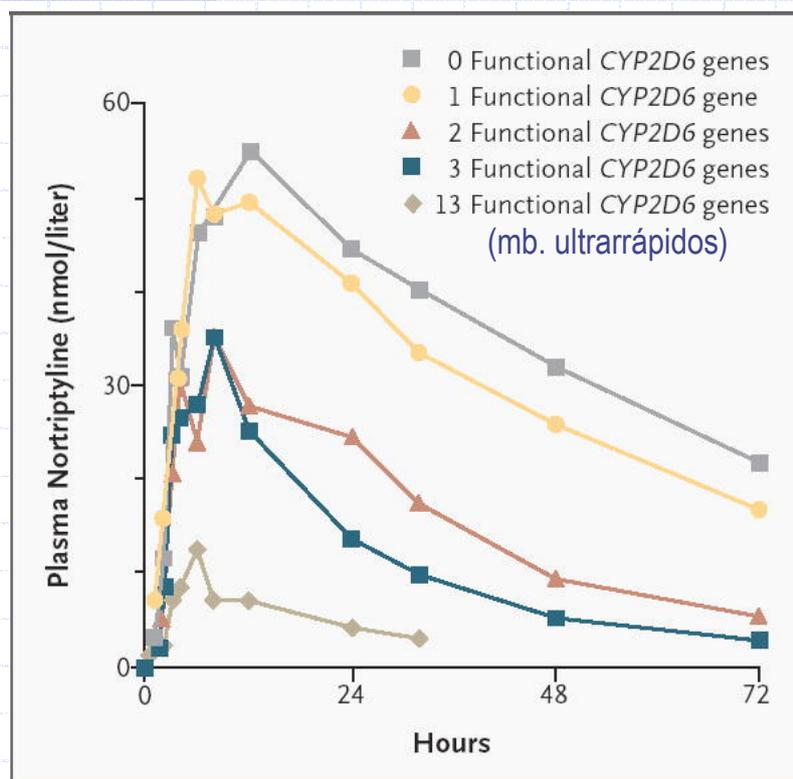


Weinshilboum: *N Engl J Med*, 348(6) 529-537 (2003)

Ejemplo: Variación en el metabolismo del antidepresivo nortriptilina en la población europea basada en la actividad del citocromo P450 CYP2D6 (*test*: hidroxilación del bufuralol).



Farmacogenética de la nortriptilina

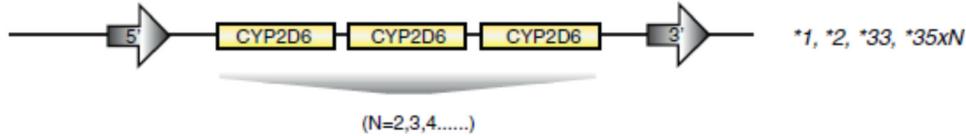


Concentraciones plasmáticas medias del antidepresivo nortriptilina tras una dosis única de 25 mg por vía oral en sujetos con 0, 1, 2, 3, o 13 copias funcionales del gen *CYP2D6*

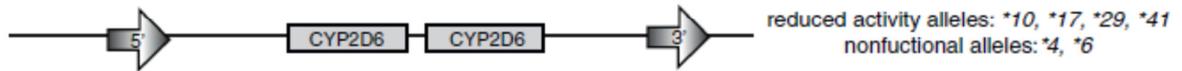
CYP2D6: variaciones en el número de copias

CNV = *copy number variation*

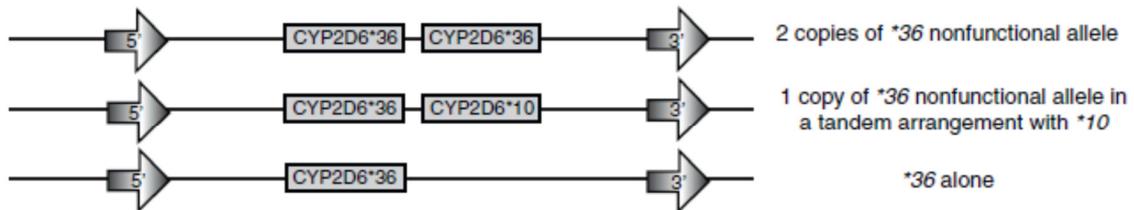
(a) Multiplication of CYP2D6 functional alleles



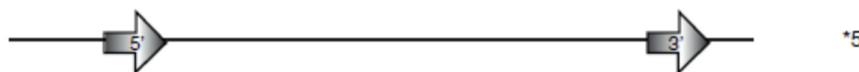
(b) Duplication of CYP2D6 reduced or non-function alleles



(c) CYP2D6 *36



(d) Deletion of CYP2D6



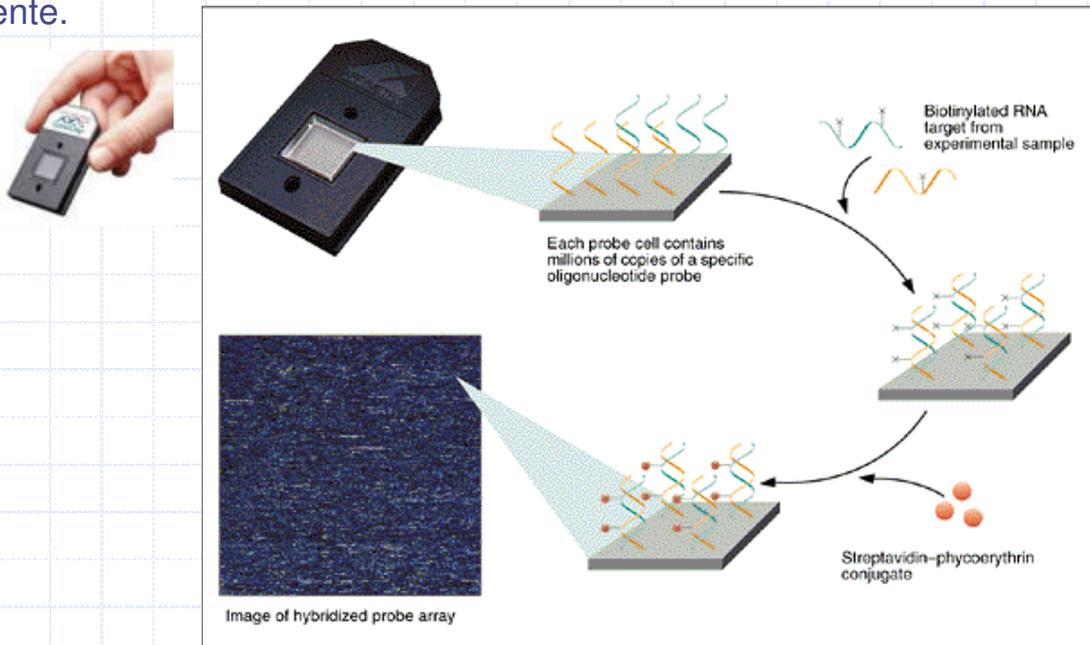
TRENDS in Molecular Medicine

Proyecto CNV en <http://www.sanger.ac.uk/humgen/cnv/>

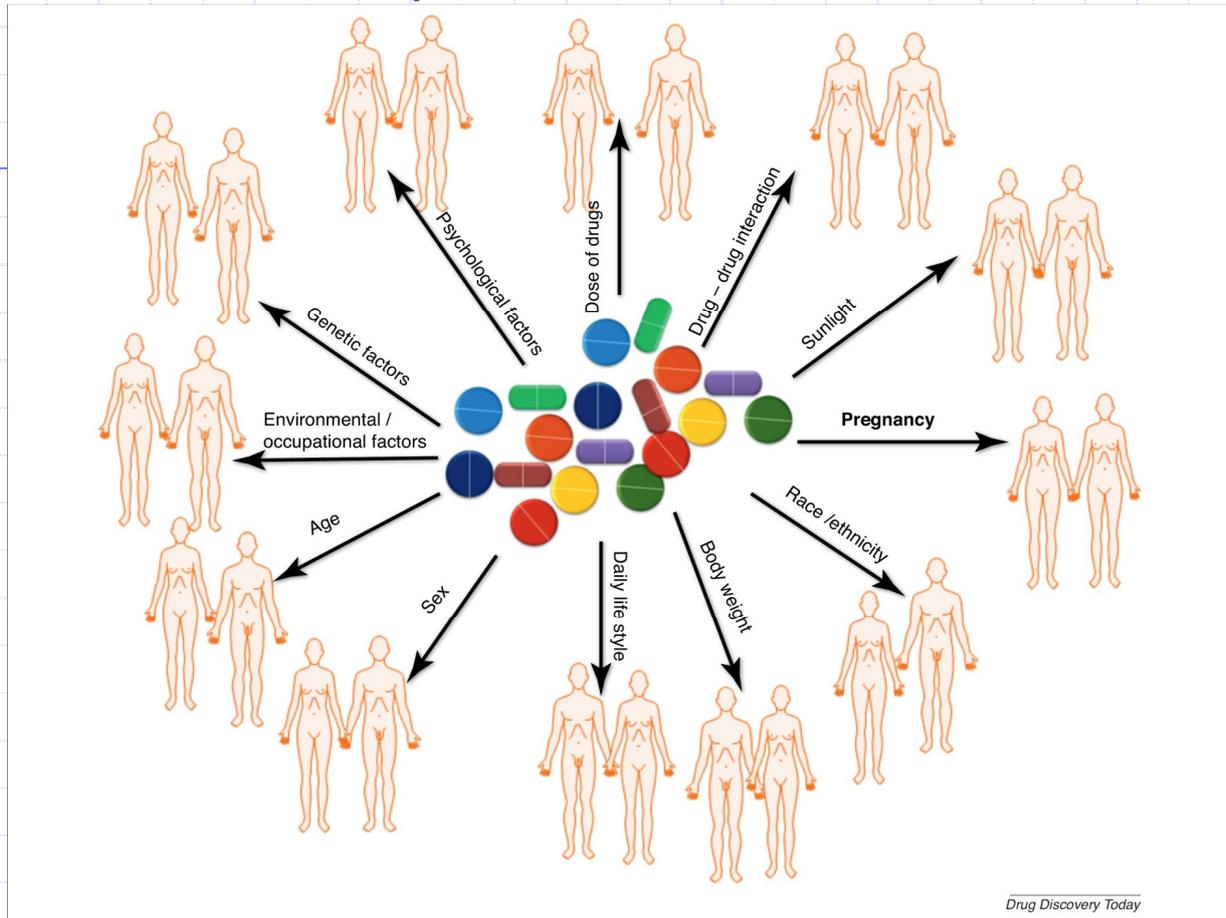
Genotipado de alelos de citocromos P450

<http://www.cypalleles.ki.se/>

Se han desarrollado dispositivos que utilizan copias sintéticas de nucleótidos P450 inmovilizadas sobre una micromatriz (*chips de genes, e.g. de Affymetrix*) y que permiten la identificación de todas las variantes alélicas relevantes clínicamente.



Factores asociados con polimorfismos del metabolismo de fármacos



Drug Discovery Today

Shibashish Giri , Augustinus Bader
A low-cost, high-quality new drug discovery process using patient-derived induced pluripotent stem cells
Drug Discovery Today, 20 (1): 37-49 (2015)

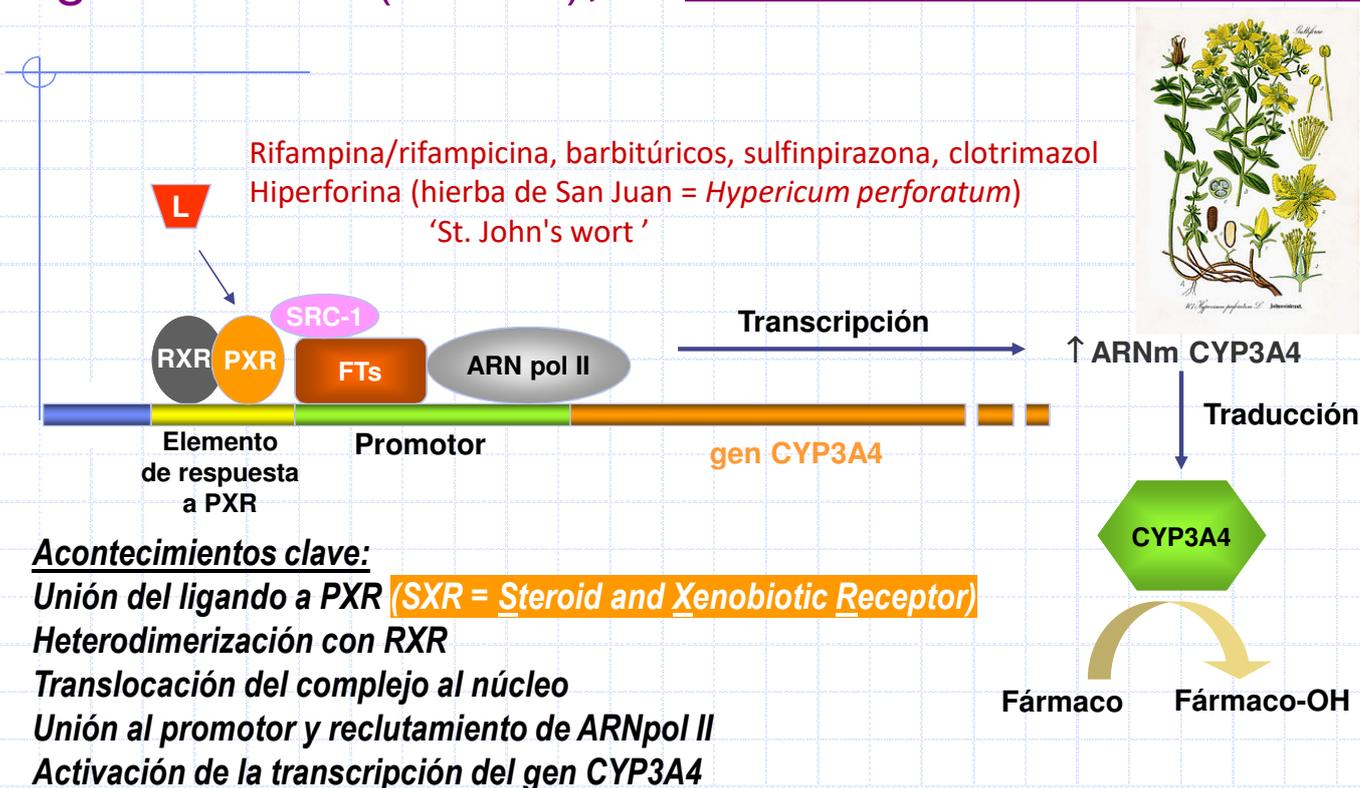
Ejemplos de fármacos y otras sustancias que inducen la expresión de citocromos P450

INDUCTORES ENZIMÁTICOS

- **CYP1A2** omeprazol, insulina, hidrocarburos aromáticos policíclicos (humo del tabaco, carne a la parrilla... e.g. benzopireno, metilcolantreno)
- **CYP2B6** fenobarbital, rifampina, fenitoína, etc
- **CYP2C9** rifampicina, secobarbital, etc
- **CYP2C19** carbamazepina, prednisona, etc
- **CYP2D6** dexametasona, etc
- **CYP2E1** etanol, isoniazida, etc
- **CYP3A4** glucocorticoides, fenobarbital, rifampina/rifampicina, clotrimazol, fenitoína, nevirapina, sulfonpirazona, troglitazona, hiperforina, etc

<https://drug-interactions.medicine.iu.edu/main-table.aspx>

Inducción de CYP3A4 mediada por el receptor de pregnano PXR (= SXR), un sensor de sustancias xenobióticas



↑ traducción del ARNm → Mayor cantidad de enzima → **Actividad Enzimática Aumentada**

Inhibición enzimática: la enzima responsable de la metabolización de un fármaco está inhibida por otro fármaco o por un compuesto de la dieta

INHIBIDORES ENZIMÁTICOS

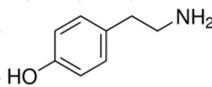
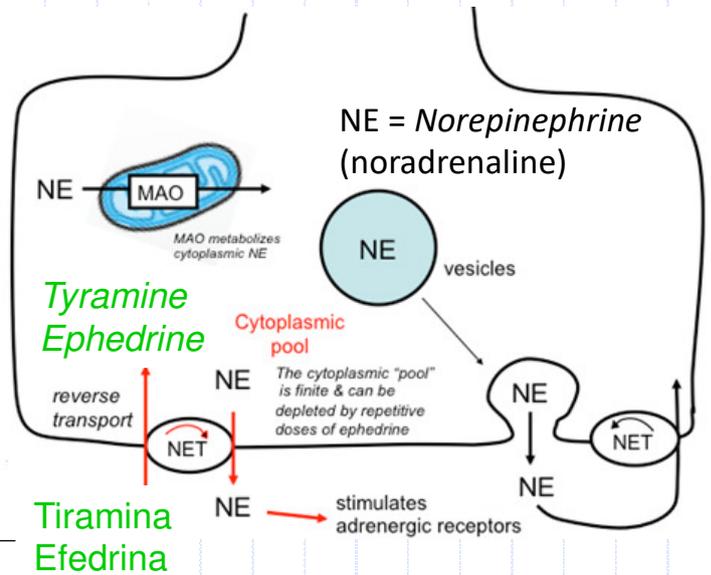
CYP1A2	cimetidina , ciprofloxacino, enoxacino...
CYP2C9	cloranfenicol, amiodarona , omeprazol ,...
CYP2C19	fluoxetina, fluvastatina, sertralina,...
CYP2D6	fluoxetina, paroxetina, quinidina, haloperidol, ritonavir ,...
CYP2E1	disulfiram, cimetidina ,...
CYP3A4	eritromicina , ritonavir , ketoconazol , cannabidiol,...



Zumo de pomelo (*flavonoides*: naringina, que es metabolizada en seres humanos a naringenina; *furanocumarinas* [bergamotina, dihidroxibergamotina]): **inhibe CYP1A2, CYP3A4 y CYP2C9 intestinales (enterocitos)**

Taquifilaxia: disminución y pérdida de respuesta muy rápidas tras repetidas administraciones de fármaco [~ tolerancia aguda]

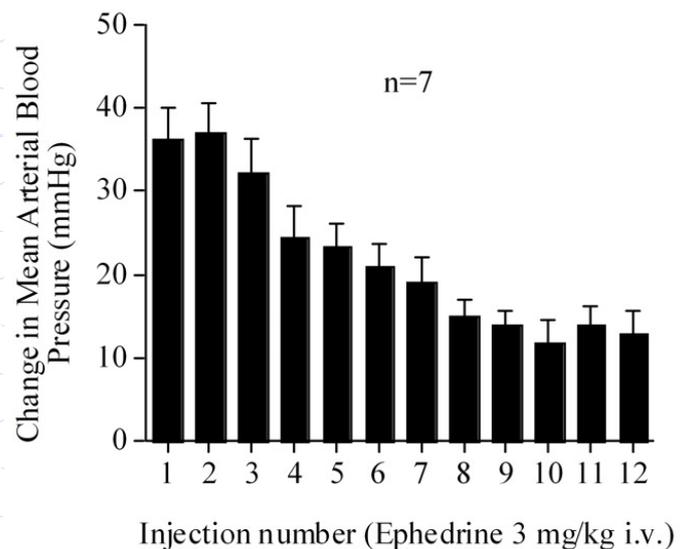
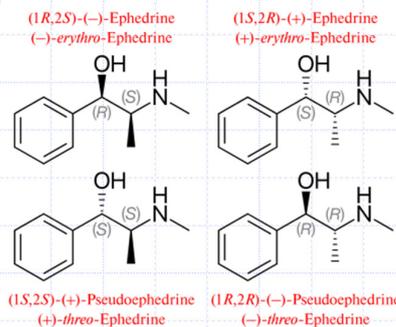
- se desarrolla en el curso de minutos u horas tras la administración continua o repetida del fármaco
- se asocia con la depleción (agotamiento) de una sustancia esencial, por ejemplo, un neurotransmisor (vaciamiento de las vesículas en la terminal presináptica).



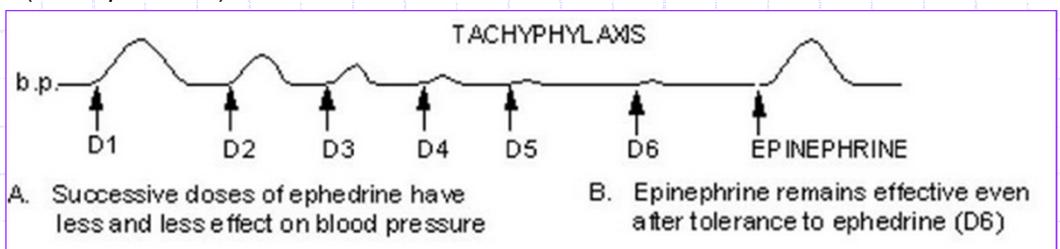
efectos directos sobre receptores α y β adrenérgicos y receptores asociados con aminas traza (TAARs)

La EFEDRINA como ejemplo de fármaco que da lugar a TAQUIFILAXIA

麻黄



presión sanguínea (blood pressure)

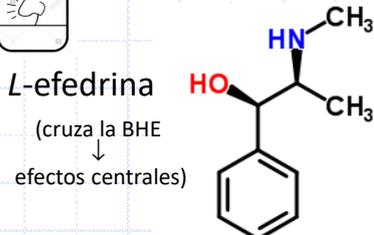


Dosis sucesivas (D1 a D6) de efedrina dan lugar a una elevación de la presión cada vez menor

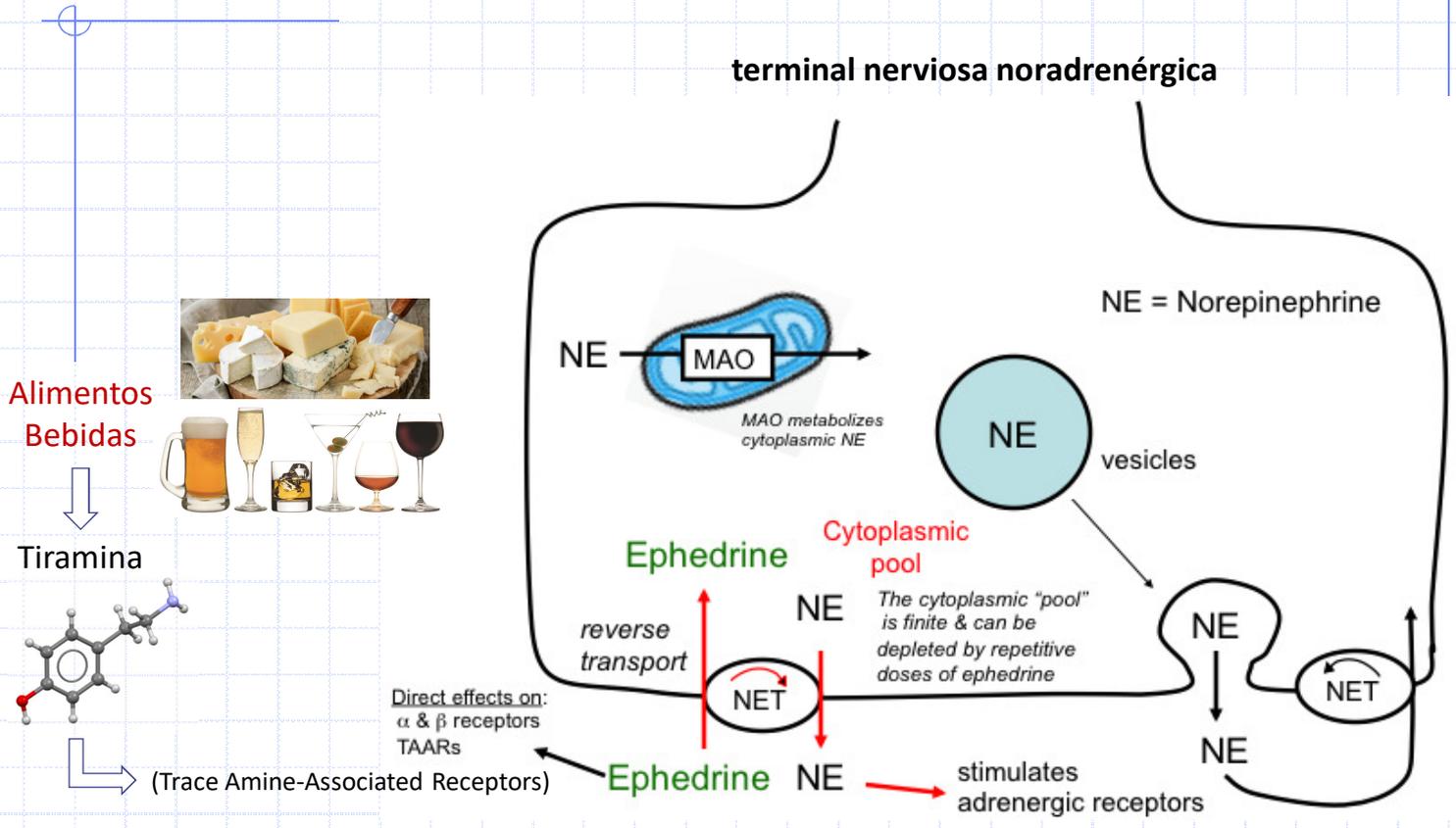
La adrenalina conserva su eficacia una vez que ha aparecido la tolerancia a la efedrina



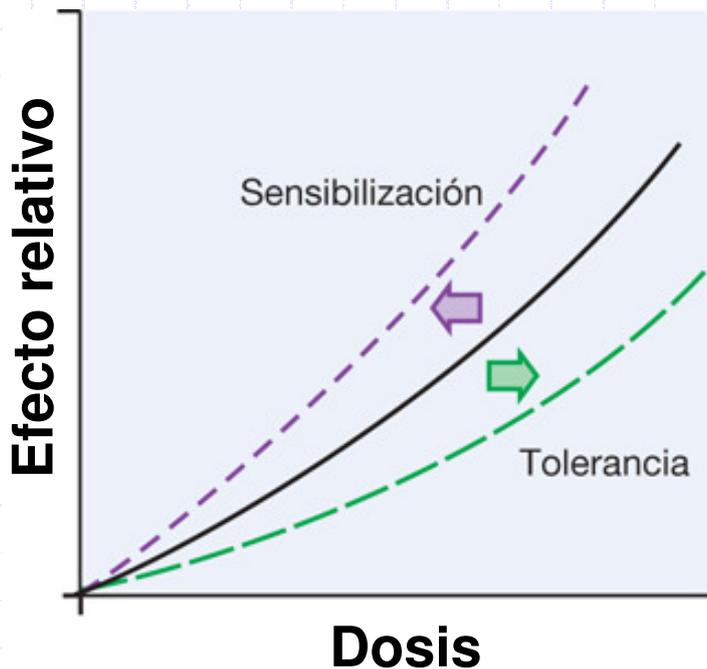
Ephedra distachya



MECANISMO DE EFEDRINA Y TIRAMINA: "simpaticomiméticos" indirectos



Tolerancia reversa (= "sensibilización" a sustancias farmacológicamente activas):
el opuesto de la desensibilización o tolerancia a fármacos



Efectos incrementados en respuesta a bajas dosis de un ligando endógeno o una sustancia (que se consume repetida e intermitentemente)

La falta temporal del ligando o del fármaco:

- aumento del nº receptores: regulación al alza (*up-regulation*)
- mejoría en la funcionalidad del receptor

Resistencia a los fármacos quimioterápicos

◆ Estado de insensibilidad o sensibilidad disminuida a fármacos que ordinariamente producen inhibición del crecimiento o muerte de:

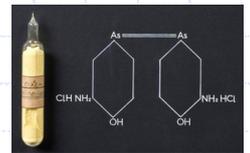
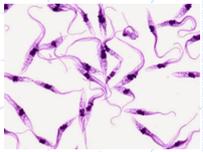
- microorganismos
- células neoplásicas

◆ Puede ser:

- natural, e.g. *Mycobacterium* frente a penicilinas
- adquirida: observaciones de Franke y Roehl (junto con P. Ehrlich) en 1905 sobre *Trypanosomas*.

Yorke (1931): ↓ captación del arsenical

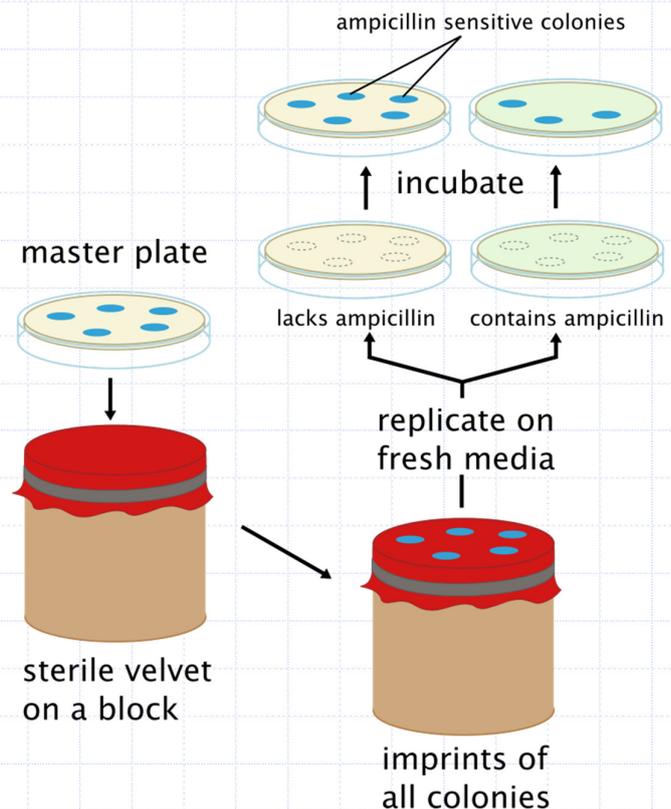
S. aureus frente a penicilina: **selección natural**



Experimento de Esther Lederberg (1952)



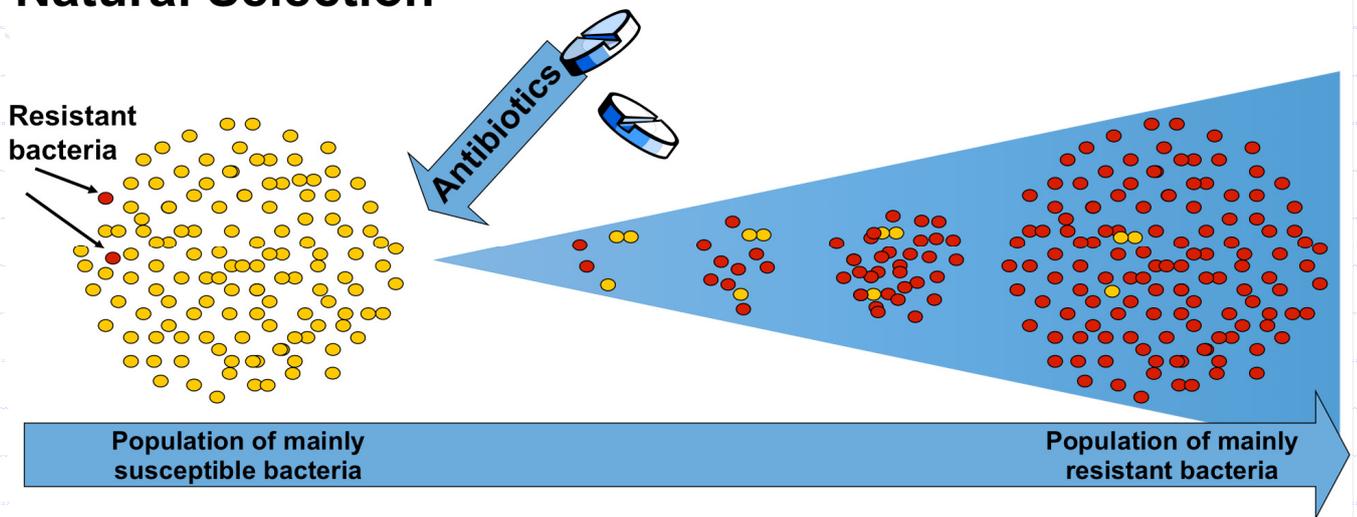
La resistencia aparece como consecuencia de mutaciones al azar y la **presión selectiva** del fármaco.



Cribado negativo ("selección negativa") para poner de manifiesto colonias sensibles a ampicilina

Desarrollo de la resistencia adquirida en microorganismos

Natural Selection

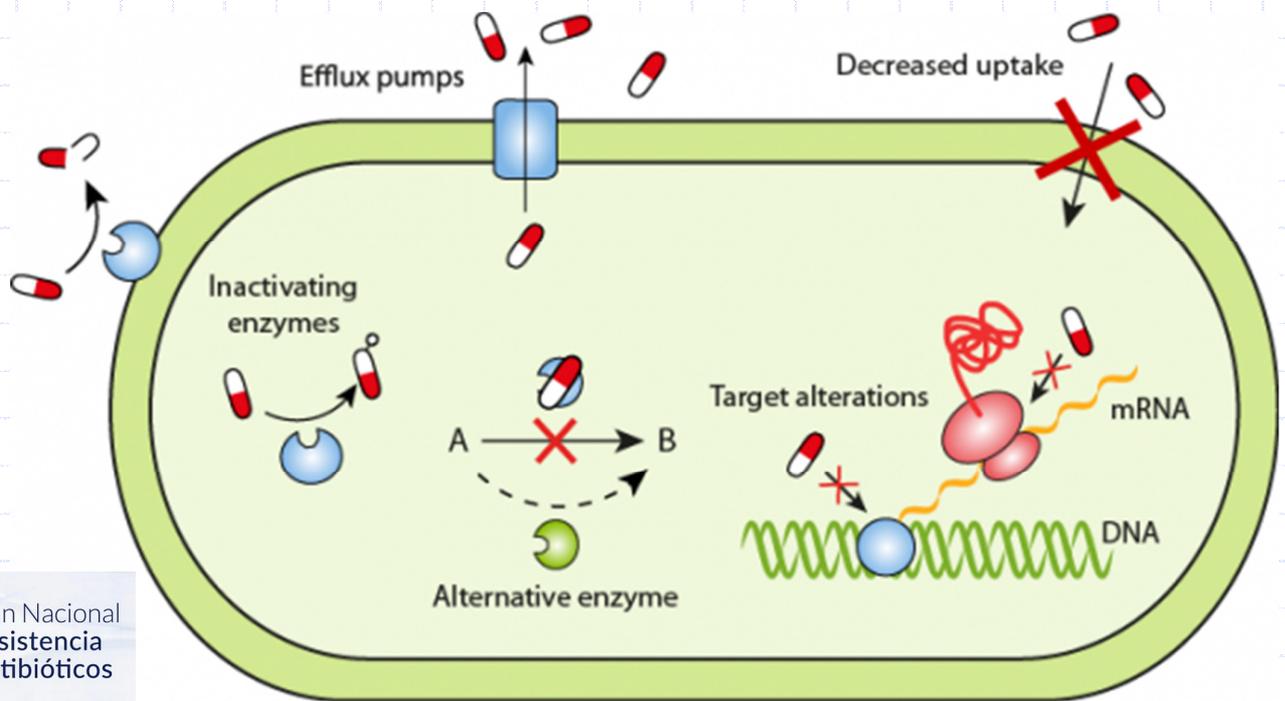


Justificación de los **tratamientos combinados** en quimioterapia: disminuye la probabilidad de que aparezcan simultáneamente mutaciones que ofrezcan resistencia a dos o más agentes.

Resistencia adquirida a quimioterápicos:

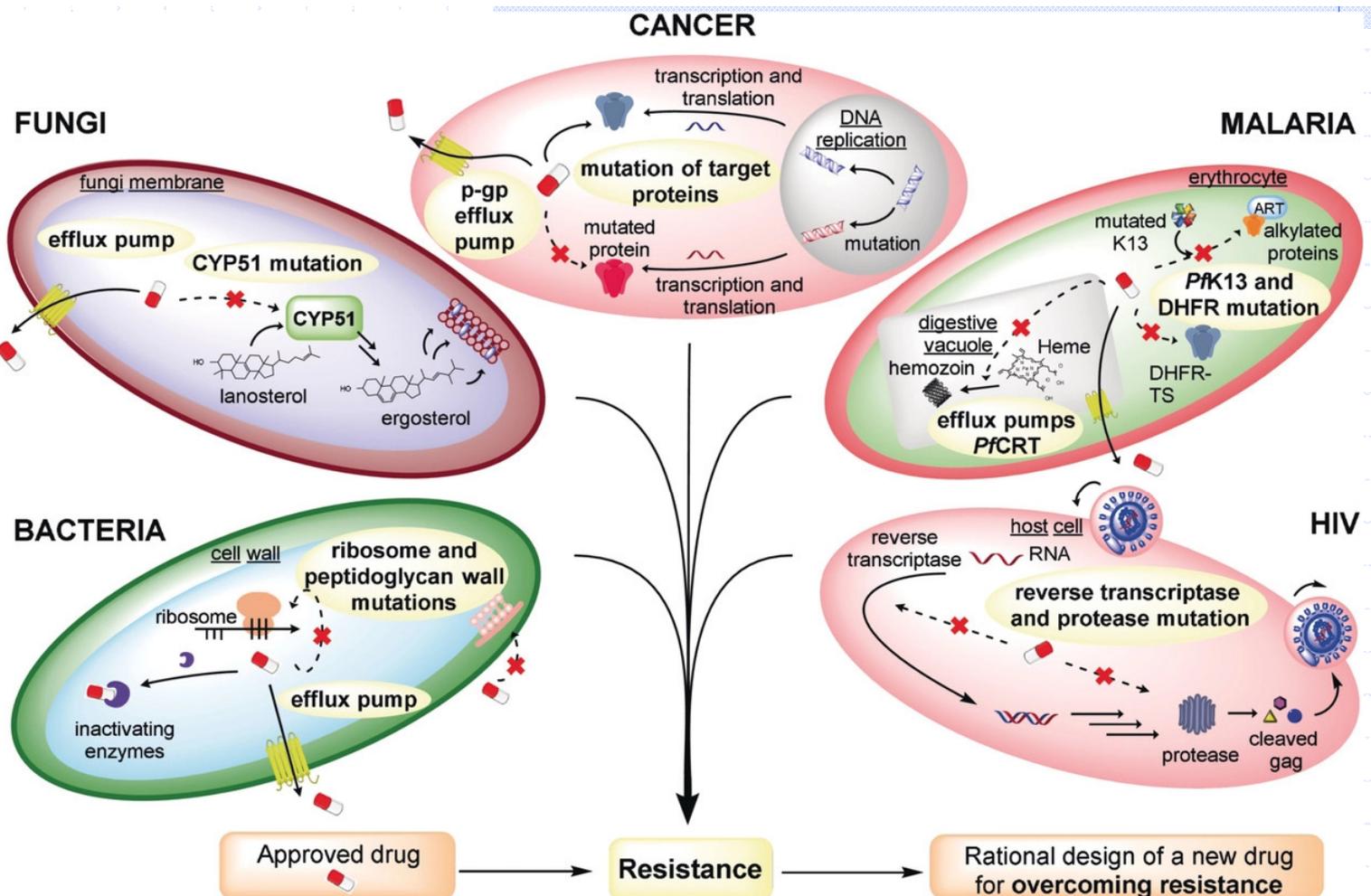
Implica uno o más cambios genéticos estables y transmisibles de generación a generación:

- en un solo escalón
- por etapas



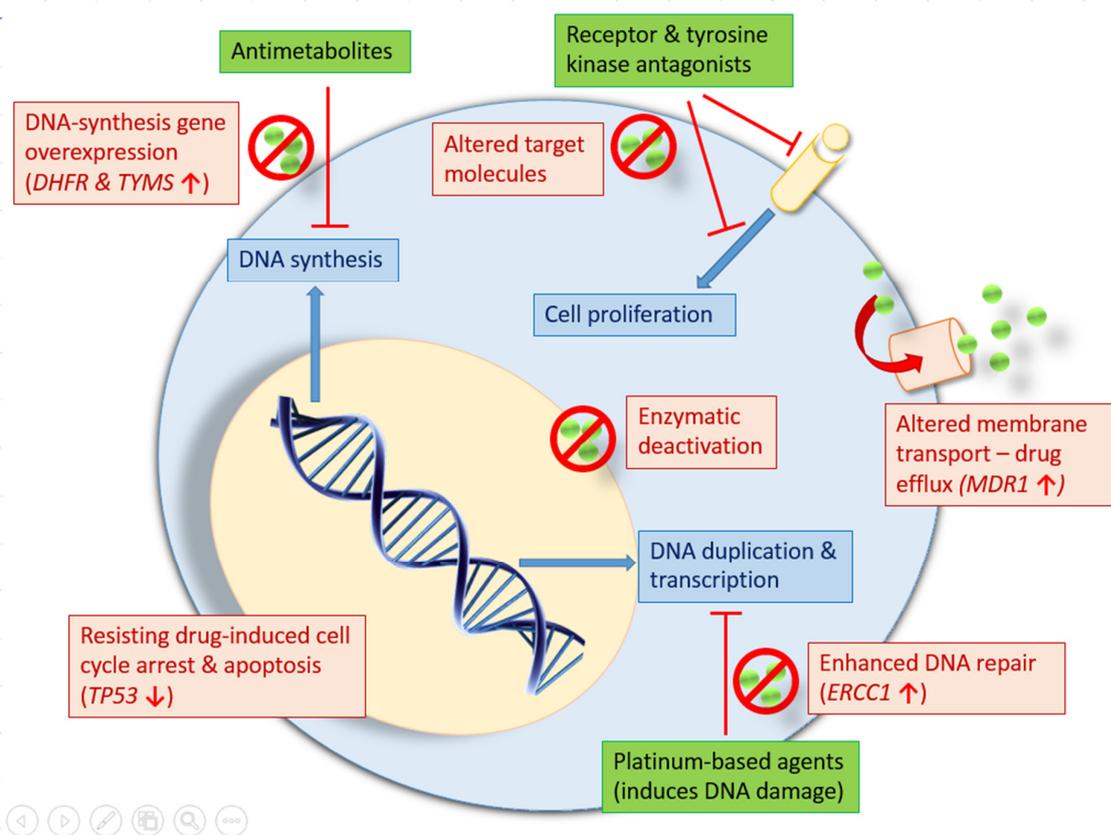
Mecanismos generales de aparición de resistencia a antimicrobianos y antineoplásicos

- Exclusión del lugar de acción: disminución de los niveles intracelulares del fármaco
 - ✓ permeabilidad disminuida: tetraciclinas en *S. aureus*
 - ✓ defectos en transportador: menor captación de metotrexato (MTX) en células tumorales
 - ✓ amplificación genética de bombas de expulsión, e.g. glicoproteína P (*MDR= multiple drug resistance*)
- Producción de enzima aumentada:
 - ✓ propia diana: DHFR, en células leucémicas tratadas con MTX
 - ✓ enzimas metabolizadoras del fármaco: penicilinasas (transmisión horizontal y vertical de los genes de resistencia; diseminación).
- Producción de enzima disminuida: necesaria para la activación del profármaco, e.g. 5-FU, aciclovir
- Aumento de la concentración de metabolito que antagoniza la acción del fármaco: sulfamidas y sobreproducción de PABA.
- Disminución de la afinidad por el fármaco: MTX y DHFR.



Resistencia adquirida a quimioterápicos antineoplásicos

[Tema 25]



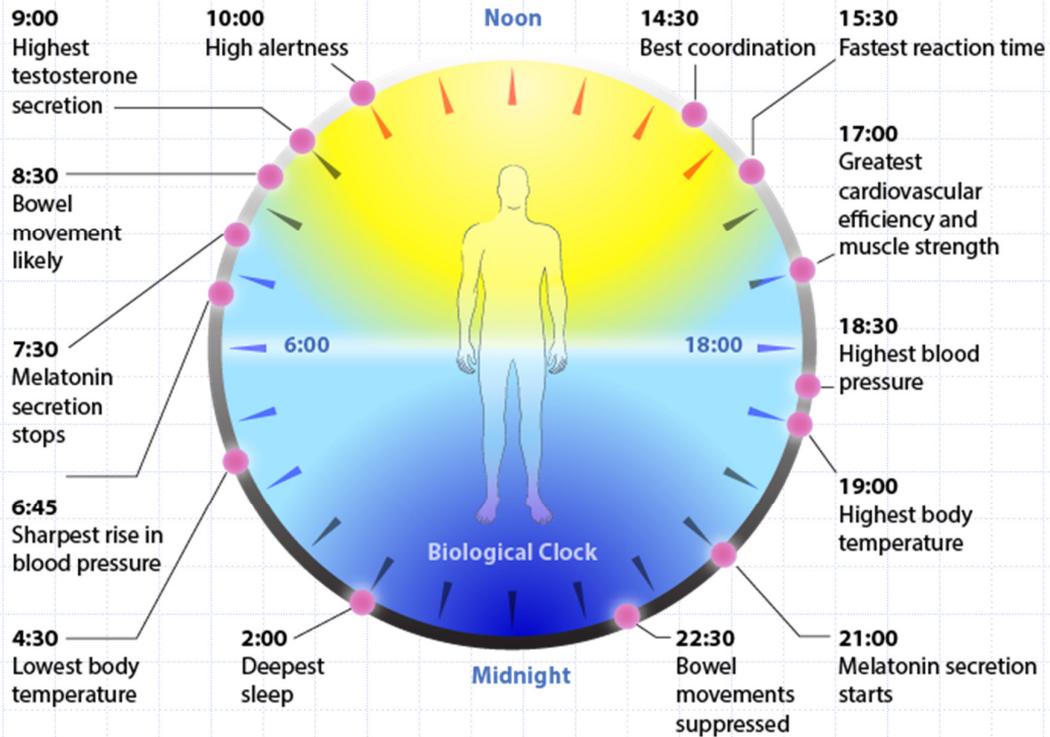
Cronofarmacología: estudio de la relación entre los ritmos biológicos y la acción de los fármacos

Ritmos biológicos: circadiano, circanual

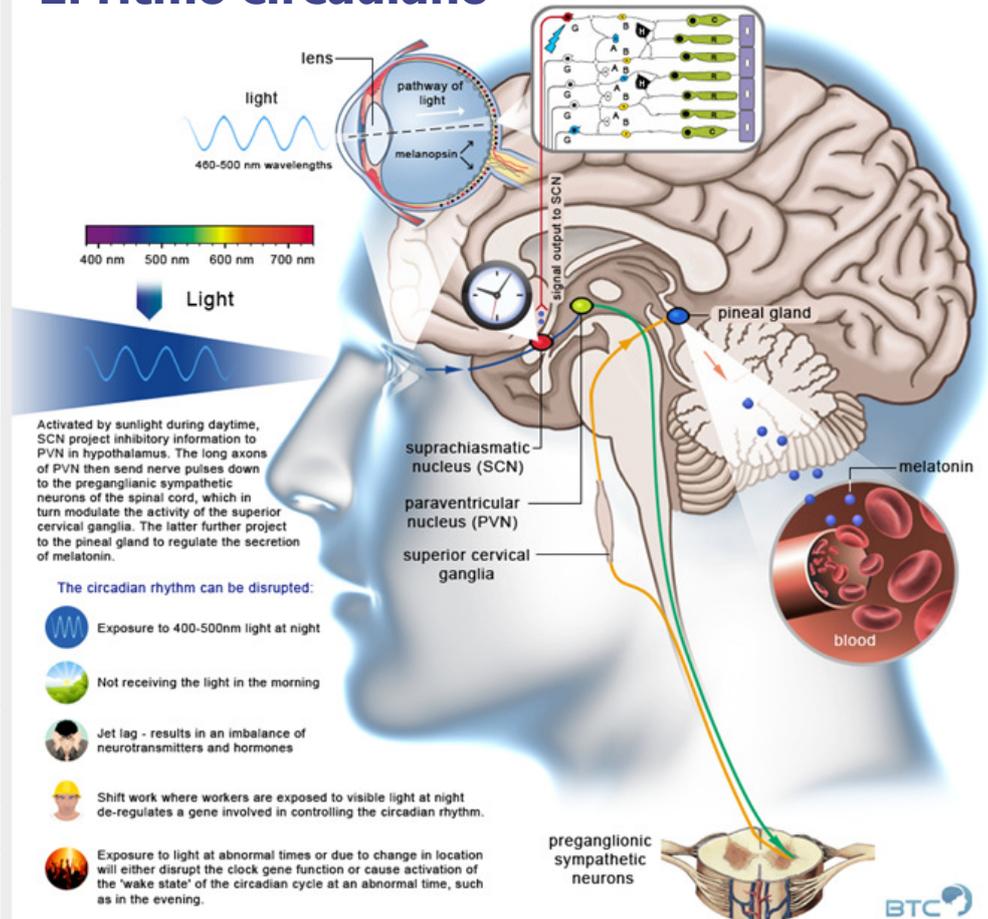
- ◆ Estado fisiológico: **cronofisiología**
 - alternancia sueño – vigilia
 - comportamiento
 - metabolismo
- ◆ Estado patológico: **cronopatología**
- ◆ Acción de los fármacos: **cronofarmacología**
 - ↑ efectos terapéuticos
 - ↓ efectos adversos

Ritmos circadianos (*circa diem* – día solar)

El reloj biológico

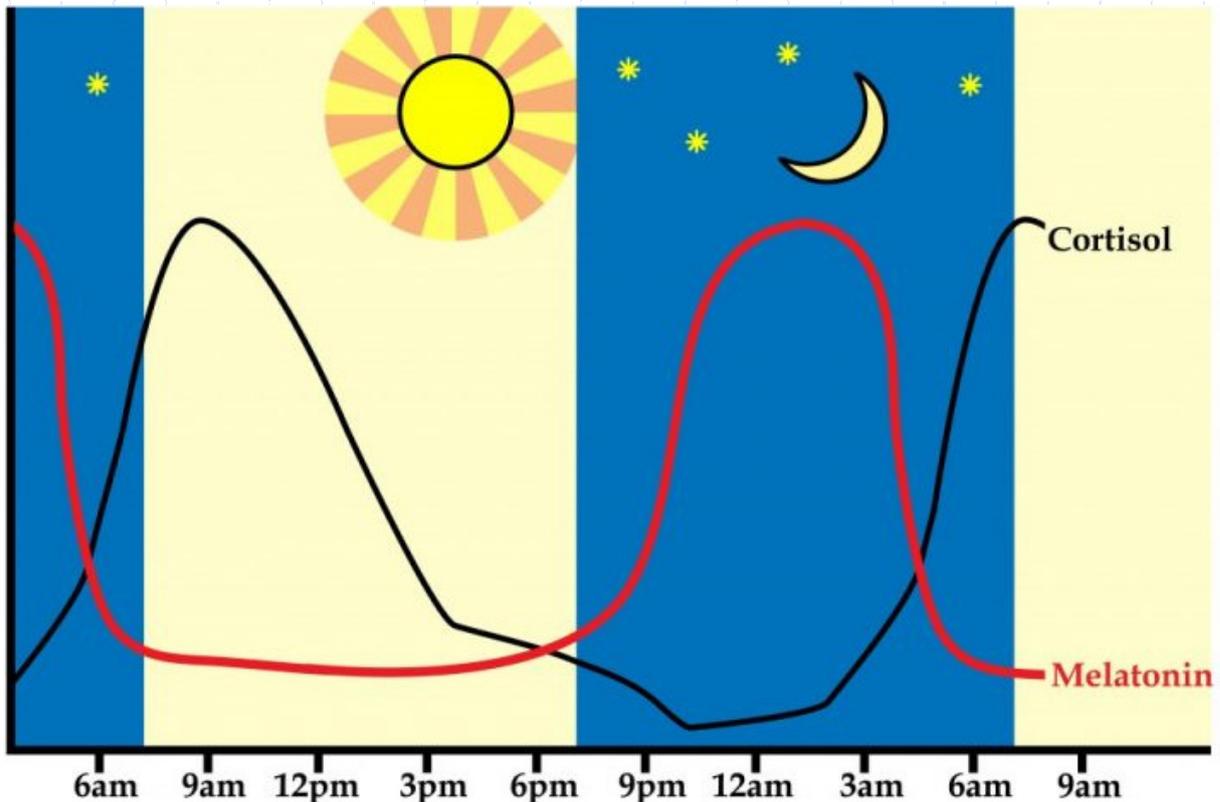


El ritmo circadiano



Ritmos circadianos de secreción:

Cortisol y melatonina



Cronofarmacoterapia

- Conocimiento de la función circadiana en relación con la regulación y relevancia de la enfermedad y el efecto de los fármacos
- Permite establecer los esquemas de dosificación y el mejor momento de administración de los fármacos.
- Objetivo: optimizar los efectos terapéuticos y reducir la incidencia o magnitud de efectos adversos

