



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA



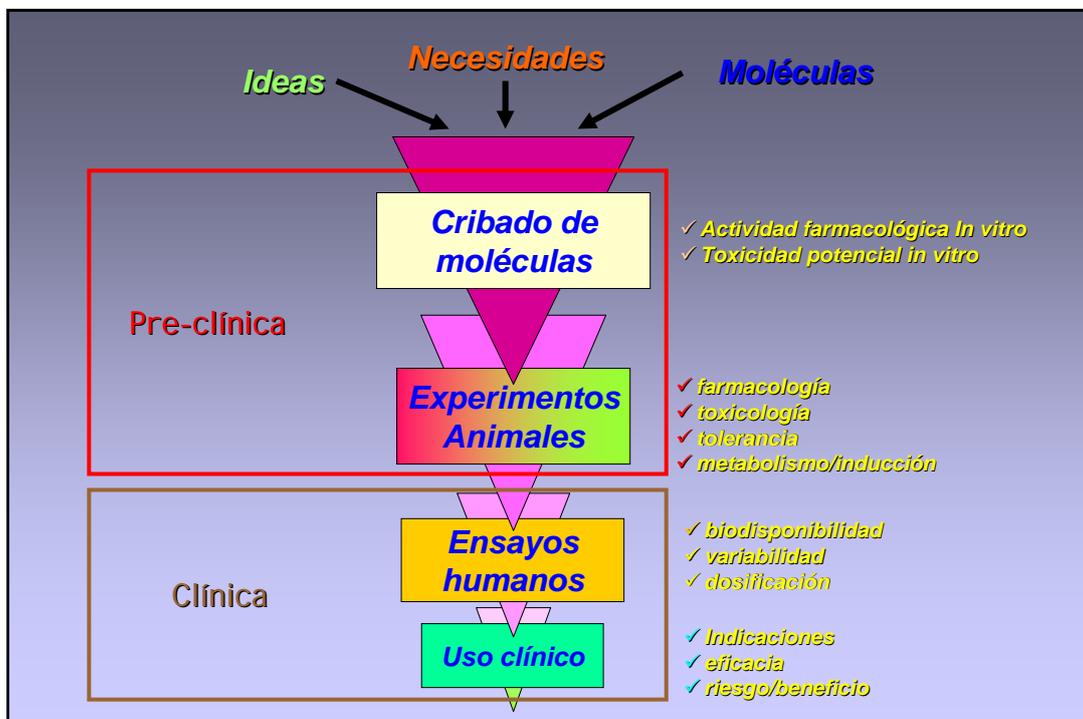
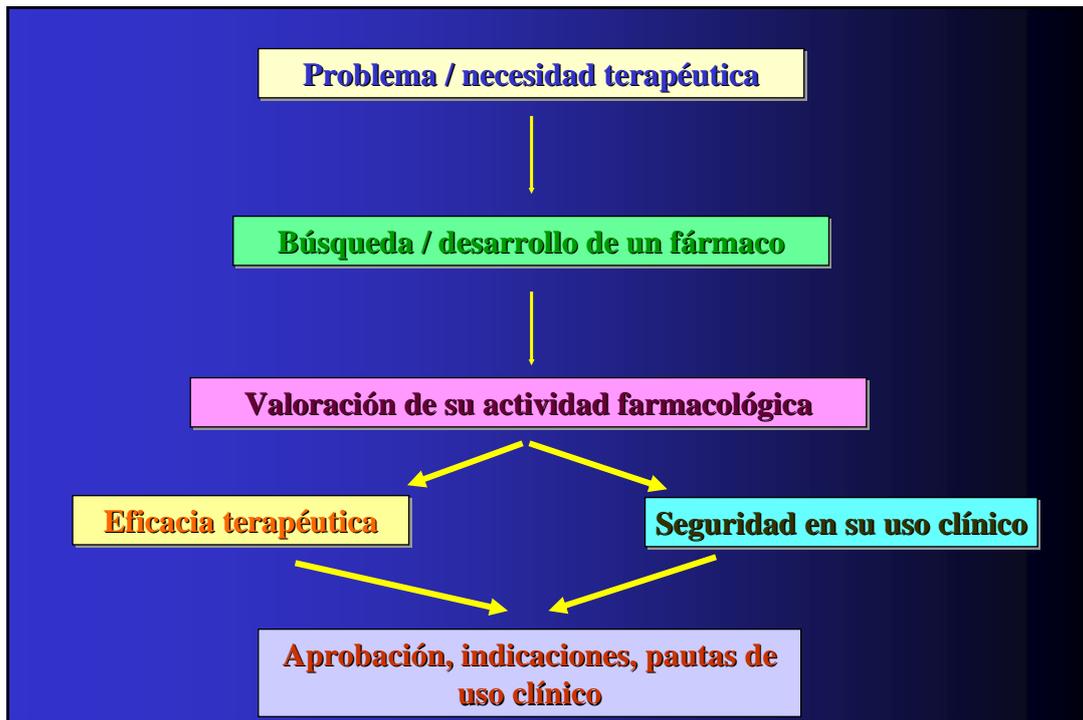
CONSELLERIA DE SANITAT
HOSPITAL UNIVERSITARI LA FE

BASES BIOQUÍMICAS DE LA TOXICOLOGIA CLÍNICA

**(Curso Doctorado 030B-035)
2004**

FACULTAD DE MEDICINA – HOSPITAL UNIVERSITARI LA FE

La larga búsqueda del hombre para hallar
soluciones a sus dolencias...



¿Qué ha habido que demostrar para lograr que se apruebe el uso de un nuevo medicamento...?:

- 1 *Su seguridad en el uso clínico*
- 2 *Su eficacia terapéutica en un número significativo de pacientes tratados*
- 3 *El compuesto puede fabricarse bajo condiciones que aseguren una calidad constant y controlada*

Actividad
farmacológica



Eficacia
clínica



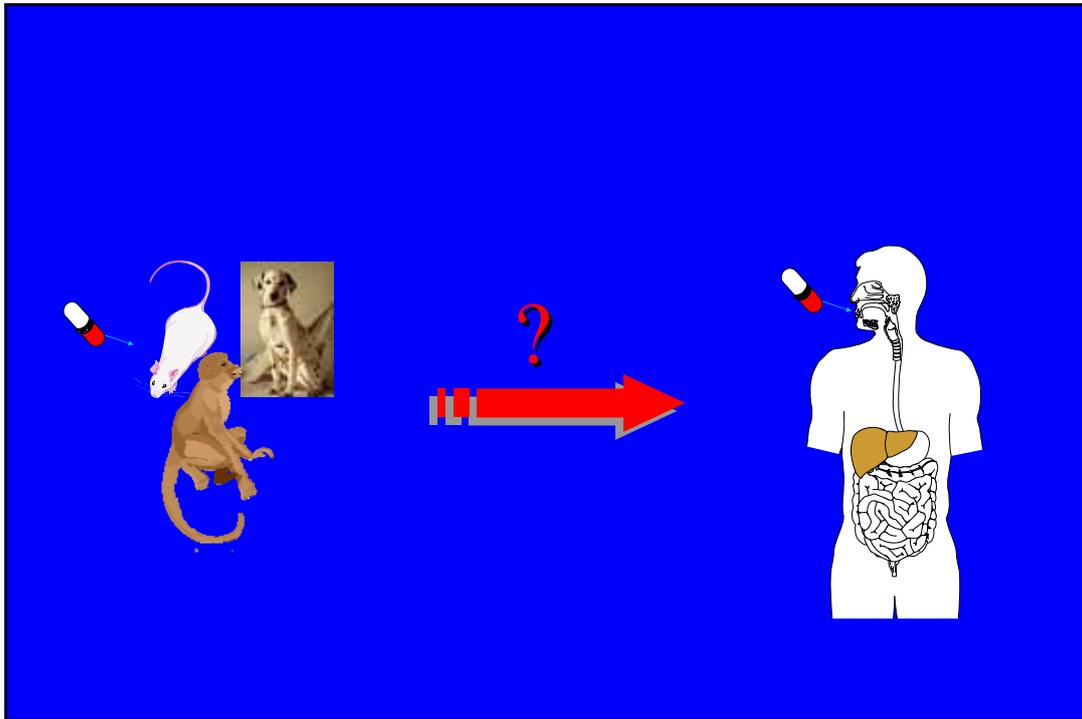
- ADME
- Biodisponibilidad
- Toxicidad (seguridad en el uso + efectos inesperados)
- Variabilidad en la respuesta

Donde fracasan la mayor parte de los fármacos en la fase clínica del desarrollo...

- Farmacocinética inesperada /no-favorable (ADME) (40%).
- Respuesta clínica / eficacia terapéutica variable entre los pacientes tratados (30%)
- Toxicidad no predecible sobre la base de su mecanismo de acción farmacológica (20%)
- Dificultad en ajustar la pauta posológica (10%)

Diferencias/similitudes entre modelos animales y el hombre

- ✓ Las respuestas farmacológicas a un fármaco son, en gran medida, similares en el hombre y los animales de experimentación
- ✓ No ocurre así con otros parámetros que influyen en su farmacocinética, como por ejemplo su metabolización.
- ✓ Dichas diferencias explican por qué pueden existir compuestos que, no siendo tóxicos para los animales, resultan serlo para el hombre.



La paradoja:

- ➔ En ocasiones, un determinado modelo animal puede no ser el adecuado para el estudio del metabolismo humano
- ➔ incluso puede ocurrir que ninguno de los modelos animales habitualmente utilizados, fuera adecuado.
- ★ ¿Que validez cabe dar a los resultados obtenidos en animales si al administrarlo a seres humanos se constata que su metabolismo es diferente?

La historia del BENOXAPROFEN...

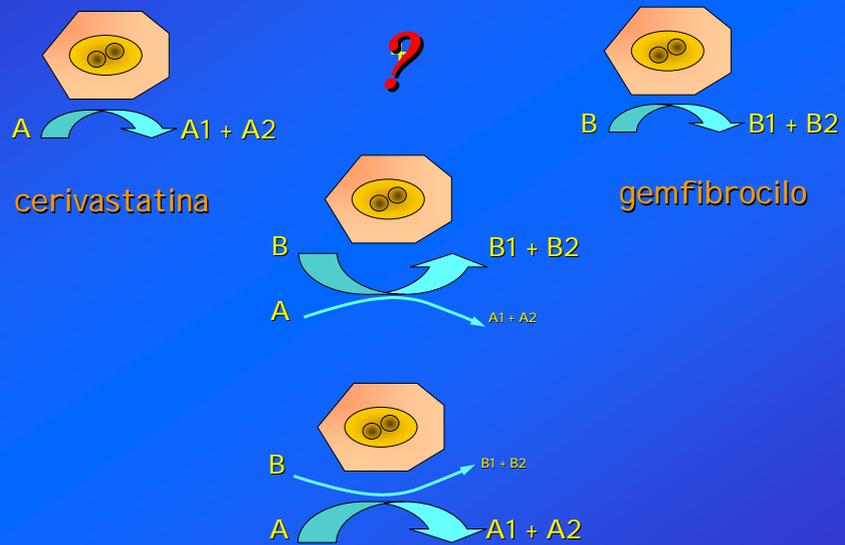
- 😊 El Benoxaprofén, un antiinflamatorio no esteroideo aprobado por la FDA en abril de 1982 para el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis
- 😊 En los estudios pre-clínicos con animales no se observaron efectos hepatotóxicos
- 😊 En los estudios clínicos de fase 2 tampoco se observaron efectos llamativos de naturaleza hepática
- 😞 5 meses tras su introducción en el mercado, más de 60 casos de hepatitis con desenlace fatal habían ocurrido, y el fármaco hubo de ser retirado rápidamente del mercado.



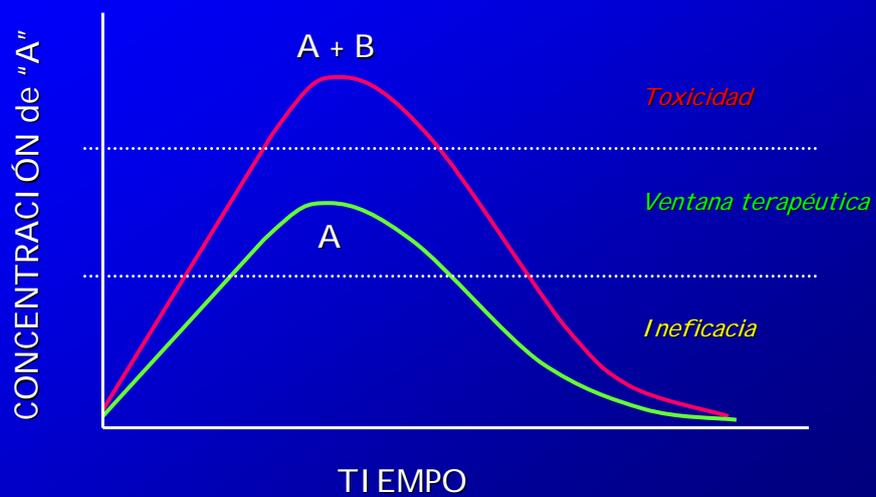
LIPOBAY® (cerivastatina)

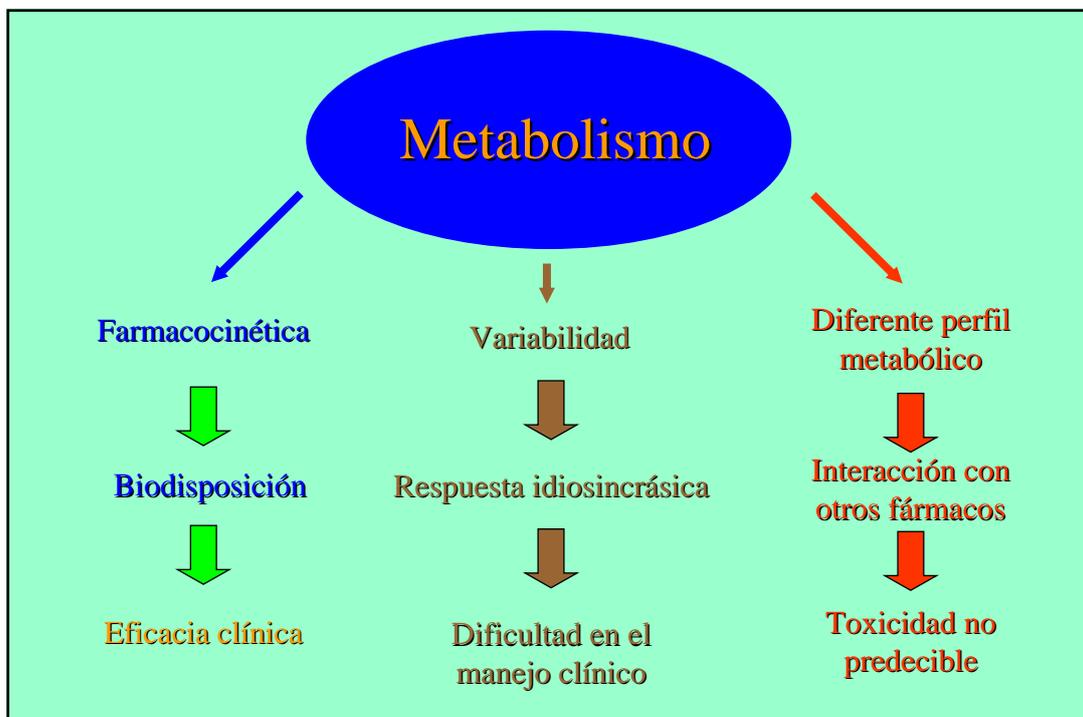
- 1996 Primera descripción actividad farmacológica de BAY-W6228, como inhibidor HMG-coA reductasa.
- 1998 Metabolismo. Estudios multicéntricos
- 2000 Aprobación uso clínico y lanzamiento comercial
- 2000 (Octubre). Aproximadamente 500 casos de rabdomiolisis
- 2001 (Agosto). Autoridades sanitarias alertan uso del fármaco. Posibles 50 casos fatales.
- 2001 (10.8). Bayer retira el fármaco

Interacción fármaco-fármaco



Interacción fármaco-fármaco





La situación que es habitual...



Vilanova E., Rev. Toxicol. (1989)

La situación que sería deseable...



Vilanova E., Rev. Toxicol. (1989)

¿Es posible disponer de
medicamentos
absolutamente seguros?

Algunas ideas erróneas

- Las diferencias farmacocinéticas entre animal de experimentación y el hombre son escalables teniendo en cuenta diferencias de peso corporal, tamaño del órgano, flujo sanguíneo etc.
- La toxicidad es un problema fundamentalmente de dosis. Por tanto, los resultados son extrapolables al hombre teniendo en cuenta relaciones tales como peso corporal, superficie corporal, tamaño relativo del órgano etc.

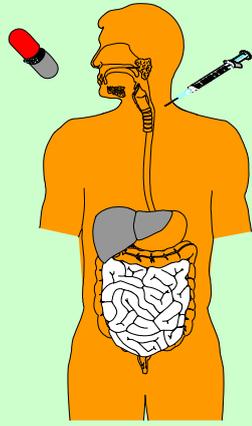
“Reacciones adversas a fármacos, según la definición de la OMS, es cualquier efecto perjudicial o indeseado que aparece durante o después de la administración de una dosis habitualmente utilizada en el hombre para el tratamiento, diagnóstico o profilaxis de una enfermedad, o para la modificación de una función biológica”

WHO expert Committee. International drug monitoring: the role of national centers. Tech. Bull. Nr. 498, WHO, 1972

Tipos de reacciones adversas a fármacos:

- *Tipo “A”*: reacciones inherentes al uso del fármaco. Fenómenos dosis-dependiente. Es posible predecirlas.
 - Efectos farmacológicos esperables
 - Toxicidad intrínseca del compuesto
- *Tipo “B”*: reacciones debidas a una respuesta singular de un determinado individuo. **Muy difíciles de anticipar (idiosincrásicas).**
 - Idiosincrasia metabólica
 - Alergia medicamentosa

Biotransformación de xenobióticos



Fase I

- Hidroxilación
- Epoxidación
- Desalquilación
- Desaminación
- S- y N-oxidación

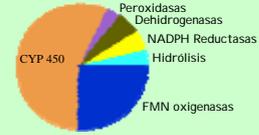
Fase II

- Glucuronidación
- Glucosidación
- Sulfatación
- Metilación
- Acetilación
- Conjug. con GSH
- Conjug. con aminoácidos

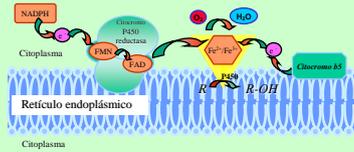
Eliminación
(detoxificación)

- Canaliculo biliar
- Sinusoide

Enzimas de biotransformación de fase I



Componentes del sistema P450



Vías de eliminación de los metabolitos

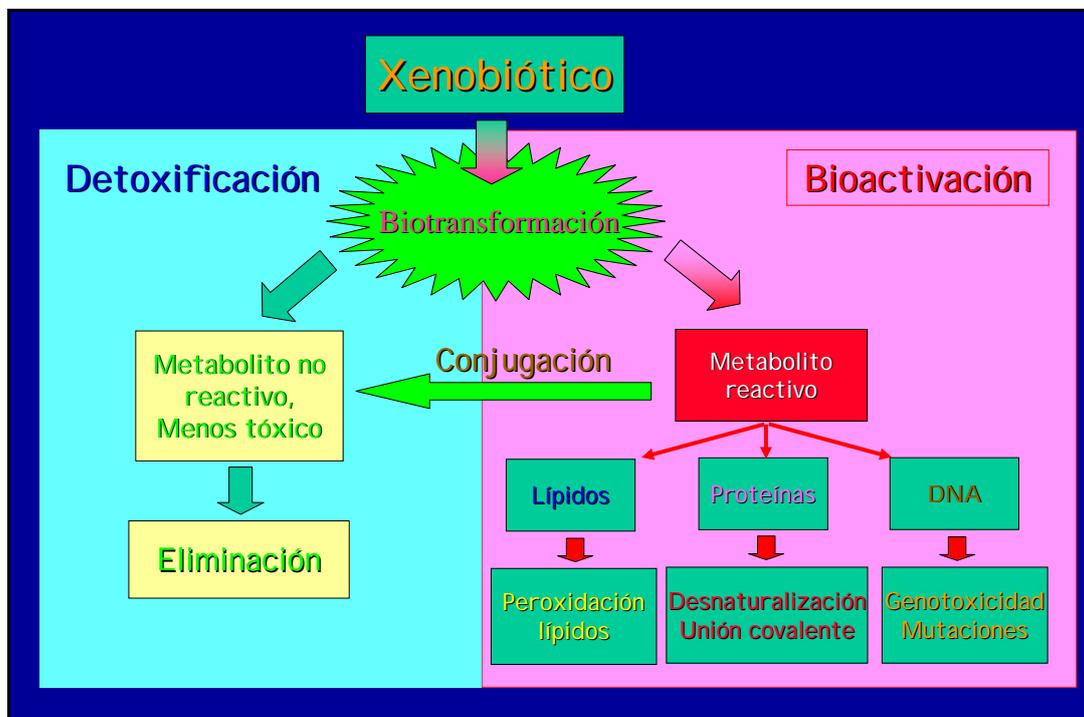


Biotransformación =

Detoxificación?

El concepto de *activación metabólica*

- *Formación de metabolitos reactivos que puede tener lugar durante la biotransformación de fármacos*
- *Producidos por reacciones de oxidación catalizadas con mucha frecuencia por el citocromo P450*
- *También por reacciones de conjugación*
- *Pueden tener lugar en distintos tejidos donde exista cantidad suficiente del enzima(s)*



Factores que influyen en la toxicidad

- Absorción, distribución, eliminación
- Biotransformación
- Mecanismos de defensa celular
- Factores fisiopatológicos que predisponen a una mayor susceptibilidad
- Idiosincrasia

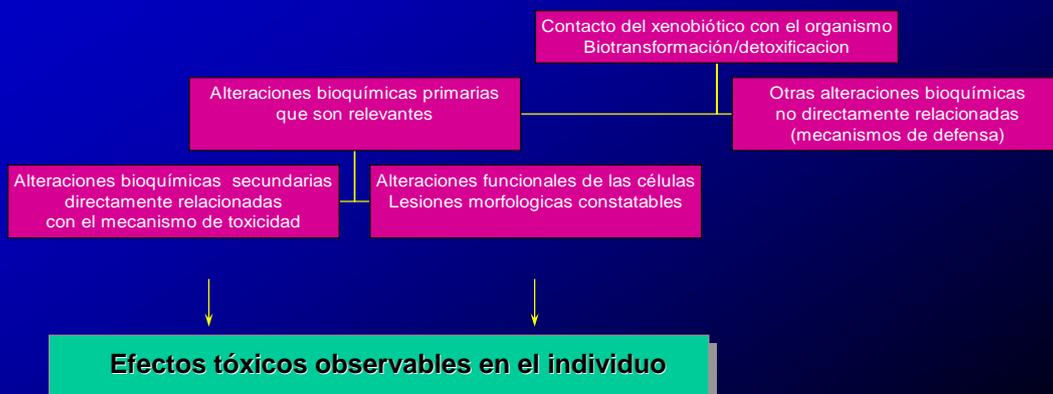
Toxicidad idiosincrásica:

- ✓ reacciones adversas que ocurren solo en algunos individuos
- ✓ con frecuencia no asociada a la dosis y que no son predecibles sobre la base de las propiedades farmacológicas del compuesto
- ✓ y que son difícilmente anticipables mediante experimentos con animales

Toxicidad idiosincrásica: causas

- Ciertos individuos, a consecuencia de un metabolismo anormal del fármaco, resultan ser más susceptibles a él (idiosincrasia metabólica)
- En otros, aparece una respuesta de hipersensibilidad con base inmunológica, que provoca un fenómeno tóxico desproporcionado en relación la dosis administrada

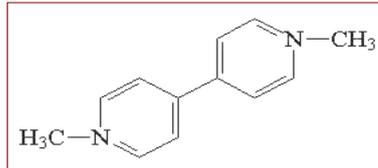
El fenómeno tóxico: ¿qué alteraciones son relevantes?



Por qué un compuesto muestra una toxicidad órgano-específica...?

- *Distribución: acumulación en el órgano diana*
- *Actúa sobre una vía metabólica específica*
- *bioactivado en el órgano diana*

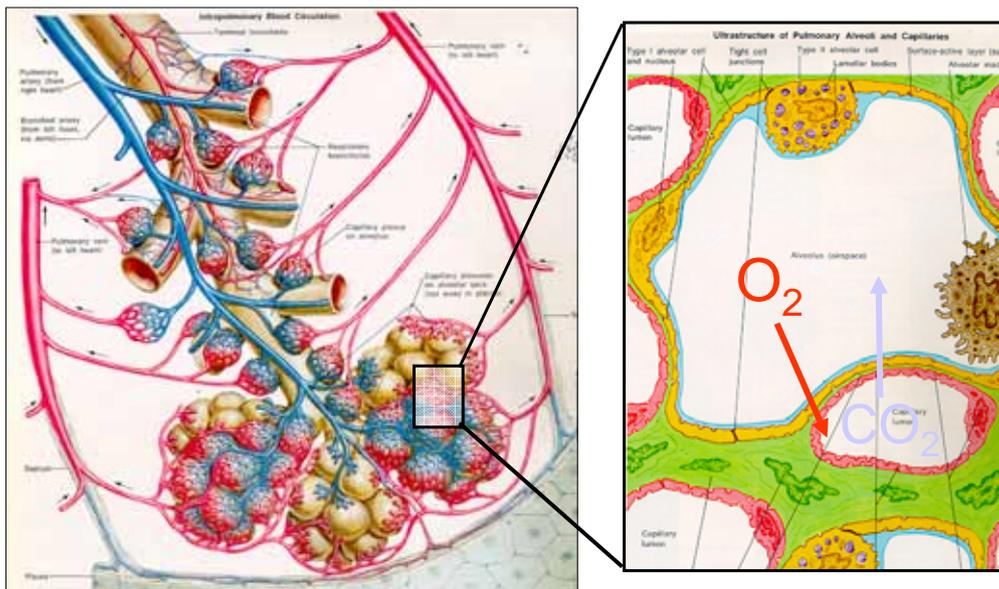
Paraquat



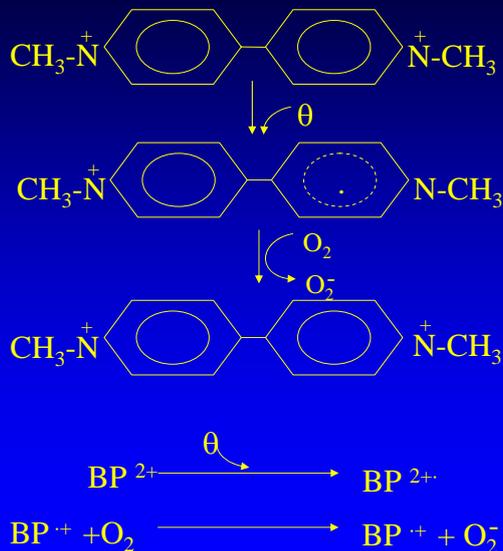
- A bipyridylium quaternary ammonium herbicide
- Non-specific herbicide
 - Trade names: Paraquat – Gramoxone
- About 20% absorbed after oral exposure
 - Rarely, lethal via skin - wounds
- Eliminated via the urine
- Selective accumulation by lung
 - Peaks in lungs 4-5 days after exposure

Paraquat - Toxicity, Pathogenesis

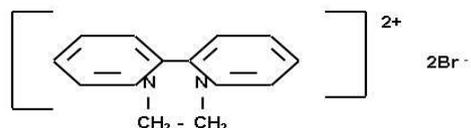
- Large (oral) dose of paraquat (>30 mg/kg, human)
 - multiorgan failure
 - lung damage
- Smaller oral doses (16 mg/kg, human)
 - Death occurs after several days (102 days)
 - result of a proliferative lung fibrosis.



Toxicity of Paraquat



Diquat - Herbicide



- Bipyridylium quaternary ammonium herbicide
- Widely available
- Primary use is to kill aquatic plants
- Binds to clay
- Diquat is NOT selectively taken up by the lungs.
- Still causes lipid peroxidation and can be lethal
- Hepatic and renal damage are generally mild

Ardystil syndrome

- Community of Valencia (Feb. - Nov. 1992):
 - textile printing factories using spraying techniques
 - 5 young women, 1 man died of interstitial lung disease
 - + ~20 cases of (severe) interstitial lung disease
- Outbreak in Algeria
 - early 1993: 5 young women referred to Oran University Hospital: 3 in respiratory distress, 1 died