

UNIDAD I: BASES DE LA FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Lección 4

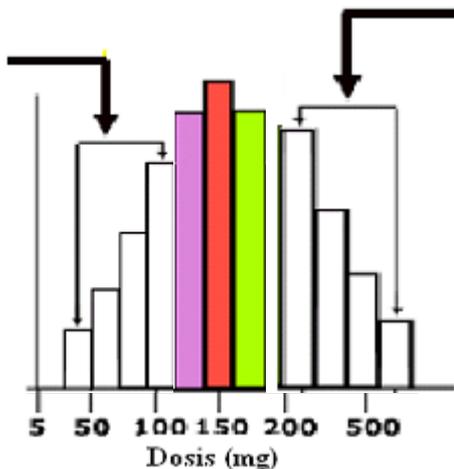
Variabilidad individual

Guión

1. PRINCIPIOS GENERALES.
2. INFLUENCIA DE LA EDAD.
3. INFLUENCIA DEL GÉNERO.
4. FACTORES GENÉTICOS.
5. INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD.
6. OTROS FACTORES INDIVIDUALES.

1. PRINCIPIOS GENERALES

- La biología y la práctica clínica muestran que no hay dos seres iguales...



- En terapéutica es frecuente que, tras la administración de una misma dosis “habitual” de un medicamento:
 - La mayor parte de los pacientes responden de la manera esperada.
 - Otros responden de manera excesiva
 - Otros muestran una respuesta insuficiente o incluso nula

- Los ensayos clínicos tiene como objeto establecer la eficacia “promedio” del fármaco.
 - Esto facilita un estudio que de otra manera sería inabordable
- En la práctica clínica debe considerarse a cada paciente de una **manera individualizada**, tomando en consideración sus aspectos particulares en relación con **factores patológicos y fisiológicos**.

- Tipos de variabilidad (mecanismos)

- Farmacocinética
- Farmacodinámica

- Causas

- Edad
- Género
- Factores genéticos
- Enfermedades
- Interacciones
- Embarazo
- Dieta y estado nutricional

2. INFLUENCIA DE LA EDAD



1. El niño

- El uso de fármacos en este grupo de edad se basa en estudios realizados en adultos
 - La dosis pediátrica es una extrapolación de la dosis del adulto
 - ¡El niño NO es un adulto pequeño!

1. El niño



• Crecimiento y desarrollo-maduración

– Distintos grupos de edad

- Diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas
- Dificultades con la administración y la adherencia al tratamiento

– RAM diferentes a las del adulto

- Determinados fármacos son más tóxicos

1. El niño

- Falta de ensayos clínicos



- Dosis y pautas terapéuticas adecuadas.

- Enfermedades propias del niño

Dosificación en el niño



La dosis se adapta al tamaño y composición corporal, pero también debería contemplar características Fc y Fd propias.

Niños > 2 años

1. En función del **peso corporal** (mg/kg)

$$\text{Dosis} = \text{Dosis del adulto} \times \frac{\text{Peso niño}}{\text{Peso adulto (70 kg)}}$$

Precaución con: desnutrición, deshidratación, obesidad, edemas...

Nomograma

2. En función **superficie corporal** (mg/m²)

$$\text{Dosis} = \text{Dosis del adulto} \times \frac{\text{S.C. del niño (m}^2\text{)}}{1,75}$$

Diferencias farmacocinéticas



Absorción	Distribución	Eliminación
<ul style="list-style-type: none">■ pH gástrico relativamente alcalino y vaciamiento gástrico y peristaltismo intestinal muy alargado■ Menor grosor estrato córneo y mayor hidratación de la piel (↑ absorción)■ Problemas con las vías i.v. e i.m.	<ul style="list-style-type: none">■ ↑ agua total■ ↓ grasa corporal■ Menor unión a proteínas plasmáticas. (↑ fracción libre)■ Inmadurez de la BHE (el paso al cerebro está facilitado).	<ul style="list-style-type: none">■ Inmadurez sistemas enzimáticos: Fase I y Fase II■ Inmadurez renal: filtración glomerular y función tubular → Efectos mayores y más prolongados.

Normalización 1-2 años de edad

Dificultades con la administración y la adhesión al tratamiento

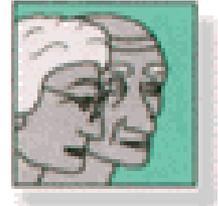


Alrededor del 50% de los niños no toman correctamente la medicación.

- a) Forma farmacéutica no adecuada
- b) Rechazo a la administración por vía oral (1-3 años).
- c) "Olvidos" por estancia en el colegio.
- d) Actitud negativa ante el tratamiento crónico (común en la adolescencia).



2. EL ANCIANO



REACCIONES ADVERSAS (RAM)

- Responsables del 10-31% de los ingresos hospitalarios
- Son de **2-5 veces más frecuentes**.

- Las más frecuentes:
 - ▣ Confusión, ataxia y caídas.
 - ▣ Hipotensión postural
 - ▣ Retención urinaria
 - ▣ Estreñimiento



Difíciles de valorar

- ¿Vía oral?
- ¿Desnutrición?
- ¿Deshidratación?



Cambios fisiológicos

Modificaciones
Farmacocinéticas

Variaciones
Farmacodinámicas

Regulación
homeostática
alterada

Excreción renal

Psicofármacos

Reflejos Cardiovasculares

RAM

↑ Interacciones

Muchas veces
involuntario

Varias
enfermedades

Múltiples
medicamentos

Incumplimiento
terapéutico

Ineficacia

3. INFLUENCIA DEL GÉNERO.

- Diferencias en la respuesta farmacológica entre el hombre y la mujer
 - La mujer muestra un **mayor riesgo de RAM**
 - **Diferencias Fc y Fd** (hay pocos datos fiables) por causas:
 - Genéticas
 - Hormonales

- Necesidad de ensayos clínicos

- Análisis específicos de las diferencias de género en la respuesta farmacológica

- Las mujeres

- Son más...

- Sufren más enfermedades crónicas...

- Reclaman más cuidados...

4. FACTORES GENÉTICOS



Polimorfismo genético

- **Variaciones genéticas: diferencias interindividuales** en los genes que codifican las distintas funciones orgánicas.
- Para que se considere un polimorfismo la variación debe aparecer al menos en el 1% de la población.



Polimorfismo genético

- Cambios farmacodinámicos
- Modificaciones Farmacocinéticas
 - Biotransformación enzimática
- Reacción adversa de idiosincrasia
 - Efecto **cuantitativamente anormal y perjudicial**, que aparece en una **pequeña proporción** de la población.
- *En el futuro, el perfil genético de un individuo podría proporcionar una forma de anticiparse a la respuesta de los fármacos.*

5. INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD

Planteamiento del problema

La causa más frecuente

Ejemplos significativos

- **Insuficiencia renal.**
- **Insuficiencia hepática.**

Influencia de la enfermedad

- Obesidad
- Malnutrición calórico proteica
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Hipotermia
- Vómitos, diarrea. (vía oral/rectal).
- Malabsorción intestinal
- Enfermedad respiratoria.
- Deshidratación
- Diabetes
- Estados hipotensivos (vía im)
- Etc.

6. OTROS FACTORES INDIVIDUALES

Alimentos y tipo de dieta
El efecto placebo

Alimentos y dieta

<u>Absorción digestiva</u>	<u>Metabolismo farmacológico</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios significativos • Disminución velocidad y/o cantidad: Administrar en ayunas (1h antes ó 2 h después) <ul style="list-style-type: none"> • Ejemplo: Tetraciclinas con alimentos lácteos (quelación del Ca^{2+}) • Aumento cantidad absorbida: Administrar con alimentos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dietas hipocalóricas <ul style="list-style-type: none"> ▪ Disminución metabolismo ▪ Zumo de pomelo <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibidor del metabolismo intestinal de algunos fármacos (CYP1A2 y CYP3A4) ▪ Hidrocarburos aromáticos policíclicos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inductores enzimáticos (\uparrowmetabolismo) ▪ Hierba de San Juan (o Hipérico) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inductor enzimático (\uparrow metabolismo) <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">  </div>

El efecto placebo



- Cambio en la enfermedad de un paciente, atribuible al **papel simbólico** y no a alguna propiedad farmacológica o fisiológica específica.

El efecto placebo



- Puede deberse:
 - A un placebo (Intervención que tiene por objeto **simular un tratamiento médico**)
 - **A un fármaco.**
 - El efecto total de un fármaco = **efecto específico** + **efecto placebo** (respuestas no específicas) + **mejora espontánea** (historia natural)

Algunas características del efecto placebo

- Más probable en...
 - Predisposición individual (1/3 de los pacientes)
 - Condiciones patológicas
 - El dolor agudo
 - La Tos
 - Entorno y el ambiente
 - Aspecto (color, tamaño), sabor y características de la sustancia administrada.
- Papel del placebo en los ensayos clínicos.