

Tema 8

Reacciones Adversas a Medicamentos: Definiciones y Clasificaciones

ÍNDICE TEMA 8

1. Conceptos generales
2. Definiciones según mecanismo
3. Clasificaciones
 - 3.1. Según mecanismo
 - 3.2. Según clínica
4. Diagnóstico clínico

1. CONCEPTOS GENERALES

Reacción adversa=Efecto adverso a Medicamentos (RAM)

Según la **Organización Mundial de la Salud**:

“Cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial e involuntaria y que se presente a las dosis utilizadas normalmente en el ser humano como profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la modificación de función fisiológica”.

Según la **European Medicines Agency**:

“Una respuesta nociva y no deseada a un producto medicinal”.

De manera que la definición de la EMA incluiría también: errores de medicación y usos no autorizados. Al mencionar la palabra *nocivo* también incluiría síntomas leves o moderados.

- No existe el medicamento exento de riesgos.
- Costos de RAM pueden ser superiores al costo de medicamentos.
- El objetivo sería conocer los mecanismos de RAM para evitarlas (al menos el 60% de las RAM son evitables).

Características de las RAM

- **Aparición:** inmediata, durante o tras el tratamiento farmacológico
- **Frecuencia**
- **Evitables o inherentes**
- **Dosis:** terapéuticas o sobredosificación
- **Gravedad**

Factores fundamentales



FRECUENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS POR MEDICAMENTOS

Muy frecuente: aparece en al menos 1 de cada 10 personas que toman el medicamento.



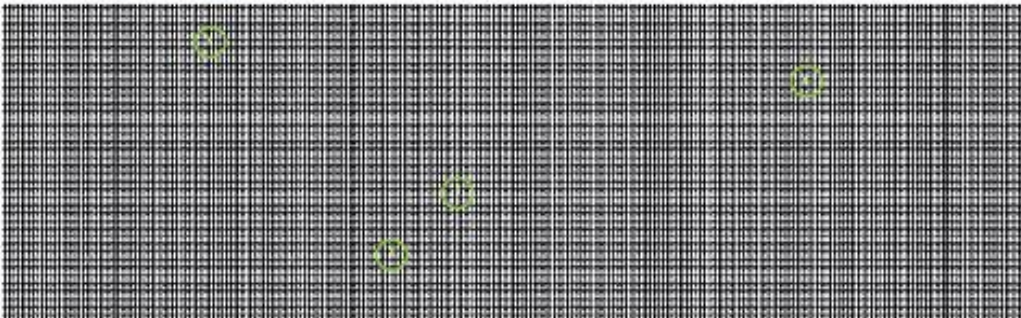
Frecuente: ocurre en al menos 1 de cada 100 personas que toman el medicamento.



Poco frecuente: ocurre en al menos 1 de cada 1.000 personas que toman el medicamento.



Rara: se da en 1 o más personas de cada 10.000 que toman el medicamento.



Muy rara: aparece en menos de 1 de cada 10.000 personas que toman el medicamento.

[i-botika publicada por Cevime \(Centro Vasco de Información de Medicamentos\), 2015](#)
(Publicada con licencia Creative commons)

Mecanismos de las RAM

- **Consecuencia inseparable** de la acción del fármaco.
Ocurre a dosis estrictamente terapéuticas y aumenta con la dosis.
- **Efecto farmacológico exagerado.**
Por exceso de concentración por modificaciones farmacocinéticas no previstas.
- **No guardan relación con la dosis.**
Reacciones inmunológicas o relacionadas con factores farmacogenéticos.
- Consecuencia de un **contacto prolongado.**
Fenómenos adaptativos, de rebote o acumulación.
- Aparecen de **forma diferida.**
Teratogénesis y carcinogénesis.
- Efecto **tóxico, lesivo directo** del fármaco o metabolitos.
- Aparecen cuando la administración del fármaco coincide con **infección vírica.**

2. DEFINICIONES SEGÚN MECANISMO

Sobredosis Relativa:

Un fármaco administrado a dosis normales produce mayores concentraciones sanguíneas de fármaco.

Ej. Fármaco administrado a pacientes con alteraciones renales

Efectos colaterales:

Acción inherente a las propiedades farmacológicas que resulta indeseable y que no se puede evitar.

Incluye efectos producidos:

- Por la acción farmacológica asociada a su efecto terapéutico.

Generalmente se da en otro órgano o sistema.

Ej. Taquicardia producida por fármacos relajantes de la musculatura lisa bronquial

- Producidos por efectos farmacológicos diferentes a los de la acción terapéutica.

Ej. Sequedad de boca por antidepresivos tricíclicos

Efecto secundario:

Consecuencia de la acción fundamental, pero no forma parte inherente de ella.

Ej. Infecciones oportunistas con antibióticos de amplio espectro

Ej. Hipopotasemia con ciertos diuréticos

Idiosincrasia:

La **dotación genética** del individuo le hace responder de manera anormal

→ Alteraciones farmacodinámicas o farmacocinéticas.

Ej. Un 5-10% de individuos de raza blanca presenta déficit de algún isoenzima del citocromo P450 → capacidad enzimática reducida para metabolizar fenitoína, fenilbutazona, nortriptilina...

Reacción alérgica:

Reacción de naturaleza inmunológica debido a que el fármaco o metabolitos adquieren carácter antigénico.

- Producen síntomas sin relación con la dosis o efectos farmacológicos.
- Cesan al suspender el tratamiento.
- Necesitan un contacto previo con el fármaco o estructuras similares:

Sensibilización.

Intolerancia:

Reacción anormal en intensidad con una dosis mínima del medicamento.

Ej. Efectos farmacológicos excesivos observados con anticoagulantes o la Vitamina D.

3. CLASIFICACIONES

El principal objetivo de las clasificaciones de reacciones adversas es saber si es prevenible y cómo evitarla.

La clasificación puede realizarse según:

- Gravedad: subjetivo
Ej. Somnolencia en paciente conductor de autobús
- Causalidad: uso de algoritmos, tema 2
- **Mecanismo**
- **Clínica:** dosis, tiempo de presentación y factores de susceptibilidad



Imagen publicada en Pixabay (licencia Creative commons CO)

Históricamente:

Haber (1924): expuso la Ley de Haber que expresa que la severidad de una reacción está en función de la concentración del fármaco y la duración de la exposición.

Wayne (1958) - Distinguió entre efectos predecibles e impredecibles.

Levine (1973) - Distinguió entre reacciones relacionadas con la dosis y no relacionadas con la dosis y distinguió entre reacciones tóxicas aguda, subagudas y crónicas, en base a la relación temporal.

Wade and Beeley (1976)- Distinguieron entre efectos relacionados con la dosis y no relacionados con la dosis, y entre efectos a largo plazo y efectos teratogénicos.

Rawlins and Thompson (1977) - Propusieron dos tipos de reacciones adversas: tipo A (“aumentadas” y tipo B (raras, “bizarre”).

Cuadro 1: Reacciones adversas a medicamentos, en Farmacovigilancia: hacia una mayor seguridad en el uso de medicamentos. Herrera y Alesso, 2012. Extraído con permiso de la autora.

A su vez adaptado de: Aronson y Ferner. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. BMJ. 2003 Nov 22;327:1222-1225.

Grahame-Smith y Aronson (1984)- Clasificaron los tipos A y B como efectos adversos relacionados con la dosis y no relacionados con la dosis. Agregaron dos categorías relacionadas con el tiempo; efectos a largo plazo y efectos tardíos.

Hoigne et al (1990) - Distinguieron entre reacciones alérgicas agudas, subagudas y latentes.

Park et al., (1992)- Denominaron las categorías temporales previamente propuestas por Grahame-Smith y Aronson como categorías de tipo C (a largo plazo) y D (efectos tardíos).

Laurence y Bennett (1992) - Dividieron la categoría C en dos tipos, el tipo C (continuos) y el tipo E (final de uso, “end of use”).

Meyboon, Lindquist et al (1997) - Caracterizaron las tipo A como “efectos del fármaco”, las tipo B como “reacciones del paciente” y las tipo C como “efectos estadísticos”.

- **“reacciones del paciente”**: fundamentalmente reacciones de hipersensibilidad.
- **“efectos estadísticos”**: enfermedades que ocurren con mayor frecuencia en pacientes que usan un determinado fármaco (Ej. Incidencia de cáncer, mortalidad cardiovascular...).



3. CLASIFICACIONES

Edwards y Aronson (2000) Distinguieron seis tipos: A: relacionados con la dosis, B: No relacionados con la dosis, C: relacionados con la dosis y con el tiempo D: Relacionadas con el tiempo E: retirada, F: inesperado fallo de la terapia.

Aronson y Ferner (2003) propusieron un sistema tridimensional de clasificación basado en relación con la dosis, tiempo, y susceptibilidad del paciente (DoTS).

Pichler (2006) propuso una clasificación especial para reacciones adversas de agentes biológicos.

Aronson y Ferner (2010) - Propusieron la clasificación EIDOS, basada en los mecanismos de los efectos adversos.

Basada en clínica

Basada en mecanismos

3.1. CLASIFICACIONES SEGÚN MECANISMO

Clasificación ABCDEF de Edwards y Aronson (2000)

Tipo A (Augmented)

- Relacionada con la dosis
- Relacionada con el efecto farmacológico (órgano diana y otros)
- **Predecibles y evitables:** Tratamiento reajuste de dosis
- Baja mortalidad
- Incidencia y morbilidad elevadas (80% de RA)
- RAM por sobredosis (también s. relativa), Efectos colaterales o Efectos secundarios
- Modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

Ej. Somnolencia por benzodiazepinas

Hemorragias con anticoagulantes

Hipoglucemia secundaria al uso de antidiabéticos

Clasificación ABCDEF de Edwards y Aronson (2000)

Tipo B (Bizarro)

- No relacionada con la dosis
- No relacionada con el efecto farmacológico
(ni en órgano diana ni en otros)
- **No predecibles**
- Alta mortalidad
- Reacciones inmunológicas, idiosincrásicas y de intolerancia

Ej. Hipersensibilidad a las penicilinas

Porfiria aguda

Hipertermia maligna

Clasificación ABCDEF de Edwards y Aronson (2000)

Tipo C (Chronic)

- Relacionada con exposición prolongada
- Relacionada con el efecto farmacológico
- Previsible
- Reacciones de:
 - **Dependencia, tolerancia**
 - Fenómenos **adaptativos**
 - **Depósitos** de fármacos en diferentes tejidos

Ej. Supresión eje hipotálamo-hipofisario por corticoides

Clasificación ABCDEF de Edwards y Aronson (2000)

Tipo D (Delayed)

- Generalmente relacionada con dosis
- RAM aparece algún tiempo después de uso de medicamento, pero no necesita una exposición prolongada (\neq Tipo C o Chronic).
- Pueden comenzar al **inicio del tratamiento** pero manifestarse **a largo plazo**.

a) Carcinogénesis

- Cambios genéticos o inmunológicos

Ej. Mayor incidencia de leucemia en pacientes tratados con inmunodepresores

b) Teratogénesis

- Fármacos liposolubles y con porcentaje de unión a proteínas plasmáticas bajo \rightarrow atraviesan placenta
- Mayor riesgo en el primer trimestre (primeras 8 semanas)

Clasificación ABCDEF de Edwards y Aronson (2000)

Tipo E (End of treatment)

- Al cesar el tratamiento → “efecto rebote”
- Se evitan si se retira la medicación de forma progresiva.

Ej. Obstrucción nasal al suspender tratamiento con vasoconstrictores tópicos

Ej. Espasmo coronario tras suspender tratamiento con nitratos

Tipo F (Failure of treatment)

- Común
- Relacionado con la dosis
- Con frecuencia debido a interacciones

Ej. Fallo en tratamiento con anticonceptivos orales cuando se usan inductores enzimáticos

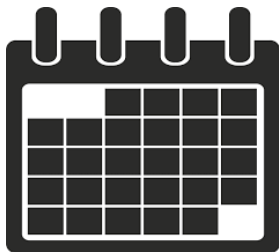
3.2. CLASIFICACIONES SEGÚN CLÍNICA

Clasificación DOTS de Aronson y Ferner (2003)

- Aplicación clínica de la clasificación mecánica está limitada (sólo basada en fármaco).
- Tiene en cuenta otros criterios: **propiedades de la reacción** y de la **persona**.



- Relación con la dosis **D**



- Relación temporal **T**
- Severidad



- Susceptibilidad **S**

Imágenes publicadas en Pixabay (licencia Creative commons CO)

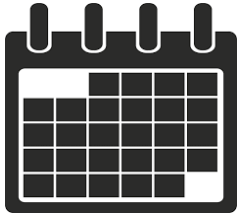
Clasificación DOTS de Aronson y Ferner (2003)



Relación con la dosis (D)

- Establece que todas las reacciones son dosis-dependientes (también alérgicas).
- Tiene en cuenta:
 - **Rango de concentraciones** en qué se produce.
 - ¿Aumenta la **frecuencia** con el aumento de la dosis?
- Se distinguen:
 - Dosis **supraterapéuticas** (efectos tóxicos)
 - Dosis **terapéuticas** (efectos colaterales)
 - Dosis **subterapéuticas** (reacciones de hipersensibilidad)

Clasificación DOTS de Aronson y Ferner (2003)



Relación temporal y severidad (T)

- La severidad sería un criterio a valorar por clínico/a.

a) Tiempo no-dependientes

- **Cambio de concentración** plasmática del fármaco

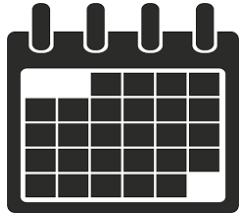
Ej. Empeoramiento función renal

- **Alteración de respuesta** farmacológica independiente de concentración plasmática

Ej. toxicidad por digoxina en hipopotasemia

b) Tiempo dependientes

Clasificación DOTS de Aronson y Ferner (2003)



Relación temporal y severidad (T)

b) Tiempo dependientes

Tiempo dependientes		Ejemplo
Rápidas	Administración rápida	Síndrome hombre rojo por vancomicina
Primera dosis	En primera dosis de un tratamiento	Jaqueca por nitratos
Tempranas	Tras primeras dosis de tratamiento Algunas podrían cesar por administración continuada	Hipersensibilidad tipo I
Intermedias	Tras un cierto periodo Si no aparecen en esa etapa, raro que aparezcan más tarde	Hipersensibilidad tipo II
Tardías	Riesgo aumenta con exposición continuada Raras al comienzo	Disquinesia con antipsicóticos
Demoradas	Aparecen un tiempo después de exposición	Carcinogénesis

Clasificación DOTS de Aronson y Ferner (2003)



Susceptibilidad (S)

La susceptibilidad de cada paciente a sufrir RAM podría estar debida a factores como:

- Edad
- Sexo
- Fisiología alterada
- Factores exógenos (Fármacos interaccionantes)
- Enfermedad
- Genética

Este aspecto se desarrollará en tema 12 de la asignatura: "Otros factores que predisponen a las reacciones adversas a fármacos"

3. CLASIFICACIONES SEGÚN MECANISMO Y CLÍNICA

Clasificación EIDOS de Aronson y Ferner (2010)

Se propone para ser combinada con la clasificación DoTS

EIDOS: ¿Cómo se produce el efecto adverso?

DoTS: Características clínicas de la reacción adversa

5 Elementos a tener en cuenta:

1. Especie química **Extrínseca** que inicia el efecto
2. Especie química **Intrínseca** que es afectada
3. **Distribución** de estas especies en el cuerpo
4. El proceso resultante “**outcome**” (fisiológico o patológico)
5. La **Secuela**, que es el efecto adverso

3. CLASIFICACIONES SEGÚN MECANISMO Y CLÍNICA

Clasificación EIDOS de Aronson y Ferner (2010)

Tipos de especie Extrínseca

- Propia molécula
- Un excipiente
- Contaminante
- Edulcorante
- Producto de degradación
- Metabolito del fármaco administrado

Interacciones entre la especie Extrínseca y la especie Intrínseca

- **Moleculares:** Ácidos nucleicos, Enzimas, Receptores, Canales iónicos, transportadores...
- **Extracelulares:** Agua o iones
- **Físicas o fisicoquímicas:** Daño directo tisular o alteraciones fisicoquímicas de especies extrínsecas

4. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La farmacovigilancia es una importante actividad sanitaria que debe identificar y diagnosticar RAM. Cobran especial importancia aquellas RAM que suelen pasar desapercibidas.

Razones por las que RAM pasan desapercibidas

- Reacción muy **extraña** y uso de fármaco muy **frecuente**
 - RAM similar a **enfermedad común**
 - RAM que simula **recaída** de una enfermedad
 - **Retraso** en la aparición
 - Cuanto más retraso entre toma y aparición de RAM, detección más difícil
- Ej. Paciente en tratamiento crónico con antihipertensivo metildopa, sin complicaciones que desarrolla anemia hemolítica autoinmune al cabo de 9 años*
- **Situación clínica** compleja

Pruebas diagnósticas para detectar RAM

- Pocas pruebas **bioquímicas**
- Pruebas **histológicas**
Ej. Glomerulonefritis inducida por fármacos, por el depósito de inmunocomplejos
- Pruebas **cutáneas** de liberación de histamina y desgranulación de basófilos

Aparición de las RAM

- **Reacciones tipo A:** Suelen aparecer tras **5 semividas** del fármaco.
Es cuando habría una acumulación de Fármaco o metabolitos y máxima intensidad.
- **Reacciones tipo B:** Tiempo **más elevado de latencia**.
Generalmente a las 12 semanas de inicio de la terapia.

Monitorización de los fármacos

Es necesaria para establecer relación eficacia/seguridad.

Ej. Digoxina, aminoglucósidos, litio, algunos anticonvulsivantes