



Farmakojagoletzaren orokortasunak

2. Ikasgaia

Farmakoepidemiologia

AURKIBIDEA 2. IKASGAIA

1. Farmakoepidemiologiaren kontzeptua
2. Metodo Epidemiologikoa
 - 2.1. Kausalitate-erlazioa
 - 2.1.1. Espainiar Farmakojagoletza Zerbitzuaren (SEFV) algoritmoa
 - 2.1.2 Munduko Osasun Erakundearen (MOE) algortimoa
 - 2.2. Laginaren tamaina
 - 2.3. Ikerketa motak
 - 2.4. Maiztasuna eta ondorio-eragina nola kalkulatu

1. FARMAKOEPIDEMIOLOGIAREN KONTZEPTUA

FARMAKOEPIDEMIOLOGIA: **Epidemiologiaren** ezagutza, metodoak eta arrazonamendua aplikatzea gizakietan erabiltzen diren **medikamentuen eraginak** (onuragarriak zein desiragaitzak) eta **erabilpena** ikasteko

Farmakoepidemiologia → Farmacologia Klinikoa → HELBURUAK
Epidemiologia → METODOAK

Bi adar hartzen ditu barruan:

1. Farmakojagoletza edo Farmakozaintzako Ikerketak

Tratamendu farmakologikoen erabilpen akutu zein kronikoen biztanleriaren osotasunean dituzten eraginak identifikatu eta aztertzen dituzte.

2. Medikamentuen Erabilpenari buruzko Ikerketak

- a) Merkaturatzea
- b) Banaketa
- c) Preskripzioa
- d) Erabilpena biztanlerian: osasunean duten ondorioak, eta ondorio sozialak eta ekonomikoak?

2. METODO EPIDEMIOLOGIKOA

Helburua:

Medikamentua baten erabilpenaren eta MEKen agerpenaren arteko kausalitate-erlazioa ezartzea.

Kontutan hartu beharreko **aldagaiak**:

1. Kausalitate-erlazioa (edo kausazko inferentzia)
2. Laginaren tamaina
3. Ikerketa motak
4. Maiztasuna adierazteko neurriak
5. Ondoriozko eragina adierazteko neurriak

2.1. KAUSALITATE-ERLAZIOA

Kausalitate-erlazioa → Bi aldagaien arteko kausazko determinazioa ezarri:

- Medikamentuaren erabilpena
- Medikamentuen Ergain Kaltegarrien (MEK) agerpena

Hill-en kausalitatezko 9 irizpideak:

1. Asoziazio-indarra: Medikamentua hartu dutenen eta hartu ez dutenen arteko erlazioa:

Geroz eta handiagoa izan → orduan eta benetazko kausalitate-erlazioa izateko aukera handiagoa.

2. Emaizaren sendotasuna: ikertzaile ezberdinek emaitza berdinak lortzea eta baita ere gizarte-maila ezberdinetan.

3. Eraginaren espezifikotasuna: Kausa bat= eragin bakarra.

Adibidez: erretzeak biriketako minbizia eragingo du soilik (hasieran hori pentsatzen zen, baina gero irizpide hau bertan behera gelditu da).

4. Denborazko sekuentzia: Farmakoaren erabilera MEKa eman aurretik gertatu behar da nahitanahiez.

5. **Gradiente biologikoa:** Dosi-erantzun erlazioa: ikasten ari den gaixotasunaren maiztasuna edo larritasuna, medikamentuaren emandako dosiarekin edo emandako denbora-luzapenarekin erlazioan atuta egon behar da.
 6. **Ezalpen biologikoa:** Erlazio hori azalduko duen model biologiko bat egon behar da.
 7. **Koherentzia:** Gaixotasunarren biologiar buruz dakigunarekin bat etorri behar da (eboluzioa denboran zehar, histopatología, animaliean lortutako emaitzak...)
 8. **Ebidentzia experimental:** Interbentzio experimental bat egiteko aukera balego, hau egitea, berari egozten zaizkion eragin kaltegarriak sortzen dituen baieztatzeko asmoz. Baina hau oso gutxitan egin daiteke gizakietan.
 9. **Analogiaren bitarteko arrazonamendua:** Medikamentu batek sortzetiko malformazioak eragin baditzake, beste medikamentu batek gauza bera egin zezakeen.
- 9 irizpide hauetatik batek ere ez du baieztatzen zalantza gabeko **kausalitate-erlazio** bat eta bat ere ez da *sine qua non* irizpidea.

2.1.1. KAUSALITATE-ERLAZIOA: SEFV-aren ALGORITMOA

Medikamentu baten eta MEK baten arteko kausalitate-erlazioaren sendotasunaren balorazioa **algoritmoen** bitartez burutzen da.



Algoritmoa: Zenbait galderen segida, medikamentu/MEK erlazioa kausalaren indarra zehazteko eta probabilitate gradu jakin batekin kalifikatzeko asmoz.

Jatorria: Naranjo, Karch & Lasagna-ren algoritmoa (1977)

- **SEFV-en:** Karch & Lasagna-ren algoritmoa apur bat eraldatuta (1982)

Emaitzen arabera, erlazio kausala honela sailkatzen da (MOEren algoritmoaren antzera):

- a) Erlazio gabekoa
- b) Baldintzazkoa
- c) Posiblea
- d) Gertagarria
- e) Definitua

2.1.1. KAUSALITATE-ERLAZIOA: SEFV-aren ALGORITMOA

Espainiar Farmakojagoletza Zerbitzuak (SEFV-ak) **zazpi irizpide** erabiltzen ditu medikamentu/MEK arteko kausalitate-erlazioa aztertzeko:

1. **Kronologia: tratamenduaren hasiera eta erreakzio kaltegarriaren artean**
2. **Irizpide bibliografikoa (erreakzio ezaguna ala ez)**
3. **Medikamentua utzi ondorengo bilakaera**
4. **Berradministrazioaren eragina (emanez gero)**
5. **Beste arrazoi posiblerik dagoen**
6. **MEKaren aldeko faktoreak (egonez gero)**
7. **Miaketa osagarriak (egonez gero)**



Irizpide bakoitzak **zenbait erantzun posible** ditu (4-8), hauetako bakoitzak **puntuaketa ezberdina** duelarik (-3, +3)

1. Kronologia

Tratamenduaren hasiera eta erreakzio kaltegarriaren artean pasatu den denbora

- Bateragarria: +2
- Ez guztiz bateragarria: +1
- Ez dago informaziorik: 0
- Kronologia bateraezina: -1
- Kasu berezia abstinentzi sindromearekin: +2

Adibidea: 25 urteko gazte batek amoxizilinarekin tratamendu bat hartzen du, 15 egunetarako. Egun horretan bertan itsaskia afaltzen du lehenengo aldiz. Hurrengo egunean esnatzean azaleko negel bat dauka, hazkurea ematen duena, eta berriro medikuarenera jo behar du. Medikuak tratamendu aldatu egiten dio azitromizinatik (1g, 3 egun) eta negela desagertzen da. Zein da negela medikamentuaren eragin kaltegarria izateko probabilitatea?



Kronologia: +2

2. Irizpide bibliografikoa (erreakzio ezaguna ala ez)

Medikamentua/MEK erlazioari buruzko aurretiazko ezagutza maila Bibliografian

- Erreferentziazko literaturan ezaguna: +2
- Aldizka ezagutua: +1
- Ezezaguna: 0
- Medikamentuarekin erlazorik ez: -1

Adibidea: 25 urteko gazte batek amoxicilinarekin tratamendu bat hartzen du, 15 egunetarako. Egun horretan bertan itsaskia afaltzen du lehenengo aldiz. Hurrengo egunean esnatzean azaleko negel bat dauka, hazkurea ematen duena, eta berriro medikuarenera jo behar du. Medikiak tratamendu aldatu egiten dio azitromizinatik (1g, 3 egun) eta negela desagertzen da. Zein da negela medikamentuaren eragin kaltegarria izateko probabilitatea?



Irizpide bibliografikoa: +2

3. Medikamentua utzi ondorengo bilakaera

Eragin desiragaitzaren bilakarea medikamentua utzi eta gero:

- Kentzerakoan hobetzen da: +2
- Kentzerakoan ez da hobetzen: -2
- Kendu gabe ez da erreakzioa hobetzen: +1
- Kendu gabe erreakzioa hobetzen da: -2
- Ez dago informaziorik: 0
- Heriotza edo eragin itzulezina: 0
- Ez da kentzen baina eraginarekiko tolerantzia/jasankortasuna dago: +1
- Ez da kentzen eta tratamendu sintomatikoz hobetzen da: +1

Adibidea: 25 urteko gazte batek amoxicilinarekin tratamendu bat hartzen du, 15 egunetarako. Egun horretan bertan itsaskia afaltzen du lehenengo aldiz. Hurrengo egunean esnatzean azaleko negel bat dauka, hazkurea ematen duena, eta berriro medikuarenera jo behar du. Medikiak tratamendu aldatu egiten dio azitromizinagatik (1g, 3 egun) eta negela desagertzen da. Zein da negela medikamentuaren eragin kaltegarria izateko probabilitatea?



Medikamentua utzi ondorengo bilakaera: +2

4. Berradministrazioaren eragina

Eragin desiragaitzaren bilakarea medikamentua berradministratu eta gero

- Positiboa: eragina berragertzen da: +3
- Negatiboa: eragina ez da berragertzen: -1
- Ez dago berradministraziorik, ez dago informaziorik: 0
- Heriotza edo eragin itzulezina: 0
- Positiboa osagai aktibo bera duen beste espezialitate batekin: +1
- Positiboa ekintza mekanismo berdindun edo erreaktibitate gurutzatua duen
- beste espezialitate farmazeutiko batekin : +1

Adibidea: 25 urteko gazte batek amoxicilinarekin tratamendu bat hartzen du, 15 egunetarako. Egun horretan bertan itsaskia afaltzen du lehenengo aldiz. Hurrengo egunean esnatzean azaleko negel bat dauka, hazkurea ematen duena, eta berriro medikuarenera jo behar du. Medikiak tratamendu aldatu egiten dio azitromizinagatik (1g, 3 egun) eta negela desagertzen da. Zein da negela medikamentuaren eragin kaltegarria izateko probabilitatea?



Berradministrazioaren eragina: 0

5. Beste arrazoi posiblerik dagoen

Existencia de alguna causa alternativa al medicamento

- Bai, patología edo beste medikamentu bat: -3
- Sinesgarritasun antzekoa medikamentuarentzat eta beste kausa batzuentzat: -1
- Ez dago informaziorik: 0
- Ez dago: +1

Adibidea: 25 urteko gazte batek amoxicilinarekin tratamendu bat hartzen du, 15 egunetarako. Egun horretan bertan itsaskia afaltzen du lehenengo aldiz. Hurrengo egunean esnatzean azaleko negel bat dauka, hazkurea ematen duena, eta berriro medikuarenera jo behar du. Medikiak tratamendu aldatu egiten dio azitromizinatik (1g, 3 egun) eta negela desagertzen da. Zein da negela medikamentuaren eragin kaltegarria izateko probabilitatea?



Beste arrazoi posiblerik: -1

6. MEKaren aldeko faktoreak (egonez gero)

Medikamentua eta MEKaren arteko kausalitate-erlazioaren aldeko faktoreak:

Adibidez:

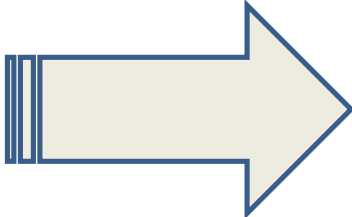
- Giltzurrun gutxiegitasuna
 - Gibel gutxiegitasuna
 - Ultzera peptidikoa
- } (+1)

7. Miaketa osagarriak (egonez gero)

Adibidez:

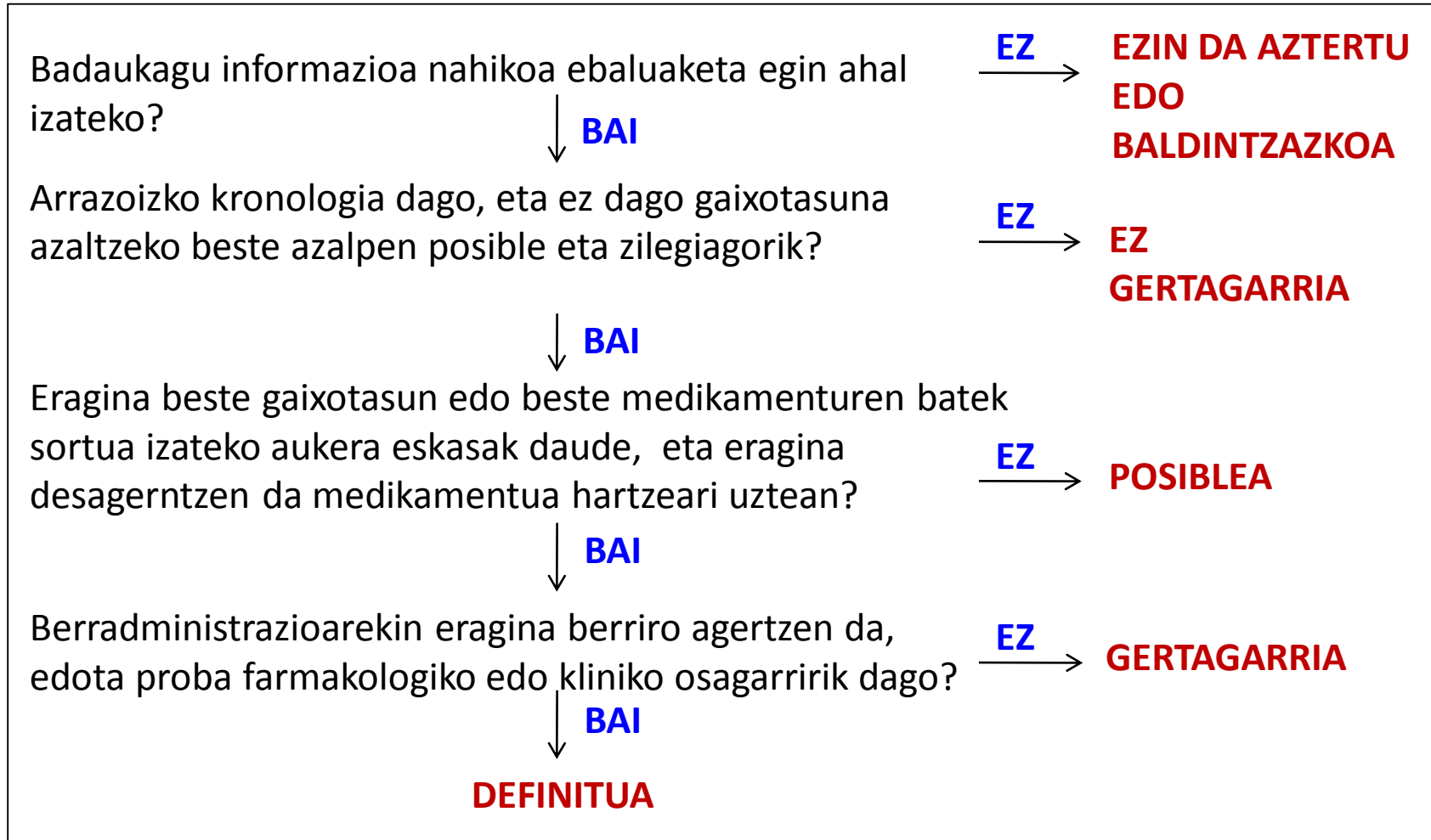
- Medikamentuaren odol-mailak
 - Alergia-probak
- } (+1)

SEFV-aren algoritmoaren emaitzak

- 
- Erlazio gabekoa edo nekez gertatzekoa: < 0
 - Baldintzazkoa: 1-3
 - Posiblea: 4-5
 - Gertagarria: 6-7
 - Definitua: > 8

2.1.2. KAUSALITATE-ERLAZIOA: MOE-aren ALGORITMOA

Munduko Osasun Erakundeak (MOEak) algoritmo ezberdin bat (baina antzekoa) erabiltzen du Medikamentu/MEK arteko kausalitate-erlazioaren indarra aztertzeko.



2.2. LAGINAREN TAMAINA

Farmakojagoletzako merkaturatu-ondorengo ikerketetan garrantzi handikoak dira **maiztasun baxuko** medikamentuen eragin kaltegarriak.

Merkaturatu-aurreko ikerketetan parte hartzen duten gaixo kopurua	
1. Fasea	25-50
2. Fasea	100-250
3. Fasea	150-1000
Guztira orokorrean	< 2500

MEK 1, 2 edo 3 antzemateko beharrezkoa den gaixo kopurua , honen maiztasunaren arabera			
	MEKa antzemateko beharrazko gaixo kopurua		
MEKaren maiztasna	1	2	3
1 / 100	300	480	650
1 / 200	600	960	1.300
1 / 1000	3.000	4.800	6.500
1 / 2000	6.000	9.600	13.000
1 / 10000	30.000	48.000	65.000

2.3. IKERKETA MOTAK

1. **Ikerketa deskriptiboak** (hipotesien bilaketa)

a) **Borondatezko berri-ematea** (egituratua edo ez)

- Ez egituratua: Osasun-arloko literatua (artikuluak...)
- Egituratua: Osasun-erakundeei borondatezko berri-ematea

b) **Kontrol talderik ez duten kohorte ikerketak (kasuak, ikerketa transbertslak)**

Adib: biztanleria mugatu batean zer gertatzen den aztertzea

c) **Bizitza-ikerketa** (hilkortasuna eta erikortasuna)

2. **Ikerketa analitikoak** (hipotesien azterketa)

a) **Experimentalak: Saio klinikoak**

b) **Obserbazionalak: Kohorte eta Kasu-Kontrol ikerketak**

3. **Ikerketa mistoak**

a) **Record Linkage** (informazioa kliniko edo kontsumoari buruzkoa)

b) **Monitorizazioa** (ospitaletan, ambulategietan...)

2.4. MAIZTASUNA ETA ONDORIO-ERAGINA NOLA NEURTU

Epidemiologiaren betebeharrak hurrengoak dira:

- I. MEK baten agerpen-maiztasuna kalkulatu → **maiztasuneko neurriak**
- II. MEK baten agerpena eta bere zilezko eragilearen arteko erlazioa zehastu → **ondorio-eragineko neurriak**

I. Maiztasuna nola neurtu (MEKaren intzidentzia edo maiztasuna)

a) Maiztasuna adierazteko moduak

- **Zenbatekoa:** MEKaren agerpenaren **tamainaren ideia** ematen du
Adib. Aurreko ikasturtean 145 kasu egon ziren liseri-hodiko odoljarioekin.
- **Proportzioa:** Mota beteko eragina eta gainontzekoen arteko erlazioa (%)
Adib. liseri-hodiko odoljario guztietatik 26/145 edo 18%a barize esofagikoengatik gertatu ziren.

2.4. MAIZTASUNA ETA ONDORIO-ERAGINA NOLA NEURTU

- **Arrazoa: bi aldagai** ezberdinen arteko erlazioa.

Adib. Liseri-hodiko odoljarioak dituzten emakume eta gizonen arteko arrazoa 1:3koa da.

- **Tasa:** gertakizun baten agerpena **denboran** zehar zelan aldatzen doan adierazten du. **Neurririk osoena da.**

$$\text{Tasa} = \frac{\text{Kasuen Zenbatekoa}}{\text{Pertsonak* Denbora}}$$

Adib. Legionelosiaren agerpen-tasa 2005 eta 2007 artean:

Urtea	Legionelosi kasuak	EAEko biztanleria
2005	45	3.000.000
2006	80	
2007	100	

$$\text{Tasa} = (45+80+100)/3000000*3 = 0.000025$$

Denbora tarte horretan legionelosiaren tasa hau izan zen:

2.5 kasu / 100.000 biztanleko / urteko.

2.4. MAIZTASUNA ETA ONDORIO-ERAGINA NOLA NEURTU

b) Maiztasuneko neurriak:

- **Intzidentzia** (gaixotzeko arriskua): **Denbora tarte** mugatu batean eta biztanleria zehatz batean, **zenbat kasu berri** agertzen diren aipatzen du. **Gaixotasuna** zenbateko **abiaduraz** hedatzen den ideia ematen du.

Kumulatutako Intzidentzia (KI): Denbora tarte gaixotzen diren pertsonen **proportzioa**. Gaixotasunaren agerpenearen **abiadura** edo gaixotasuna agertzeko probabilitatea

$$KI = \frac{\text{Denbora tarte batean kasu berrien zenbatekoa}}{\text{Arriskuaren arurean egon diren pertsonak}}$$

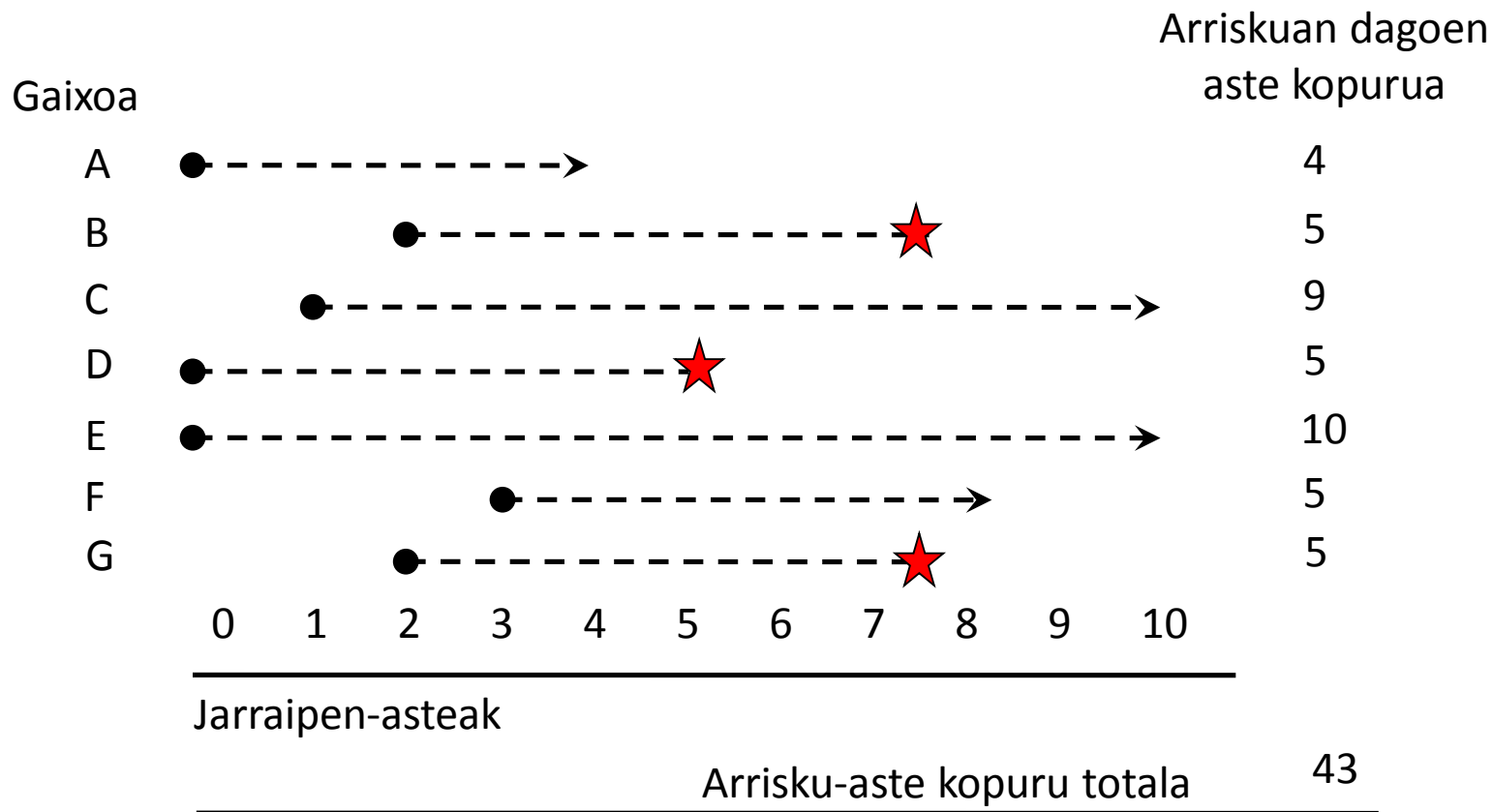
* Denbora-tartearen hasieran zegoen pertsonen kopurua

Intzidentzia- Dentsitatea (ID): Gaixotasun baten garapen **tasa**, gaixo **bakoitza** medikamentuarekin **kontakuan egondako denboraren arabera**. Kasu berriak biztanleria/denborako.

$$DA = \frac{\text{Denbora tarte batean kasu berrien zenbatekoa}}{\text{Pertsona kopurua-denbora unitateko}^*}$$

* Adib:100 pertsona/urteko digoxinarekin harremanetan

2.4. MAIZTASUNA ETA ONDORIO-ERAGINA NOLA NEURTU



$$KI = \frac{\text{Denbora tarte batean kasu berrien zenbatekoa}}{\text{Arriskuaren arurean egon diren pertsonak}} = \frac{3}{7 \times 10} = 0.043 \text{ kasu/aste}$$

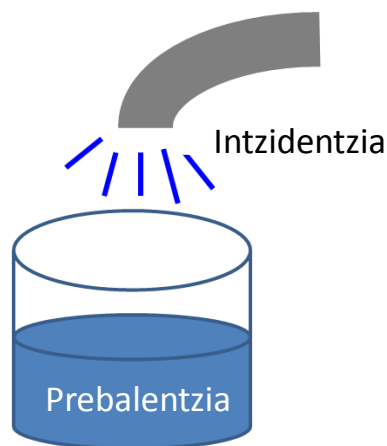
$$DA = \frac{\text{Denbora tarte batean kasu berrien zenbatekoa}}{\text{Pertsona kopurua-denbora unitateko}} = \frac{3}{43} = 0.069 \text{ kasu/aste}$$

2.4. MAIZTASUNA ETA ONDORIO-ERAGINA NOLA NEURTU

- **Prebalentzia** (gaixorik egoteko arriskua): Une jakin batean eta biztanleria jakin batean **gaixotasun bat pairatzen** duten pertsonen **proportzioa** kuantifikatzen du. Gaixotasuna batek kolektibo batean duen **pisua** adierazten du.

$$P = \frac{\text{Une jakin batean dagoen kasu kopurua}}{\text{Biztanleria}}$$

Prebalentzia = Intzidentzia x Gaixotasunak irauten duen denbora



Eragin batek intzidentzia **baxua** eta prebalentzia **altua** izan dezake (KRONIKOA)

Eragin batek intzidentzia **altua** eta prebalentzia **baxua** izan dezake (AKUTUA)

II. Ondorio-eragina nola neurtu (arriskuaren adierazpena)

Medikamentua/MEK arteko kausalitatea ezartzeko.

Arrisku-faktorearen (medikamentuaren) presentzian egon diren pertsonak eta ez direnak egon konpratzen ditu.

a. Arriskua (R, risk):

Talde zehatz baten dagoen persona batek MEKa garatzeko duen probabilitatea adierazten du.

MEKa garatu duten eta arrisku-faktorearen presentzian egon diren gaixoen eta arrisku-faktorearen presentzian egon diren pertsona guztien arteko zatidura da.

	MEK	
	BAI	EZ
Medikamentuaren presentzian	a	b
Medikamentuaren presentzian ez	c	d

$$R = \frac{a}{a + b}$$

2.4. MAIZTASUNA ETA ONDORIO-ERAGINA NOLA NEURTU

b. Arrisku Erlatiboa (RR, relative risk):

Medikamentuaren presentzian egoatearen eta gaixotasunaren arteko asoziazioaren indarra.

- Gaixotasuna garatzeko probabilitatea medikamentua jaso dutengan, jaso ez dutenekin konparatuz.
- Bi intzidentzia-tasen arteko arrazoia.
- Medikamentuaren presentzian egon direnen arriskua/ Medikamentuaren presentzian egon ez direnen arriskua

$$RR = \frac{\text{Tratatuen intzidentzia}}{\text{Ez tratatuen intzidentzia}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

RR = 1 Tratamenduak **ez du** gaixotasuna garatzeko **arriskurik suposatzen**

RR > 1 Medikamentua MEKaren eragilea izateko **arriskua** dago

RR < 1 Medikamentuak gaixotasunetik **babesten** du

Adib. A farmakoa hartu duten pertsonen artean agranulozitosa garatzeko arriskua, farmakoa hartu ez dabenen artean gaixotasuna garatzeko dagoen arriskuarekin konparatzean, RR=4 → A farmakoa hartzeak agranulozitosa garatzeko 4 aldiz arriskua handiagoa suposatzen du.

2.4. MAIZTASUNA ETA ONDORIO-ERAGINA NOLA NEURTU

c. Odds (edo aldea):

Talde baten barruan eragin kaltegarria garatzen dutenen eta garatzen ez dutenen arteko proportzioa:

$$OD = \frac{a}{b}$$

d. Odds Ratio:

Arrisku erlatiboaren analogoa baina **kasu-kontrol** ikerketetan, zeinetan **ezin den intzidentzia** kalkulatu, ikerketa taldeak gaixotasuna pairatzen edo pairantzen ez duten arabera aukeratzen bait dira. **Metaanalisien** emaitzak adierazteko ere erabiltzen da.

Farmakoa hartu duten pertsonen odds (aldea) / Farmakoa hartu ez dutenenen odds (aldea)

$$OR = \frac{a/b}{c/d}$$