



Farmakojagoletzaren orokortasunak

8. Ikasgaia

**Medikamentuen eragin kaltegarriak:
Definizioak eta sailkapenak**

AURKIBIDEA 8. IKASGAIA

1. Kontzeptu orokorrrak
2. Mekanismoen araberako definizioak
3. Sailkapenak
 - 3.1. Mekanismoaren arabera
 - 3.2. Klinikaren arabera
4. Diagnostiko klinikoa

1. KONTZEPTU OROKORRAK

Medikamentuen Eragin Kaltegarriak (MEK)

Osasunaren Mundu Erakundea-ren arabera:

“Medikamentuen erantzun kaltegarri eta nahi gabekoa, gizakiarengan profilaxi, diagnostiko, tratamendu edo funtzio fisiologikoaren aldaketarako erabiltzen den dosi normalarekin gertatutakoa”.

European Medicines Agency-ren arabera:

“Produktu sendagarri baten erantzun kaltegarri eta nahi gabekoa”.

EMA-ren definizioak medikazio akatsak eta ez-baimendutako erabilpenak ere barne hartzen ditu. *Kaltegarri* hitza aipatzean sintoma arin eta neurrizkoak sartzen ditu ere.

- Kalte gabeko medikamenturik ez da existitzen.
- MEK-en kostuak medikamentuaren kostuak baino handiagoak izan daitezke.
- Helburua MEK-en mekanismoak ezagutzea da, MEK-ak saihesteko (gutxienez MEK-en %60-a saihesgarria da).

MEK-en ezaugarriak

- **Agerpena:** berehalakoa, tratamendu farmakologikoaren zehar edo ondoren
- **Maiztasuna**
- **Saihesgarriak edo saihestezina**
- **Dosia:** terapeutikoa edo gaindosifikazioa
- **Larritasuna**

Funtsezko faktoreak



BOTIKEK ERAGINDAKO ONDORIO KALTEGARRIEN MAIZTASUNA

Oso maiz: botika hartzen duten 10 pertsonetatik gutxienez 1ek izaten duenean.



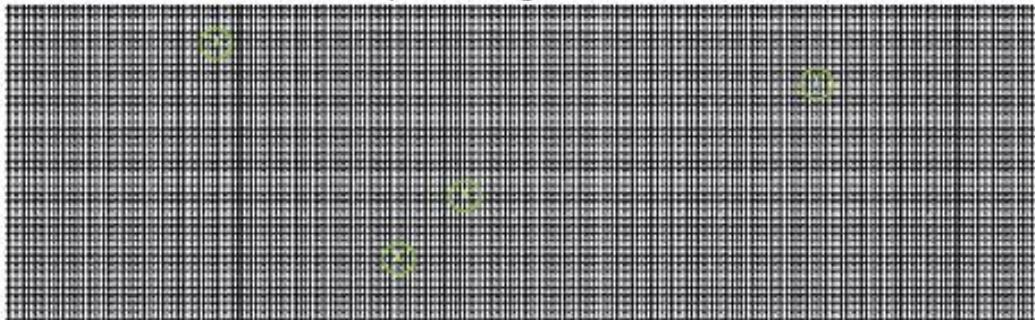
Maiz: botika hartzen duten 100 pertsonetatik gutxienez 1ek izaten duenean.



Ez oso maiz: botika hartzen duten 1.000 pertsonetatik gutxienez 1ek izaten duenean.



Gutxitan: botika hartzen duten 10.000 pertsonetatik gutxienez 1ek izaten duenean.



Oso gutxitan: botika hartzen duten 10.000 pertsonetatik 1ek baino gutxiago izaten duenean.

[Miez-ek \(Medikamentu informazioko euskal zentruak\) argitaratutako i-botika, 2015](#)
(Creative commons lizentziapean argitaratuta)

MEK-en mekanismoak

- Farmakoaren ekintzatik **banandu ezineko ondorioa**.
Dosi terapeutikoekin gertatzen da eta dosiarekin handitzen da.
- **Neurriz gaineko eragin farmakologikoa**.
Aurreikusi gabeko aldaketa farmakozinetikoen eragindako gehiegizko kontzentrazioetatik.
- **Dosiarenganako erlazio gabea**.
Erreakzio immunologiko edo faktore genetikoekin erlazionatuta.
- **Esposizio luze baten ondorioa**.
Egokitze, errebote edo pilaketa fenomenoengatik.
- **Modu atzeratuan** agertu daitezke.
Teratogenesisia eta kartzinogenesisia.
- Farmako edo bere metabolitoen **eragin toxiko edo kaltegarri zuzena**.
- Farmakoaren administrazioa **infekzio biriko** batekin batera ematean agertzen dira.

2. MEKANISMOEN ARABERAKO DEFINIZIOAK

Gaindosi erlatiboa:

Dosi normaletan administratutako farmakoak behar baino odol konzentrazio plasmatico handiagoak eragiten ditu.

Ad. Giltzurrun gutxiegitasuna daukan pazienteari emandako farmakoa

Alboko eragina:

Ezaugarri farmakologikoei datxekion nahi gabeko eragina, saihestezina.

Hurrengo eraginak barne hartzen ditu:

- Bere eragin terapeutikoari lotutako ekintza farmakologikoagatik.

Orokorrean beste organu edo sisteman ematen da.

Ad. Bronkioetako muskulatura leunaren farmako erlaxagarriek eragindako takikardia

- Bere eragin terapeutikoarekin erlazionatzen ez diren ekintza farmakologikoengatik.

Ad. Aho-lehortasuna antidepresibo triziklikoengatik

2. MEKANISMOEN ARABERAKO DEFINIZIOAK

Eragin sekundarioak:

Farmakoaren **ekintza nagusiaren ondorioa**, baina ez berez ekintza honi atxikia.

Ad. Espektror zabaleko antibiotikoekin gertatzen diren infekzio oportunistak

Ad. Diuretiko batzuekin gertatzen den hipopotasemia

Idiosinkrasia:

Indibiduoaren **genetikak** modu ez-egokian erantzutea eragiten du

→ Asaldura farmakozinetiko edo farmakodinamikoak.

Ad. Arraza zuriko %5-10-k zitokromo P450ren gabeziaren bat aurkezten du →

fenitoina, fenilbutazona, nortriptilina bezalako farmakoak metabolizateko ahalmen murriztua

2. MEKANISMOEN ARABERAKO DEFINIZIOAK

Erreakzio alergikoa:

Farmakoek edo metabolitoek ezaugarri antigenikoa bereganatzean gertatzen den erreakzio immunologikoa.

- Dosi edo ekintza farmakologikoekin erlaziorik gabeko sintomak eragiten dituzte.
- Tratamendua gelditzean desagertzen dira.
- Farmako edo antzeko estruktura kimikoekin aurreko kontaktua beharrezkoa da:

Sentsibilizazioa.

Intolerantzia:

Medikamentuaren dosi minimoekin gertatzen den ohiz kanpoko intentsitatezko erreakzioa.

Ad. Antikoagulatuzaileekin edo Bitamina D-rekin ohartu diren neurriz gabeko ekintza farmakologikoak.

3. SAILKAPENAK

Eragin kaltegarriak sailkatzearen helburu nagusia aurrez ikusi eta saihestu daitekeen jakitea da.

Sailkapena egin daiteke hurrengoan arabera:

- Larritasuna: subjetoa
Ad. Logurea autobusa gidatzen duen pazientearengan
- Kausalitatea: algoritmoen erabilera, 2. ikasgaia
- **Mekanismoa**
- **Klinika:** dosi, agertzeko denboraldia eta suszeptibilitate faktoreak



Pixabay-n Creative commons CO lizentziapean argitaratutako irudia

Historikoki:

- **Rawlins eta Thompson-ek (1977):**

Bi eragin kaltegarri mota proposatu zituzten:

A (handituta, *augmented*) eta B (arraroak, *bizarre*)

- **Meyboon, Lindquist et al (1977):**

Hurrengo bereiztasunak gehitu zituzten:

A mota: farmakoaren eraginak

B mota: pazientearen eraginak. Funtsean hipersentsibilitate erreakzioak)

C mota: eragin estatistikoak. Farmako bat erabiltzen dutenengan maiztasun handiagorekin gertatzen diren gaixotasunak.

Ad. Minbizi eta hilkortasun kardiobaskularraren intzidentzia

Historikoki:

- **Edwards eta Aronson-ek (2000):** 6 mota bereiztu zituzten **A**, dosiarekin erlazionatuta; **B**, dosiarekin erlaziorik gabe; **C**, dosi eta tratamendu luzaerarekin erlazionatuta; **D**, denborarekin erlazionatuta; **E**, baztertzean gertatutakoa; **F**, terapiaren ustekabeko akatsa.
- **Ronson eta Ferner-ek (2003):**
Dosi, denbora eta pazientearen suszeptibilitatean oinarritutako sistema proposatu zuten (**DoTS**).
- **Aronson eta Ferner-ek (2010):**
EIDOS sailkapena proposatu zuten, eragin kaltegarrien mekanismoetan oinarrituta.

Klinikan oinarrituta

Mekanismoetan oinarrituta

3.1. MEKANISMOEN ARABERAKO SAILKAPENAK

Edwards eta Aronson-en ABCDEF sailkapena (2000)

A Mota (Augmented)

- Dosiarekin erlazionatuta
- Ekintza farmakologikoarekin erlazionatuta (itu organoan eta besteetan)
- **Aurresangarria eta saihesgarria:** Dosiaren doiketarekin tratatzen dira
- Hilkortasun baxua
- Intzidentzia eta erikortasun altua (MEK-en %80)
- Gai dosiengatik (baita gaindosi erlatiboa), Alboko eragin edo Eragin sekundarioengatik MEK
- Asaldura farmakozinetiko eta farmakodinamikoak

Ad. Benzodiazapinek eragindako logurea

Antikoagulatzaileek eragindako odoljariorak

Antidiabetikoek eragindako hipogluzemia sekundarioa

Edwards eta Aronson-en ABCDEF sailkapena (2000)

B mota (Bizarre)

- Dosiarekin erlazio gabe
- Ekintza farmakologikoarekin erlazio gabe (ez itu organoan ez besteetan)
- **Ez dira auresangarriak**
- Hilkortasun altua
- Erreakzio immunologiko, idiosinkrasiko eta intolerantzia

Ad. Penizilinekiko hipersentikortasuna

Porfiria akutua

Hipertermia gaiztoa

Edwards eta Aronson-en ABCDEF sailkapena (2000)

C mota (Chronic)

- Esposizio luzearekin erlazionatuta
- Ekintza farmakologikoarekin erlazionatuta
- Auresangarria
- Hurrengo erreakzioak barne hartzen ditu:
 - **Menpekotasuna, tolerantzia**
 - **Egokitze** fenomenoak
 - **Farmakoen metaketa** ehun desberdinetan

Ad. Kortikoideek eragindako ardatz hipotalamo-hipofisi-adrenalaren ezabapena

Edwards eta Aronson-en ABCDEF sailkapena (2000)

D mota (Delayed)

- Orokorrean dosiarekin erlazionantuta
- MEK-a medikamentuaren erabili denetik denbora pasatu denean agertzen da, baina ez du esposizio luzerik behar (\neq C mota edo Chronic).
- **Tratamenduaren hasieran** hasi daitezke baina **epe luzean** azaldu.

a) Kartzinogenesia

- Aldaketa genetiko edo immunologikoak

Ad. Leuzemiaren intzidentzia handiagoa da immunokentzaileekin tratatutako pazienteengan

b) Teratogenesia

- Farmako liposolugarriak eta proteina plasmatikoei potzentai baxuan lotzen direnak__> placenta zeharkatu dezakete
- Arrisku gehiago lehenengo hiruhilabetean (lehenengo 8 asteetan)

Edwards eta Aronson-en ABCDEF sailkapena (2000)

E mota (End of treatment)

- Tratamendua gelditzean → “errebotezko efektua”
- Medikazioa progresiboki uzten bada ez dira agertzen.

Ad. Sudur butxadura basouzkurtzaile topikoen tratamendua gelditzean

Ad. Espasmo koronarioa nitratoen tratamendua gelditzean

F mota (Failure of treatment)

- Ohizkoa
- Dosiarekin erlazionatzen da
- Sarritan elkarrekintzengatik gertatzen da

Ad. Ahozko antisorgailuen porrota induktore entzimatikoak aldi berean erabiltzen direnean

3.2. KLINIKAREN ARABERAKO SAILKAPENAK

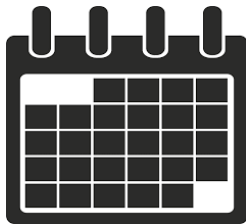
Aronson eta Ferner-en DOTS sailkapena (2003)

- Mekanismoen araberako sailkapenaren erabilera kliniko mugatua da (farmakoan oinarritzen da bakarrik).
- DOTS sailkapenak beste irizpideak kontutan hartzen ditu: **erreakzioaren ezaugarriak** eta **pertsonalak**.



Pixabay-n Creative commons CO lizentziapean argitaratutako irudia

- Dosiarekin erlazioa **D**



- Denborarekin erlazioa **T**
- Larritasuna

Pixabay-n Creative commons CO lizentziapean argitaratutako irudia



- Suszeptibilitatea **S**

all-free-download.com-en argitaratutako irudia (jabari publikoa)

Aronson eta Ferner-en DOTS sailkapena (2003)

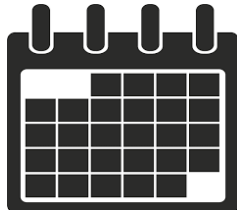


Dosiarekin erlazioa (D)

Pixabay-n Creative commons CO
lizentziapean argitaratutako
irudia

- Sailkapen honen arabera erreakzio guztiak (alergikoak barne) dosi-menpekorrak dira.
- Kontutan hartzen ditu:
 - Zer **konzentrazio tartean** gertatzen diren.
 - ¿Erreakzioaren **maiztasuna** handitzen da dosia handitzean?
- Bereizten dira:
 - Dosi **gainterapeutikoak** (eragin toxikoak)
 - Dosi **terapeutikoak** (alboko eraginak)
 - Dosi **azpiterapeutikoak** (hipersentikortasun eraginak)

Aronson eta Ferner-en DOTS sailkapena (2003)



Denbora eta larritasunarekin erlazioa (T)

Pixabay-n Creative commons CO
lizentziapean argitaratutako irudia

- Larritasuna kliniko batek baloratu beharko luke.

a) Denborarekiko ez-menpekorrak

- Farmakoaren **konzentrazio plasmaticoaren aldaketa**

Ad. Giltzurrun funtzioaren okerragotzea

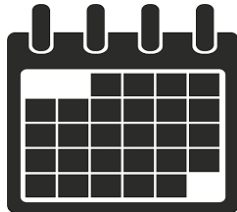
- Konzentrazio plasmaticoaren menpekotasunik gabeko **farmakoaren erantzunaren aldaketa**

Ad. Digoxinaren toxizitatea hipopotasemian

b) Denborarekiko menpekorrak

3.2. KLINIKAREN ARABERAKO SAILKAPENAK

Aronson eta Ferner-en DOTS sailkapena (2003)



Denbora eta larritasunarekin erlazioa (T)

b) Denborarekiko menpekorrak

Denborarekiko menpekorrak		Adibidea
Azkarrak	Administrazio azkarra	Gizaki gorriaren sindromea (bankomizina)
Lehenengo dosia	Tratamendu baten lehenengo dosiarekin	Buruko mina (nitratoak)
Goiztiarrak	Tratamendu baten lehenengo dosien ostean Batzuk administrazio jarraiarekin desagertzen dira	I motako hipersentikortasuna
Bitartekoak	Denboraldi baten ondoren Garai horretan agertzen ez badira, arraroa da beranduago agertzea	II motako hipersentikortasuna
Berantiarrak	Arriskuak gora egiten du esposizio jarraiarekin Arraroak dira tratamendu hasieran	Diskinesia (antipsikotikoak)
Atzeratuak	Esposizio gertatu zen aldi baten ondoren agertzen dira	Kartzinogenesisia

Aronson eta Ferner-en DOTS sailkapena (2003)



Suszeptibilitatea (S)

all-free-download.com-en argitaratutako irudia
(jabari publikoa)

Paziente bakoitzaren suszeptibilitatea MEK bat pairatzeko hurrengo faktoreen menpe egon daiteke:

- Adina
- Sexua
- Aldatutako fisiologia
- Kanpoko faktoreak (Farmakoen arteko elkarrekintza)
- Gaixotasuna
- Genetika

Alderdi hau irakasgaiaren 12. ikasgaiaren "Medikamentuen eragin kaltegarrien joera errazten duten beste faktore batzuk" garatuko da

3.3. MEKANISMO ETA KLINIKAREN ARABERAKO SAILKAPENAK

Aronson eta Ferner-en EIDOS sailkapena (2010)

DoTS sailkapenarekin konbinatzeko proposatu zen.

EIDOS: Nola ematen da eragin kaltegarria?

DoTS: Eragin kaltegarriaren ezaugarri klinikoak

5 osagai hartu behar dira kontutan:

1. Eragina hasten duen espezie kimiko **Estrintsekoa**
2. Erasaten den espezie kimiko **Intrintsekoa**
3. Espezie hauek organismoan daukaten banaketa (**Distribution**)
4. Emaitza fisiologiko edo patologikoa (**Outcome**)
5. Eragin kaltegarria (**Sequel**)

3.3. MEKANISMO ETA KLINIKAREN ARABERAKO SAILKAPENAK

Aronson eta Ferner-en EIDOS sailkapena (2010)

Espezie Intrintsekoaren Motak

- Molekula bera
- Eszipienta
- Kutsatzailea
- Edulkoratzailea
- Degradazio produktua
- Administratutako farmakoaren metabolitoa

Espezie Estrintseko eta Intrintsekoaren arteko Elkarrekintzak

- **Molekularrak:** Azido nukleikoak, Entzimak, Hartzaileak, Erreten ionikoak, Garraiatzaileak...
- **Estrazelularrak:** Ura edo ioiak
- **Fisikoak edo fisikokimikoak:** Ehunetako kalte zuzena edo espezie estrintsekoaren alterazio fisikokimikoak

4. DIAGNOSTIKO KLINIKOA

Farmakojagoletza MEK-ak identifikatu eta diagnostikatu behar dituen aktibitate sanitario garrantzitsua da. Bereziki garrantzitsuak dira normalean oharkabeak diren MEK-ak.

MEK-ak ez ohartzearen arrazoiak

- Erreakzioa oso **arraroa** bada eta farmakoaren erabilera oso **ohikoa**
 - MEK-a **ohiko gaixotasun** baten antzekoa bada
 - MEK-a gaixotasun baten **berrerortzearen** antza badu
 - Agerraldia **atzeratuta** badago
 - Zenbat eta farmakoaren hartualdia eta MEK-aren agerraldia banatuago egon, igartzean zailagoa izango da
- Ad. Metildopa antihipertentsiboarekin kronikoki tratatzen den pazienteak 9 urteren buruan anemia hemolitikoa garatzen du*
- **Egoera klinikoa** konplexua bada

MEK-ak detektatzeko froga diagnostikoak

- **Froga biokimiko** gutxi daude
- Froga **histologikoak**
Ad. Farmakoek eragindako glomerulonefritisa, immunokonplexuen metaketagatik
- Basofiloen histaminaren askapen eta degranulazioa neurtzen duten **larruazal** frogak

MEK-en agerpena

- **A motako erreakzioak:** Farmakoaren **5 erdibizitza** ondoren agertzen dira.
Momentu horretan farmako edota metabolitoen metaketa eta eragina maximoa litzateke.
- **B motako erreakzioak:** **Sortasun denbora** luzeagoa da.
Orokorrean terapia hasi eta 12 astetara gertatzen dira.

Farmakoen monitorizazioa

Beharrezkoa da eraginkortasun/segurtasun erlazioa ezartzeko.

Ad. Digoxina, aminoglukosidoak, litioa, zenbait antikonbulstsibatzaile.