

Ayuda memoria para la evaluación de la causalidad para Informes de Seguridad de Casos Específicos

Este documento tiene como objetivo listar los criterios relevantes a evaluar cuando se analiza la relación causal entre un Evento Adverso (EA) y medicamento sospechoso o una combinación de medicamentos sospechosos. ***Siempre se debe aplicar el criterio médico al asignar una categoría de causalidad final a un par 'EA-fármaco sospechoso' o de 'EA-combinación de fármacos sospechosos'.***

Como regla general, se deben considerar los siguientes aspectos al evaluar una situación 'EA - fármaco sospechoso' o de 'EA - combinación de fármacos sospechosos':

Ayuda memoria para la evaluación de la causalidad – Puntos a considerar - Criterios de Bradford Hill ⁽¹⁾			
Criterios	Preguntas	Respuestas	
		Sí	No
1. Fuerza de la asociación	¿Existe una asociación estadística entre la exposición y el EA, como se informa en la literatura o se observó en los ensayos clínicos de MSF u otros?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Consistencia	¿Se observa el mismo par de exposición-EA de manera consistente en diferentes estudios? Es decir, al reproducir la exposición, ¿observamos un efecto similar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Especificidad	¿Hay subgrupos en la población expuesta (geográfica, étnica, edad, gravedad de la enfermedad, variantes genéticas, etc.) más propensos al desarrollo del EA?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Temporalidad	¿Está el tiempo transcurrido hasta el inicio del evento a favor de una asociación causal dada la naturaleza del evento (p.ej. anafilaxis o neoplasia maligna sólida)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Gradiente biológica	¿Hay una relación de respuesta a la dosis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Plausibilidad, mecanismo de acción	¿Existe un potencial mecanismo biológico que pueda explicar el par de exposición-EA observado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Coherencia	Asumiendo que el conocimiento previo de la enfermedad observada (es decir, el EA) sea correcto, ¿está la observación en línea con este conocimiento (p.ej. datos de laboratorio sintomáticos)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Analogía	¿Se tiene conocimiento de experiencias similares en contextos/poblaciones comparables o con una sustancia activa análoga, un producto con el mismo mecanismo de acción o combinación de fármacos similar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Experimento (Retiro/Re-exposición)	¿Se da un retiro positivo, es decir, al retirar o disminuir la dosis del producto(s) sospechoso(s), se alivian los síntomas y/o una re-exposición positiva (no posible en todos los contextos)?, es decir, ¿al reintroducir el producto(s) sospechoso(s) o la dosis completa, reaparecen los síntomas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INTERPRETACIÓN	Al responder 'sí' a una o más de estas preguntas, está proporcionando evidencia a favor de una relación causal entre la exposición y el EA. La presencia de confusores también debe evaluarse detenidamente al responder (p.ej. ambiente, historia médica, tratamientos concomitantes, o antecedentes familiares). Además, también se debe tomar en cuenta la calidad de los datos disponibles para dicha evaluación (p.ej. resultados de TC controlados, publicaciones de revistas arbitradas, informes posteriores a la comercialización o estudios en animales).		

El método de puntuación que se presenta a continuación permite la asignación de una categoría de causalidad a un par de 'EA-fármaco sospechoso' o de 'EA-combinación de fármacos sospechosos'. La mayoría de las "preguntas" ya deberían tener una respuesta si usted usó previamente el método de Bradford Hill, pero esta es otra forma de hacer una lluvia de ideas sobre la causalidad. ***El puntaje de Naranja debe usarse como una guía únicamente; siempre se debe aplicar el criterio médico al asignar una categoría de causalidad final.***

Ayuda memoria para la evaluación de la causalidad – Escala de probabilidad de RAFA de Naranja ⁽²⁾	
Preguntas	Respuestas

	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>Se desco- noce</i>
1. ¿Existen informes previos conclusivos sobre esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Apareció en EA después de que se administrara el fármaco/combinación de fármacos sospechosos?	+2	-1	0
3. ¿Mejóro el EA cuando se descontinuó el fármaco/combinación de fármacos o se administró un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Reapareció el EA cuando se volvió a administrar el fármaco/combinación de fármacos?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes al fármaco(s) sospechoso(s)) que podrían haber causado por sí mismas el EA?	-1	+2	0
6. ¿Reapareció el EA cuando se dio un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el fármaco(s) sospechoso(s) en la sangre (u otros fluidos) en una concentración que se sabe es tóxica?	+1	0	0
8. ¿Fue el EA más grave cuando se aumentó la dosis, o menos grave cuando se redujo la dosis?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente un EA similar al mismo fármaco o un fármaco similar en alguna exposición previa?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el EA con evidencia objetiva (p.ej. datos de laboratorio sintomáticos, evaluación de un especialista)?	+1	0	0
Puntaje total:	≥1	0 [He marcado todas como 'desconocida']	≤0 [He marcado ≥1 como sí/no]
Categoría de causalidad de MSF correspondiente (Para info)	Relacionada	Relacionada por defecto, en ausencia de suficiente información para evaluar completamente el caso	No relacionada
INTERPRETACIÓN	Al obtener un puntaje ≥1, una relación causal razonable entre la exposición y el EA es por lo menos posible. La interpretación y conclusión definitiva sobre la relación causal debe tomar en cuenta la presencia de confusores/riesgo y la calidad de los datos usados para responder a las preguntas. Un puntaje de Naranjo no debe ser el único criterio en la decisión final de la causalidad; siempre debe prevalecer el criterio médico.		

Con fines de procesar e informar, se puede preparar un comentario por escrito sobre la evaluación de la asociación causal entre el fármaco(s) sospechoso(s) y el EA observado (posiblemente en base a las respuestas a los cuestionarios de Bradford Hill o Naranjo). Además, se debe seleccionar una de las siguientes categorías de causalidad:

Relación causal de MSF entre el evento adverso y el fármaco(s) sospechoso(s)		
Categoría MSF	Principales características	Puntaje de Naranjo (para info)
Relacionada	Hay una posibilidad razonable de que el EA pueda estar relacionado con el fármaco(s). Los elementos a favor de una relación causal razonable incluyen: <ul style="list-style-type: none"> • Una relación temporal favorable, • Una retiro y/o re-exposición positivos, • Un mecanismo de acción farmacológico/biológico plausible (sea comprobado o potencial), • Conocimiento previo de una reacción similar con el fármaco(s), o • Ninguna otra causa evidente (p.ej. enfermedad previa, otros fármacos). 	≥1
Relacionada- Información	Existe información insuficiente para evaluar la relación causal entre el EA y la exposición. De manera conservadora, el EA debe considerarse relacionado con el fármaco(s) hasta que sea factible una evaluación apropiada (es decir, en el	0 [He marcado todas como

insuficiente	seguimiento).	'desconocida']
No relacionada	No existe posibilidad razonable de que el EA esté relacionado con el fármaco(s). Esto implica que hay una causa alternativa plausible para el EA que explica mejor la ocurrencia del EA o que confunde ampliamente la relación causal entre el fármaco(s) y el EAS.	≤0 [He marcado ≥1 como sí/no]

Referencias

⁽¹⁾Bradford Hill A. *The Environment and Disease: Association or Causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58 (1965): 295-300.

⁽²⁾Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.