



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del  
volumen Volume  
index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



## Letters to the Editor / Cartas al Editor

# EVENTO ADVERSO VS REACCIÓN ADVERSA. NECESIDAD DE EMPLEAR ALGORITMOS DE CAUSALIDAD PARA SU DEFINICIÓN.

Maykel Pérez Machín MSc, Rayza Méndez Triana MSc.

Cátedra Multidisciplinaria de Ensayos Clínicos.  
Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.  
Villa Clara. Cuba.

[rayzamt @ ucm.vcl.sld.cu](mailto:rayzamt@ucm.vcl.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:91-93.

Sr. Editor:

En un artículo publicado en su revista relacionado con la seguridad del paracetamol en Cuba, se hace un análisis de las reacciones adversas medicamentosas reportadas por la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia en el período comprendido desde enero del 2003 hasta diciembre del 2008<sup>1</sup>. En este se emplea el término reacciones adversas "*no relacionadas*", teniendo en cuenta que el empleo del término reacción adversa lleva implícito una relación causal con el medicamento que se administra, se sugiere a los autores que en este caso utilicen el término *evento adverso*.

La presente misiva propone abordar algunos aspectos metodológicos a tener en cuenta durante la clasificación de los eventos adversos, según su relación de causalidad.

Se considera un evento adverso (EA) cualquier suceso médico perjudicial que se presenta en un paciente al que se le administra un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene relación causal con este tratamiento. Por tanto, un EA puede ser:

1. Un signo, síntoma o cualquier condición médica que no se encontraba presente al iniciarse un estudio clínico (antes de la administración de la primera dosis del producto farmacéutico).
2. Un signo, síntoma o cualquier condición médica presente al iniciarse un estudio clínico y que posteriormente empeoró (o sea, que incrementó su severidad o frecuencia).
3. Un valor anormal de un parámetro de laboratorio clínico u otra prueba que produzca síntomas o signos o que requiera tratamiento.

Se considera reacción adversa a cualquier respuesta nociva e involuntaria a un producto farmacéutico que se presente a cualquier dosis. La frase "respuesta al producto" significa que existe al menos una *posibilidad razonable de relación causal* entre el producto farmacéutico y el evento adverso, o lo que es lo mismo, que esta relación no puede ser descartada.

Para productos ya comercializados: una *reacción adversa* es una respuesta nociva e involuntaria a un fármaco que ocurre a dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función biológica<sup>2</sup>.

El factor crítico en el análisis de casos aislados de sospechas de reacciones adversas es el establecimiento de la relación de causalidad entre el fármaco administrado (o uno de los fármacos administrados) y la aparición del acontecimiento clínico adverso. Esto no sólo tiene importancia para decidir si se advierte del riesgo en cuestión al resto de la comunidad científica, sino también para dar una recomendación al paciente sobre la continuación del tratamiento o sobre posibles futuros tratamientos<sup>3-9</sup>.

Numerosas publicaciones recomiendan preguntas que debe hacerse el médico para adquirir una idea sobre la probabilidad de que la relación entre el uso del fármaco y la aparición del acontecimiento clínico en estudio sea causal. Entre las más importantes se encuentran las siguientes:

- 1) ¿El paciente estaba usando el fármaco antes de que se produjera el EA? A veces el establecimiento de esa secuencia temporal adecuada parece obvio y sencillo, pero en otros casos no lo es tanto. Hay muchas reacciones que se manifiestan clínicamente y son diagnosticadas mucho después de haberse producido, como por ejemplo, una anemia aplásica. En realidad, cuando no se puede definir de manera exacta el momento del comienzo de un EA, puede resultar difícil establecer la secuencia temporal entre la administración del fármaco y su aparición.
- 2) ¿Resulta lógica o biológicamente plausible la aparición del EA? Está claro que la aparición de cáncer gástrico unas semanas después de comenzar tratamiento con un antiulceroso no puede considerarse como índice razonable de relación de causalidad.
- 3) ¿Existen otros factores, además del fármaco sospechoso, que hallan podido causar el acontecimiento adverso? Entre los factores pueden ser considerados se encuentran: otros fármacos, la enfermedad que motivó la indicación del medicamento, otra enfermedad concomitante o la exposición a productos no farmacológicos.
- 4) ¿Las propiedades farmacológicas del medicamento pueden explicar la aparición del EA?, ¿Existen referencias bibliográficas que hallan descrito este acontecimiento adverso o algún cuadro similar para ese medicamento?
- 5) ¿Qué sucedió con el EA al retirar el medicamento? ¿mejoró el paciente? ¿continuó igual? o ¿no se retiró el medicamento? Esta información resulta muy valiosa para la siguiente pregunta.
- 6) ¿El acontecimiento adverso reapareció cuando se volvió a administrar el fármaco? En los casos donde es posible la reexposición (bien sea deliberada o inadvertida o intencional) resulta muy significativo que ante una nueva exposición al medicamento ocurra la misma reacción. Sin embargo, este aspecto no es evaluable en el caso de reacciones adversas graves e irreversibles como la muerte.
- 7) ¿En anteriores exposiciones al mismo fármaco o a otros similares, se produjeron episodios iguales o similares al actual?
- 8) ¿Disponemos de otra información que permita esclarecer la causalidad? La obtención de otros datos como: determinación de niveles plasmáticos del fármaco, reconfirmación del diagnóstico inicial que motivó la administración del fármaco sospechoso, realización de pruebas diagnósticas específicas, evaluación de la posibilidad de interacciones farmacológicas, etc., pueden contribuir a la toma de decisiones.

La respuesta a estas preguntas puede ayudar enormemente a establecer la existencia o no de una relación causal entre la exposición al fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Sin embargo, ante un mismo caso dos evaluadores pueden contestar a las preguntas de manera diferente y llegar a conclusiones distintas. Por este motivo se han propuesto diferentes algoritmos o tablas de decisión que generalmente deben responderse de forma dicotómica -sí o no-. Veamos algunos ejemplos:

*Algoritmo de Naranjo y cols.:* para evaluar la causalidad de un evento adverso, empleando este método, es necesario contestar algunas preguntas y asignar una puntuación final: definitiva, >9; probable, 5-8; posible, 1-4; dudosa, <0<sup>10</sup>.

*Algoritmo de Karsh-Lasagna:* es el algoritmo más difundido y se recomienda en Cuba por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Su principal limitación es aceptar que deba haber una reaparición tras la reexposición para que una reacción pueda ser clasificada como definitiva, por ejemplo: una dificultad respiratoria seguida de un shock vascular, acompañada de prurito y urticaria, que aparecen seguidos a la administración de penicilina en un paciente sin antecedentes de asma y sin que exista una explicación alternativa inmediata (picadura de insecto) sólo podría ser clasificada como probable. Análogamente, ninguna reacción de desenlace mortal podría ser clasificada como definitiva, dado que el paciente no se puede morir dos veces<sup>11,12</sup>.

*Algoritmo de la "Food and Drug Administration" (FDA):* mediante este algoritmo se llega a establecer como remota, posible, probable y muy probable la relación de causalidad entre el uso de un fármaco y el acontecimiento clínico indeseable<sup>13</sup>.

Finalmente le sugerimos a todos los autores que desarrollan estudios fármaco-epidemiológicos y de farmacovigilancia utilizar el término general de evento adverso, pues le permitirá clasificar correctamente los acontecimientos no relacionados con un producto farmacéutico, dejando sólo las reacciones adversas para cuando exista algún grado de causalidad, o sea, cuando el medicamento es el responsable del acontecimiento médico descrito.

## REFERENCIAS

1. Legón Pérez T, Jiménez López G, Alfonso Orta I, Díaz Mato I, Chao Cardeso A. Seguridad del paracetamol en Cuba. 2003 - 2008. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;2:25-32.
2. Rodríguez Núñez O. Las reacciones Adversas a los fármacos en los ensayos clínicos I. Conferencia. Diplomado de ensayos clínicos. 1<sup>era</sup> Edición CENCEC. La Habana Cuba. 2002.

3. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones.1998.
4. Boletín de información Terapéutica para la APS. N° 7 Enero - Febrero 1998.
5. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. The Uppsala Monitoring Centre. OMS. 2001.
6. Viewpoint Part 1. Vigilando hacia medicinas más seguras. The Uppsala Monitoring Centre 2003.
7. CENCEC. Reporte de Evento adverso. Procedimiento normalizado de trabajo (PNT). La Habana Cuba. 2002
8. Zapata MA. Farmacovigilancia. En: Morón RFJ, Levy RM, eds. Farmacología general. Ciudad de La Habana: ECIMED; 2002. p. 139-146.
9. Sánchez Ferrer C. Efectos Adversos de los fármacos. Medicina 1995; 6 (91): 4029-4036.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45.
11. Karch FE, Lasagna L. Toward the operacional identification of adverse drug reaction. Clin Pharmacol Ther 1977; 21 (3): 247-54.
12. Adverse events associated with the vaccine preparation NGcGM3/VSSP/montanide ISA 51 in patients with metastatic breast cancer. VacciMonitor 2009; 18 (1) Suppl. 1
13. Daniel JM. Comparison of the three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. Am. J Hosp Pharm 1986; 43:1709-14.

**CORRESPONDENCIA:**

Rayza Méndez Triana

Profesor Asistente de Farmacología. Investigador Agregado.

Cátedra Multidisciplinaria de Ensayos Clínicos. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara. Cuba.

[rayzamt @ ucm.vcl.sld.cu](mailto:rayzamt@ucm.vcl.sld.cu)

---

Received: January 28, 2011.

Published: April 16, 2011