

Acerca de la clasificación y causalidad de los efectos adversos de medicamentos

Darío Scublinsky

Médico reumatólogo. Docente de la Primera Cátedra de Farmacología, UBA.
Fundación de Estudios Farmacológicos y Medicamentos (FEFyM).

En el siglo XV, Paracelso destacó que todas las sustancias eran potencialmente deletéreas. La única diferencia entre un veneno y un remedio consideró que era la dosis en la cual se utilizaba¹. Muchos siglos pasaron hasta el desarrollo moderno de la farmacología, y dicho concepto actualmente es aplicable a aquellas drogas que provocan reacciones o efectos adversos de manera dependiente de la dosis, tanto con la exposición aguda como crónica, por efecto acumulativo.

El hecho de que en los últimos veinte años se haya hecho masiva la investigación fármaco-clínica en humanos también ha conllevado a la incorporación del término “evento adverso”, como toda situación adversa vinculada al uso de la droga pero sin la necesidad de que exista relación causal con ella. Sin embargo, desde el punto de vista farmacológico más estricto, resulta de mayor propiedad hablar de “efecto adverso” o “reacción adversa”. Y por su mecanismo se pueden distinguir varios tipos de reacciones adversas: aquellas dependientes de la dosis -dosis dependientes-, reacciones adversas aparentemente dosis independientes (idiosincrasia, hipersensibilidad), síndromes de depresión y farmacodependencia².

Como no existe una nomenclatura universalmente aceptada para los diversos tipos de efectos adversos (EAs), las distintas escuelas de farmacología, o las autoridades regulatorias, han adoptado durante años sus propios sistemas de clasificación y asignación de causalidad o “sospecha”. Precisamente, un problema relevante en farmacovigilancia es que la mayoría de los casos reportados son EAs *sospechados*. Las reacciones adversas son raramente específicas para una droga, los tests diagnósticos están generalmente ausentes y la readministración de la droga, si el EA fue sospechado, está raramente justificada

desde el punto de vista ético. En la práctica, pocos EAs son “certeros/definidos” o “improbables”; la mayoría de los mismos se encuentran entre esos extremos; por ejemplo “probable” o “posible”. En un intento por resolver este problema, muchos sistemas han sido desarrollados para estructurar y armonizar la evaluación de causalidad³. De todas maneras, ninguno de estos sistemas ha mostrado producir una estimación precisa y confiable de probabilidad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de su Centro de Monitoreo (CM), ha desarrollado un sistema en consulta con los centros nacionales participantes en el monitoreo de drogas en un intento por tener una herramienta para la evaluación de reportes de casos. Este sistema tiene en cuenta aspectos fármaco-clínicos de la historia del caso así como de la calidad de la documentación de la situación observada. Dado que la asociación entre un fármaco y un EA es generalmente estadística, el hecho de detectar efectos adversos infrecuentes, inesperados o desconocidos –que son el objetivo de la farmacovigilancia y son los EA que generalmente se publican en revistas científicas– para estos últimos casos, otros criterios como el conocimiento previo y la chance estadística juegan un rol menos importante en el sistema. De tal manera que, teniendo en cuenta la necesidad de reconocer definiciones semánticas con mayor claridad, la OMS desarrolló un sistema de clasificación y asignación de causalidad que se describe a continuación⁴. En este sentido, la OMS destaca que para cada término que se utiliza de causalidad, todos los puntos de cada criterio deben ser razonablemente cumplidos.

Correspondencia

E-mail: darioscublinsky@yahoo.com.ar

Término de causalidad	Criterio de evaluación
Cierto	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de laboratorio anormal o evento, con un tiempo justificable respecto a la exposición a la droga. • No puede ser explicado por una enfermedad u otras drogas. • La respuesta a la suspensión de la droga es categórica. • Ocurre un evento reconocido desde el punto de vista farmacológico o biológico. • Si es justificable*, readministrar el fármaco, la sintomatología reaparece.
Probable	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de laboratorio anormal o evento, con un tiempo razonable respecto a la exposición a la droga. • Es improbable que sea explicado por una enfermedad u otras drogas. • La respuesta a la suspensión de la droga es clínicamente razonable. • No se requiere readministración de la droga.
Posible	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de laboratorio anormal o evento, con un tiempo razonable respecto a la exposición a la droga. • Puede ser explicado por una enfermedad u otras drogas. • No hay información respecto a la suspensión de la droga o no es clara.
Improbable	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de laboratorio anormal o evento, con un tiempo improbable (aunque no imposible) respecto a la exposición a la droga. • Puede ser explicado por una enfermedad u otras drogas.
Condicional/Inclasificada	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de laboratorio anormal o evento. • Se necesitan más datos para su evaluación, o se están analizando los datos.
Inevaluable/Inclasificable	<ul style="list-style-type: none"> • Se reporta un supuesto efecto adverso. • No puede ser juzgado por información insuficiente o contradictoria. • Los datos no se pueden completar o verificar.

*La justificación a la readministración debe ser siempre basada en la ética.

Bibliografía

1. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Edition. Mc Graw Hill. 1996, 64-66.
2. Zieher LM, Colección de Farmacología. Tomo I Farmacología General, Tercera Edición. Ed Siltor. 2003, 114-117.
3. Meyboom RHB, Royer RJ. Causality Classification in Pharmacovigilance Centres in the European Community. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1992; 1:87-97.
4. <http://www.who-umc.org/>