

RESOLUCION DIRECTORAL Nº 813 - 2000-DG-DIGEMID

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS,
INSUMOS Y DROGAS

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 27 SEP 2000

Visto el documento MINSA-COMITÉ TEC. NAC. FARMACOVIGILANCIA OF. Nº 179-2000, presentado por el Presidente del Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia;

CONSIDERANDO:

Que los artículos 34º y 73º de la Ley General de Salud, establecen que los profesionales de la salud, productores y distribuidores de medicamentos están obligados a informar a la autoridad de salud las reacciones adversas a los medicamentos que se comercializan en el país;

Que el artículo 74º de la Ley General de Salud, establece que la autoridad de salud recoge y evalúa la información sobre las reacciones adversas a los medicamentos que se comercializan en el país y adopta las medidas a que hubiere lugar en resguardo de la salud de la población;

Que por R.D. Nº 354-99-DG-DIGEMID, se ha aprobado el Sistema Peruano de Farmacovigilancia, propuesto por el Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia, que incluye el formato para la notificación de reacciones adversas a los medicamentos por parte de los profesionales de la salud;

Que por R.D. Nº 993-DG-DIGEMID, se ha aprobado el formato para el reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos por las Empresas Farmacéuticas;

Que a efectos de, determinar la relación de causalidad de las reacciones adversas notificadas en el marco del Sistema Peruano de Farmacovigilancia, se hace necesario contar con un instrumento que permita unificar criterios y realizar una evaluación objetiva;

Que mediante el documento del visto, el Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia ha informado a esta Dirección, la conveniencia de adoptar el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por el sistema Español de Farmacovigilancia, para la evaluación de las notificaciones de reacciones adversas presentadas en el marco del Sistema Peruano de Farmacovigilancia;

Estando a lo propuesto;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley Nº 26842 y el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines, aprobado por Decreto Supremo Nº 010-97-SA,

Con la opinión favorable de la Dirección General Adjunta, el Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia y la Oficina de Asesoría Legal;

SE RESUELVE:

1º Aprobar el documento adjunto "ALGORITMO DE DECISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS, que consta de 05 folios y que forman parte integrante de la presente Resolución.

2º El mencionado Algoritmo será de aplicación por el Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud y los Centros de referencia Regionales de Salud a nivel nacional, integrantes del Sistema Peruano de Farmacovigilancia.

Regístrese y Comuníquese,

MINISTERIO DE SALUD
Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
FIRMADO POR Dr. Manuel H. Izaguirre Sotomayor
Director General

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA

ALGORITMO DE DECISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA RECCION ADVERSA A MEDICAMENTOS

Las reacciones adversa producidas por medicamentos suelen manifestarse por un cuadro clínico inespecífico, indiferenciable de la enfermedad o del síntoma “espontáneo” y en general se tiende más a incluir la posibilidad de efecto indeseable en el diagnóstico diferencial de un paciente cuando el acontecimiento clínico adverso aparece inmediatamente después de la administración de un medicamento, cuando hay manifestaciones de hipersensibilidad (Ej. un cuadro de anafilaxia) o bien cuando se afectan determinados aparatos o sistemas (Ej. cuadros dermatológicos o hematológicos).

El profesional médico tiene poca tendencia a pensar en la posibilidad de efecto indeseable cuando observa una ictericia, síntomas de insuficiencia renal, una reacción psicótica o un síndrome meníngeo. Esta inespecificidad del cuadro clínico viene a sumarse a otros factores que contribuyen a dificultar el diagnóstico de reacciones adversas: el prescriptor tiene poca tendencia a admitir que un producto que ha sido administrado para obtener una mejoría clínica haya podido producir un efecto contrario; a menudo la gravedad de la reacción no tiene relación con la dosis administrada; a veces la reacción aparece tras un largo período de tratamiento; en ocasiones transcurre un prolongado “período de latencia” entre la suspensión de la administración del medicamento y la aparición de los primeros síntomas clínicos de la reacción, los medicamentos tomados por el paciente pueden haber sido varios, sobre todo en países en los que abundan las combinaciones a dosis fijas de dos o más principios activos; los mismos excipientes pueden ser la causa de la reacción, etc.

A pesar de la dificultad de reconocer como tal una reacción adversa producida por un medicamento, no hay duda de que su diagnóstico e incluso las posibilidades de prevenirla mejoran si el prescriptor conoce bien el medicamento administrado. Por otra parte, el médico debe pensar siempre en la posible etiología farmacológica ante cualquier cuadro; éste es el único modo de mejorar el reconocimiento clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos.

El factor crítico en el análisis de casos aislados de sospechas de reacciones adversas es el establecimiento de una relación de causalidad entre el medicamento tomado (o uno de los medicamentos tomados) 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.

Por este motivo se han propuesto diversos algoritmos o tablas de decisión, en los que incluye una serie de preguntas cerradas, que generalmente deben responderse de forma dicotómica, en <si> o <no>. La aplicación de algoritmos se ha mostrado útil para unificar criterios

1)

De diferentes evaluadores que trabajen en el mismo Centro de Farmacovigilancia y de diferentes organismos nacionales o regionales.

Los factores considerados para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos son: Secuencia temporal adecuada, conocimiento previo, efecto del retiro del medicamento, efecto de re exposición al medicamento sospechoso, existencia de causas alternativas, factores a contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias, requiriéndose para completar la evaluación, determinar gravedad de la reacción adversa presentada.

a) SECUENCIA TEMPORAL

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos:

1. Administración del medicamento antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción de fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa. COMPATIBLE (+2)
2. Administración del medicamento anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico, Ej.: aplasia medular que aparezca 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis. COMPATIBLE PERO NO COHERENTE (+1)
3. No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal. NO HAY INFORMACIÓN (0)
4. Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito, o bien está es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej. Una neoplasia o una cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento. INCOMPATIBLE (-1)
5. La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, etc.). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad <retirada> y <re exposición> se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como re administración del medicamento y la re exposición como retirada tras la re administración. RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO (+2)

2)

b) CONOCIMIENTO PREVIO

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. A título orientativo, sería conocida una reacción que fuera reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martin dale,

Meyler's SED y SEPAS posteriores, Ficha técnica y prospecto dirigido al médico, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar. RAM BIEN CONOCIDA (+2)

2. Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento. RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES (+1)
3. Relación medicamento-reacción no conocida. RAM DESCONOCIDA (0)
4. Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento-reacción. EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACION (-1)

c) EFECTO DEL RETIRO DEL MEDICAMENTO

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única. LA RAM MEJORA (+2)
2. La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver numeral 6). LA RAM NO MEJORA (-2)
3. El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA (+1)
4. No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver puntuación 7. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA (-2)
5. En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento. NO HAY INFORMACIÓN (0)

3)

6. El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE (0)
7. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA (+1)
8. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO (+1)

d) EFECTO DE REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso. POSITIVA: APARECE LA RAM (+3)
2. Negativa, cuando no aparece el efecto indeseable. NEGATIVA: NO APARECE LA RAM (-1)
3. No ha habido re exposición o la notificación no contiene información al respecto. NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACION INSUFICIENTE (0)
4. El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE (0)
5. Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado. REACCION PREVIA SIMILAR (+1)

e) EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado. EXPLICACIÓN ALTERNATIVA MAS VEROSÍMIL (-3)

4)

2. La posible reacción causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento. EXPLICACIÓN ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSÍMIL (-1)
3. No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar. NO HAY INFORMACIÓN PARA ESTABLECER UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA (0)
4. Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa. NO HAY INFORMACIÓN SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA (+1)

f) FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACION DE CAUSALIDAD

g) EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.) (+1)

Para evaluar la gravedad de una RAM siempre se debe tener en cuenta la intensidad y duración de la misma, así como el contexto general en el que se produce.

h) GRAVEDAD

1. NO SERIO: Manifestaciones clínicas poco significativas de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.
2. SERIO: Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.
3. GRAVE: Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las cinco categorías siguientes:

NO CLASIFICADA Falta información

IMPROBABLE ≤ 0

CONDICIONAL 1 – 3

POSIBLE 4 – 5

PROBABLE 6 – 7

DEFINIDA ≥ 8

GRAVEDAD No serio – Serio – Grave