



**IETSI**  
EsSalud

INSTITUTO DE  
EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN

# SEGURIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

## Sesión N°6: Evaluación de Causalidad de SRAM — I

PONENTE: Q.F PAOLA ZHELY FERNÁNDEZ ROJAS


Miembro del equipo del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y  
Tecnovigilancia de EsSalud



# PROCESOS DE LA FARMACOVIGILANCIA



# Recordemos el FLUJO DE LA NOTIFICACIÓN

- 
- Notifican las Sospechas de reacciones adversas (SRAM)

Profesionales de la salud

Comités de FV

- **Realizan la Evaluación de causalidad**
- \*Informe (SRAM graves)

- Validación
- Envío a DIGEMID

CRI-EsSalud IETSI

**NOTA:** recordar que la RAM debe ser ingresada a la Historia Clínica del paciente.



# Evaluation of adverse drug reaction profile of antiepileptic drugs in persons with epilepsy: A cross-sectional study

Sachin Kumar <sup>a,1</sup>, Sudhir Chandra Sarangi <sup>a,\*1</sup>, Manjari Tripathi <sup>b</sup>, Yogendra Kumar Gupta <sup>a,2</sup>

<sup>a</sup> Department of Pharmacology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

<sup>b</sup> Department of Neurology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 18 December 2019

Revised 12 January 2020

Accepted 24 January 2020

Available online xxxx

### Keywords:

Antiepileptic drugs

Persons with epilepsy

Adverse drug reaction

Causality assessment

System Organ Class

## ABSTRACT

**Introduction:** Newer antiepileptic drugs (AEDs) are preferred over conventional AEDs with the perception of better safety profile and efficacy though there is a lack of confirmatory evidence. The present study assessed the adverse drug reactions' (ADRs) profile of AEDs prescribed in persons with epilepsy (PWE) as per the System Organ Class (SOC) and compared them on the basis of demographics and treatment pattern.

**Material and methods:** This prospective, cross-sectional, and observational study was conducted in PWE attending Neurology Outpatient-Department from February 2016 to April 2019 who were presented with any ADR. World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) scale was used for the causality assessment of suspected ADRs.

**Results:** Among the 1011 PWE on AEDs, male:female ratio was 622:389, adult:pediatric ratio 736:275, and conventional:newer AEDs ratio 624:387. Among monotherapy PWE (47.1%), commonly used AEDs were levetiracetam (34.4%), valproic acid (22.9%), carbamazepine (18.3%), phenytoin (11.9%), and other AEDs (12.5%). A total of 1990 ADRs (1.96 ADRs per PWE) were reported as per SOC; among them, newer vs. conventional AEDs did not reveal any significant difference; however, monotherapy vs. polytherapy showed differences in nervous system disorders ( $p = 0.01$ ) and skin and subcutaneous tissue disorders ( $p = 0.005$ ). Causality assessment revealed 0.3% certain, 27.3% probable, 61.3% possible, and 11.1% unlikely association of ADRs with AEDs. Depending on the ADRs, there was either withdrawal of AED (0.9%), reduction in dose (48.4%), or continuation in the same dose as before (50.7%).

**Conclusion:** The ADR analysis showed that newer AEDs were associated with a similar trend of ADRs as that of conventional AEDs. Thus, the choice among newer and conventional AEDs should preferably focus on the experience of better efficacy in addition to safety data.




 Comunicado de seguridad de Farmacovigilancia N. 21-2020


### Bradicardia por el uso concomitante de azitromicina y ranitidina en pacientes con COVID-19: Una probable señal

**Azitromicina** es un antibiótico utilizado para el **tratamiento de infecciones del aparato respiratorio superior e inferior, de la piel y tejidos blandos y algunas enfermedades de transmisión sexual**. Por otro lado, **ranitidina** es un **antagonista de los receptores H2 de la histamina** de acción específica y rápida. Inhibe la secreción de ácido gástrico y es utilizado generalmente en el tratamiento de úlcera duodenal y gástrica y en el reflujo gastroesofágico (1,2).

**Ambos medicamentos tienen como reacción adversa (RAM) común la bradicardia**. No obstante, la frecuencia de aparición de bradicardia según cada monofármaco es diferente. Algunos estudios señalan que la bradicardia en pacientes que usan **azitromicina es raramente frecuente ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )**, sin embargo, reacciones adversas cardíacas como **prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular y torsade de pointes tiene mayor frecuencia de aparición** (1,3,4). En caso de la **ranitidina**, se ha observado bradicardia con una frecuencia de  $< 1/10.000$  además de **bloqueo auriculoventricular y taquicardia** (2,5).

El **Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI - EsSalud)**, producto de la farmacovigilancia intensiva que está realizando al tratamiento farmacológico fuera de etiqueta para COVID-19, ha identificado **tres casos de bradicardia moderada** probablemente asociados a la administración concomitante de **azitromicina y ranitidina** en pacientes con COVID-19 hospitalizados, RAM que cedió al cambiar la ranitidina por omeprazol. Si bien la evidencia científica sobre esta asociación es limitada, se recomienda a los profesionales de la salud lo siguiente:

- Evaluar el riesgo-beneficio antes del uso de mencionada asociación farmacológica en pacientes con COVID-19, principalmente aquellos con antecedentes de enfermedades cardiovasculares y pacientes geriátricos.

¿Probable,  
posible,  
improbable?



¿La talidomida causó la focomelia en este niño?"

¿Fue el Medicamento el que causó esto?



**Surge la necesidad de un método lógico para el análisis de la causalidad.**



# Criterios epidemiológicos para la evaluación de causalidad

- Los **criterios de Bradford Hill**, también conocidos como **criterios de causalidad de Hill**, son un grupo de nueve principios que pueden ser útiles para establecer pruebas epidemiológicas de una relación causal entre una presunta causa y un efecto observado.



Son útiles en FV para analizar las evidencias para la causalidad entre el Producto Farmacéutico (P.F) y la condición clínica

01

Fuerza de Asociación

02

Temporalidad

03

Consistencia

04

Plausibilidad biológica

05

Coherencia

06

Dosis- respuesta

07

Especificidad

08

Evidencia Experimental

09

Analogía .





## Fuerza de asociación

- Se relaciona con el número de casos notificados comparado con el número de casos esperados.

## Temporalidad

- La causa debe preceder al efecto.
- Ejem: Agranulocitosis con frecuencia se desarrolla una semana o dos después del inicio del P.F sospechoso.

## Consistencia

- Los reportes a pesar de ser recibidos de diferentes notificadores y países, **muestran observaciones parecidas.**

**Plausibilidad biológica:** La reacción adversas está acorde con el mecanismo de acción. Ejemplo: los medicamentos anticolinérgicos pueden causar retención urinaria.

**Coherencia:** Combina los criterios entre consistencia y plausibilidad biológica. Furosemida puede causar pérdida de potasio.

**Dosis – respuesta:** La frecuencia de la RA aumenta con la dosis. Fármacos de estrecho margen terapéutico.



## Especificidad:

- Una causa origina un efecto en particular. No hay otra explicación probable.



## Evidencia experimental:

- Estudios previos preclínicos o EC.



## Analogía:

- Reacciones parecidas han sido observadas con otros P.F del mismo grupo farmacológico. Por ejemplo: ACO combinados y trombosis venosa, IECA y el angioedema.

# Evaluación de la Causalidad

- Resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un PF y la aparición de una reacción adversa (RA). Lleva a determinar una categoría de causalidad: definitiva, probable, posible, condicional o improbable. El análisis de causalidad es un proceso complejo donde deben estar involucrados diversos profesionales y se basa en los criterios clásicos de causalidad y/u opinión de expertos.





# ANEXO N° 07 INSTRUCTIVO PARA EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD USANDO EL ALGORITMO KARCH Y LASAGNA MODIFICADO

(Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia)

	Numero		Puntaje
<b>(a) SECUENCIA TEMPORAL (Cronología)</b>	1	Compatible	+2
	2	Compatible pero no coherente	+1
	3	No hay información	0
	4	Incompatible	-1
	5	RAM aparecida por retirada del medicamento	+2
<b>(b) CONOCIMIENTO PREVIO (Bibliografía)</b>	1	RAM bien conocida	+2
	2	RAM conocida ocasionalmente	+1
	3	RAM desconocida	0
	4	Sin relación con el medicamento	-1
<b>(c) EFECTO RETIRADA DE MEDICAMENTO</b>	1	RAM mejora	+2
	2	RAM no mejora	-2
	3	Medicamento no retirado RAM no mejora	+1
	4	Medicamento no retirado RAM mejora	-2
	5	No hay información	0
	6	Muerte o efecto irreversible	0
	7	Medicamento no retirado tolerancia al efecto	+1
	8	Medicamento no retirado RAM mejora c/tratamiento	+1
<b>(d) REEXPOSICION AL MEDICAMENTO</b>	1	Positiva: reaparece RAM	+3
	2	Negativa: no reaparece RAM	-1
	3	No hay reexposición/ información	0
	4	RAM mortal e irreversible	0
	5	RAM previa similar	+1
<b>(e) EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS AL MEDICAMENTO</b>	1	Si: explicación alternativa más verosímil	-3
	2	Explicación alternativa igual ó menos verosímil	-1
	3	No hay información	0
	4	No: explicación alternativa descartada (informa. suficiente)	+1
<b>(f) FACTORES CONTRIBUYENTES</b>	1	Si hay factores contribuyentes: favorecen relación de causalidad	+1
	2	Si no hay factores contribuyentes	0
<b>(g) EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS</b>	1	Si hay exploraciones complementarias	+1
	2	No hay exploraciones complementarias	0

¿Qué aspectos tenemos que tener en cuenta?

**DIGEMID**

Resolución Directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID - Ministerio de Salud - Perú



**7 CRITERIOS DE EVALUACIÓN A TENER EN CUENTA**



**1 CATEGORIA DE CAUSALIDAD**



**1 CATEGORÍA DE GRAVEDAD**

**ANEXO Nº 06**

**FICHA DE EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE RAM**  
Para ser llenado durante el proceso de evaluación por el Comité de Farmacovigilancia

Paciente (iniciales)

Medicamento Sospechoso: .....

RAM: .....

Possible(s) causa(s):

- Inherente al producto farmacéutico  
 falta de efectividad

- error de medicación  
 uso *off label*

Resultado de la Evaluación (Ver Algoritmo e Instructivo). Marcar la que corresponde			
A. Criterio de Evaluación	Número	Puntaje	B. Categorías del Algoritmo de Causalidad
a) Secuencia temporal			( 1 )Definida > = 8
b) Conocimiento previo			( 2 )Probable 6 – 7
c) Efecto de retiro del fármaco			( 3 )Posible 4 – 5
d) Efecto de re exposición al fármaco sospechoso			( 4 )Condicional 1 – 3
e) Existencia de causas alternativas			( 5 )Improbable <= 0
f) Factores contribuyentes del medicamento que favorecen la relación de causalidad			( 6 )No clasificable Falta información
g) Exploraciones complementarias			<b>C. Gravedad</b> (1) Leve
			(2) Moderado
			(3) Grave
<b>Puntaje Total</b>			
Causa alternativa(s) :	_____		
Factor contribuyente(s) :	_____		
Exploración complementaria :	_____		
<b>Evaluador Responsable:</b>			
Nombre :	_____		
Fecha :	_____		
	.....		
	<b>Firma y sello</b>		

## FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

¿QUÉ ES EL CENTRO DE REFERENCIA INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y T

El Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI IETSI-ESSALUD-2018 de fecha 17/01/2018, nace con el compromiso de contribuir a la s cumplimiento a lo dispuesto por el D.S N° 013-2014-SA como integrante del Sistema Peruano

Definición

Funciones

¿Donde se ubica el CRI-EsSalud?

¿Quiénes Co

Según la Norma Técnica N° 123-MINSA/DIGEMID-V.01, el CRI es el área técnica impleme Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.

• [Notifica AQUÍ una sospecha de RAM o IADM](#)

• [COVID-19: Revisiones y actividades de FV y TV](#)

• [Normatividad](#)

• [Sistema de Notificación Espontánea](#)

• [Información Técnica](#)

• [Boletín informativo y capacitaciones](#)

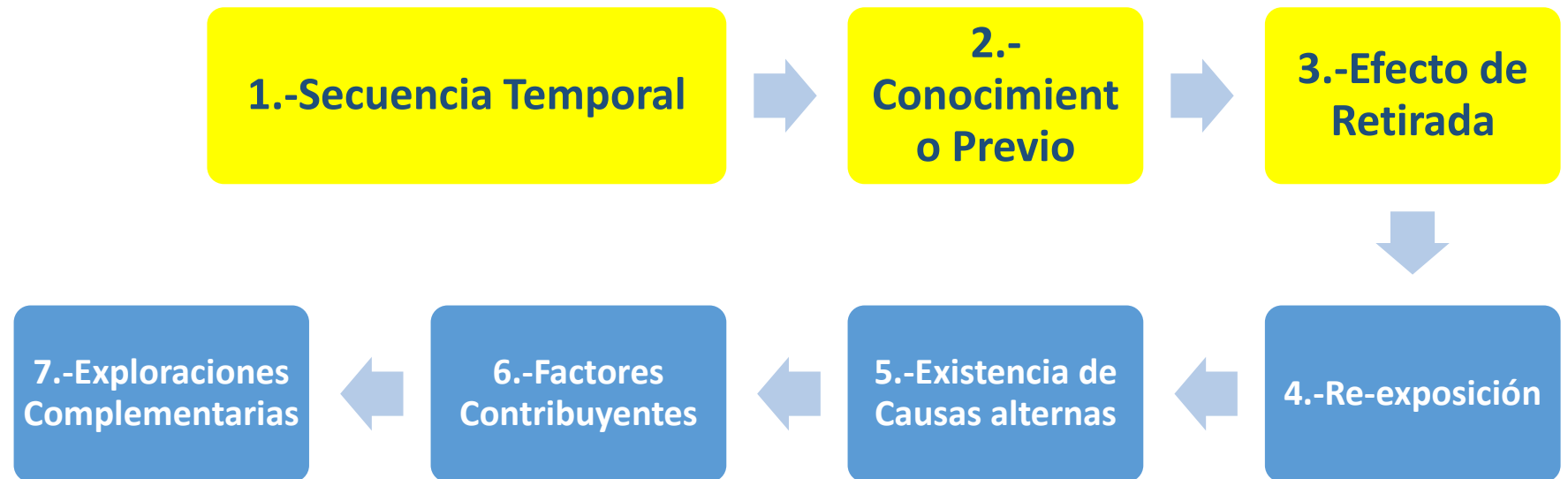
• [Búsqueda de Información](#)

• [Vacunas](#)

### Farmacovigilancia Espontánea

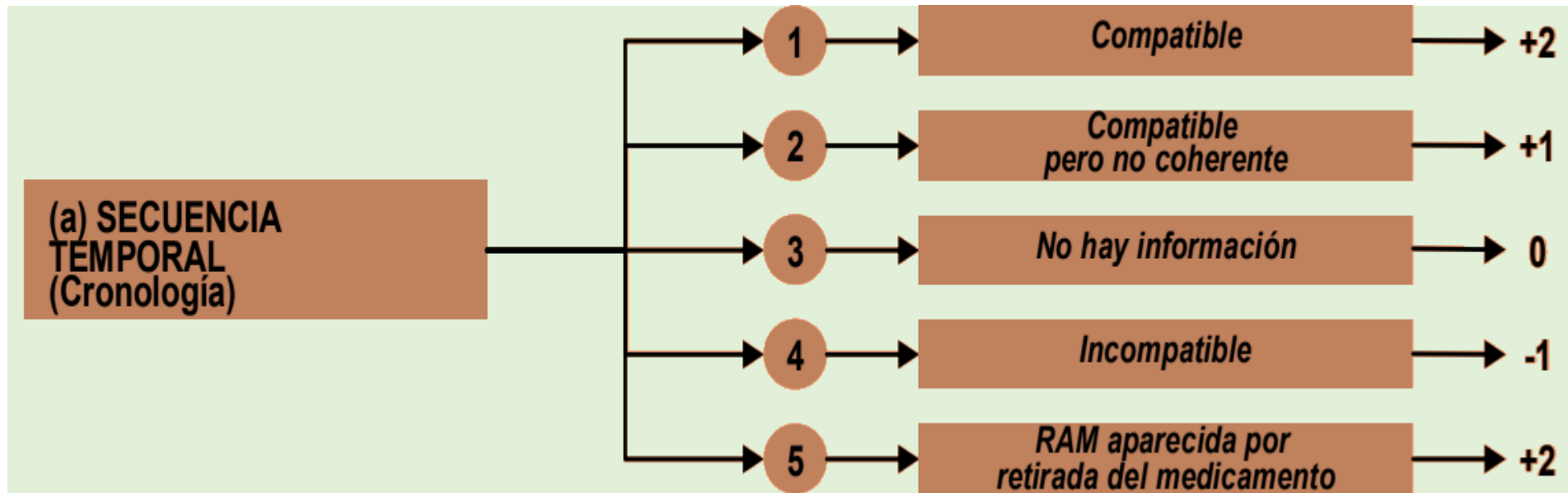
N° Formato	Descripción	Presentación
01	ANEXO 2: Flujograma de notificación de sospechas de reacción adversa a medicamentos y otros productos farmacéuticos en EsSalud.	<a href="#">Descargar PDF</a>
02	ANEXO 4: Formato de reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos (SRAM).	<a href="#">Descargar PDF</a>
03	ANEXO 6: Ficha de Evaluación de causalidad de sospecha de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos (SRAM).	<a href="#">Descargar PDF</a>
04	ANEXO 7: Algoritmo de evaluación de causalidad de sospecha de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos (SRAM).	<a href="#">Descargar PDF</a>
05	Formato de investigación de caso para reacciones adversas a los medicamentos graves.	<a href="#">Descargar PDF</a>
06	Formato de evaluación de notificaciones por falta de Efectividad.	<a href="#">Descargar PDF</a>
07	Instructivo para la evaluación de notificaciones por falta de Efectividad.	<a href="#">Descargar PDF</a>

# ¿Qué evalúan los siete criterios?





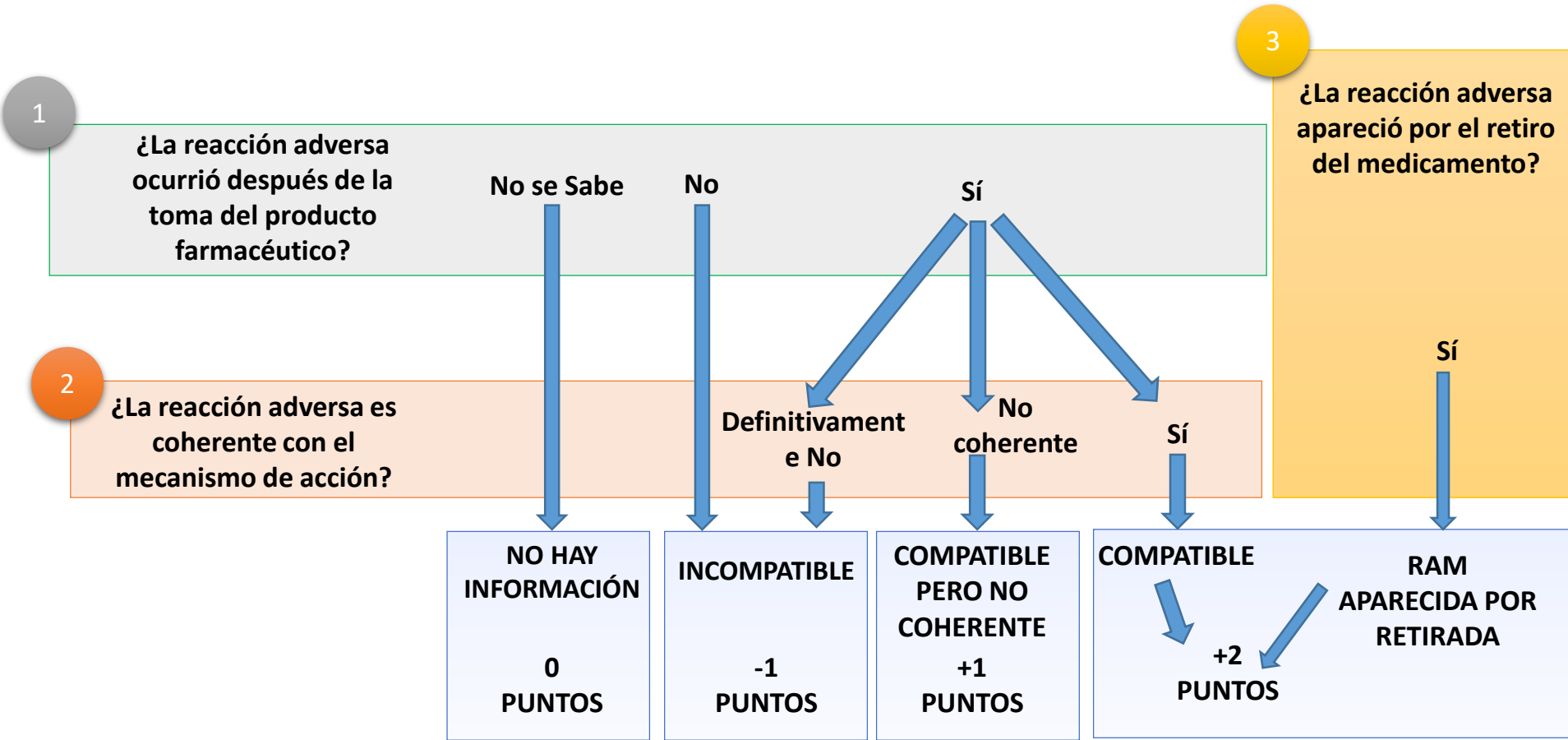
# 1.- Secuencia Temporal



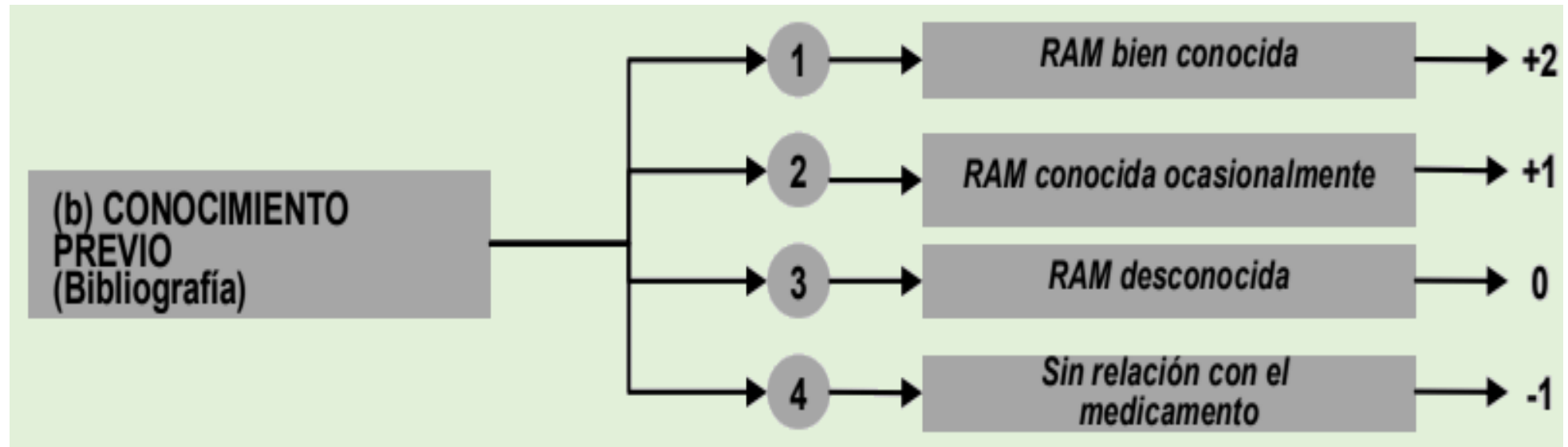
¿Qué necesitamos?

- Las fechas de inicio y fin de la toma del medicamento.
- Las fechas de inicio y fin de la “supuesta” reacción adversa.
- De ser posible, el mecanismo de acción por el cual se desarrolla la reacción adversa.

# 1.- Secuencia Temporal



## 2.-Conocimiento Previo



¿Qué necesitamos?

- La ficha técnica y referencias bibliográficas “**confiables**”.
- Una fuente que nos reporte casos encontrados: **Vigiaccess**
- **De ser posible**, el mecanismo de acción por el cual se desarrolla la reacción adversa.

## 2.-Conocimiento Previo

1

¿La RAM aparece en la ficha técnica y/o prospecto o en formulario de medicamentos, Meylers, Micromedex ?

Sí

No

2

¿La RAM aparece en Vigibase y/o reportes de casos?

Sí

No

3

¿El mecanismo de acción es totalmente opuesto a la reacción adversa?

Sí

**BIEN  
CONOCIDA**

**+2  
PUNTOS**

**CONOCIDA EN  
REFERENCIAS  
OCASIONALES**

**+1  
PUNTOS**

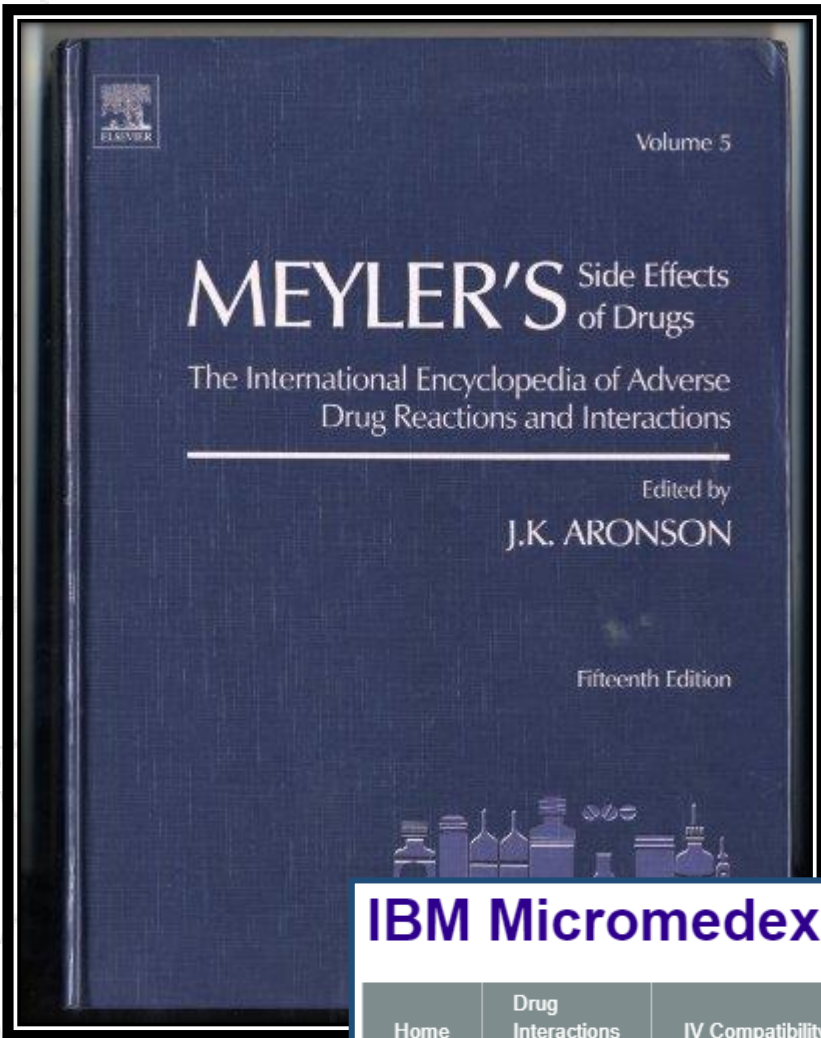
**DESCONOCIDA**

**0  
PUNTOS**

**EXISTE  
INFORMACIÓN  
EN CONTRA**

**-1  
PUNTOS**





Es seguro | <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

Aplicaciones DIGEMID UMC | Online Course Webconferencias de Rheumatoid arthritis European Medicines a | aulaterapeutica.net Universidad Interam MTC | Simulacro de

GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO DE SANIDAD SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD agencia española de medicamentos y productos sanitarios **cima**

QUÉ ES CIMA NOMENCLATUR GLOSARIO

## ENCUENTRA TU MEDICAMENTO AQUÍ

Busca por medicamento, principio activo, código nacional o número de registro

Buscador para profesionales sanitarios >>

14.037	2.407	30.623	209	190
Medicamentos*	Principios activos*	Presentaciones**	Biosimilares**	Huérfanos**
<small>* Datos de medicamentos autorizados</small>		<small>** Datos para presentaciones de medicamentos</small>		

ÚLTIMOS MEDICAMENTOS ÚLTIMAS ACTUALIZACIONES PROBLEMAS DE SUMINISTRO NOTAS DE SEGURIDAD

## IBM Micromedex®

My Subscription | Gateway | Training Center | Help | Mobile Application Access | Logout

- Home
- Drug Interactions
- IV Compatibility
- Drug ID
- Drug Comparison
- CareNotes
- NeoFax® / Pediatrics
- Tox & Drug Product Lookup
- Other Tools ▾

Search Drug, Disease, Toxicology, and more

- All
- Drug
- Disease
- Toxicology

Keyword search



### Ask Watson

Search Micromedex drug information

Type a quick question...



Learn more

Ver más

TRACIÓN  
CLORURO DE  
BIRATERONA Y

publicado en: 12/03/2018

Mostrar todo X

15:45  
6/06/2018

# Otras fuentes de información de libre acceso

[http://www.adrreports.eu/es/search\\_subst.html#](http://www.adrreports.eu/es/search_subst.html#)

 Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas [Contactos](#) | [Preguntas frecuentes](#) | [Glosario](#)  
español (es) ▼

[Inicio](#) [Acerca de](#)

## Búsqueda

Para los medicamentos a  
activo.

Para los medicamentos r  
activo.

**Informes de presu  
adversas para**

### Búsqueda A-Z

**A B C D E**

[OXYBUPROCAINE, FLUORESCEIN SODIUM\\*](#)

[OXYBUTYNIN](#)

[OXYCODONE\\*](#)

[OXYCODONE HYDROCHLORIDE, ACETYLSALICYLIC ACID\\*](#)

[OXYCODONE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL\\*](#)

[OXYGEN\\*](#)

[OXYMETAZOLINE\\*](#)

[OXYMETAZOLINE HYDROCHLORIDE, PREDNISOLONE SODIUM PHOSPHATE\\*](#)

[OXYMETHOLONE\\*](#)

[OXYMORPHONE\\*](#)

[OXYTETRACYCLINE\\*](#)

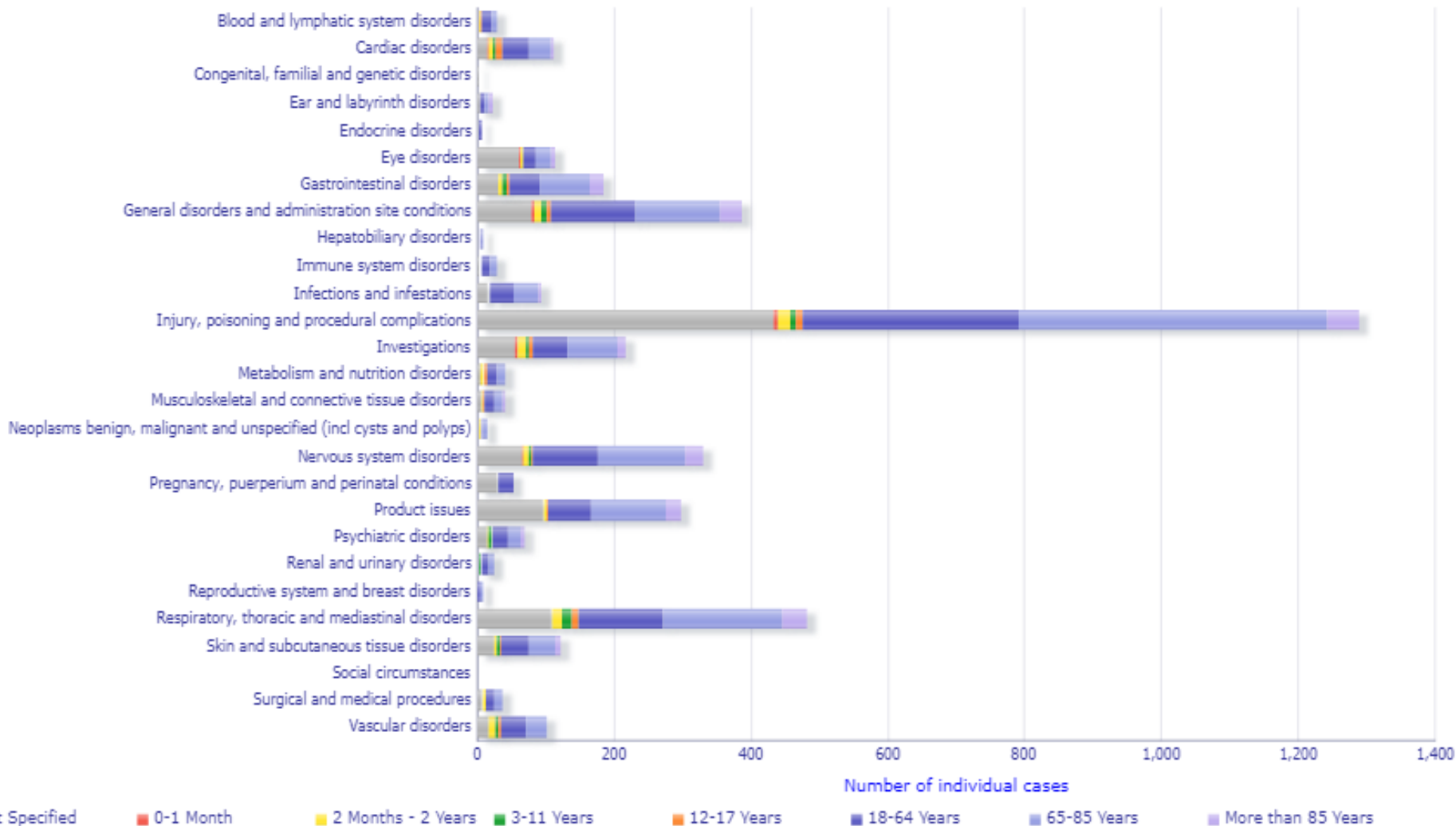
[OXYTOCIN\\*](#)

[OZENOXACIN\\*](#)

[Contactos](#) | [Preguntas frecuentes](#) | [Glosario](#)  
español (es) ▼

[Inicio](#) [Acerca de](#) [Entender los informes](#) [Búsqueda](#) [Seguridad de los medicamentos](#) [Switch to Veterinary](#)

Reaction Groups



http://www.vigiaccess.org/

VigiAccess™ Acerca de



oxygen

Buscar

ocontiene el ingrediente activo (s): **Oxígeno**.

El resultado se presenta para el (los) ingrediente (s) activo (s).

Número total de registros recuperados: 0 .

## Distribución

### ▼ Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

- ▶ Trastornos de la sangre y del sistema linfático (35)
- ▶ Trastornos cardíacos (115)
- ▶ Trastornos congénitos, familiares y genéticos (7)
- ▶ Trastornos del oído y del laberinto (24)
- ▶ Trastornos endocrinos (9)
- ▶ Trastornos oculares (110)
- ▶ Trastornos gastrointestinales (209)
- ▶ Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (387)

▼ Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

- ▶ Trastornos de la sangre y del sistema linfático (35)
- ▶ Trastornos cardíacos (115)
- ▶ Trastornos congénitos, familiares y genéticos (7)
- ▶ Trastornos del oído y del laberinto (24)
- ▶ Trastornos endocrinos (9)
- ▶ Trastornos oculares (110)
- ▶ Trastornos gastrointestinales (209)
- ▶ Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (387)
- ▶ Trastornos hepatobiliares (13)
- ▶ Trastornos del sistema inmunológico (27)
- ▶ Infecciones e infestaciones (105)
- ▶ Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos (893)
- ▶ Investigaciones (198)
- ▶ Trastornos del metabolismo y de la nutrición (50)
- ▶ Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (57)
- ▶ Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) (13)
- ▶ Trastornos del sistema nervioso (336)
- ▶ Embarazo, puerperio y afecciones perinatales (20)
- ▶ Problemas con el producto (241)
- ▶ Trastornos psiquiátricos (86)
- ▶ Trastornos renales y urinarios (34)
- ▶ Trastornos del aparato reproductor y de la mama (12)
- ▶ Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (511)
- ▶ Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (103)

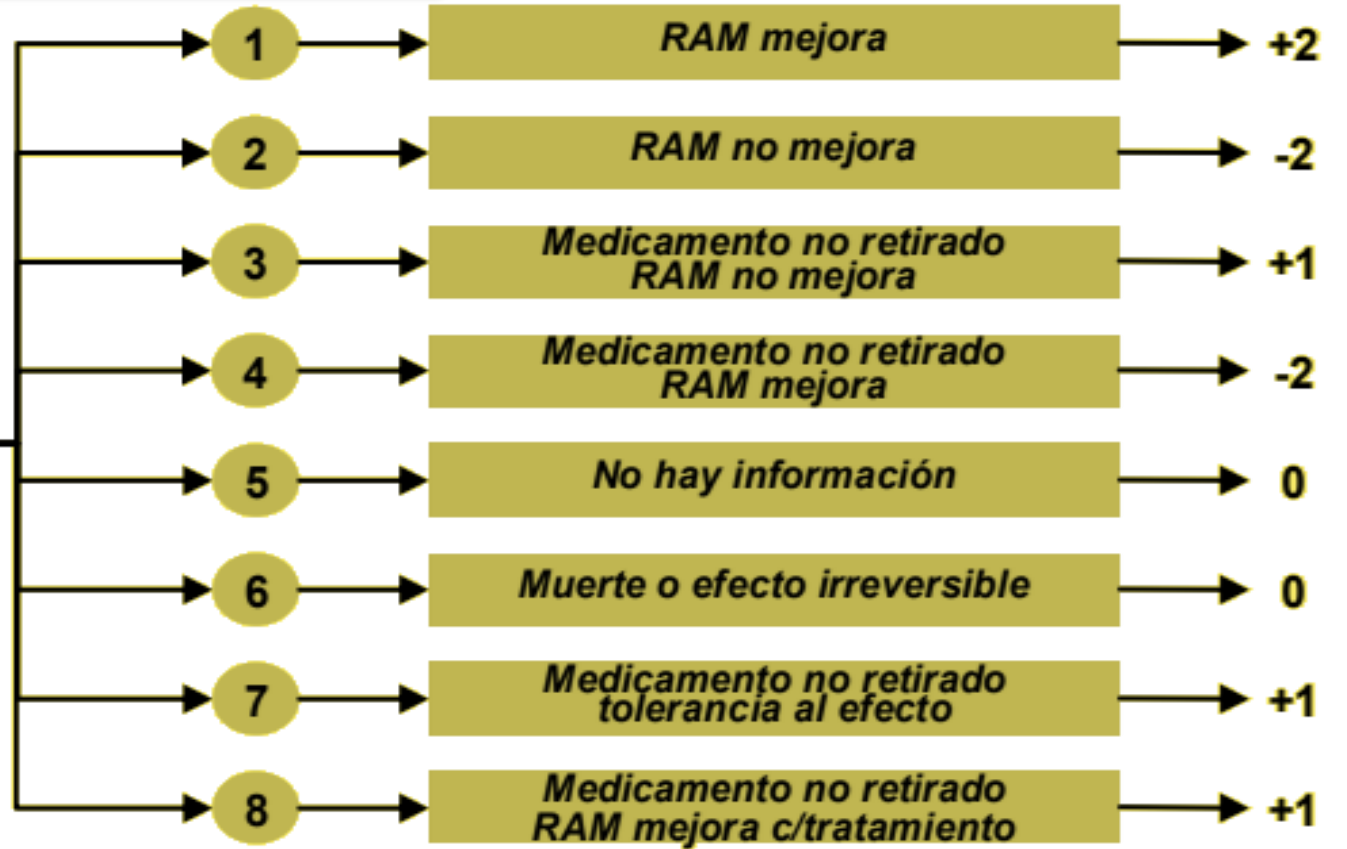
▼ Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (511)

- Disnea (130)
- Epistaxis (59)
- Hipoxia (50)
- Tos (41)
- Molestias nasales (28)
- Hipercapnia (26)
- Irritación de garganta (26)
- Edema pulmonar (23)
- Congestión nasal (22)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (21)
- Disfonía (20)
- Rinorrea (16)
- Sequedad nasal (15)
- Trastorno pulmonar (13)
- Insuficiencia respiratoria (13)
- Dificultad respiratoria (12)
- Disnea de esfuerzo (11)
- Trastorno respiratorio (11)
- Insuficiencia respiratoria aguda (10)
- Dolor orofaríngeo (10)
- Apnea (9)
- Sequedad de garganta (9)
- Neumotórax (9)
- Tos productiva (9)
- Taquipnea (9)



### 3.-Retiro del medicamento

(c) EFECTO RETIRADA DE MEDICAMENTO



¿Qué necesitamos?

- La fecha de retiro del producto farmacéutico.
- El efecto de la retirada.



## 3.- Retiro del medicamento

