

Lógica de la Causalidad

Dr Ruth Savage

Con agradecimiento al Profesor Ralph Edwards

Lógica de la Causalidad

La necesidad de pensar con lógica sobre la relación causal, esto es, aplicar el razonamiento.

No siempre de forma directa.

¿Fue la piedra que lanzó el joven la que rompió la ventana?

Lógica de la Causalidad

En nuestro caso -

¿El fármaco ocasionó esto?

Lógica de la Causalidad

¿El fármaco ocasionó esto?

Algunas de las respuestas pueden ser

- Sí
- Sí, pero solo en ciertas circunstancias (factores de riesgo)
- Sí, ya que interacciona con otro medicamento
- No, lo ocasionó otro fármaco prescrito simultáneamente
- No, fue debido a la enfermedad del paciente
- No, ese fármaco no pudo ser la causa de esa reacción

Evaluación de la Causalidad de las notificaciones de casos individuales de seguridad (ICSR)

- Tenemos métodos lógicos para evaluar las notificaciones de casos individuales
- El sistema de WHO-UMC para la evaluación *estandarizada* de la causalidad de casos es usada extensamente
- <http://www.who-umc.org/Graphics/26649.pdf>

El sistema de WHO_UMC para la evaluación estandarizada de la causalidad de casos

Categorías

Cierto

Probable

Posible

Improbable

Sin clasificar

No evaluable (no clasificable)

Criterios de Causalidad de Bradford Hill

Ayuda para desarrollar el dictamen cuando se
aplica el sistema de WHO-UMC

Criterios de Causalidad de Bradford Hill

- Fuerza de la asociación
 - Medidas de desproporcionalidad, riesgos relativos, etc
- Relación temporal (temporalidad)
 - Comienzo después de iniciar el fármaco. Tiempo razonable de aparición
- Consistencia
 - A partir de una gama de notificadores o de países
- Plausibilidad teórica
 - Si existen pruebas no esenciales pero importantes

Criterios de Causalidad de Bradford Hill

- Relación temporal (temporalidad)
 - Comienzo después de iniciar el fármaco. Tiempo razonable de aparición
- Plausibilidad teórica
 - Si existen pruebas no esenciales pero importantes

Plausibilidad Teórica

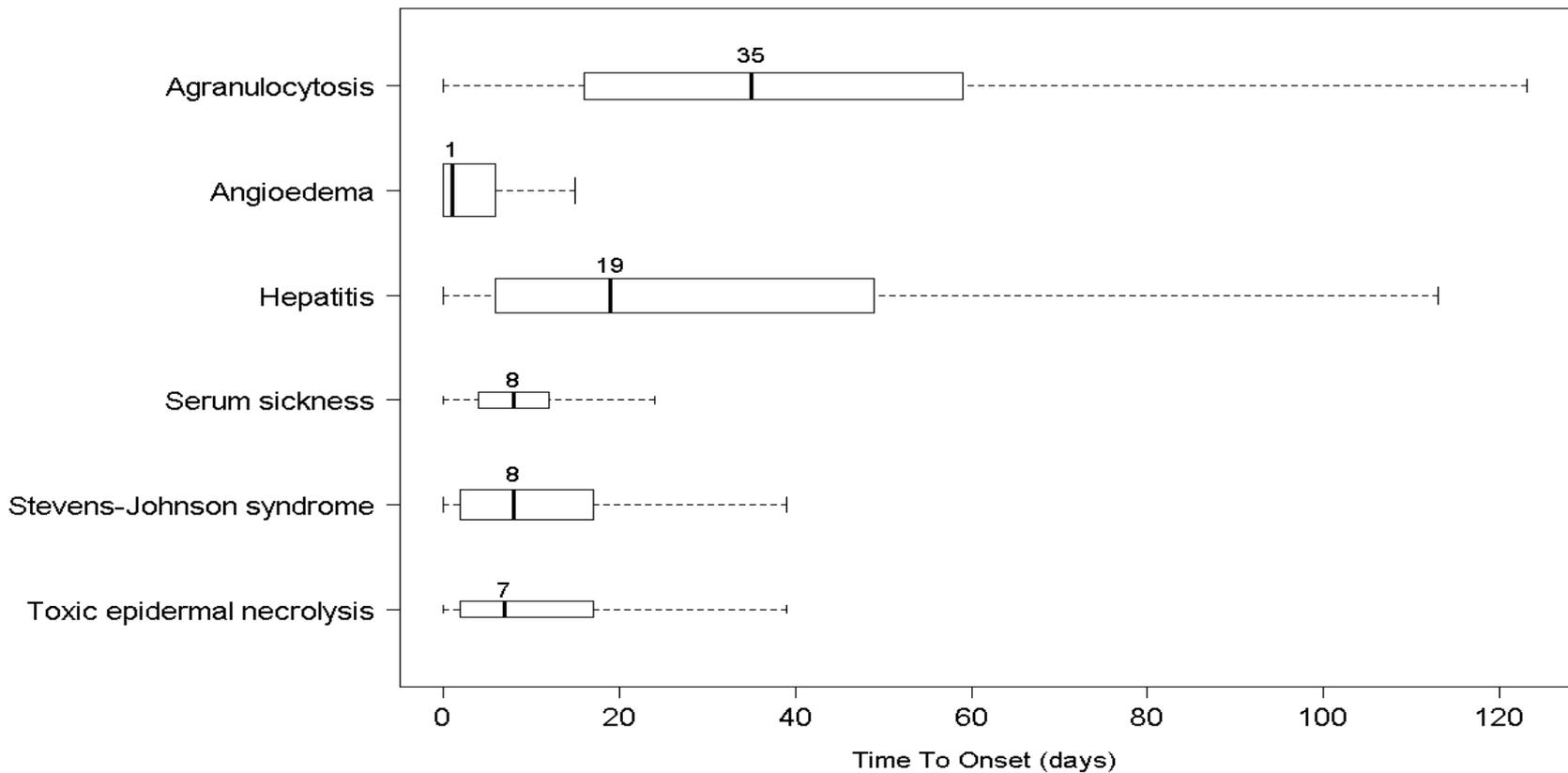
- Plausibilidad Teórica
 - Por ejemplo, un medicamento anticolinérgico puede causar retención urinaria debido a que el esfínter de salida de la vejiga no puede relajarse. Es más probable que ocurra si la salida de la vejiga está ya comprometida, p.ej. por una hiperplasia de próstata.
 - Si se notifica que un nuevo fármaco provoca retención urinaria, entonces esto podría ser “teóricamente plausible” si el fármaco tiene alguna actividad anticolinérgica.

Tiempo de aparición

- Datos de VigiBase – solo un fármaco sospechoso, todas las fechas disponibles:
 - agranulocitosis 5.484 notificaciones
 - angioedema 20.930
 - hepatitis 8.961
 - enfermedad del suero 1.908
 - SJS (Stevens-Johnson síndrome) 6.531
 - TEN (Toxic Epidermal Necrolysis) 2.067
 - Khodabakhshi, G. MSc tesis.

Tiempo de aparición

Time to onset for each ADR



Tiempo de aparición

¡Pero no siempre conocemos qué es un tiempo razonable de aparición!

Criterios de Causalidad de Bradford Hill

- Coherencia
 - Es apropiado según el conocimiento existente, p.ej., furosemida no causa hiperpotasemia.
- Especificidad
 - Muchas RAM tienen causas múltiples, ej insuficiencia renal aguda
 - Generalmente los fármacos causan RAM mediante mecanismos específicos, ej nefritis intersticial que causa insuficiencia renal aguda
 - Existe un número de medicamentos sospechosos?
- Relación Dosis-Respuesta
- Evidencia experimental
- Analogía
 - Reacciones similares se han observado con otros fármacos del mismo grupo ATC

WHO Collaborating Centre

Uppsala, Sweden

>100 países

7 millones de reacciones en la base de datos

RESTRICTED

SIGNAL

Analyses of Adverse Reaction Reports in the WHO Database • February 2005

WHO Collaborating Centre
for International Drug Monitoring
Stora Torget 3, SE751 20 Uppsala, Sweden.
Tel +46 18 65 60 00. Fax +46 18 65 60 00
E-mail: info@who-umc.org

Signals in this issue

- Proton Pump Inhibitors and pancreatitis
- Thiazolidinediones and lowered High Density Lipoprotein Cholesterol
- Tramadol and hepatic disorders
- Cimicifuga racemosa (L.) Nutt.
- Anaphylactic reaction, face and oral oedema
- Gefitinib giving rise to cardiac failure?
- Simvastatin and glomerulonephritis
- Rosentan
- Reports of serious pulmonary, cardiac or hepatic events and of ineffective or paradoxical worsening of pulmonary hypertension: signal or confounding?

Follow-up

- Follow-up on previous signals
Signals from 2002

the UPPSALA MONITORING CENTRE

All correspondence regarding signals presented in this document should go through the Uppsala Monitoring Centre

Pamidrónico ácido y sinovitis/artritis

Evaluación de notificaciones de casos
individuales

Pamidrónico ácido y sinovitis/artritis

-Notificaciones individuales

- Mujer 76 años
- Rx Pamidrónico ácido i.v.
 - 23.08.2006
- Otros medicamentos
 - Letrozole, simvastatina
- Sinovitis, síntomas similar a gripe (flu-like), dolor esquelético
 - 23.08.06
- Retirada, reacción disminuye
 - letrozole y simvastatina continúan

Pamidrónico ácido y sinovitis/artritis

-Notificaciones individuales

- Mujer 68 años.
- Rx. Pamidronato 30 mg i.v.
 - 15.01.1997
- Términos de RAM: Artrosis, artritis empeoramiento, VSG (velocidad de sedimentación globular, o ESR) incrementado
 - 18.01.1997
- Resultado - no recuperado, sin datos de retirada de fármaco
- Cuándo se envió la notificación? Fué demasiado pronto para evaluar el resultado?



Cierto?!

- Mujer, 42 años.
- Pamidrónico ácido i.v. 16.01.1996
- Ningún otro medicamento
- Sinovitis 20.01.1996.
- Resultado, no recuperado
- Retirada, desconocido
- Re-exposición, reacción recurrió

Pamidronato y sinovitis

- **Obstáculos en la evaluación de notificaciones**
 - Dos notificaciones registradas con recurrencia en la re-exposición pero sin fechas y sin evidencia de recuperación después de la primera infusión i.v.
 - Ojo a los duplicados
 - **Y aún hay más....!**

Pamidrónico ácido y sinovitis/artritis

-Notificaciones individuales

- Una mujer, de edad desconocida, recibió una infusión de ácido pamidrónico. No se conocían la dosis, la fecha de administración y la indicación.
- En fecha desconocida la paciente presentó artritis
- No se notificaron otros medicamentos concomitantes. No se notificaron datos de historia clínica.
- El resultado de la artritis se desconoce.

Pamidrónico ácido y sinovitis/artritis

-Notificaciones individuales

Gabapentin(C)	---	---	-/-
Phenytoin(C)	---	---	-/-
Ibuprofen(C)	---	---	-/-
Paracetamol/Hydrocodone bitartrate(C)	---	---	-/-
Fluticasone propionate/Salmeterol xinafoate(C)	---	---	-/-
Levothyroxine(C)	---	---	-/-
Levofloxacin(C)	---	---	-/-
Nystatin(C)	---	5 ml	-/-
Potassium(C)	---	---	-/-
Folic acid(C)	---	---	-/-
Potassium(C)	---	---	-/-
Pioglitazone(C)	---	---	-/-
Pantoprazole(C)	---	---	-/-
Furosemide(C)	---	---	-/-
Rofecoxib(C)	---	---	-/-
Enalapril(C)	---	---	-/-
Allopurinol(C)	---	---	-/-
Antibiotics(C)	---	---	-/-
Lisinopril(C)	---	---	-/-
Alendronic acid(C)	---	---	-/-
Cyclobenzaprine(C)	---	---	-/-
Codeine phosphate/Paracetamol(C)	---	---	-/-
Acetylsalicylic acid(C)	---	---	-/-
Paracetamol(C)	---	---	-/-
Cefalexin(C)	20060302 - 85 Day(s)	20060525	-/-
Diltiazem(C)	---	---	-/-
Clonidine(C)	---	---	-/-
Diltiazem(C)	---	---	-/-
Fluticasone propionate/Salmeterol xinafoate(C)	---	---	-/-
Paracetamol/Hydrocodone bitartrate(C)	---	---	-/-
Naphazoline(C)	---	---	-/-
Tocopherol(C)	---	---	-/-
Phenoxymethylpenicillin(C)	---	---	-/-
Levothyroxine(C)	---	---	-/-
Temazepam(C)	---	---	-/-
Timolol maleate/Dorzolamide hydrochloride(C)	---	---	-/-
Oltmesartan(C)	---	---	-/-
Digoxin(C)	---	---	-/-
Metronidazole(C)	---	---	-/-
Docusate(C)	---	---	-/-
Amiodarone(C)	---	---	-/-
Chlorhexidine(C)	---	---	-/-
Cimetidine(C)	---	---	-/-
Omeprazole(C)	---	---	-/-
Pantoprazole(C)	---	---	-/-
Hydrochlorothiazide(C)	---	---	-/-
Travoprost(C)	---	---	-/-
Clopidogrel(C)	---	---	-/-
Benzylpenicillin(C)	---	---	-/-
Clindamycin(C)	---	---	-/-
Pamidronic acid(S)	---	---	-/-
Zoledronic acid(S)	---	---	-/-
Pamidronic acid(S)	---	---	-/-

- Mujer, edad desconocida
- 58 medicamentos
- Dos medicamentos sospechosos - pamidronato, zoledronato.
- Sin fechas!

Pamidrónico ácido y sinovitis/artritis

-Notificaciones individuales

Hypovolaemia	-	Unknown
Cardiac failure	-	Unknown
Gastric ulcer	-	Unknown
GI haemorrhage	-	Unknown
Haemorrhage rectum	-	Unknown
Pneumonia	-	Unknown
Asthma	-	Unknown
Urinary tract infection	-	Unknown
Polyneuropathy	-	Unknown
Insomnia	-	Unknown
Nasal ulcer	-	Unknown
Wound infection	-	Recovered
Infection susceptibility increased	-	Unknown
Arteriosclerosis	-	Unknown
Pulmonary valve disease	-	Unknown
Term not accepted in WHO-ART	-	Unknown
Oedema generalised	-	Unknown
Cellulitis	-	Unknown
Obesity	-	Unknown
Dyspnoea	-	Unknown
Thrombophlebitis deep	-	Unknown
Term not accepted in WHO-ART	-	Unknown
Bradycardia	-	Unknown
Abdominal pain	-	Unknown
Diabetes mellitus	-	Unknown
Glossitis	-	Unknown
Term not accepted in WHO-ART	-	Unknown
Skeletal pain	-	Unknown
Infection	-	Unknown
Pain	-	Unknown

- Mujer, edad desconocida
- Total términos de RAM: 100!
- En la mayoría sin datos de resultado
- Sin datos de retirada

Pamidrónico ácido y sinovitis/artritis

Serie de casos

Serie de casos

- Qué directrices tenemos que tener para la evaluación clínica de un grupo de notificaciones?

Por ejemplo, los que detectan a través de análisis de desproporcionalidad en una base de datos nacional o internacional.

Pamidronato y sinovitis

- En la base de datos de Nueva Zelanda hay cuatro notificaciones con pamidronato y sinovitis o artritis.
- También es estadísticamente significativo usando “data mining” en la base de datos de NZ y en Vigibase
- Sinovitis por alendronato se identificó primero por el UMC. Notificaciones en revistas para zoledronato y risedronato. Solo un caso para pamidronato y un paciente que experimentó sinovitis con zoledronato primero.

Pamidronato y sinovitis

- CARM & Vigibase – principios de búsqueda
 - Asegurar que se encuentran todas las notificaciones con el fármaco/s de interés. Revisar los grupos ATC.
 - Asegurar que se encuentran todas las notificaciones con diagnósticos ejemplo sinovitis, artritis, empeoramiento de artritis, artritis reumatoide. Revisar el SOC-System, Organ, Class (musculoesquelético) para asegurarse.
 - Ser preciso. No usar artralgia o artropatía sin ninguna mención de artritis o sinovitis.

Detección de señales

Evaluación clínica

- Considerar

Características del Paciente

Características del Fármaco

Características de la RAM

Resultado (incluyendo datos sobre retirada/reexposición)
(Gravedad)

& Bradford Hill!

Pamidronato y sinovitis

Notificaciones de Nueva Zelanda e internacionales

- Total notificaciones evaluadas 19

Pamidronato y sinovitis

Notificacines de Nueva Zelanda e internacionales

- Características Pacientes

- Masculino/femenino (17 pacientes) 4/13

- Edad (años) (15 pacientes)

- Rango 42-84
- Media 69,6
- Mediana 70,5

- Indicación (11 pacientes)

- Osteoporosis 2
- Profilaxis 1
- Metástasis óseas
- Enfermedad de Paget

- Co-morbilidades (otras enfermedades)

Pamidronato y sinovitis

Notificacines de Nueva Zelanda e internacionales

- Características del medicamento
- Único medicamento sospechoso (notificaciones) 19
- Dosis (mg) (14 pacientes)
 - Rango 15-300
 - Media 57,9
 - Mediana 30,0
- Días desde la infusión hasta el inicio de la RAM (13 pacientes)
 - Rango 1-7
 - Media 3,1
 - Mediana 2,0

Pamidronato y sinovitis

Notificacines de Nueva Zelanda e internacionales

- Características de los Medicamentos

Medicamentos concomitantes.

No hay patrón consistente que sugiera una interacción

Tres medicamentos que pueden causar sinovitis
prescritos en dos pacientes – simvastatina,
letrozole y atorvastatina

Ambos pacientes mejoraron mientras estos medicamentos se
continuaron

Ningún medicamento concomitante sugería que los pacientes
tuvieran enfermedades artríticas

Dos pacientes tomado medicamento que causan sinovitis (simvastatina 1,
simvastatina y letrozole 1). Los dos continuaron el tratamiento cuando el
pamidronate fue discontinuado.

Pamidronato y sinovitis

Notificacines de Nueva Zelanda e internacionales

- Características de las RAM
 - RAM adicionales notificadas más de una vez
 - Proteína-C reactiva aumentada 2
 - Cefalea 2
 - Síntomas Flu-like 2
 - Mialgia 2
 - Edema 2
 - Dolor esquelético 2

Pamidronato y sinovitis

Notificacines de Nueva Zelanda e internacionales

- Resultados

– Recuperado	6
– Mejorado	3
– Aún no recuperado	7
– Desconocido	3

Duración de sinovitis hasta mejoría/recuperación

- 2 días (un paciente)

Pamidronato y sinovitis

Notificacines de Nueva Zelanda e internacionales

- Resumen de evidencia
 - Sinovitis/artritis se notificaron a continuación de una infusión de pamidronato ocurren al cabo de una semana después de la infusión en todos los pcientes – **tiempo consistente del inicio**
 - Ningún medicamento concomitante ofrece condiciones alternativas, medicamentos o interacciones que sugieran una explicación alternativa - **específico**
 - Una mitad de los pacientes se habían recuperado o mejorado en el momento de la notificación – **tiempo razonable para recuperación**
 - La sinovitis se asoció a menudo con las reacciones de dolor y flu-like que ocurrieron pronto después de administrar bisfosfonatos -**plausibilidad**
 - Otros bisfosfonatos han mostrado causar sinovitis – **analogía**

Es esto una señal?

- 2010 segundo trimestre.
- Diltiazem/rabdomiólisis. $IC_{025} > 0$ en Vigibase.
- Número de notificaciones – 55
- *Fué el fármaco el que lo causó?*

Algunas notificaciones de rabdomiólisis con diltiazem en Vigibase

País	Medicamentos concomitantes
Australia	Simvastatina, gemfibrozilo
España	Simvastatina
Holanda	Simvastatina Metoprolol Paroxetina
Nueva Zelanda	Simvastatina Azatioprina Nitrofurantoina
Australia	Simvastatina Ciclosporina Colchicina

Algunas notificaciones de rabdomiólisis con diltiazem en Vigibase

- Rabdomiólisis es una miopatía severa a menudo con insuficiencia renal debida a la destrucción del músculo y por lo tanto mioglobina en la orina. Frecuentemente es mortal.
- Es un efecto dosis-dependiente pero sucede muy raramente con dosis estándar de simvastatina, ej 10 y 20 mg diarios.
- El riesgo se incrementa si los medicamentos que interaccionan incrementan la exposición a simvastatina a través de una inhibición de la isoenzima CYP3A4
- Las notificaciones sugieren que la simvastatina fue la causa de la rabdomiólisis
- Diltiazem es un débil inhibidor del CYP3A4 y no se cree que interacciona de manera importante a nivel clínico con las dosis diarias normales de simvastatina

Algunas notificaciones de rabdomiólisis con diltiazem en Vigibase

País	Medicamentos concomitantes	Simvastatina dosis diaria (mg)
Australia	Simvastatina, gemfibrozilo	40
España	Simvastatina	80
Holanda	Simvastatina Metoprolol Paroxetina	60
Nueva Zelanda	Simvastatina Azatioprina Nitro-furantoina	40
Australia	Simvastatina Ciclosporina Colchicina	5

Algunas notificaciones de rabdomiólisis con diltiazem en Vigibase

- La información adicional en la última diapositiva muestra que todos los pacientes menos uno estaban tomando más de 20 mg de simvastatina al día. Con estas dosis la interacción con diltiazem es clínicamente importante.
- Un paciente estaba tomando también un fibrato, gemfibrozilo, que también incrementa el riesgo de rabdomiólisis
- Un paciente estaba tomando solo 5 mg de simvastatina al día, pero estaba tomando también ciclosporina, un fuerte inhibidor del CYP3A4.

Conclusión

- La evaluación de una serie de casos puede ofrecer información adicional que puede faltar en las notificaciones de casos individuales
- Debe aplicarse un análisis lógico, pero este diferirá de la evaluación del caso individual
- Los métodos de desproporcionalidad remarcan las series de casos para la evaluación clínica. Ello no deben remplazar la evaluación de causalidad clínica.