

**XXVII Seminario sobre Armonización del Registro y Control de  
Medicamentos Veterinarios**

# **FARMACOVIGILANCIA**

**Aspectos nuevos y  
relevantes para su  
implementación**



San Salvador, El Salvador  
9 al 11 de noviembre, 2022

CAMEVET – El Salvador

# ***EVALUACION DE CAUSALIDAD***



**Camilo Giraldo**  
**Director, Signal Management**  
**Global Pharmacovigilance**

## Evaluación de Causalidad:

- La evaluación de la causalidad es la evaluación de la relación entre un tratamiento farmacológico y la ocurrencia de un evento adverso.
- Este sistema permite un medio coherente de evaluación y codificación, reduciendo así los sesgos y permitiendo un análisis más preciso y significativo de las bases de datos.

## Seis factores principales a considerar<sup>1</sup>:

- 1) Conexión asociativa
- 2) Explicación farmacológica y/o inmunológica
- 3) Presencia de fenómenos clínicos o patológicos característicos
- 4) Conocimiento previo de informes similares
- 5) Exclusión de otras causas
- 6) Integridad y fiabilidad de los datos

<sup>1</sup> CVMP - EMA/CVMP/PhVWP/552/2003 – Rev.1 - ‘Recommendation on harmonising the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products’

# 1. Conexión asociativa

- TIEMPO
  - el tiempo entre la exposición al producto y el evento debe ser fiable
- UBICACIÓN
  - ¿concuerda con los órganos receptores conocidos para la toxicidad o la farmacología o el lugar anatómico de la lesión?
- EXPERIENCIA
  - si la reacción adversa cesa con la retirada del producto o reaparece con la reexposición, constituye una prueba razonable de que el producto puede haber sido responsable de los signos clínicos adversos observados

## 2. Explicación farmacológica y/o inmunológica

- Farmacología y toxicología conocida del producto (sustancia activa y/o excipientes)
- Relación dosis-efecto (grado de contribución de un producto al desarrollo de una reacción)
- Concentraciones del medicamento en sangre

### 3. Presencia de fenómenos clínicos o patológicos característicos

- ¿Se presentan fenómenos clínicos o patológicos característicos relacionados con el producto o el tratamiento?
- ¿Existen criterios medibles para confirmar objetivamente el evento adverso, se conocen factores confirmatorios (hallazgos postmortem, resultados de laboratorio)?

## 4. Conocimiento previo de informes similares

- Mayor grado de sospecha de que la reacción adversa fue causada por el producto:
  - El evento notificado se describe en la etiqueta del producto/inserto del envase/SPC
  - Ha habido informes similares con signos parecidos en la literatura publicada
- Tenga en cuenta que estos son factores a considerar y no confirman necesariamente una relación causal entre el uso del producto y el evento adverso.

## 5. Exclusión de otras causas

- Preguntas a tener en cuenta:
  - ¿Existen otras posibles causas del acontecimiento adverso?
  - ¿Existe otra causa (también) probable?
  - ¿Este acontecimiento adverso, a mi entender, no está relacionado con el tratamiento?
  - ¿Una combinación de productos/otros productos utilizados?
  - ¿Contribuye la enfermedad actual a los signos?
  - ¿Contribuye el estado de salud del animal a los signos?
  - ¿Se conocen factores predisponentes?
  - ¿Se conocen otras causas confirmadas (hallazgos postmortem, resultados de laboratorio, reexposición/desexposición, otros productos utilizados con potencial farmacológico-toxicológico para causar este evento)?

## 6. Integridad y fiabilidad de los datos

- ¿La información reportada es insuficiente?
- ¿Hay razones para dudar de la fuente de información?

# Sistema ABON

- Cinco categorías:
  - A: Probable
  - B: Posible
  - O: Datos insuficientes (No Clasificable/No evaluable)
  - O1: No concluyente
  - N: Improbable
- Para los eventos adversos en humanos:
  - Z: No se realiza ninguna evaluación

## **A - Probable**

- Los signos y el momento son coherentes con el perfil de seguridad y la farmacocinética del medicamento; la reacción adversa se ajusta al perfil farmacológico/toxicológico del producto. No hay otra explicación igualmente plausible. No hay indicación de información insuficiente/no fiable.
- La evidencia adicional incluye la resolución con la desexposición, la recurrencia en la reexposición.
- Apoyado por la eliminación de otras causas: sin enfermedades preexistentes o medicamentos concomitantes, análisis de sangre previos normales, resultados postmortem consistentes.

## **B - Posible**

- Los datos son menos concluyentes que en el caso de "A", pero siguen siendo sugestivos; es decir, existe otra explicación igualmente plausible, como el uso concomitante de un producto que puede causar signos similares.
- El momento y los signos son consistentes, sin embargo, otras terapias pueden estar en uso y/o ser factibles.
- La evidencia de una condición preexistente opaca un vínculo claro con el producto.

## ***O - No Clasificable/No evaluable***

- La relación entre tiempos/signos es inconsistente o poco clara.
- Los datos son insuficientes o poco fiables y, por tanto, no permiten una evaluación adecuada
- La información que falta puede incluir, pero no se limita a
  - información sobre la dosis
  - el momento de aparición de los signos
  - historial médico
  - conocimiento de las pruebas y/o resultados de las mismas

# 01 – *No Concluyente*

- Todos los casos en los que no se puede descartar una asociación del medicamento pero otros factores impiden sacar una conclusión.
- Se proporcionaron datos suficientes pero desafían una evaluación razonable; es decir, son contradictorios.

## 'O1' Example:

Un perro ha estado tomando AINEs para el dolor artrítico durante un tiempo. El perro recibió recientemente XXXXXX y vomitó una hora después. Tres días después, el perro empezó a comer menos y a orinar más.

## **N - *Improbable***

- Casos en los que existe información suficiente para establecer, más allá de toda duda razonable, que existe una explicación alternativa para el acontecimiento adverso y que éste no está relacionado con el medicamento veterinario.
  - La explicación alternativa debe incluirse en Razón de la Evaluación.
- El uso simultáneo de otro producto o la aplicación incorrecta por sí solos no son suficientes para evaluar como improbable.

# N - *Improbable*

- Los casos en los que no existe una relación temporal razonable (teniendo en cuenta la vida media del producto y otros factores) entre la exposición al producto y la aparición de los signos también son posibles candidatos a la causalidad N.
- La causalidad **N** NO debe considerarse para los signos clínicos que podrían haber comenzado antes de ser detectados
  - Ejemplo: neoplasia subclínica en la que puede haber un retraso en el diagnóstico o cambios de laboratorio que pueden no detectarse hasta que se realicen análisis de sangre en una fecha posterior.

# **N - *Improbable***

- No debe haber indicación de información incompleta o poco fiable....PERO
- No se excluye necesariamente una causalidad **N** en los casos con información incompleta siempre que el momento del evento adverso en relación con el uso del producto esté claramente fuera del marco temporal en el que el producto podría estar razonablemente implicado.

# Razón de la evaluación (RFA)

- Seguir los factores a considerar...
  - Hay/no hay una asociación en tiempo/localización (**farmacocinética**)
  - Los signos son/no son consistentes con el perfil de seguridad del producto/los EAs notificados al producto/clase de producto (**farmacodinámica**)
  - Hay/no hay otras causas posibles (si es así, deben mencionarse)
  - La información del caso es/no es suficiente (si no, qué falta)
- Al recibir la información de actualización o seguimiento, el ABON y el RFA deben ser revisados y actualizados según sea necesario para que coincidan con la nueva información recibida.

# Falta de eficacia (LOE) con el uso fuera-etiqueta

- La causalidad de los LOE debe evaluarse como cualquier otro evento adverso: sobre la base de la información proporcionada y conocida.
- Consideraciones adicionales:
  - ¿Se ha identificado otra causa?
  - ¿Está el producto etiquetado para el evento reclamado?
  - ¿Explica el uso fuera de la etiqueta un posible acontecimiento adverso? (por ejemplo, una subdosis)

# Casos con múltiples...



- PRODUCTOS

- Evaluar cada producto por separado
- Lo que puede ser soporte a la causalidad para un producto puede no serlo para el otro

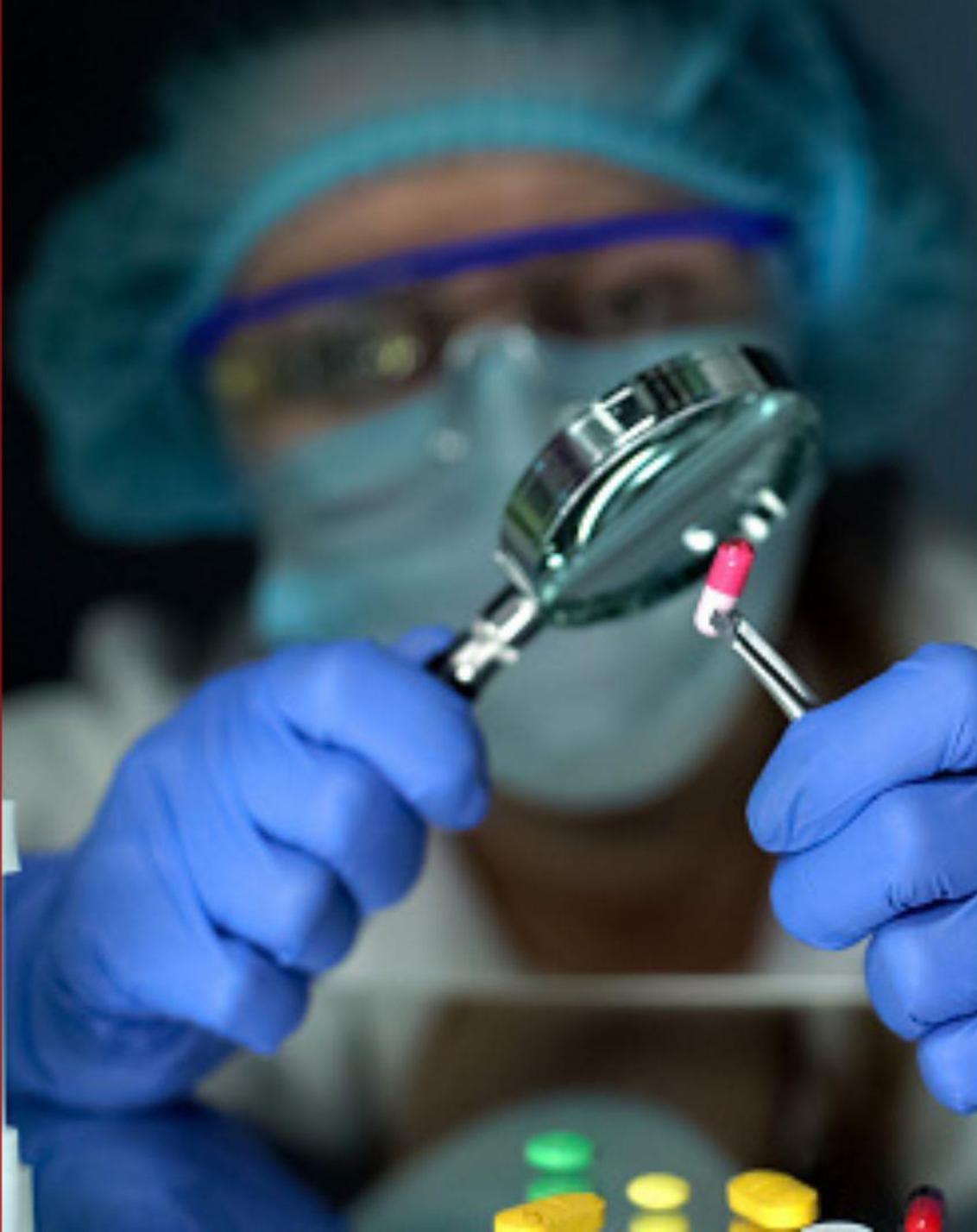
- SIGNOS

- Considerar cada signo relevante
- El RFA debe incluir declaraciones bien razonadas sobre los factores que se tienen en cuenta para cada signo
- Hacer una evaluación general basada en la totalidad del caso

# PRINCIPALES CONCLUSIONES

- Adaptar el RFA al caso concreto
- ABON y RFA deben coincidir
- Si se desconoce demasiada información, utilizar **O NO O1**
- Revisar la causalidad (y actualizarla si es necesario) cuando se reciba nueva información

# Evaluación de la causalidad en la práctica



**¡Muchas gracias por  
su atención!**

Nombre y Apellido	<b>Camilo Giraldo</b>
Cargo	<b>Director, Signal Management Global Pharmacovigilance Elanco Animal Health</b>

