

LA ENSEÑANZA DE LA CAUSALIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS

María Reverte

Departamento de Fisiología y Farmacología. Facultad de Medicina.

I.U.C.E. Universidad de Salamanca

Av. Alfonso X, el Sabio, s/n. Campus Miguel de Unamuno. 37900 Salamanca.

e-mail: socorro@usal.es

Rebut juny de 2006. Acceptat desembre de 2006

ABSTRACT

To teach about Pharmacology in practices gives us the opportunity to reinforce some important information, mentioned in the classroom, through an active learning. Here, we have presented the results of a Pharmacological practice, carried out by 79 university students of pre-grade, based on clinical events of adverse drug reactions (ADRs) and their evaluation through the adverse drug reactions probability scale (APS) described by Naranjo et al. However, all of them finished their work and completed the APS, the final conclusion of RAs was not so clear in the 3 cases of ADRs, because the causality of the data observed, as possible or probable, was close related. Additionally, 8% of them did not want to establish a judgment of the ADRs and 25% of the students established judicious erroneous alone. Perhaps, a tutor professor is necessary if students need to learn about how to estimate the probability of ADRs using the APS.

KEY WORDS: adverse reactions, causality, probability scale of Naranjo, education, pharmacology

RESUMEN

Cualquier tipo de enseñanza práctica en Farmacología permite reforzar conceptos explicados en la clase expositiva, mediante el empleo del aprendizaje activo. En el presente trabajo se analiza los resultados obtenidos al someter a 79 estudiantes universitarios de pregrado, muchos de ellos futuros biosanitarios, a una práctica de casos sobre reacciones adversas (RAs) a medicamentos, donde la aplicación de la escala de imputabilidad descrita por Naranjo et al. (APS) era la actividad a desarrollar. Aunque ningún estudiante tuvo dificultad para aplicar la APS, no hubo coincidencia sobre la causalidad de los casos definidos como probable o posible. El 8% de los estudiantes no pudo o no quiso hacer ningún juicio razonado de sus decisiones, mientras que el 25 % de los mismos formuló juicios partiendo de premisas erróneas. De los datos obtenidos se puede concluir que si bien la APS es un método sencillo para el análisis de la

causalidad de las RAs, el abordaje de su uso para el aprendizaje exige la asistencia de un experto que encauce los juicios de los estudiantes universitarios de pregrado.

PALABRAS CLAVES: Reacciones adversas, causalidad, la escala de probabilidad de Naranjo, educación, farmacología

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos y sus principios activos los fármacos, son sustancias inmersas en el concepto de salud, empleándose para diagnosticar y tratar (paliar, curar, aliviar, evitar y prevenir) enfermedades. Aunque los medicamentos por sí solos no bastan para prestar una buena asistencia sanitaria, su función es muy importante como medio para protegerla, mantenerla y restaurarla. Sin embargo, no todos sus efectos son beneficiosos, sino también nocivos. Partiendo del principio de que ningún fármaco es inocuo y que una o varias reacciones adversas (RAs) que produce, definidas como cualquier reacción nociva o indeseada que se presentan tras la toma de un fármaco a las dosis normalmente utilizadas en el hombre (Karch, 1975; Florez, 2003; WHO, 2006), son en muchos casos condicionantes de su uso en la terapéutica; su conocimiento es por tanto importante. La aparición de RAs es un problema sanitario grave, no sólo porque son frecuentes sino porque -como observa en 2006 Jesús M. Aranaz-Andrés (Aranaz-Andrés, 2006) textualmente- *“tienen consecuencias graves, su tendencia es creciente, tienen un gran impacto sanitario, económico, social e incluso mediático y además, muchos de ellos son potencialmente evitables”*.

La enseñanza reglada sobre las RAs involuntarias o prevenibles (errores humanos), tanto de tipo teórico como práctico, mediante el desarrollo de asignaturas específicas denominadas bajo los términos de Farmacovigilancia o Enfermedades Iatrogénicas, permite analizar los efectos nocivos producidos por uno o más fármacos o medicamentos dentro de la cadena de salud. Esta docencia, a los universitarios como futuros miembros de la cadena sanitaria, es siempre importante, pues: a) les ayuda a comprender la responsabilidad del uso de los medicamentos y fármacos; b) les lleva a observar que los mismos no sólo favorecen la salud, sino que pueden ser la causa de diversas enfermedades o alteraciones orgánicas; c) les define y esclarece criterios de imputabilidad ante el daño farmacológico producido; y d) les muestra como reducir la incidencia de lesiones al paciente y por extensión a la propia sociedad. El que se enseñe sobre la relación causal entre el fármaco consumido y la aparición de una o varias RAs permite a los futuros biosanitarios a actuar en consecuencia para salvaguardar la salud del paciente.

La escala de imputabilidad de RAs desarrollada por Naranjo et al (Naranjo, 1981; Lanctôt, 1995) (*adverse drug reactions probability scale*, APS) en 1981, se basa en una tabla de 10 preguntas que permiten estimar la relación entre las RAs y un fármaco específico. El uso de la APS no sólo sugiere sobre cuando advertir a la comunidad científica de la aparición de una RA para un fármaco específico, sino de la toma de decisiones a seguir en la terapéutica. Su conocimiento y aprendizaje resulta ser útil para la formación del personal biosanitario, a pesar de que no se relacione ni con errores humanos, ni con enfermedades iatrogénicas.

En el presente trabajo se analiza la enseñanza práctica de casos, valorando la imputabilidad de las RAs, a un grupo de alumnos universitarios de pregrado, muchos de ellos futuros biosanitarios, mediante la aplicación de la APS.

METODOLOGÍA

A un total 126 estudiantes universitarios de pregrado de la asignatura de libre disposición denominada “Enfermedades Iatrogénicas” (curso 2005-2006, cuatrimestral, 4,5 créditos [3T y 1,5P]) se les ofertó como una práctica que sin ser obligatoria ni añadir puntuación a su nota final, pudiera permitirles optar a la calificación de matrícula de honor. La práctica consistió en la resolución de 3 casos clínicos de RAs, con imágenes demostrativas del daño lesivo producido (**figura 1**), extraídos de la literatura y evaluación de su causalidad mediante la utilización de la APS (**tabla 1**). Los casos fueron: una trombosis venosa (Bolton-Maggs, 2005), un cuadro de teratogenicidad (Vila Cerén, 2005) y otro de erupciones pustulosas (Kwah, 2005); acaecidos todos tras la toma respectiva de un fármaco: un antineoplásico, un antiepiléptico o un antibiótico. De los resultados que obtuvieron, se les pidió a los estudiantes el raciocinio de la causalidad de los hechos y si éstos pudieran ser considerados como enfermedades iatrogénicas. Los datos obtenidos se expresan en porcentaje sobre la totalidad de los universitarios que resolvieron la práctica.

FIGURA 1. IMÁGENES DE LOS CASOS SOBRE REACCIONES ADVERSAS



Se indica el fármaco/RA empleado: A) epirubicina/trombosis venosa,
 B) topiramato/teratogénesis
 C) cefaclor/eczema pustuloso

	Sí	No	Se desconoce	Puntuación
1. ¿Existen informes previos concluyentes sobre esta reacción adversa?	+1	0	0	
2. ¿Apareció la reacción adversa tras administrar el fármaco?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa al suspender el medicamento o administrar un antagonista selectivo?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa al administrar placebo?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (aparte del medicamento) que pudieran haber causado la reacción adversa?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa readministrando el medicamento?	-1	+1	0	
7. ¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos?	+1	0	0	
8. ¿Se agravó la reacción al aumentar la dosis o menguó al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Había tenido el paciente una reacción parecida a fármacos similares en alguna exposición previa?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el efecto indeseable por cualquier evidencia objetiva?	+1	0	0	

Puntuación final: definitiva, ≥ 9 ; probable, 5-8; posible, 1-4; dudosa, ≤ 0 .

RESULTADOS

La práctica fue realizada por 79 alumnos (92 % biosanitarios [futuros licenciados de Medicina, Biología, Farmacia más diplomados de Enfermería], el 8 % restante pertenecían a otras licenciaturas), cuya edad promedio estaba entre 20-24 años (87 % de los estudiantes).

En la tabla 2 se indica la coincidencia de las respuestas tras la aplicación de la escala APS.

TABLA 2. Coincidencia en las respuestas de los alumnos al aplicar la APS

CASOS	DEFINITIVA (%)	PROBABLE (%)	POSIBLE (%)	DUDOSA (%)
1º	0.0	30.4	63.3	6.3
2º	0.0	31.7	46.8	21.5
3º	2.5	67.1	25.3	5.1

Aunque ningún estudiante tuvo dificultad para aplicar la aps, pues tan sólo se le dio una información general previa a su uso en una clase magistral, no hubo coincidencia sobre la definición de los casos como probable o posible. El 8% de los estudiantes no pudo o no quiso hacer ningún juicio razonado de sus decisiones, mientras que el 25 % de los mismos formuló juicios partiendo de premisas erróneas.

DISCUSIÓN

La evaluación de la causalidad de las RAs empleando diversos criterios es un tema vigente en el año 2006 (Arimone, 2006) , aunque la idea no es actual. En 1967 Louise Lasagna (Lasagna, 1964) en un trabajo que tituló como “*The Diseases Drug Cause*” –es decir, “Las Enfermedades Causadas por un Fármaco”- analizaba no sólo la aparición de las reacciones adversas y su causa-efecto, sino también las dificultades para su definición, considerando las limitaciones achacables a su forma de aparición y la persistencia de las manifestaciones clínicas (a pesar de la eliminación del fármaco causal), la necesidad de pruebas diagnosticas o los problemas éticos que se pueden asociar a la retirada del fármaco al paciente. Este autor añadía en su publicación la necesidad de educar al prescriptor (médico), hoy considerado como uno de los miembros de la cadena sanitaria y no como el responsable único de las Ras (Reverte, 2003).

Es importante reseñar –como Fred E. Karch y Louis Lasagne (Karch, 1977) apuntan en 1977- que el factor crítico en la identificación de las RAs es el establecimiento de la relación causa-evento clínico, en gran parte debido al empleo de elementos de identificación arbitrarias; ésta es la razón de que diversos autores creen nuevos métodos o los comparen críticamente diversos métodos buscando el mejor criterio de evaluación de la imputabilidad de la causalidad de las Ras (Lanctöt, 1995; Arimone, 2006; Bustos, 1982; Benahmed, 2005), entre los que podemos incluir la APS.

Cualquier tipo de enseñanza práctica en Farmacología permite reforzar conceptos explicados en la clase expositiva, a través del aprendizaje activo. El objetivo de la práctica presente de casos clínicos viene motivado por la necesidad de que los estudiantes universitarios comprendan y valoren la importancia de evaluar la causalidad de las RAs, de forma que con este aprendizaje puedan incorporarse con más conocimiento de causa y mayor juicio, en la cadena terapéutica del medicamento y puedan producir un cambio global en el sistema de utilización de los medicamentos. La práctica presente sobre RAs fue estructurada en la base de 2 elementos: a) un texto basado en 3 casos clínicos de RAs acompañado de imágenes explicativas y b) un método de evaluación sencillo, como es la APS (Naranjo, 1981; Lanctöt, 1995). Las imágenes incluidas son importantes pues muestran el daño lesivo asociado a las RAs como un hecho real, y enseñar a los estudiantes el alcance del problema que se pretende abordar. Cualquier imagen asociada a un texto es siempre importante, pues permite reforzar ideas, rompe tensiones por el esfuerzo de una atención constante o sencillamente esquematiza conceptos (Reverte, 2004).

Escogimos a la APS como una tabla de decisiones que permite su fácil manejo (Holland, 1975). Compuesta por 10 preguntas puntuables de -1 a +2, permite una evaluación objetiva con un rango final que varía entre -4 a 13 (para detalles ver la **tabla 1**). Este método de evaluación fármaco o medicamento-causalidad es considerado como sencillo en comparación a otros (Hutchinson, 1989). Los resultados de este trabajo muestran que la APS no fue difícil de utilizar por los alumnos, pues ellos consiguieron resolver la totalidad de las preguntas en el 100% de los casos. No obstante, la certeza de la imputabilidad de los hechos no resultó fácil de discernir, hecho

demostrado por la dificultad de los alumnos para definir las RAs en probable o posible y reforzada con la dificultad de emitir un juicio final. La causa podría ser atribuible a la falta de conocimiento básicos en farmacología y/o patología de gran parte de los estudiantes. En la literatura se observa que la APS debe estar ligada al juicio clínico (Bustos, 1982), lo que explica la necesidad de un tutor experto en la materia para conducir el aprendizaje del alumno.

CONCLUSIÓN

En conjunto podemos concluir que si bien la APS es un método sencillo para el análisis de la causalidad de las RAs, el abordaje de su uso en el aprendizaje exige la asistencia de un experto para encauzar los juicios de los estudiantes universitarios de pre-grado.

REFERENCIAS

- Aranaz-Andrés, J.M. (2006). Sucesos adversos relacionados con el uso de medicamentos: ¿qué podemos aprender? *Med Clin (Barc)* 126: 97-98.
- Arimone, Y., Bégau, B., Miremont-Salamé, G., Fourrier-Réglat, A., Molimard, M., Moore, N., Haramburu, F. (2006). A new method for assessing drug causation provided agreement with experts' judgment. *J Clin Epidemiol* 59: 308-314.
- Benahmed, S., Picot, M.C., Hillaire-Buys, D., Blayac, J.P., Dujols, P., Demoly, P. (2005). Comparison of pharmacovigilance algorithms in drug hypersensitivity reactions. *Eur J Pharmacol* 61: 537-541.
- Bolton-Maggs P, Flavio A (2005). Epirubicin for breast cancer can may cause considerable venous. *BMJ* 331: 816.
- Bustos, U., Naranjo, C.A., Sellers, E.M. (1982). Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 13: 223-227.
- Flórez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, A. (2003). *Farmacología Humana*. 4ª ed. Barcelona: Masson.
- Holland, R.R. (1975). Decision Tables. Their use for the presentation of clinical algorithms. *JAMA* 233: 455-457.
- Hutchinson, T.A, Lane, D.A. (1989). Assesing methods for causality assessment of suspected adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 42: 5-16.
- Karch, F.E., Lasagna, L. (1975). Adverse drug reactions- A critical review. *JAMA* 234: 1236-1241.
- Karch, F.E., Lasagna, L. (1977). Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 21: 247-254.
- Kwah, Y.C., Leow, Y.H. (2005). Not all pustules are infective in nature: acute generalised exanthematous pustulosis causing pustular eruptions in an elderly woman. *Singapore Med J* 46: 349-351.
- Lanctôt, K.L., Naranjo, C.A. (1995). Comparison of the Bayesian approach and a simple algorithm for assessment of adverse drug events. *Clin Pharmacol Ther* 58: 692-698.
- Lasagna, L. (1964). The diseases drug cause. *Perpect Biol Med* 741: 457-470.
- Naranjo, C.A., Bustos, U., Sellers, E.M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E.A., Janecek, E., Domecq, C., Greenblatt, D.J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30: 239-245.
- Reverte, M. (2003). *Enfermedades del siglo XXI: Enfermedades iatrogénicas*. Quintanilla, M.A., Vega Encabo, J. *Actas Congreso Internacional. La Ciencia ante el Público*. 1ª ed. Salamanca:

- Instituto Universitario de Estudios de la Ciencia y la Tecnología, Salamanca, ISBN: 84-688-2676-6. pps: 96-117.
- Reverte, M. (2004). Programa Docente. Registro de la Propiedad Intelectual de Salamanca nº: SA-123-04. Junta de Castilla y León, Delegación territorial Servicio Territorial de Cultural. Número de asiento registral: 00/2004/8153.
 - Vila Cerén, C., Demestre Guasch, X., Raspall Torrent, F., Elizari Saco, M.J., Sala Castellví, P., Martínez Nadal, S. (2005). Topiramato y embarazo. Recién nacido con anomalías óseas. *An Pediatr (Barc)* 63: 363-365.
 - World Health Organization (WHO). Adverse drug reaction definition. Disponible en <http://www.who-ucm.org/defs.html> [26 de mayo de 2006].