

ANEXO Nº 07
INSTRUCTIVO PARA EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD USANDO EL ALGORITMO KARCH Y
LASAGNA MODIFICADO

(Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia)

- a) **Secuencia Temporal:** Valora el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa a medicamentos (RAM). Se asigna la siguiente puntuación, según corresponda:

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	COMPATIBLE	El acontecimiento adverso descrito aparece durante o posterior a la administración del producto farmacéutico y es compatible con el mecanismo de acción del fármaco (tipo A) o con el proceso idiosincrático (Ej.: reacciones adversas de hipersensibilidad)	(+2)
2	COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	El acontecimiento adverso descrito aparece posterior a la administración del producto farmacéutico, pero con coherencia parcial en el tiempo con el mecanismo de acción y/o proceso fisiopatológico. Ej.: aplasia medular que aparece nueve meses luego de dejar el tratamiento con el medicamento, o un efecto colateral que aparece post- tratamiento crónico sin que haya producido cambios en la dosis.	(+1)
3	NO HAY INFORMACIÓN	No hay suficiente información en el formato de notificación para discernir la secuencia temporal.	(0)
4	INCOMPATIBLE	Según la información de la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del producto farmacéutico y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej.: Una neoplasia que se diagnostica a los pocos días de iniciar el tratamiento con el producto farmacéutico sospechoso	(-1)
5	RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO	La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, entre otras). En estos casos, los criterios del algoritmo de causalidad "retirada" y "re-exposición" se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: La retirada se entenderá como re-administración del producto farmacéutico y la re-exposición como retirada tras la re-administración.	(+2)

- b) **Conocimiento Previo**

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	RAM BIEN CONOCIDA	Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia , estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, de ser posible que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del producto farmacéutico. Algunas fuentes de evidencia serías sobre las reacciones adversas son: la Ficha Técnica y/o prospecto, formularios nacionales o internacionales de medicamentos, estudios publicados en revistas indexadas metodológicamente apropiados.	(+2)
2	RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES	Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin asociación aparente o compatible con el mecanismo de acción del producto farmacéutico. Información proveniente de UpToDate, Micromedex, Martindale, Drugs.	(+1)
3	RAM DESCONOCIDA	Relación producto farmacéutico-reacción no conocida	(0)
4	EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACIÓN	Existe información farmacológica en contra de la relación producto farmacéutico-reacción	(-1)

- c) **Efecto de Retiro del Producto Farmacéutico sospechos**

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	RAM MEJORA	El acontecimiento mejora con el retiro del producto farmacéutico, independientemente del tratamiento recibido y/o hubo una única administración	(+2)
2	RAM NO MEJORA	El acontecimiento no mejora con el retiro del producto farmacéutico sospechoso, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles	(-2)
3	NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA	El producto farmacéutico sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora	(+1)
4	NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM MEJORA	No se ha retirado la medicación y, sin embargo, la reacción mejora . Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver la evaluación general	(-2)
5	NO HAY INFORMACIÓN	En el formato de notificación no hay información sobre el retiro del producto farmacéutico	(0)
6	RAM MORTAL O REVERSIBLE	El desenlace de la reacción es mortal o irreversible . Incluir las malformaciones congénitas relacionadas al uso de los productos farmacéuticos durante la gestación	(0)
7	EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA	A pesar de no retirar el producto farmacéutico, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia.	(+1)
8	EL PRODUCTO FARMACÉUTICO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO	A pesar de no retirar el producto farmacéutico, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma	(+1)

d) Efecto de Re-exposición al Producto Farmacéutico sospechoso

N°	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	POSITIVA: APARECE LA RAM	Reaparición de la reacción luego de una nueva administración del producto farmacéutico sospechoso. Tener en cuenta que la sospecha de RAM producto de la primera dosis, tuvo que haber desaparecido previa a la re-exposición. Considerar que el equivalente a la pérdida del 95% del producto farmacéutico del organismo, es cinco vidas medias .	(+3)
2	NEGATIVA: NO APARECE LA RAM	No hay reaparición del efecto indeseable	(-1)
3	NO HAY REEXPOSICION O INFORMACIÓN INSUFICIENTE	No hubo re exposición o la notificación no contiene suficiente información al respecto	(0)
4	RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluir los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.	(0)
5	REACCION PREVIA SIMILAR	Existe antecedente de una reacción similar con el mismo producto u otro(s) en distinta presentación que contenga el mismo principio activo.	(+1)

e) Existencia de Causas Alternativas

N°	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	EXPLICACION ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL	La explicación alternativa (patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el producto farmacéutico evaluado.	(-3)
2	EXPLICACION ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSIMIL	La posible relación causal de la reacción con la patología presenta verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre el producto farmacéutico y la reacción.	(-1)
3	NO HAY INFORMACIÓN PARA ESTABLECER UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	No hay suficiente información en el formato de notificación para establecer una posible relación causal alternativa .	(0)
4	HAY INFORMACIÓN QUE DESCARTA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	Existe información suficiente para no sospechar una causa alternativa.	(+1)

f) Factores Contribuyentes que favorecen la evaluación de Causalidad: Factores del producto farmacéutico sospechoso que pueden haber contribuido a la presentación de la reacción adversa. Ej.: velocidad de infusión del medicamento, interacciones medicamentosas, reactividad cruzada, entre otros)

N°	Descripción	Puntaje
1	Si hay factores contribuyentes	(+1)
2	No hay o se desconoce	(0)

g) Exploraciones complementarias: Exploraciones clínicas que demuestren una relación entre la RAM y el PF sospechoso. Ej.: niveles séricos del producto farmacéutico, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, alteraciones enzimáticas, entre otros.

N°	Descripción	Puntaje
1	Si hay exploraciones complementarias	(+1)
2	No hay o se desconoce	(0)

CATEGORIAS DEL ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA

No Clasificada	Falta de Información
Improbable	≤0
Condicional	1-3
Posible	4-5
Probable	6-7
Definida	≥8

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD

- Leve:** Reacción que se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados. No necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del producto farmacéutico.
- Moderado:** Reacción que interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del producto farmacéutico causante de la reacción adversa.
- Grave:** Cualquier ocurrencia médica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que ocasione uno o más de los siguientes supuestos: a) Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente; b) Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria; c) Es causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa; d) Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido; e) Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.