

Adaptación de un algoritmo para estimar la causalidad de las reacciones adversas relacionadas con radiofármacos

MALLOL J

Academia Iberoamericana de Farmacia

Fecha de recepción: 4/10/2023 - Fecha de aceptación: 02/11/2023

FIRST ONLINE

RESUMEN

La administración de radiofármacos a un paciente, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos, puede inducir reacciones adversas, aunque su frecuencia sea muy baja. No obstante, dadas las peculiaridades de los radiofármacos, la estimación de la causalidad entre la administración de un radiofármaco y el efecto adverso observado puede ser más complicado que en el caso de otros tipos de medicamentos.

Se propone una adaptación del algoritmo desarrollado por Naranjo y colaboradores, desarrollado para establecer la posible causalidad de una reacción adversa a medicamentos convencionales, para aplicarlo al caso específico de los radiofármacos, teniendo en cuenta sus peculiaridades. Este algoritmo permite clasificar una reacción adversa observada tras la administración de un radiofármaco como segura, probable, posible o dudosa.

Palabras clave: **Radiofármacos, Reacciones adversas, Farmacovigilancia, Algoritmo, Causalidad.**

Modification of an algorithm to estimate causality in adverse effects to radiopharmaceuticals

ABSTRACT

The administration of radiopharmaceuticals to a patient, both for diagnostic or therapeutic purposes, may present adverse reactions, even if their frequency is very low. However, given the peculiarities of radiopharmaceuticals, estimating the causality between the administration of a radiopharmaceutical and the observed adverse effect may be more complicated than in the case of other types of drugs.

An adaptation of the algorithm developed by Naranjo et al., developed to establish the possible causality of an adverse reaction to conventional drugs, is proposed to the specific case of radiopharmaceuticals taking into account their peculiarities. This algorithm allows to classify an adverse reaction observed after the administration of a radiopharmaceutical as definite, probable, possible or doubtful.

Keywords: **Radiopharmaceuticals, Adverse effects, Pharmacovigilance, Algorithm, Causality.**

INTRODUCCIÓN

La administración de medicamentos a un paciente conlleva la posibilidad de reacciones adversas de diversa naturaleza y gravedad, destacando las reacciones graves y las inesperadas.

La relación causa-efecto entre la administración de un medicamento y la posible reacción adversa no siempre es fácil, ya que puede presentarse tiempo después de la administración del medicamento, o deberse a otras causas (otros medicamentos concomitantes o alimentos, propio estado patológico del paciente).

Para establecer la posible relación causa-efecto entre un efecto adverso y la administración de un medicamento se han desarrollado y propuesto diversos métodos que tratan de establecer esa causalidad. Entre los más conocidos están el algoritmo de Kramer y colaboradores¹, el de Karch y Lasagna², o el de Naranjo y colaboradores³. Este último

tiene una buena correlación con el de Kramer y colaboradores⁴.

Aunque con una frecuencia muy baja, la administración de radiofármacos también puede inducir reacciones adversas en el paciente⁵⁻⁷. No obstante, la causalidad de las reacciones adversas a radiofármacos resulta más complicada debido a algunas características propias de estos medicamentos que, en la práctica, dificultan la aplicación de los mencionados algoritmos. Entre estas características están:

a. Los radiofármacos no se emplean en tratamientos continuados, sino que normalmente se administran una única vez, o en pocas ocasiones, pero normalmente espaciadas en el tiempo.

b. Las dosis de los radiofármacos se establecen en unidades de cantidad de radiactividad (bequerelios) y la cantidad química de radiofármaco presente en una dosis es muy baja, de microgramos, muy inferior a la cantidad necesaria normalmente para tener efecto farmacológico.

c. La mayoría de los radiofármacos se preparan en el momento de su uso a partir del eluido obtenido de un generador de tecnecio [^{99m}Tc] y de un equipo reactivo que se marca con el radionúclido. Así, la posible reacción adversa podría deberse tanto al eluido del generador como al equipo reactivo.

d. Algunas exploraciones diagnósticas con radiofármacos necesitan la administración de una medicación convencional intervencionista que también podría ser la responsable de la reacción adversa.

e. La presencia de radiactividad, especialmente en los radiofármacos de uso terapéutico, puede inducir algunos efectos secundarios tales como eritemas, vómitos, etc.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha partido del algoritmo desarrollado por Naranjo y colaboradores³ para establecer la causalidad de reacciones debidas a medicamentos. Este algoritmo se presenta en la Tabla 1.

Consta de 10 cuestiones con las respuestas SI, NO, o NO SABE/NO APLICABLE, que refuerzan o debilitan la relación entre la administración del medicamento y la reacción adversa observada. Las puntuaciones otorgadas a cada cuestión dan una puntuación total que permite establecer la reacción adversa como segura, probable, posible o dudosa en relación con el medicamento administrado.

Este algoritmo resulta útil para la evaluación de la causalidad de las reacciones adversas a medicamentos convencionales, pero no resulta aplicable a las reacciones debidas a radiofármacos. Para adaptarlo a las características de los radiofármacos se ha modificado como se indica en la Tabla 2.

La adaptación del algoritmo al caso de las posibles reacciones a radiofármacos se ha basado en los motivos siguientes:

1. ¿Existen datos de esta reacción en la Ficha Técnica del radiofármaco?

Tabla 1. Cuestionario del algoritmo de Naranjo y colaboradores³ para estimar la causalidad de una reacción adversa a medicamentos

	Sí	No	No sabe/ No aplica
1. ¿Existen estudios previos concluyentes de esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o se administra algún antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas (distintas al medicamento) que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
6. ¿Aparece la reacción de nuevo al administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis, menos severa cuando la dosis disminuyó?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento en una exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
Puntuación total			
REACCIÓN ADVERSA SEGURA	≥ 9		
REACCIÓN PROBABLE	5-8		
REACCIÓN POSIBLE	1-4		
REACCIÓN DUDOSA	0		

Tabla 2. Modificación del cuestionario de Naranjo y colaboradores³ para adaptar el algoritmo a las reacciones adversas a radiofármacos

	Sí	No	No sabe/ No aplica
1. ¿Existen datos de esta reacción en la Ficha Técnica del radiofármaco?	+2	0	0
2. ¿Apareció el efecto en las 3 primeras horas tras la administración?	+2	0	0
3. ¿Apareció el efecto entre las 3 y 24 horas tras la administración?	+1	0	0
4. ¿Apareció después de las 24 primeras horas tras la administración?	-1	0	0
5. ¿Se han presentado reacciones similares en otros pacientes con dosis procedentes del mismo vial multidosis?	+2	-1	0
6. ¿Existen causas alternativas que pueden causar la reacción (otra medicación, estado patológico, alimentación)?	-1	+1	0
7. ¿Hay alteración en la biodistribución del radiofármaco?	+1	0	0
8. En radiofármacos tecneciados, ¿se detecta alguna reacción en otro radiofármaco preparado con el mismo eluido del generador de ^{99m}Tc ?	+2	-1	0
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo radiofármaco en una administración anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
Puntuación total			
REACCIÓN ADVERSA SEGURA	≥ 9		
REACCIÓN PROBABLE	5-8		
REACCIÓN POSIBLE	1-4		
REACCIÓN DUDOSA	0		

La Ficha Técnica de cada radiofármaco autorizado recoge las posibles interferencias con otros medicamentos y las reacciones adversas conocidas a ese radiofármaco. La manifestación de una reacción conocida y advertida en la Ficha Técnica refuerza la relación causa-efecto. Sin embargo, la no inclusión de la reacción en la Ficha Técnica no implica que no sea una verdadera reacción adversa.

2. ¿Apareció el efecto en las 3 primeras horas tras la administración?

La eliminación del radiofármaco tras su administración se debe a dos fenómenos distintos: la metabolización y eliminación del producto por los mecanismos normales (vida media biológica o $T^{B/2}$), y la pérdida de radiactividad del radionúclido (vida media física o $T^{F/2}$). La combinación de las dos vías de desaparición del radiofármaco define la vida media efectiva ($T^{E/2}$), que es menor que la vida media biológica y la física.

Como el semiperíodo de los radionúclidos utilizados en radiofármacos es corto, si la reacción adversa aparece en las primeras horas tras la administración del radiofármaco se refuerza la causalidad, mientras que si la reacción se demora se debilita.

3. ¿Apareció el efecto entre las 3 y 24 horas tras la administración?

La misma causa del punto anterior.

4. ¿Apareció después de las 24 primeras horas tras la administración?

La aparición de una posible reacción adversa más de 24 horas después de la administración de un radiofármaco debilita extraordinariamente la causalidad de dicha reacción.

5. ¿Se han presentado reacciones similares en otros pacientes con dosis procedentes del mismo vial multidosis?

Muchos radiofármacos se presentan como viales multidosis, de los que se extraen diversas dosis para administrar a distintos pacientes en función de la actividad prescrita a cada uno de ellos. La aparición de una misma reacción adversa en varios pacientes que han recibido una dosis de un mismo vial multidosis refuerza la causalidad, aunque la aparición de la reacción adversa en un único paciente no la anula.

6. ¿Existen causas alternativas que pueden causar la reacción (otra medicación, estado patológico, alimentación)?

La existencia de algún otro factor de cualquier tipo (intoxicación alimentaria, medicación concomitante, estado del paciente) que permita explicar el efecto observado debilita la causalidad de la reacción. Al contrario, si no hay otra explicación se refuerza la causalidad del efecto observado.

7. ¿Hay alteración en la biodistribución del radiofármaco?

La mayoría de los radiofármacos son de utilización diagnóstica mediante exploraciones gammagráficas, en las que se obtiene un registro directo de la biodistribución del radiofármaco. La coincidencia de la reacción detectada con una alteración en la biodistribución refuerza la causalidad de la reacción, ya que evidencia un comportamiento anómalo del radiofármaco.

8. En radiofármacos tecneciados, ¿se detecta alguna reacción en otro radiofármaco preparado con el mismo eluido?

La mayoría de los radiofármacos se preparan poco antes de su uso por marcaje de un equipo reactivo con el tecnecio [^{99m}Tc] eluido el mismo día de un generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. De esta forma, con un eluido se preparan diariamente varios viales multidosis de distintos radiofármacos para realizar exploraciones de diferentes órganos y funciones. Una reacción adversa relacionada con un radiofármaco tecneciado puede deberse al sustrato marcado, pero también puede deberse al eluido de tecnecio utilizado. La observación de una misma reacción adversa en diferentes pacientes inyectados con distintos radiofármacos preparados con un mismo eluido reforzará la causalidad de la reacción adversa observada con el eluido de tecnecio utilizado en la preparación de los radiofármacos.

9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo radiofármaco en una administración anterior?

Aunque no es habitual, la existencia de reacciones adversas previas en un paciente que ha recibido un radiofármaco en alguna ocasión anterior es un factor determinante para establecer la causalidad de la reacción.

10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?

Algunas de las reacciones adversas a radiofármacos indicadas en sus Fichas Técnicas (sensación de calor, sabor metálico) son muy subjetivas, difíciles de detectar y cuantificar. Otras, fácilmente detectables y cuantificables (enrojecimiento, fiebre, taquicardia, alteraciones de parámetros analíticos), evidencian la existencia de una reacción real que refuerza la causalidad.

DISCUSIÓN

El algoritmo de Naranjo y colaboradores, a pesar de su simplicidad, es una herramienta útil para hacer una primera evaluación de una reacción adversa a un medicamento y establecer su relación causa-efecto, aunque esta valoración no debe interferir con la obligación de notificar a las autoridades competentes las posibles reacciones adversas que se pudieran conocer.

La modificación propuesta permite aplicar a nivel hospitalario un algoritmo tan simple y útil al caso de reacciones adversas relacionadas con un radiofármaco, considerando las peculiaridades de este tipo de medicamentos respecto a los medicamentos convencionales.

BIBLIOGRAFÍA

- Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein, AR. An algorithm for the operational definition of adverse drug reactions. I. Background, description and instructions for use. *JAMA* 1979; 242 (7): 623-632. DOI : 10.1001/jama.1979.03300070019017
- Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1977; 21 (3): 247-254. DOI : 10.1002/cpt.1977213247
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30 (2): 239-245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154
- Busto U, Naranjo, CA, Selers, EM. Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*, 1982; 13 (2): 223-227. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb01361.x.
- Kennedy-Dixon T-G, Gossell-Williams M, Cooper M, Trabelsi M, Vinjamuri, S. Evaluation of Radiopharmaceutical Adverse Reaction Reports to the British Nuclear Medicine Society from 2007 to 2016. *J Nucl Med.* 2017; 58 (12):2010–2012. DOI: 10.2967/jnumed.117.194092
- Schreuder N, Koopman D, Jage PL, Kosterink JGW, van Puijenbroek EP. Events of diagnostic radiopharmaceuticals: A systematic review. *Semin Nucl Med.* 2019; 49 (5) 382-410. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2019.06.006
- Perez-Iruela JA, Pastor-Fructuoso P, de Gracia-Rodríguez C, Soler-Vigil M, Gómez-Martínez MV. Reacciones adversas a radiofármacos. *Farm Hosp.* 2021; 45 (3):142-9. DOI: 10.7399/fh.11669

