

Anexo 1:

**EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD DE
LOS EFECTOS NO DESEADOS PROVOCADOS
POR PRODUCTOS COSMÉTICOS**

RESUMEN

Un grupo de expertos ha elaborado un método de evaluación de la causalidad en relación con los posibles efectos no deseados que pudiesen estar provocados por productos cosméticos.

Este método, que es reproducible, racional, armonizado y estandarizado, tiene por objeto evaluar las relaciones de causa-efecto entre los productos cosméticos y unos efectos clínicos o paraclínicos dados.

El método se basa en seis criterios, repartidos en dos grupos, que se utilizan para calcular una puntuación cronológica y otra semiológica.

Por regla general, el método debe utilizarse por separado para cada producto cosmético, sin tener en cuenta el nivel de causalidad de los productos asociados.

El nivel de causalidad se establece mediante una tabla de decisión en la que se combinan las puntuaciones.

El método ofrece cinco niveles de causalidad: muy probable, probable, no claramente atribuible, poco probable y excluida.

Los sistemas de vigilancia sanitaria tienen dos objetivos fundamentales:

- registrar e identificar efectos no deseados en los seres humanos causados, directa o indirectamente, por una técnica, un tratamiento o un producto;
- analizar los datos recopilados para poner en marcha medidas correctoras o preventivas.

El proceso de vigilancia sirve para diversas actividades en varios ámbitos: ampliación de conocimientos, epidemiología, control del mercado, detección de señales y alertas.

Los efectos no deseados pueden producirse de manera aleatoria, estar relacionados con determinadas circunstancias o combinaciones de circunstancias o estar ligados a aspectos concretos de cada individuo.

Por una serie de razones, especialmente de carácter epidemiológico, puede resultar útil disponer de una lista de los efectos ya conocidos para observar su frecuencia y analizar con detenimiento sus factores determinantes. Combinando la frecuencia y la gravedad de los efectos no deseados, es posible determinar su grado de importancia, que es uno de los factores fundamentales en la gestión de los riesgos.

Sin embargo, es esencial poder detectar efectos no deseados con independencia de los conocimientos científicos actuales, especialmente de los conocimientos científicos del notificador y del encargado de la vigilancia. Por tanto, es de vital importancia no eliminar efectos no deseados que se hayan comunicado debido a que no pueda establecerse ningún nexo causal.

Todos los profesionales de la salud admiten que los efectos no deseados causados por productos para la salud no pueden evaluarse de un modo puramente subjetivo. Las consecuencias que se derivan de tales evaluaciones en términos de salud y de decisiones de la industria son suficientemente significativas como para justificar la utilización de un método de diagnóstico objetivo y específico.

El objetivo de tales «métodos de evaluación de la causalidad» es estimar el alcance de la relación de causa-efecto entre uno (o varios) productos para la salud y la aparición de un efecto no deseado.

Como se trata de un enfoque estandarizado, su principal ventaja es eliminar las divergencias de opinión entre los observadores individuales [1 a 3]. Estos métodos se aplican de forma generalizada a la mayor parte de los productos para la salud en Francia, y se recomiendan a nivel europeo para los productos cosméticos (Colipa [7], Consejo de Europa [8]). En Francia, el primer método de evaluación de la causalidad utilizado y publicado fue el método de causalidad de la farmacovigilancia [4 y 5], pero no había ningún método armonizado en el país para los productos cosméticos.

A petición de la Agencia Nacional de Seguridad de los Medicamentos y los Productos Sanitarios (AFSSAPS) de Francia, un grupo de expertos elaboró un método de evaluación de la causalidad adaptado a las características específicas de los efectos no deseados imputables al uso de productos cosméticos.

El enfoque seguido al desarrollar esta herramienta estableció una serie de principios:

- Objetivo: desarrollar un método genérico aplicable a todos los productos cosméticos y a cualquier tipo de efecto observado.
- Finalidad del método: poder establecer un grado de relación entre un producto cosmético sospechoso y un efecto no deseado que se haya observado.
- Identificación de los criterios pertinentes para establecer una relación de causa-efecto.
- Análisis de estos criterios basado en los resultados previstos y las ponderaciones que se les apliquen.
- Combinación de estos criterios utilizando una tabla de decisión.
- Doble validación del método:
 - teórica, comprobando la pertinencia de los resultados obtenidos;
 - experimental, utilizando el método en situaciones reales.

Como ocurre con todos los métodos de evaluación de la causalidad [6], la puesta en práctica de este método:

- solo es posible una vez que se ha recogido una cantidad mínima de información;
- debe llevarse a cabo de forma separada para cada producto cosmético utilizado antes de la aparición del efecto no deseado;
- puede requerir una evaluación médica especializada, lo que se recomienda en casos complejos, o si se considera que existe una repercusión grave en la salud del usuario.

Esta búsqueda de información debe permitir identificar cualquier otra causa, distinta del producto cosmético, que sea el origen más probable del efecto no deseado.

El grupo de expertos ha establecido una serie de criterios intrínsecos, que no requieren datos distintos de los recogidos en los casos individuales, para calcular dos tipos de puntuaciones:

- una puntuación cronológica y
- una puntuación semiológica.

Puntuación cronológica

La puntuación cronológica se calcula a partir de la información sobre la secuencia temporal entre el uso del producto cosmético y la aparición de los síntomas.

La secuencia temporal entre el uso del producto cosmético y la aparición del presunto efecto no deseado podrá ser:

- compatible, es decir, normal dados los síntomas comunicados;
- solo parcialmente compatible, es decir, inusual dados los síntomas comunicados;
- desconocida;

- incompatible, cuando el efecto clínico o paraclínico se haya producido antes de que se utilizara el producto cosmético o cuando el periodo previo a la aparición de los síntomas observados sea demasiado corto.

Si la secuencia temporal es incongruente, el efecto no deseado no puede atribuirse al uso del producto cosmético en cuestión.

Puntuación semiológica

La puntuación semiológica se calcula a partir de la información sobre la naturaleza del efecto no deseado y sobre los resultados de los exámenes adicionales específicos que se hayan llevado a cabo o de una reexposición al producto cosmético.

a) Sintomatología

La sintomatología se define como el conjunto de los síntomas que se registran con la mayor exhaustividad posible durante la investigación de un caso y que permiten el establecimiento de un diagnóstico. La falta de un diagnóstico no impide utilizar este método.

La sintomatología es evocativa del uso de un producto cosmético cuando los síntomas observados se corresponden con la naturaleza del producto o con su modo de utilización en lo que se refiere a su ubicación, efecto o evolución.

En caso contrario, es solo parcialmente evocativa o no evocativa de este uso.

En algunos casos, factores que pueden haber contribuido al efecto no deseado, por ejemplo, atenuando o acentuando su manifestación clínica, aparecen al recogerse la información. Aunque estos factores pueden desempeñar un papel importante, en aras de la simplificación, no se han tenido en cuenta en este método.

b) Exámenes adicionales (EA)

Los exámenes adicionales deben ser fiables y específicos en relación con los efectos observados, y han de ser efectuados por un médico especialista.

Los resultados de estos exámenes se clasifican como sigue:

- EA (+): positivo;
- EA (-): negativo;
- EA (?): si no se realizaron exámenes o si los resultados fueron poco concluyentes.

c) Reexposición al producto cosmético (R)

Una vez que los signos clínicos remiten, existen tres posibilidades en caso de recurrencia de los efectos tras una nueva exposición al producto cosmético, ya sea accidental o no:

- R (+, positiva): la sintomatología inicial se repite con la misma intensidad o con una intensidad mayor cuando el usuario vuelve a exponerse al producto;
- R (?): no tiene lugar una reexposición al producto o las condiciones de la exposición posterior no son idénticas a las de la primera exposición;
- R (-, negativa): el efecto no se repite cuando el usuario vuelve a exponerse al producto.

Para que se considere que una reexposición da un resultado negativo, debe tener lugar en condiciones similares de utilización del producto cosmético (un producto idéntico con el mismo procedimiento de uso, una duración idéntica, etc.) sin que se produzca un efecto no deseado idéntico (síntomas y localización idénticos, la misma secuencia temporal antes de la aparición, etc.).

Estas puntuaciones, combinadas en una tabla de decisión (cuadro 1) o en un árbol de decisión (cuadro 2), permiten obtener cinco niveles de causalidad: muy probable, probable, no claramente atribuible, improbable y excluida.

En esta tabla de decisión, en principio se excluye la causalidad si se considera que la secuencia temporal previa al efecto es incompatible.

Cuando otras etiologías puedan ser la causa de un efecto no deseado observado, éstas debilitan la presunta relación entre el producto cosmético y el efecto no deseado en cuestión, de modo que la causalidad se reduce en un nivel, pero nunca se excluye.

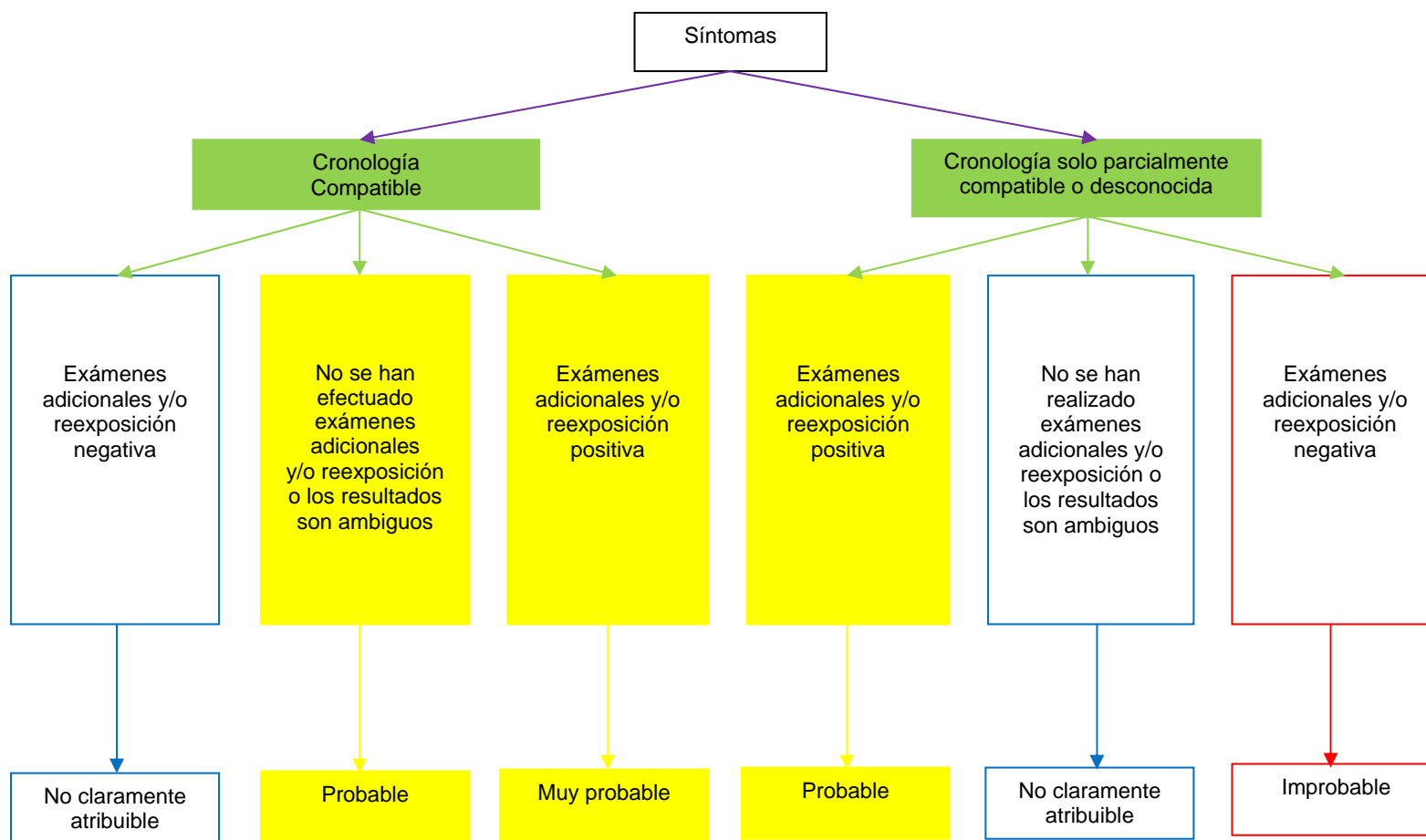
En cualquier caso, si se demuestra, de forma validada y documentada por un médico, la existencia de otra etiología que explique el efecto no deseado que se ha observado, la presunta relación entre el producto cosmético y el efecto no deseado en cuestión queda excluida en este caso particular. Esta otra etiología debe estar validada por un médico especialista en el área de que se trate y, siempre que sea posible, ha de notificarse por escrito.

Los casos excluidos se reevaluarán periódicamente, conforme a los avances de los conocimientos científicos.

Cuadro 1: tabla de decisión

Síntomas	EVOCATIVO del uso del producto cosmético			SOLO PARCIALMENTE O NO EVOCATIVO del uso del producto cosmético		
	R y/o EA +	R y/o EA ?	R y/o EA -	R y/o EA +	R y/o EA ?	R y/o EA -
Secuencia temporal entre la exposición y la aparición de los síntomas						
Compatible	Muy probable	Probable	No claramente atribuible	Probable	No claramente atribuible	Improbable
Solo parcialmente compatible o desconocida	Probable	No claramente atribuible	Improbable	No claramente atribuible	Improbable	Improbable
Incompatible	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida	Excluida

Cuadro 2: árbol de decisión



Síntomas: En caso de que los síntomas sean no evocativos (no sugieran el efecto del producto), el grado final de la relación causal disminuye en un nivel (de muy probable a probable, de probable a no claramente atribuible, de no claramente atribuible a improbable).

Cronología compatible: Una secuencia temporal entre el uso del producto y la aparición de síntomas así como entre la interrupción del uso del producto y la desaparición de los síntomas que resulte plausible desde un punto de vista médico y pueda anticiparse razonablemente para este tipo de uso del producto y efecto no deseado. La relación causal quedará **excluida** en caso de que la cronología no sea compatible.

<p>Causalidad MUY PROBABLE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los síntomas clínicos son evocativos del uso del producto. - La secuencia temporal entre el uso del producto y la aparición de los síntomas es compatible. - Y los exámenes adicionales específicos realizados son adecuados⁽¹⁾ y han dado positivo o bien la reexposición al producto⁽²⁾ ha dado positivo.
<p>Causalidad PROBABLE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los síntomas clínicos son evocativos del uso del producto. - La secuencia temporal entre el uso del producto y la aparición de los síntomas es compatible. - Y no se han realizado exámenes adicionales adecuados y específicos⁽¹⁾ ni ha tenido lugar una reexposición al producto⁽²⁾ o bien los resultados de una reexposición o los resultados de los exámenes adicionales específicos que se han realizado son ambiguos. <p>O bien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los síntomas clínicos son evocativos del uso del producto. - La secuencia temporal entre el uso del producto y la aparición de los síntomas es solo parcialmente compatible o desconocida. - Y los exámenes adicionales específicos realizados son adecuados⁽¹⁾ y han dado positivo o bien la reexposición al producto⁽²⁾ ha dado positivo. <p>O bien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los síntomas clínicos son solo parcialmente evocativos o no evocativos del uso del producto. - La secuencia temporal entre el uso del producto y la aparición de los síntomas es compatible. - Y los exámenes adicionales específicos realizados son adecuados⁽¹⁾ y han dado positivo o bien la reexposición al producto⁽²⁾ ha dado positivo.
<p>Causalidad NO CLARAMENTE ATRIBUIBLE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los síntomas clínicos son evocativos del uso del producto. - La secuencia temporal entre el uso del producto y la aparición de los síntomas es compatible. - Y los exámenes adicionales adecuados y específicos⁽¹⁾ o bien la reexposición al producto⁽²⁾ han dado negativo. <p>O bien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los síntomas clínicos son evocativos del uso del producto. - La secuencia temporal entre el uso del producto y la aparición de los síntomas es solo parcialmente compatible o desconocida. - Y no se han llevado a cabo exámenes adicionales adecuados y específicos⁽¹⁾ ni ha tenido lugar una reexposición al producto⁽²⁾ o bien los resultados de una reexposición o los resultados de los exámenes adicionales específicos que se han realizado son ambiguos. <p>O bien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los síntomas clínicos son solo parcialmente evocativos o no evocativos del uso del producto. - La secuencia temporal entre el uso del producto y la aparición de los síntomas es compatible. - Y no se han llevado a cabo exámenes adicionales adecuados y específicos⁽¹⁾ ni ha tenido lugar una reexposición al producto⁽²⁾ o bien los resultados de una reexposición o los resultados de los exámenes adicionales específicos que se han realizado son ambiguos. <p>O bien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los síntomas clínicos son solo parcialmente evocativos o no evocativos del uso del producto. - La secuencia temporal entre el uso del producto y la aparición de los síntomas es solo parcialmente compatible o desconocida. - Y los exámenes adicionales específicos realizados son adecuados y han dado positivo⁽¹⁾ o bien la reexposición al producto⁽²⁾ ha dado positivo.

Esta tabla de decisión se ha utilizado para establecer las siguientes definiciones:

<p>Causalidad POCO PROBABLE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los síntomas clínicos son evocativos del uso del producto. - La secuencia temporal entre el uso del producto y la aparición de los síntomas es solo parcialmente compatible o desconocida. - Y los exámenes adicionales específicos⁽¹⁾ o bien la reexposición al producto⁽²⁾ han dado negativo. <p>○ bien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los síntomas clínicos son solo parcialmente evocativos o no evocativos del uso del producto. - La secuencia temporal entre el uso del producto y la aparición de los síntomas es compatible. - Y los exámenes adicionales específicos⁽¹⁾ o bien la reexposición al producto⁽²⁾ han dado negativo. <p>○ bien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los síntomas clínicos son solo parcialmente evocativos o no evocativos del uso del producto. - La secuencia temporal entre el uso del producto y la aparición de los síntomas es solo parcialmente compatible o desconocida. - Y no se han llevado a cabo exámenes adicionales adecuados y específicos⁽¹⁾ ni ha tenido lugar una reexposición al producto⁽²⁾ o bien los resultados de una reexposición o los resultados de los exámenes adicionales específicos que se han realizado son ambiguos. <p>○ bien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los síntomas clínicos son solo parcialmente evocativos o no evocativos del uso del producto. - La secuencia temporal entre el uso del producto y la aparición de los síntomas es solo parcialmente compatible o desconocida. - Y los exámenes adicionales específicos⁽¹⁾ o bien la reexposición al producto⁽²⁾ han dado negativo.
<p>Causalidad EXCLUIDA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La secuencia temporal entre el uso del producto y la aparición de los síntomas es incompatible. <p>○ bien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se ha demostrado otra etiología, que ha sido documentada y validada por un médico.

⁽¹⁾ Los exámenes adicionales que se realicen para determinar objetivamente un efecto no deseado deben ser específicos y adecuados: deben seguir un protocolo establecido previamente y permitir una interpretación normalizada. Estos exámenes específicos y adecuados deben estar claramente definidos.

⁽²⁾ Cualquier reexposición al producto puede producirse de forma controlada o accidental. El usuario puede exponerse de nuevo espontáneamente al producto que le haya causado el efecto no deseado o la reexposición puede tener lugar en el marco de un protocolo específico.

Un método de evaluación de la causalidad es una herramienta clave para garantizar que se adopte un enfoque uniforme y riguroso a efectos de evaluar hasta qué punto existe una vinculación entre los productos para la salud y la aparición de efectos no deseados. Sigue siendo esencial que se utilice este instrumento de evaluación junto con conocimientos clínicos y de los productos en cuestión.

El método que se propone en este documento, que debe aplicarse específicamente a los productos cosméticos, complementa los métodos de uso común con otros productos para la salud.

Este método no debe considerarse definitivo *per se* y ha de actualizarse para tener en cuenta la experiencia que se adquiera con una utilización a gran escala.

Referencias

1. B. Bégaud, A. Boisseau, H. Albin. *Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* [Comparación entre cuatro métodos de imputabilidad de los efectos no deseados de los medicamentos]. *Thérapie*, 1981, 36, 65-70.
2. H. Albin, B. Bégaud, A. Boisseau, J. Danguomeau. *Validation des publications d'effets indésirables par une méthode d'imputabilité* [Validación de las publicaciones de efectos no deseados mediante un método de imputabilidad]. *Thérapie*, 1980, 35, 571-76.
3. J.C. Péré, B. Bégaud, F. Haramburu, H. Albin. *Comparaison des méthodes d'imputabilité: modélisation et méthodologie* [Comparación entre los métodos de imputabilidad: modelización y metodología]. *Thérapie*, 1984, 39, 279-89.
4. J. Danguomeau, J.C. Evreux, J. Jouglard. *Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* [Método de imputabilidad de los efectos no deseados de los medicamentos]. *Thérapie*, 1978, 33, 373-81.
5. B. Bégaud, J.C. Evreux, J. Jouglard, G. Lagier. *Actualisation de la méthode utilisée en France* [Actualización del método utilizado en Francia]. *Thérapie*, 1985, 40, 11-8.
6. G. Lagier, M. Vincens, B. Lefebure, J.H. Frêlon. *Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance* [Imputación por medicamento en la farmacovigilancia]. *Thérapie*, 1983, 38, 295-302.
7. Colipa: Directrices sobre la gestión de los informes de incidentes no deseados, 23 de agosto de 2005 (sitio web: <http://www.colipa.eu/publications.html?Itemid=0&catid=2&task=viewprod&id=62>).
8. Consejo de Europa, Comité de Ministros, 979ª reunión de los representantes de los ministros: Resolución ResAP(2006)1E sobre un sistema de vigilancia de los efectos no deseados de los productos cosméticos (cosmetovigilancia) en Europa para proteger la salud pública (sitio web: <http://www.coe.int>).