



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**



**Organización  
Mundial de la Salud**

**OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas**

---

# **SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA PARA LAS AMÉRICAS**

**Red de Puntos Focales de  
Farmacovigilancia de las Américas**

**Red Panamericana de Armonización de la  
Reglamentación Farmacéutica**

**(Red PARF)**

**2016**

## Índice

I. Enfoque general .....	1
<i>Definición de señal</i> .....	1
II. Fuentes de información y de datos .....	3
III. Gestión de señales: introducción .....	8
IV. Identificación o detección de señales: métodos.....	9
A. <i>Cualitativos</i> .....	9
<i>Evaluación clínica de eventos individuales</i> .....	10
<i>Revisión clínica de grupos de eventos</i> .....	11
<i>Enlace de registros (record linkage)</i> .....	11
B. <i>Cuantitativos (detección automatizada de señales)</i> .....	12
<i>Red de Propagación Neuronal Bayesiana (Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN)</i> .....	12
<i>Razón de Notificación Proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR)</i> .....	13
<i>Odds Ratio de Notificación (Reporting Odds Ratio, ROR)</i> .....	15
C. <i>Combinación de métodos estadísticos y revisión de casos de RAM</i> .....	16
D. <i>Visión general sobre identificación de señales</i> .....	17
V. Validación de señales.....	17
VI. Análisis y priorización de las señales.....	19
VII. Evaluación de la señal.....	20
<i>Enfoque general</i> .....	20
<i>Revisión de otras experiencias</i> .....	20
<i>Búsqueda de patrones no aleatorios</i> .....	21
<i>Revisión de la farmacología</i> .....	22
<i>Consulta del propio panel de expertos para la revisión de la seguridad, y otros expertos externos</i> .....	22
<i>Realización de estudios epidemiológicos</i> .....	23
<i>Comunicación con otras partes interesadas para obtener más información</i> .....	23
VIII. Recomendaciones sobre actuaciones con señales: medidas y cambios reguladores.....	24
IX. Intercambios de información de señales con laboratorios titulares de los medicamentos (TAC), con otros agentes y otras autoridades reguladores nacionales (ARN) .....	26
X. Futuro de las señales .....	27

Bibliografía.....	28
ANEXO 1: Modelo de informe sobre nueva señal en farmacovigilancia .....	29

## **Agradecimientos**

### **Participaron en la elaboración del documento:**

Mariano Madurga Sanz (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - España*)

Giset Jiménez (*Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos – Cuba*)

### **Validación y aportes finales a la edición:**

Gloria Giraldo (*Health Canada, Canadá*)

Henry Cuevas (*Health Canada, Canadá*)

Ricardo Pérez (*Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica*)

Xiomara Vega (*Ministerio de Salud de Costa Rica, Costa Rica*)

Marga Chaclán (*Ministerio de Salud, Guatemala*)

Leticia Vargas (*Ministerio de Salud, Guatemala*)

José Luis Castro (*OPS/OMS, Washington DC*)

Robin Rojas Cortés (*OPS/OMS, Washington DC*)

**Este documento está basado en la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés), 2012, Doc. ref. EMA/827661/2011.**

## **Abreviaturas y acrónimos**

ACSoMP	<i>Advisory Committee on Safety of Medicinal Products</i> (Comité de la OMS)
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (ARN de España)
ANSM	Agencia Nacional francesa de Seguridad de Medicamentos y Productos para la Salud
ARN	Autoridad Reguladora Nacional
CEM	<i>Cohort Event Monitoring</i> (Seguimiento de Eventos en una Cohorte)
CemFlow <sup>®</sup>	Aplicación para la gestión de datos procedentes de estudios CEM
CI	Componente de Información ( <i>Information Component</i> , indicador de desproporcionalidad empleado por el UMC con VigiBase)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPA	Estudio Post-autorización
EPAS	Estudio Post-autorización de Seguridad
ESAVI	Evento Supuestamente Atribuido a la Vacunación o Inmunización
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (ARN de USA)
FEDRA	Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas (base de datos de FV en España)
FT	Ficha técnica (en inglés, <i>SmPC</i> )
FV	Farmacovigilancia
IC	<i>Information Component</i> , indicador de desproporcionalidad empleado por el UMC con VigiBase <sup>®</sup>
ICSR	<i>Individual Case Safety Report</i> , notificación de caso individual de RAM
ID	Identificador
IMMP	<i>Intensive Medicines Monitoring Programme</i> (de Nueva Zelanda)
IPS	Informe Periódico de Seguridad (en inglés, <i>PSUR</i> )
MedDRA <sup>®</sup>	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>

MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> (ARN del Reino Unido)
OMS	Organización Mundial de la Salud (en inglés, WHO)
PEM	<i>Prescription Event Monitoring</i>
PGR	Plan de Gestión de Riesgos (en inglés, <i>RMP</i> )
PIP	Prospecto de Información para el Paciente (inserto en el envase)
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> (comité de la EMA)
PRR	<i>Proportional Reporting Ratio</i> (en español, Razón de Notificación Proporcional)
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i> (en español, IPS)
RAM	Reacción adversa a medicamentos
RMP	<i>Risk Management Plan</i> (en español, PGR)
ROR	<i>Reporting Odds Ratio</i> (en español, <i>Odds Ratio</i> de Notificación)
SDR	<i>Signal of Disproportionated Reporting</i>
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> (en español, Ficha Técnica)
TAC	Titular de la Autorización de Comercialización (laboratorio farmacéutico)
UE	Unión Europea
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i> , Centro Colaborador de la OMS para el Programa Internacional de Farmacovigilancia
USA	Estados Unidos de América
VigiBase <sup>®</sup>	Base de datos de ICSR del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, que administra el UMC
VigiFlow <sup>®</sup>	Aplicación para acceso y carga de ICSR en VigiBase <sup>®</sup> por parte de los Centros nacionales de Farmacovigilancia pertenecientes al Programa Internacional de FV
VigiLyze <sup>®</sup>	Aplicación para analizar la información en la base de datos VigiBase <sup>®</sup>
VigiMed	Lista de discusión al servicio de los Centros nacionales del Programa Internacional de la OMS, coordinada por el UMC

VigiRank <sup>®</sup>	Indicador de desproporcionalidad desarrollado por el UMC que combina el <b>IC</b> , con la <b>cantidad</b> y los datos <b>contenidos</b> en los ICSR.
VigiSearch <sup>®</sup>	Interfaz de consulta en la base de datos VigiBase <sup>®</sup>
WHO	<i>World Health Organization</i> (en español, OMS)
WHO-ART	<i>WHO-Adverse Reactions Terminology</i> (diccionario de RAM de la OMS)

## **I. Enfoque general**

El objetivo de este documento es orientar a las autoridades reguladoras responsables de realizar el análisis y gestión de las señales en farmacovigilancia. Debido a que la identificación, evaluación y análisis de las nuevas señales en farmacovigilancia es una tarea compartida de las Autoridades Reguladoras con los laboratorios titulares de autorizaciones de comercialización (TAC) de los medicamentos, estos lineamientos pueden ser utilizados como referencia por los TAC, para dar cumplimiento a lo establecido en la sección VII de este documento.

La identificación de señales en una base de datos del sistema nacional de farmacovigilancia, u otra base de datos de sospechas de eventos adversos o reacciones adversas, requiere una revisión cuidadosa informada, rutinaria, sistemática y estandarizada de las notificaciones del centro. La recopilación y registro integral de datos permiten de una forma más rápida y satisfactoria identificar reacciones adversas previamente no conocidas o no esperadas. Este proceso debe contemplar la evaluación de la relación, la identificación de señales, el fortalecimiento de las señales y la comunicación de los hallazgos.

Es importante destacar que los sistemas de farmacovigilancia nuevos o recientes pueden tener muy pocas notificaciones y pueden no ser capaces de detectar señales. Por eso, en estos casos es importante seguir de cerca lo que está sucediendo en otros centros y también revisar la información del “*WHO Pharmaceuticals Newsletter*”<sup>i</sup> y el documento<sup>ii</sup> de señales (*Signal*) del UMC (Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacológica Internacional – Uppsala, Suecia), para mantenerse al tanto de las señales que pueden ser de importancia para ellos. La colaboración internacional es siempre clave para la identificación y fortalecimiento de la señal, por lo que debe ser estimulada.

### ***Definición de señal***

Existen diversas definiciones de señal, pero se centran en la “*información notificada sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, siendo previamente la relación desconocida o incompletamente documentada.*”

---

<sup>i</sup> *WHO Pharmaceuticals Newsletter*: Publicación periódica (6 números anuales) de la OMS con información de medidas reguladoras y de nuevas señales identificadas en el Centro Colaborador en Uppsala (UMC) de acceso gratuito, en la página web: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>

<sup>ii</sup> Publicación periódica del Centro Colaborador en Uppsala (UMC) con nuevas señales identificadas en el UMC y con comentarios de los laboratorios titulares de los medicamentos implicados, que se distribuye a los centros nacionales que participan en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Un resumen de cada una de las señales se publica posteriormente en el *WHO Pharmaceuticals Newsletter*.

La OMS define una señal como la *“información sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación indeterminada o incompletamente documentada previamente. Por lo general, es necesario tener más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y la calidad de la información. Una señal es una hipótesis junto con datos y argumentos, y es importante tener en cuenta que una señal no sólo es algo incierto, sino también de naturaleza preliminar.”*<sup>iii</sup>

En el informe<sup>1</sup> del Working Group VIII de CIOMS, se define una señal como *“la información que surge de una o varias fuentes (incluyendo observaciones y experimentos), que sugiere una potencial asociación causal nueva, o un nuevo aspecto de una asociación ya conocida previamente, entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, tanto adversos como beneficiosos, y que se juzga como suficientemente probable como para justificar una acción verificadora”*. Lo más habitual en farmacovigilancia es manejar eventos adversos.

Es similar a la vigente en la Unión Europea, que se puede consultar en el decreto legislativo<sup>2</sup> español:

**“Señal:** *Información en farmacovigilancia procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación.”*

Alternativamente, existen varios eventos (o en ocasiones un sólo evento) con una relación fuerte (“establecida” o “probable” y algunas veces “posible”) y no parece haber suficiente evidencia de ser reconocida como reacción.

Puede haber una o dos notificaciones de casos en la literatura, pero ser insuficiente como validación, por lo que la señal necesita reforzarse.

Cabe resaltar que en la definición de señal participan elementos que podrían estar implícitos, y que, en la práctica, podrían ayudar en la toma de decisión en el contexto de farmacovigilancia. Estos elementos se pueden resumir en los siguientes:

---

<sup>iii</sup> UMC – WHO, What is a signal? Disponible en: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=115092&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7613&mn4=7614>

- a) la señal está basada en uno o más reportes de una potencial asociación entre una intervención/es (medicamento) y un evento/s.
- b) la señal puede provenir de una o de múltiples fuentes, incluyendo evidencia clínica o experimental.
- c) representa una asociación potencial que es nueva y no ha sido previamente investigada y refutada, o también podría representar un nuevo aspecto de una conocida asociación. Como información de referencia se utiliza la ficha técnica autorizada o la información para prescribir.
- d) conlleva a la acción (verificación y acción correctiva o de mitigación).

## **II. Fuentes de información y de datos**<sup>3</sup>

Según se describe en la Guía europea<sup>3</sup>, las fuentes para identificar nuevas señales son diversas. Potencialmente, incluyen toda la información científica relativa al uso de los medicamentos, como datos de calidad, clínicos, no clínicos, farmacoepidemiológicos y de farmacovigilancia. Entre las fuentes específicas de señales se incluyen los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), los sistemas de vigilancia activa, los informes periódicos de seguridad (IPS/PSUR), los estudios no-intervencionales, los ensayos clínicos, las publicaciones científicas y otras fuentes de información.

Se pueden identificar<sup>3</sup> señales a partir de notificaciones espontáneas por el seguimiento de estas notificaciones individuales de casos (ICSR, del inglés, *individual case safety reports*), de las bases de datos de RAM, de artículos de publicaciones científicas o de la revisión de la información que proporcionan los laboratorios farmacéuticos titulares de los medicamentos en el entorno de los procedimientos reguladores, por ej., variaciones, renovaciones, acuerdos en la post autorización, informes periódicos de seguridad (IPS/PSUR), actualizaciones de los planes de gestión de riesgo (PGR/RMP) o de otras actividades relacionadas con el seguimiento continuo del balance beneficio-riesgo de los medicamentos.

También se pueden notificar<sup>3</sup> de manera espontánea las sospechas de RAM a través de los centros de información toxicológica, servicios de información sobre teratógenos, programas de vigilancia de vacunación e inmunización, sistemas de notificación establecidos por los laboratorios titulares, o mediante otros sistemas que permitan a los profesionales de la salud y a los ciudadanos-pacientes hacer las notificaciones de las sospechas de RAM.

Los sistemas que reúnen un gran volumen de notificaciones de RAM, bien por la introducción de sistemas de notificación electrónica para los pacientes y para los profesionales sanitarios, o bien por la obligación de los laboratorios farmacéuticos de notificar los ICSR, requieren bases de datos para el manejo de esta información, de manera que permitan la detección de señales mediante revisiones periódicas de toda la información.

Así mismo, se pueden llevar a cabo procedimientos cualitativos para identificar posibles señales en revistas y publicaciones científicas, incluyendo las comunicaciones de agencias reguladoras, cuando muchas de ellas (FDA, *Health Canada*, MHRA, AEMPS, ANSM, etc.) ofrecen desde hace tiempo sistemas de suscripción para recibir las en el momento que las publiquen. Como ejemplo, se describe a continuación el procedimiento que se realiza en la agencia canadiense (*Health Canada*), por parte del grupo de trabajo de coordinación e identificación de señales (SIC WG, *Signal Identification/ Coordination Working Group*):

1. Semanalmente los integrantes del SIC WG revisan la lista predefinida de publicaciones (ver tabla 1) para identificar las posibles señales de seguridad de medicamentos o farmacovigilancia con información suficiente y coherente.

**Tabla 1: Publicaciones revisadas por el grupo de trabajo de detección de señales en la agencia canadiense (*Health Canada*)\***

<p><b>Revistas médicas</b></p> <p><i>American Journal of Transplantation</i>  <i>Annals of Pharmacotherapy</i>  <i>Annals of Internal Medicine</i>  <i>Arthritis and Rheumatism</i>  <i>BioDrugs</i>  <i>Biologics: Targets and Therapy</i>  <i>Blood</i>  <i>British Journal of Haematology</i>  <i>British Medical Journal</i>  <i>Canadian Medical Association Journal</i>  <i>Cancer</i>  <i>Circulation</i>  <i>Clinical and Vaccine Immunology</i>  <i>Diabetes Care</i>  <i>Drug Safety</i>  <i>European Journal of Cancer</i>  <i>Gastroenterology</i>  <i>Gut</i>  <i>Haemophilia</i>  <i>International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics</i>  <i>Jama Internal Medicine (conocida antes como Archives of Internal Medicine)</i>  <i>Journal of American Medical Association</i>  <i>Journal of American Medical Association Dermatology (conocida antes como Archives of Dermatology)</i>  <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i>  <i>Journal of Clinical Epidemiology</i></p>	<p><b>Revistas médicas (cont.)</b></p> <p><i>Lancet</i>  <i>Lancet of Infectious Disease</i>  <i>Lancet Oncology</i>  <i>Leukaemia</i>  <i>mABs (Monoclonal Antibodies)</i>  <i>Molecular Diagnosis and Therapy</i>  <i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i>  <i>New England Journal of Medicine</i>  <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i>  <i>Pharmacotherapy</i>  <i>Reactions Weekly</i>  <i>Rheumatology</i>  <i>Stem Cells</i>  <i>Thrombosis and Haemostasis</i>  <i>Transfusion</i>  <i>Transplantation</i>  <i>Transplant Infectious Disease</i>  <i>Transplant International</i>  <i>Vaccine</i></p> <p><b>Medios</b></p> <p>Biologics News                  Today In General Medicine                  Hema-Quebec                  Canadian Blood Services</p> <p><b>Agencias Reguladoras</b></p>
---	--

<i>Journal of Clinical Oncology</i> <i>Journal of Endocrinology</i> <i>Journal of Immunology</i> <i>Journal of Rheumatology</i>	EMA TGA US FDA
--	----------------------

(\*) La utilidad de las revistas científicas es evaluada anualmente. Algunas publicaciones pueden ser retiradas y otras incorporadas.

2. Se seleccionan los artículos que se refieren a los medicamentos en seguimiento por la dirección del grupo.
3. Cada evaluador revisa y evalúa los artículos de interés (como señales potenciales) y comparte una opinión.
4. En estas reuniones semanales, el grupo de trabajo decide por consenso las señales potenciales con base en un previo algoritmo de decisiones estandarizado. Las señales potenciales son revisadas, comparando su información con la información contenida en la ficha técnica (*Product Monograph* en Canadá) de cada medicamento.
5. Si se identifica una señal potencial, se realiza una evaluación preliminar, teniendo en cuenta: 'gravedad' de la reacción adversa, si el evento descrito es nuevo, si el producto farmacéutico es nuevo (dentro de los dos años de aprobación en el mercado nacional o internacional), si constituye un problema de salud pública, si hay población vulnerable comprometida. También, se considera la percepción del riesgo por la población general, las posibles medidas de prevención desde el punto de vista de la regulación o del manejo de riesgo, y el balance beneficio-riesgo. Este documento es circulado y discutido por todos los miembros del grupo de trabajo. El documento obtenido por consenso es presentado al grupo de "priorización de señales."
6. El grupo de priorización de señales evalúa las señales potenciales. Las decisiones posibles son: a) descartar la señal; b) realizar una evaluación de la señal con la información disponible; c) requerir más información a la compañía titular de la autorización de la comercialización; d) continuar la vigilancia de la señal potencial en los IPS o PGR; o e) publicar una comunicación de riesgo.

Existen publicaciones y diversas fuentes de información que ofrecen datos sobre las RAM, con las que se puede verificar si la nueva información identificada de RAM con fármaco se debe considerar como una potencial señal. Entre ellas, las más importantes son:

- Martindale, *The Complete Drug Reference*, probablemente la fuente más confiable con información relacionada con reacciones adversas establecidas.

- *Meyler's Side Effects of Drugs*, publicación clásica en farmacovigilancia, verdadera referencia mundial para identificar las reacciones adversas que se conocen mediante el seguimiento de las publicaciones de casos en revistas biomédicas. La edición se completa con los volúmenes anuales de la serie titulada *Side Effects of Drugs-Annual*.
- Vigibase<sup>®</sup>, es la base de datos del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, que se mantiene en el Centro Colaborador de Uppsala, el UMC, y se encuentra a disposición de todos los Centros Nacionales de los Países miembros del programa. Los datos acumulados desde los años 60, reúnen al momento más de 12 millones de casos de sospechas de RAM, o ICSR (*Individual Case Safety Reports*) de todo el mundo. A través de la aplicación VigiLyze<sup>®</sup> se puede consultar en línea la existencia y frecuencia de las RAM de interés.
- The Physicians Desk Reference (PDR) también es muy útil. Sin embargo, las entradas son principalmente fichas de datos proporcionados por las compañías farmacéuticas, y contienen muchas referencias a posibles reacciones que no han sido validadas, y la información es a menudo difícil de interpretar.
- Micromedex online drug reference es otra alternativa para ser utilizada como fuente de información.

No obstante, el documento que se debe tener de referencia para valorar si una reacción adversa debe evaluarse como posible señal basándose en su 'carácter de esperable' es la **ficha técnica** (o SmPC, *Summary of Product Characteristics*) autorizada por la agencia reguladora correspondiente<sup>iv</sup>, en la que se describen las RAM conocidas, bien durante la investigación clínica del medicamento, o bien durante el periodo post autorización. Los laboratorios farmacéuticos titulares mantienen toda la información de cada medicamento en la llamada "*Company Core Data Sheet*". Por esta razón, una notificación de una nueva RAM que no se describa en la ficha técnica,

---

<sup>iv</sup> La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) dispone en su página web del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA, con acceso a los textos de las fichas técnicas y prospectos autorizados para cada medicamento, así como de otras informaciones (seguimiento adicional - informes públicos de evaluación - IPE, etc.) en: <http://www.aemps.gob.es/cima/>. Otras agencias ofrecen esta información de fichas técnicas o "*product information*" en sus páginas web, como *Health Canada*, en <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php>

ni en las fuentes de información citadas anteriormente, se puede considerar como una posible señal, siempre que en la evaluación de causalidad se considere que existe una relación causal entre la utilización del medicamento y los signos o síntomas que se notifiquen como eventos adversos. Esto implica que la señal debe ser validada. Sin embargo, una asociación fármaco-RAM que ya sea conocida puede provocar una nueva señal cuando se notifique con una frecuencia aparentemente mayor de la conocida o bien manifieste cambios en los resultados previamente notificados (por ejemplo, cambios en la duración, severidad, o si se notifican casos mortales; si se notifican casos de lesión hepática aguda, y en la ficha técnica solo se describen “infrecuentes elevaciones de transaminasas”, estos casos de hepatopatías deben considerarse como una nueva señal) en comparación a los datos que ya se describen en la Ficha técnica autorizada del medicamento (o *Summary of Product Characteristics, SmPC*). En Canadá, el SmPC se denomina *Product Monograph*, y en Estados Unidos, *US Prescribing Information*.

Para ser considerada como señal una nueva reacción adversa, los datos de la notificación deben ser de buena calidad. Deben existir datos suficientes para evaluar completamente la relación del fármaco con el evento. Datos como las fechas de inicio y final del tratamiento y de las RAM permiten establecer la secuencia temporal entre la causa (fármaco sospechoso) y el efecto (los signos o síntomas que conforman la RAM).

Si se aplica la evaluación de causalidad de la OMS, las señales más fuertes consistirán en varias notificaciones con una relación “definitiva” o “probable”. Para identificar una señal a partir de la evaluación de causalidad, serían necesarias por lo menos tres notificaciones “probables” o al menos una notificación “definitiva” de buena calidad.

En el contexto de una señal, las primeras notificaciones con una relación “definitiva” o “probable” se llaman “casos índice”.

Los casos con una relación “posible” pueden sólo proporcionar evidencia de respaldo. Sin embargo, un grupo de muertes no esperadas y codificadas como “posible”, necesitarán ser evaluadas seriamente.

Los casos codificados como “no clasificados” o “no evaluables” no deben ser considerados en la investigación de una señal.

Un grupo de notificaciones “improbables” pueden ocasionalmente originar una señal de una reacción inesperada, que no fue identificada en el momento de la evaluación

clínica. Sin embargo, no deben ser incluidas en la evaluación de una señal, para la que hay notificaciones con relaciones “establecidas”, “probables” o “posibles”, ya que son diferentes y pudieran enmascarar las características de la señal investigada.

En el caso de algunos algoritmos que valoran el conocimiento previo de RAM determinadas relacionadas con un determinado fármaco, en los primeros casos que se notifiquen la categoría de causalidad puede resultar como “condicional”, lo que podría significar que hay secuencia temporal pero que no hay información conocida del evento para ese producto en la ficha técnica. Los algoritmos son un medio de ayuda para evaluar la relación causal, pero la importancia y relevancia como una posible nueva señal debe basarse en los criterios descritos en los párrafos anteriores.

Adicionalmente, es importante comentar que dada la subjetividad que puede existir en la evaluación de la causalidad mediante la aplicación de algoritmos (por ejemplo, de Karch y Lasagna, de Naranjo, etc.), se deben considerar todos los casos en los que se incluya el fármaco y la RAM en estudio. Incluso no se debe limitar a los casos en los que se haya evaluado como ‘sospechoso’ el fármaco en estudio, sino también se debe tener en cuenta todos los casos en los que se haya codificado como ‘concomitante’, quizá por no haberlo relacionado causalmente con la RAM. En este sentido es trascendental asignar la categoría de “sospechoso” de manera amplia, y no sesgada si asignamos solo a los fármacos que tengamos conocimiento previo, para que el sistema de detección de señales sea sensible. Por ello, se debe aplicar el criterio para asignar como “*sospechoso a todo fármaco que presente una secuencia temporal previa a la RA, y su farmacocinética y farmacodinámica sean compatibles con la fisiopatología de la reacción adversa*”.

### **III. Gestión de señales: introducción**<sup>3,4</sup>

Todo sistema de farmacovigilancia, sea tanto nacional y coordinado por la autoridad reguladora nacional (ARN), como a nivel regional, zonal, provincial o institucional debe tener implantado un procedimiento de detección de señales. Deben existir en la ARN procedimientos documentados para analizar las tendencias de seguridad para la detección de señales<sup>3,4</sup>.

Todo procedimiento de gestión de señales en farmacovigilancia debe seguir las siguientes etapas<sup>3</sup>:

- Identificación o detección de señales
- Validación de señales

- Análisis y priorización de señales
- Evaluación de señales
- Recomendación de acciones
- Intercambio de información

Estos pasos generalmente siguen una secuencia lógica<sup>3</sup>, pero la amplia gama de fuentes de información disponible en la detección de la señal puede requerir cierta flexibilidad en la aplicación de este proceso de gestión de señales, por ejemplo:

- cuando la detección de señales se basa principalmente en una revisión de las notificaciones de sospechas de RAM (en inglés, ICSR), esta actividad puede incluir la validación y priorización preliminar de cualquier señal detectada;
- cuando se detecta una señal a partir de los resultados de un estudio, generalmente no es posible, o práctico, para evaluar cada caso en particular, y la validación puede requerir la recogida de datos adicionales;
- la recomendación de una determinada acción (seguido de una decisión, que se hará de conformidad con la normativa que deba aplicarse) y el intercambio de información son dos componentes que deben ser considerados en cada paso de este proceso.

Para el propósito de este documento, se considera como punto de partida del proceso de gestión de señales, aquella información que procede del seguimiento o monitoreo de los datos originados en los sistemas de notificación espontánea. Los mismos principios se deben aplicarse a los datos procedentes de otras fuentes.

#### **IV. Identificación o detección de señales: métodos**<sup>3-6</sup>

En los procesos de identificación de señales a partir de la revisión de casos de sospechas de RAM, se pueden seguir procesos analíticos de la información referida, mediante procesos que analizan aspectos demográficos, de gravedad, etc., que se denominan “métodos cualitativos”. Pero también se aplican procesos que tienen en cuenta resultados ponderales estadísticos, los denominados “métodos cuantitativos”.

##### **A. Cualitativos**<sup>3,4</sup>

Para la identificación de señales mediante métodos cualitativos se pueden considerar los procesos siguientes:

#### ***Evaluación clínica de eventos individuales***

La evaluación clínica cuidadosa, rutinaria y normalizada de notificaciones individuales con atención a la posibilidad de una señal, ofrece el método más rápido para identificar señales. La información puede proceder de notificaciones espontáneas de sospechas de RAM, de estudios posautorización y de las publicaciones en revistas biomédicas (ver sección II. **Fuentes de información y de datos**). Este enfoque se debe tener en cuenta durante la revisión rutinaria de notificaciones que se reciben en el sistema de farmacovigilancia<sup>3</sup>.

Durante la evaluación rutinaria de notificaciones, si un asesor identifica un evento y piensa que puede ser un nuevo tipo de RAM, se debe llevar a cabo una búsqueda de registros de otros eventos similares y así confirmar la opinión. Por ejemplo, un caso de necrólisis epidérmica tóxica, de anemia aplásica o de trasplante hepático, puede ser suficiente para ser identificado como señal y tomar acciones al respecto<sup>3</sup>.

- Revisar la base de datos de sospechas de RAM (o ICSR, *individual case safety report*) nacional o global para identificar otras notificaciones similares o términos relacionados clínicamente.
- Identificar el número total de casos (después de excluir posibles duplicados en la base de datos nacional).
- Reunir los datos demográficos de los pacientes (incluyendo edad y género).
- Identificar datos de los medicamentos sospechosos (incluyendo dosis administrada, formulación) y datos de las sospechas de RAM (incluyendo signos y síntomas), la secuencia temporal, los resultados clínicos en relación con la continuación o no del tratamiento (p.ej., información sobre la retirada y re-exposición)
- Evaluar la causalidad de una posible asociación, la presencia de causas alternativas potenciales, incluyendo otros tratamientos concomitantes, o la enfermedad de base, la evaluación de causalidad del notificador y sobre la plausibilidad de una relación farmacológica y biológica.

Revisar la reacción adversa en fuentes de referencia como la ficha técnica autorizada u otras. Si no hay referencia de la ocurrencia del evento como una reacción adversa, entonces el centro de farmacovigilancia debe proceder a su investigación.

### ***Revisión clínica de grupos de eventos***

#### ***Revisión regular***

Deben revisarse en la base de datos todos los eventos para el fármaco de interés (o clase de fármacos) a intervalos regulares, por ejemplo, cada mes.

#### ***Presentación clínica***

Se deben clasificar los eventos por medio de un programa de computadora, hacia una estructura orientada clínicamente para que pueda ser identificado el perfil clínico general de eventos que ocurren con el fármaco o régimen. Esto se logra al clasificar los términos de los eventos por los códigos del diccionario de eventos o de reacciones adversas (WHO-ART, MedDRA).

#### ***Recopilar eventos***

Después de la evaluación, los eventos individuales deben tener cada uno asignado un término seleccionado del diccionario. La mayoría de los términos de los diccionarios, por ejemplo MedDRA, WHO-ART, están codificados en tal forma, que los eventos clínicamente relacionados aparecen agrupados cuando se clasifican por código. De tal forma que pueden ser impresos, o vistos en un monitor de computadora, en una estructura clínica sistemática.

Los grupos de eventos relacionados son vistos claramente. Por ejemplo, para la investigación de insuficiencia cardíaca como una posible señal, todos los eventos posiblemente relacionados y las condiciones que pueden estar asociadas con insuficiencia cardíaca, se deben considerar juntas. Esto incluiría insuficiencia cardíaca agravada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca izquierda, disnea (evaluada como de origen cardíaco), edema periférico, presión incrementada de la vena yugular, cardiomegalia, cardiomiopatía, y alteraciones de las válvulas cardíacas. Se debe tomar en consideración y estudio todo el grupo de eventos relacionados.

#### ***Enlace de registros (record linkage)***

El enlace de registros depende de la disponibilidad de un identificador único para pacientes en el sistema de salud, o en los registros hospitalarios. Este mismo identificador debe estar también registrado con los detalles del paciente en la base de datos de la cohorte, en caso de estudios de cohortes, incluyendo los de tipo de “seguimiento de eventos de una cohorte” (tipo CEM, *Cohort Event Monitoring*). Entonces puede ser usado como una herramienta para reunir eventos adicionales,

como detalles de admisión hospitalaria, registros de cáncer, o registros de fallecimientos.

El proceso de enlace de registros implica relacionar los identificadores de pacientes en la cohorte con los identificadores de pacientes en cualquier base de datos o registros disponibles (por ejemplo, registro de muertes o admisiones hospitalarias). Cuando los registros de pacientes se unen en esta manera, es posible ver, por ejemplo, si el paciente ha muerto, y la fecha y causa de muerte; si el paciente ha sido ingresado en el hospital y su diagnóstico, si el paciente ha sido diagnosticado con una enfermedad de interés especial, para la que se ha creado el registro.

Entonces, se revisan los resultados del enlace y se agregan a los registros de eventos para pacientes en la cohorte. Una tasa alta inesperada de un evento en particular (por ejemplo, reacciones distónicas o daño hepático identificado en los diagnósticos de alta hospitalaria), puede representar una señal.

#### ***B. Cuantitativos (detección automatizada de señales)***<sup>5,6</sup>

Existen métodos diferentes cuyo objetivo es la identificación de posibles señales, en base a detectar la desproporción de un tipo de evento asociado a un medicamento, respecto al conjunto de todos los datos acumulados en una base de datos de farmacovigilancia. Es como intentar responder a la pregunta: ¿el número de casos observados y notificados que existen en la base de datos supera al número de casos esperados respecto a la información que existe en la base de datos? Para esto se aplican procesos denominados ‘extracción de datos’ o ‘minería de datos’, tomado del inglés ‘*data mining*’.

A diferencia de las señales que se pueden originar a partir de la evaluación clínica de eventos individuales o a partir de estudios epidemiológicos, las “señales de notificación desproporcionada”<sup>5</sup> (o SDRs, del inglés *Signals of disproportionate reporting*) se detectan como asociaciones estadísticas entre medicamentos y eventos adversos, esto es, en forma de pares entre fármaco y RAM. Unos métodos se basan en métodos estadísticos y otros probabilísticos:

#### ***Red de Propagación Neuronal Bayesiana (Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN)***

El UMC, regularmente revisa la base de datos de la OMS para encontrar señales potenciales utilizando su programa de extracción de datos automatizados, el “*Bayesian*

*Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)*". Este proceso genera valores de Componente de Información (CI; en inglés IC) para combinaciones de fármaco-eventos. Estos pueden ser trazados como gráficas para examinar cualquier tendencia en el tiempo. Una señal positiva tendrá valores de CI superiores a la unidad, que se transforman como más significativos con el paso del tiempo, cuando se incluyen más casos. Esto representa una experiencia mundial, en la base de datos más grande del mundo y que está disponible gratuitamente para los miembros del Programa de la OMS en línea, inicialmente a través de la herramienta de VigiSearch<sup>®</sup>. Desde junio de 2013, el UMC ha puesto en marcha una nueva aplicación, VigiLyze<sup>®</sup>, que maneja los datos de VigiBase<sup>®</sup> (base de datos del Centro de Uppsala, con más de 12 millones de ICSR) para su análisis. Desde abril 2016, se incluye en VigiLyze<sup>®</sup> el módulo de *data mining*, con valores de CI, que previamente se ofrecía como VigiMine<sup>®</sup>.

Esta técnica de extracción de datos (*data mining*) también está disponible para los usuarios de CemFlow<sup>®</sup>, como una de sus herramientas analíticas.

#### **Razón de Notificación Proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR)**

Este es un método<sup>5</sup> que mide la proporción de notificaciones en la base de datos que contienen una combinación particular de fármaco-evento, y compara esta proporción con la de las notificaciones con el mismo evento pero con el resto de fármacos, en la misma base de datos. Si la PRR para una combinación de fármaco-evento particular (RAM) es significativamente alta y no es una reacción conocida, puede representar una señal.

Como ejemplo, se describe la señal de la asociación del uso de ebrotidina con cuadros de daño hepático. En 1998, en España se acumularon 43 notificaciones espontáneas de hepatopatías asociadas a ebrotidina (anti-H2, similar a famotidina) de un total de 58 notificaciones con ebrotidina como fármaco sospechoso. Se identificaron en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) un total de 281 notificaciones de hepatotoxicidad en un total de 10.200 notificaciones en FEDRA en noviembre de 1998.

Si colocamos las cifras correspondientes en una tabla de contención, o de 2x2, tenemos:

ICSR	ICSR de RAM hepatotóxicas	ICSR de RAM no hepatotóxicas	Total
<b>Con ebrotidina</b>	a=43	b=15	58 casos
<b>Resto de fármacos</b>	c=238	d=9.904	10.142 casos
<b>Total</b>	281 casos	9.919 casos	10.200 casos

Así, en la tabla se representan los siguientes valores:

- El valor **a** representa el número de casos individuales (ICSR) que se han notificado y están en la base de datos, con el fármaco y la RAM en estudio.
- El valor **b** representa el número de casos individuales (ICSR) que se han notificado y están en la base de datos, con el fármaco en estudio y otras RAM distintas a las anteriores (**a**)
- El valor **c** representa el número de casos individuales (ICSR) que se han notificado y están en la base de datos, con la RAM en estudio y asociados a otros fármacos distintos al de estudio.
- El valor **d** representa el número de casos individuales (ICSR) que se han notificado y están en la base de datos, con otros fármacos distintos al de estudio y asociados a otras RAM distintas a las de estudio.

Para calcular la proporción de notificaciones del fármaco (ebrotidina) que contienen la RAM de estudio (hepatotóxica) es:

$$a / (a+b) = 43/58$$

Para calcular la proporción de notificaciones de cualquier otro fármaco con una RAM de hepatotoxicidad es:

$$c / (c+d) = 238/10.142$$

Y el valor del PRR se calcula:

$$\text{PRR: } a / (a+b) // c / (c+d) = 43/58 // 238/10.142 = \mathbf{31,59 (IC95\% 20,87-47,84)}$$

En este estadístico de desproporcionalidad, la hipótesis nula es que la proporción de notificaciones que contienen la RAM de hepatotoxicidad es la misma, independientemente de si contienen el fármaco en estudio (ebrotidina) o no. En este caso el valor de PRR sería 1. El valor de PRR de 31,59 explica que en la base de datos (FEDRA) hay casi 32 veces más notificaciones de ebrotidina-hepatotoxicidad que las que cabría esperar en una proporción similar al conjunto total.

Así, si el PRR es superior a la unidad, y si el límite inferior del IC95% es superior a 1, significa que la proporción de notificaciones que contienen juntos el fármaco

(ebrotidina) y una RAM de hepatotoxicidad es mayor de la esperada, en base al número de notificaciones de esa RAM con otros fármacos que existen en ese momento en la base de datos.

### ***Odds Ratio de Notificación (Reporting Odds Ratio, ROR)***

Existe otro método cuantitativo muy similar al PRR, que es el **ROR (Reporting Odds Ratio)**<sup>6</sup>: en este otro planteamiento estadístico, la hipótesis nula se describe de forma similar, como la razón entre las posibilidades de que una notificación cualquiera contenga una reacción RAM determinada y de que no la contenga es la misma independientemente de que contenga o no el fármaco determinado. De forma similar a lo descrito con el PRR, si el valor del ROR es superior a la unidad y el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de probabilidades es superior a la unidad, significa que la probabilidad de que una notificación contenga juntos un fármaco y una RAM determinados es mayor de la esperada en base al número de notificaciones de la reacción determinada con otros fármacos.

Así, el cálculo del ROR es:

$$\text{ROR} = a/b // c/d$$

Donde **a/b** es la razón entre la probabilidad de que una notificación del fármaco F contenga la reacción R y la probabilidad de que no la contenga, y donde **c/d** es la razón entre la probabilidad de que una notificación de cualquier otro fármaco contenga la reacción R y la probabilidad de que no la contenga. Para el ejemplo anterior de la ebrotidina y los casos de hepatotoxicidad, el ROR es:

$$\text{ROR} = a/b // c/d = 43/15 // 238/9.904 = \mathbf{119,29 \text{ (IC95\% 65,36-217,72)}}$$

En la tabla siguiente se muestran los datos característicos de los tres métodos cuantitativos comentados anteriormente:

Estimador	Condiciones	Ventajas	Inconvenientes
CI	Ninguna	Siempre es aplicable	Difícil interpretación
PRR	Las casillas a y c deben contener notificaciones	Fácil interpretación	Para RAM muy específicas no se puede calcular.
ROR	Todas las casillas deben contener n° de notificaciones	Fácil aplicación	Para RAM muy específicas no se puede calcular. Fiabilidad dudosa en caso de n° pequeños

Teniendo en cuenta las limitaciones de estos métodos, no deben considerarse solo los valores estadísticos de la desproporción en la notificación para definir una señal, ya que se debe investigar más para constatar una asociación causal.

El uso de estas herramientas estadísticas puede no ser apropiado en cualquier situación. Se deben tener en cuenta aspectos como el tamaño del conjunto de datos (se utilizan con base de datos grandes), la información disponible que esté incompleta, y la severidad de las RAM. Este tipo de identificaciones de señales se suele hacer de forma periódica, dependiendo de los fármacos en seguimiento, sus indicaciones o algún riesgo identificado o potencial que se conozca y motive su seguimiento.

### **C. Combinación de métodos estadísticos y revisión de casos de RAM<sup>3</sup>**

La utilidad de los métodos automatizados se basa en que pueden reforzar una señal identificada mediante evaluación clínica<sup>3</sup>, en cuanto a criterios de frecuencia, severidad, importancia clínica, novedad o asociación estadística. Pero también, pueden identificar señales que no fueron vistas durante la evaluación de las notificaciones y su revisión posterior.

Estas herramientas estadísticas pueden facilitar la selección de los casos de RAM (ICSR) que deben ser revisados en un primer paso. Los criterios de selección (por ejemplo, al menos 3 casos notificados) pueden variar de acuerdo al volumen de uso del medicamento y por lo tanto al impacto en Salud Pública.

Independientemente del método estadístico utilizado, cuando estos informes estadísticos se utilicen para automatizar la selección (*screening*) de una base de datos, la detección de señales debe implicar siempre un juicio clínico y deben

revisarse todos los casos de RAM (*ICSR*) de manera individualizada, considerando su relevancia clínica. Se debe recordar que se denominan<sup>5</sup> “señales de notificación desproporcionada” (o SDRs, del inglés *Signals of disproportionate reporting*) estas señales que se detectan como asociaciones estadísticas entre medicamentos y eventos adversos.

Desde 2013 se ha desarrollado<sup>7</sup> desde el UMC un nuevo método de identificación de señales con los *ICSR* de VigiBase<sup>®</sup>, que tiene en cuenta además de la **desproporción en la notificación** de casos, la **calidad** y el **contenido** de los *ICSR*: se conoce como VigiRank<sup>®</sup>, con el que se inicia una nueva etapa en la detección de señales.

#### ***D. Visión general sobre identificación de señales***

La identificación de las señales en “tiempo real” mediante evaluación clínica, durante la evaluación rutinaria y la revisión regular de los eventos de un fármaco en la base de datos, permite encontrar las señales antes que los métodos automatizados. Los métodos PRR son más fiables en las grandes bases de datos, pero aún son algo experimentales y carecen de fiabilidad. Todas las señales identificadas mediante programas estadísticos (BCPNN o PRR) requieren una evaluación clínica posterior. Los métodos estadísticos deben ser una herramienta de apoyo en el conjunto del proceso de detección de señales.

Algunas iniciativas se pueden aplicar para detectar nuevas señales, como la exigencia de la notificación de toda sospecha de RAM asociada a un nuevo medicamento durante el periodo de 5 años desde su autorización. Así se ha establecido en la Unión Europea, obligando<sup>8</sup> a los laboratorios TAC al mercado con un triángulo invertido negro (▼) a la izquierda delante del nombre de medicamento en todos los materiales informativos (prospecto inserto, ficha técnica, folletos divulgativos) con una leyenda indicando que toda sospecha de RAM de estos medicamentos deben notificarse a los sistemas nacionales de farmacovigilancia. Cada mes, la EMA y la AEMPS publican la lista actualizada.

#### **V. Validación de señales**<sup>3</sup>

En general, en cualquier análisis o investigación de eventos adversos se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

- Se cuenta con datos suficientemente completos
- El evento es clínicamente relevante.
- Ha habido varios reportes del evento que muestran una relación aceptable y fuerte con el fármaco (“definitivo” o “probable”).

En particular, para analizar o investigar señales, una vez identificada una posible señal se debe llevar a cabo un proceso de validación y luego uno de priorización. Así, para determinar si es importante la evidencia que apoya una nueva señal, se debe **validar** la señal aplicando una metodología que tenga en cuenta diversos aspectos, como<sup>3</sup>:

- a) **Relevancia clínica**, incluyendo por ejemplo:
  - fuerza de la evidencia de la asociación causal entre fármaco y RAM (por ejemplo, números de notificaciones, nivel de exposición en la población, asociación temporal, mecanismos plausibles, retirada/re-exposición, explicaciones alternativas);
  - gravedad (*seriousness*) y severidad o intensidad (*severity*) de la RAM y sus resultados (*outcome*);
  - novedad de la RAM (por ejemplo, RAM nuevas y graves);
  - interacciones fármaco-fármaco;
  - RAM que se detectan en poblaciones especiales (e.g., grupos pediátricos, ancianos, con morbilidad hepática o renal determinadas).
- b) **Conocimiento previo**:
  - la información relativa ya se encuentra en la ficha técnica (o SmPC) o en prospecto de información para el paciente (PIP);
  - bien la asociación fármaco-RAM ya ha sido evaluada en un IPS/PSUR o en un PGR/RMP, bien ya ha sido discutido a nivel de un comité científico, o bien ya ha sido motivo de una acción reguladora.
- c) **Disponibilidad** de otras fuentes relevantes de información que proporcionan un conjunto importante de datos sobre la misma asociación fármaco-RAM:
  - hallazgos en publicaciones describiendo casos similares;
  - hallazgos experimentales o mecanismos biológicos;
  - barrido en bases de datos con gran cantidad de información (ver comentarios sobre VigiBase<sup>®</sup>).

#### VI. Análisis y priorización de las señales<sup>3</sup>

En el análisis o investigación de las señales en farmacovigilancia, una vez identificada una posible señal se debe llevar a cabo un proceso de priorización después de ser validada. Así, para determinar si es importante la evidencia que apoya una nueva señal, se debe **priorizar** la señal.

Para **priorizar<sup>3</sup>** una nueva señal se deben tener en cuenta diversos factores, con el fin de identificar aquellas señales que impactan en la Salud Pública o aquellas otras que puedan afectar de manera significativa al perfil beneficio-riesgo del medicamento en los pacientes tratados. Este tipo de señales requieren una atención urgente y necesitan priorizar su gestión, sin ningún retraso. En el proceso de priorización se debe considerar<sup>3</sup>:

- el impacto en los pacientes según su severidad, reversibilidad, prevención potencial, y resultado clínico de la asociación fármaco-RAM;
- las consecuencias en la enfermedad por la interrupción del tratamiento y otras opciones de tratamientos disponibles;
- la fuerza y la consistencia de las pruebas o evidencias que apoyan una asociación, por ejemplo, la plausibilidad biológica, un número alto de casos notificados en un corto periodo de tiempo, la medida de la desproporcionalidad en la notificación y un incremento rápido en el tiempo de esta medida y la identificación de la señal en diferentes puntos (ej. en medicina general, en atención primaria o en hospitales), fuentes de datos o países;
- contexto clínico (p.ej., si la asociación indica un síndrome clínico que puede incluir otras reacciones);
- el impacto en Salud Pública, incluyendo el volumen de utilización del medicamento en la población general y en poblaciones especiales (ej. mujeres embarazadas, niños o en ancianos) y los perfiles de utilización del medicamento (ej. uso *off-label* o mal uso). El impacto en Salud Pública puede incluir una estimación del número de pacientes que pueden estar afectados por la RAM, y este número debe considerarse en relación con el tamaño de la población general, la población con la enfermedad diana y la población tratada;
- el aumento de la frecuencia o de la severidad de una RAM ya conocida;
- la novedad de la sospecha de RAM, p.ej., cuando una sospecha de RAM no conocida sucede al poco tiempo de comercializarse un nuevo medicamento;
- si se encuentra todavía en evaluación una solicitud de registro de autorización de comercialización de una nueva sustancia activa.

En todo sistema nacional de farmacovigilancia, la autoridad reguladora nacional (ARN) debe tener establecido un sistema para la priorización de las señales de seguridad de medicamentos, de acuerdo al impacto de salud pública y para demostrar que los temas de alto riesgo, como se acaban de describir, se investigan inmediatamente, o en una primera instancia.

Una vez que el evento ha sido validado por su importancia o interés, se tomarán las siguientes acciones:

- requerir acción reguladora;
- requerir consejo a quienes prescriben;
- ser de relevancia científica.

## **VII. Evaluación de la señal**

### ***Enfoque general***

La evaluación clínica de señales identificadas por PRR o BCPNN también puede ser planteada como un “reforzamiento” de la señal. Generalmente, validar una señal es un proceso de reforzamiento gradual, incrementándose con nuevos hallazgos o investigaciones en farmacovigilancia. El proceso implica el examinar otros datos disponibles y también examinar los datos propios con una profundidad mayor, de acuerdo con los siguientes principios:

- Revisión de otras experiencias;
- Búsqueda de patrones no aleatorios;
- Revisión de la farmacología;
- Consulta del propio panel de expertos para la revisión de la seguridad, y otros expertos;
- Realizar estudios epidemiológicos;
- Comunicación y retroalimentación.

### ***Revisión de otras experiencias***

¿Existen otras notificaciones similares en la base de datos? Buscar otros eventos clínicos relacionados para el medicamento sospechoso y no simplemente el término de evento aislado. También observar los fármacos relacionados en el mismo grupo de

Clasificación ATC. Buscar en VigiBase<sup>®</sup>, la base de datos mundial de reacciones adversas del Centro Colaborador de la OMS (el UMC), disponible en: <https://vigilize.who-umc.org/>. Este tipo de búsqueda solo la pueden hacer los países miembros del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Se necesita obtener usuario y contraseña del UMC (para ello contactar con UMC en: [info@who-umc.org](mailto:info@who-umc.org)). Desde mayo 2013, está accesible toda la información (más de 12 millones de notificaciones de sospechas de RAM o ICSR, incluidos ESAVI).

Se puede identificar el valor de Componente de Información (CI, en inglés IC) en la base de datos de combinaciones que el UMC ofrece a los Centros Nacionales de Farmacovigilancia.

Si no hay casos en la base de datos VigiBase<sup>®</sup>, se puede solicitar información a los otros Centros Nacionales a través de la red de correo electrónico Vigimed<sup>®</sup>, que coordina el UMC.

Buscar notificaciones de casos similares en la literatura, utilizando las herramientas de búsqueda como PubMed o Micromedex. Solicitar a la compañía farmacéutica si han recibido notificaciones similares y solicitar los detalles. ¿Se identificaron eventos similares en los ensayos clínicos? (Buscar en la literatura y/o pedir a la compañía las notificaciones procedentes de ensayos clínicos con el medicamento) ¿Se identificaron eventos similares en estudios preclínicos? (Preguntar a la compañía farmacéutica.) ¿Se ha identificado este evento, o similares, en el periodo posautorización mediante programas de seguimiento de eventos en cohortes o CEM (seguimiento de eventos ligados a la prescripción (PEM), o programas de seguimiento intensivo de medicamentos (IMMP))?

#### ***Búsqueda de patrones no aleatorios.***

Al examinar los datos de un grupo de notificaciones se pueden mostrar patrones que no son aleatorios y, en ausencia de sesgos; los patrones no aleatorios sugieren que los eventos pueden estar relacionados con el medicamento. Se deben analizar los siguientes, entre otros:

#### **Tiempo de latencia**

¿El rango del tiempo de latencia de los eventos se agrupa alrededor de un periodo particular (por ejemplo, 5 días o 3 semanas), o los tiempos de latencia aparecen al azar a través del tiempo? Compare los tiempos de latencia de los eventos con los del resto de la cohorte utilizando una tabla de vida, o un análisis de supervivencia.

#### **Dosis promedio**

¿La dosis promedio es significativamente más alta en aquellos que experimentaron el evento que se está estudiando, que en aquellos en los cuales el evento no ocurrió?

**Edad promedio**

¿Es la edad promedio de los pacientes que experimentaron el evento significativamente diferente de aquellos en los que no se experimentó el evento?

**Diferencia de sexo**

Cuando se compararon, ¿las tasas del evento en hombres y mujeres son diferentes de forma significativa? Un efecto del medicamento podría explicar esto.

**Otros factores concurrentes**

¿Los casos con los eventos tenían alguna enfermedad concurrente o un tratamiento concomitante?. Este aspecto podría ampliar criterios sobre factores de riesgo que condicionan la aparición de dicho evento. Por ejemplo, en los casos graves de rabdomiólisis asociados a cerivastatina (Lipobay®) se detectó un alto porcentaje de casos en los que se asociaba el tratamiento a la administración de gemfibrozilo (fibrato, hipo-trigliceridemiante), que como inhibidor del CYP3A4 incrementaba los niveles plasmáticos de la estatina: el fibrato era su factor de riesgo.

***Revisión de la farmacología***

¿Hay un mecanismo farmacológico plausible por el cual el medicamento pudiera causar el evento? ¿Han causado un problema similar otros fármacos de la misma clase y se ha descrito un mecanismo para los fármacos relacionados? Advertir que con un nuevo medicamento, puede que no exista un mecanismo conocido para una nueva reacción adversa. Algunas veces, al estudiar una nueva reacción adversa no identificada previamente, se aporta luz sobre un nuevo conocimiento acerca de la farmacología del medicamento.

***Consulta del propio panel de expertos para la revisión de la seguridad, y otros expertos externos.***

De forma rutinaria, debe hacerse esto en cualquier centro de farmacovigilancia cuando se identifiquen, o sospechen, nuevas señales de seguridad de medicamentos. Además de las consultas necesarias a los miembros de cada comité o comisión nacional de farmacovigilancia de cada país, o a miembros de paneles de revisión de seguridad, se puede consultar al Comité Asesor sobre Seguridad de Medicamentos de la OMS (ACSoMP), a través de la OMS.

En algunas regiones del mundo puede haber comités de expertos regionales, como por ejemplo en la Unión Europea: el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la EMA ha funcionado desde los años 90; desde septiembre de 2012 se ha transformado en el comité PRAC, Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia. Se puede consultar la estructura, funcionamiento y actas de las reuniones del PRAC en la página web ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)): [EMA > Committees > Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\)](#). Los recientes 'arbitrajes' (o *referrals*, en inglés) sobre problemas de seguridad de medicamentos (ej. codeína como analgésico; tetrazepam (Myolastan®); anticonceptivos orales, entre ellos el Diane®, diacereína, bromocriptina como inhibidor de lactancia, etc.) son ejemplos de las decisiones reguladoras tomadas en el seno de un comité regional, como el PRAC, para toda la Unión Europea (28 países miembros).

#### **Realización de estudios epidemiológicos**

Los estudios epidemiológicos de investigación pueden ser necesarios si el evento fuera importante. Estos estudios pueden requerir colaboración con otros que tienen experiencia en éste campo. Dichos estudios incluyen:

- Estudios de cohorte;
- Estudios de casos y controles;
- Estudios de enlace de registros (*record linkage*);
- Estudios de base de datos poblacionales.

#### **Comunicación con otras partes interesadas para obtener más información**

Una comunicación efectiva y bien presentada sobre la señal a las partes interesadas informará y dará retroalimentación sobre su validez e importancia.

Las siguientes partes, o agentes interesados, pueden proporcionar consejos de un valor incalculable:

- Panel de Expertos sobre Revisión de Seguridad o ARN
- Profesionales sanitarios
- El Centro de Seguimiento de Uppsala (UMC)
- La compañía farmacéutica
- Boletín nacional sobre RAM
- Carta o notificación a una revista médica

### VIII. Recomendaciones sobre actuaciones con señales: medidas y cambios reguladores

Una vez reunida la información y conformada una posible señal se puede intentar evaluarla teniendo en cuenta ciertos aspectos que se describen a continuación, para poder sugerir las acciones a llevar a cabo.

Una señal se puede clasificar en los siguientes tipos:

- **‘Fuerte’**: se puede valorar si la señal es ‘intensa’ si las respuestas a las siguientes preguntas son afirmativas:
  - ¿Hay muchos casos?
  - ¿Hay buenas descripciones de los casos?
  - ¿Hay buenas pruebas de causalidad?
- **‘Nueva’**: se puede definir una señal como ‘nueva’ si se refiere a ‘algo nuevo’, si las respuestas a estas cuestiones son afirmativas:
  - ¿Las RAM son inesperadas o no referenciadas en la ficha técnica?
  - ¿Son cambios de frecuencia de RAM?
  - ¿Representan cambios de intensidad o severidad de las RAM?
  - ¿Incluyen nuevos factores de riesgo?
- **‘Importante’**: puede ser un problema de Salud Pública, cuando las siguientes preguntas se respondan de manera afirmativa:
  - ¿Son las RAM graves, severas o prolongadas?
  - ¿Cuántos pacientes pueden resultar afectados?
  - ¿Es un fármaco o una indicación importante?
- **‘Potencialmente prevenible’**: si valoramos la posibilidad de reducir el riesgo, debemos tener en cuenta las siguientes opciones:
  - ¿Revisando las indicaciones o las dosis?
  - ¿Añadiendo contraindicaciones?
  - ¿Reforzando o publicando advertencias (*warnings*)?
  - ¿Suspensión o revocación de la autorización de comercialización?
  - ¿Información a los profesionales sanitarios y al público?

Existen varios tipos de recomendaciones o medidas reguladoras para aplicar con base a estas características descritas previamente:

- A.** Si el riesgo es **aceptable** en las condiciones autorizadas de uso: se deberá incluir la información correspondiente en la ficha técnica y/o prospecto para prevenir el riesgo detectado.
- B.** Si el riesgo **solo es aceptable** en determinadas condiciones: se deberán aplicar restricciones como:
  - a. Control y seguimiento de la dispensación/prescripción

- b. Modificaciones relevantes en ficha técnica, como contraindicaciones (p.ej. codeína en lactantes/niños), controles analíticos (p.ej., de serie blanca sanguínea con clozapina), solo en ciertas indicaciones (p.ej. metoclopramida), etc
- C. Si el riesgo es **inaceptable** en cualquier condición de uso o indicaciones, se debe proceder a la **retirada** del mercado:
  - a. De manera inmediata, si hay alternativas terapéuticas de sustitución instantánea, p.ej., con AINE.
  - b. De manera progresiva, si hay posibilidad de efectos ‘rebote’, y se requiere una retirada paulatina (p.ej., con ISRS), o se necesita tiempo para lograr que el médico identifique sustitutos terapéuticos (p.ej., con nefazodona y con veraliprida se avisó la retirada con 2-3 meses de antelación para permitir a los prescriptores lograr terapias sustitutivas.

Como resultado de estas valoraciones de las señales se debe llegar a una recomendación, que puede oscilar desde no hacer nada por ahora y hacer un seguimiento, o tomar una decisión reguladora. Según el tipo de señal revisada, las acciones pueden ser de distintas formas<sup>3</sup>:

- Si la conclusión de la señal es que ha habido un problema de calidad con un/unos determinado(s) lote(s), la recomendación a tomar será la retirada del mercado del lote concreto, mediante devoluciones desde las farmacias al laboratorio titular.
- Si la evidencia es suficientemente fuerte, y existen alternativas terapéuticas y supone un problema de Salud Pública, las medidas inmediatas pueden incluir la suspensión de la autorización de comercialización.
- Solicitar información adicional al laboratorio farmacéutico titular de la autorización de comercialización, por ejemplo, para confirmar si una conclusión es válida para todos los grupos de pacientes y todas las indicaciones.
- Revisar de forma periódica la señal, por ejemplo, a través del IPS/PSUR.
- Llevar a cabo investigaciones adicionales o actividades de minimización de riesgo.
- Realizar una actualización de la información del medicamento (*product information*, ficha técnica o SmPC) mediante un procedimiento regulador establecido.
- Realizar un ‘estudio posautorización de seguridad’ (EPAS)

Se debe establecer<sup>3</sup> un calendario de las actuaciones a llevar cabo por el laboratorio titular de la autorización de comercialización (TAC) con base en la severidad, gravedad de las RAM y al impacto de la señal en la Salud Pública.

Como consecuencia de este proceso de gestión de señales, se reunirá toda la información recopilada en un informe estructurado que permita su revisión por los órganos colegiados en los que resida la capacidad de decisión final. En el anexo 1 se incluye como modelo el utilizado en el Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H).

#### **IX. Intercambios de información de señales con laboratorios titulares de los medicamentos (TAC), con otros agentes y otras autoridades reguladores nacionales (ARN)**

La información procedente de señales validadas, problemas emergentes de seguridad y el resultado de las evaluaciones de las señales se deben intercambiar entre las agencias reguladoras y los laboratorios TAC correspondientes, pues la responsabilidad es compartida<sup>3</sup>.

Los TAC deben comunicar<sup>3</sup> las señales que puedan tener implicaciones en la Salud Pública, así como inmediatamente el perfil beneficio-riesgo de un medicamento con un problema emergente de seguridad, a las autoridades reguladoras nacionales y, en su caso, deben proponer medidas de actuación.

Se deben comunicar<sup>3</sup> al público, a los profesionales sanitarios y a los pacientes los resultados de la evaluación de señales relacionadas con nuevos riesgos o cambios en los ya conocidos, y aquellos riesgos que tengan un impacto en el balance beneficio-riesgo, además de informar a los laboratorios TAC correspondientes.

Debe existir un **plan de comunicación de riesgos en farmacovigilancia**, para todo tipo de información de problemas de seguridad, incluidas las retiradas de medicamentos por motivos de farmacovigilancia. Debe dirigirse a todos los agentes implicados en el uso racional de los medicamentos, como el sistema nacional de salud y de seguro social, centros de atención primaria, hospitales de todos los niveles asistenciales, públicos y privados, organizaciones profesionales de médicos, odontólogos, farmacéuticos, enfermeros y de otros profesionales de la salud, asociaciones científicas médicas y farmacéuticas, organizaciones para la seguridad de los pacientes, centros de información toxicológica y de medicamentos, organizaciones de consumidores y de enfermos, hospitales militares, policiales y de instituciones penitenciarias, etc. Todos aquellos agentes que puedan y deban colaborar en la difusión de las señales y de otros problemas con los medicamentos deben recibir

información. También son de gran interés las comunicaciones a otras ARN del entorno, a la Red de Puntos Focales de la OPS, a la Red EAMI y a la OMS.

#### **X. Futuro de las señales**

Hablar del futuro de la detección de señales necesariamente implica hablar de la utilización de base de datos electrónicas y de la capacidad para albergar e integrar grandes fuentes de datos que permitan la identificación de señales, no solamente después de la aprobación de un producto, sino también durante el periodo de pre-autorización (pre-marketing). Los sistemas electrónicos modernos (tecnologías de la información) aplicados a la farmacovigilancia tendrán el potencial de identificar y cuantificar señales con un poder y rendimiento sin precedentes. El desarrollo de sistemas que permitan la interoperabilidad e integración con otros sistemas tales como sistemas de manejo de datos clínicos, aplicaciones de codificación, y sistemas de manejo de ensayos clínicos entre otros, serán de gran utilidad en la generación y automatización de señales.

Los nuevos tiempos traen novedades, las nuevas tecnologías y sus aplicaciones ofrecen más iniciativas: últimamente se trabaja en líneas que combinan la informática y la inteligencia artificial con la farmacovigilancia, en cómo identificar señales de nuevos riesgos con los medicamentos, gestionando los “*Big Data*” en las redes sociales, como Twitter<sup>9</sup>. Una vez más, los avances tecno-metodológicos ofrecen mejoras para optimizar el trabajo de vigilancia<sup>10</sup>. Por lo tanto, es posiblemente prometedor el futuro en cuanto al desarrollo de una vigilancia más efectiva de la seguridad de los medicamentos y otras tecnologías sanitarias.

## **Bibliografía**

1. Report of the CIOMS Working Group VIII. Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. CIOMS, Geneva 2010. Más información en:  
<http://www.cioms.ch/index.php/publications/available-publications?task=view&id=27&catid=54>
2. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE, 27-07-2013). Disponible en:  
<http://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf>
3. EMA. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP). Module IX-Signal Management, 22 June 2012. Doc ref EMA/827661/2011. Disponible en la página web:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129138.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf)
4. UMC-Africa. PV TOOLKIT. Chapter 8 Signal detection. Disponible en la web:  
<http://www.pvtoolkit.org/>
5. EMA Guideline on the use of Statistical Signal Detection Methods in the EudraVigilance Data Analysis System (EV-DAS). Doc ref EMEA/106464/2006rev.1. Disponible en la página web de la EMA:  
<http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/docs/10646406en.pdf>
6. Van Puijenbroek EP, Diemont WL, van Grootheest K. Application of Quantitative Signal Detection in the Dutch Spontaneous Reporting System for Adverse Drug Reactions. *Drug Safety* 2003; 26 (5): 293-301
7. Caster O, Juhlin K, Watson S, Noren GN. Improved Statistical Signal Detection in Pharmacovigilance by Combining Multiple Strength-of-Evidence Aspects in VigiRank. *Drug Safety* 2014; 37: 617-28. DOI 10.1007/s40264-014-0204-5
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Medicamentos sujetos a seguimiento adicional. 17 mayo 2013. Disponible en la web:  
[http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/seguimiento\\_adicional.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/seguimiento_adicional.pdf)
9. Freifeld CC, Brownstein JS, Menone CM, et al. Digital drug safety surveillance: monitoring pharmaceutical products in Twitter. *Drug Safety* 2014; 37(5):343-50.
10. Moore TJ, Furberg CD. Electronic Health Data for Postmarket Surveillance: A Vision Not Realized. *Drug Safety* 2015; 38: 601–10 DOI 10.1007/s40264-015-0305-9

**ANEXO 1: Modelo de informe sobre nueva señal en farmacovigilancia****INFORME DE DESCRIPCIÓN DE SEÑAL**

TITULO: ('RAM' asociada a 'Fármaco/s')

**1. INFORMACIÓN GENERAL**

<b>SEÑAL n° ID</b>		<i>LOC/año/número. Debería ser el mismo n° ID en todo el sistema</i>
<b>Principio Activo:</b>		<i>INN / DCI</i>
<b>Medicamento (s)</b> <i>(nombre comercial):</i>	Nombre <sup>®</sup>	<i>Al menos, identificar el medicamento del laboratorio innovador</i>
<b>Código ATC:</b>		<i>El 5º nivel del principio activa, si está disponible</i>
<b>Reacción Adversa (s):</b>		<p><i>Por favor, seleccionar el término más apropiado, utilizando diccionario MedDRA. Se recomienda incluir términos LLT, PT o HLT.</i></p> <p><i>Especificar la jerarquía de MedDRA entre paréntesis. Ej. arritmias supraventriculares (HLT).</i></p> <p><i>El término seleccionado que describe la señal puede ser diferente de los términos utilizados en los criterios de búsqueda en la base de datos nacional (p.ej., VigiBase WHO-, FEDRA-España-, AERS –USA-, EudraVigilance –UE-, etc).</i></p>
<b>Fecha del Informe:</b>	dd/mm/aaaa	<i>Corresponde a la fecha de validación de la señal (p.ej., adopción por el Comité Técnico)</i>
<b>Asesor:</b>	Nombre y apellidos	<i>Persona (s) que presenta el Informe para su validación</i>

## 2. FUENTES DE DATOS

<b>Fuentes de información:</b>	<b>Primaria*</b>	<b>Additional+</b>	<b>Descripción</b>
<b>Notificaciones espontáneas</b>			
Base de datos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº
Base de datos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº
<b>Estudios formales</b>			
Estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº
Meta-análisis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº
<b>Otros</b>			
Literatura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº
Medios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº
Otros (especificar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nº

\*: Fuente primaria en donde se origina la señal: Seleccionar una de la lista (requerido)

+: Fuentes adicionales de información: Seleccionar si es necesario de la lista. Puede escogerse más de una opción.

## 3. DESCRIPCIÓN DE LA SEÑAL

### 3.1. RESUMEN

*Descripción del medicamento, tipo de prescripción, vía de administración, fecha de autorización en el país, marca o marcas autorizadas y sus laboratorios TAC, indicaciones terapéuticas autorizadas, dosis recomendadas, precauciones o contraindicaciones que puedan estar relacionadas con la RAM, mecanismo de acción del medicamento, reacción adversa RAM motivo de la señal.*

*Descripción del apartado de reacciones adversas de la Ficha Técnica (SmPC, o "Prescribing Information") en relación a la señal, así como en otras*

*fuentes similares de referencia (p.ej., “product information” de la FDA, informe público de evaluación (EPAR) de la EMA, en la literatura disponible, etc.*

*Breve descripción de la señal (p.ej., nueva asociación entre el medicamento X y una RAM Z identificada en la base de datos de notificaciones espontáneas, describiendo el nº y su gravedad).*

### **3.2. GRAVEDAD (SERIOUSNESS)**

*Breve descripción de la gravedad (seriousness) y de la severidad o intensidad (severity) de la RAM que motiva la señal*

### **3.3. EVIDENCIA**

#### **3.3.1. Detalles de los datos que sustentan la señal**

*Descripción de los casos en sus aspectos clínicos: frecuencia de los casos de RAM en cuanto a sexo del paciente, rangos de edad, con máxima y mínima, diferentes términos relacionados con la señal, descripción detallada de los casos ‘graves’, mencionando la información existente y la información que no se dispone, por si fuera necesario ampliarla mediante consulta al notificador (datos de autopsia, biopsia, serologías, etc), descripción de las características de la RAM, descripción de las indicaciones para las que el medicamento fue utilizado, y sus dosis utilizadas en los casos, comentarios de fármacos concomitantes que puedan haber interactuado para favorecer la RAM, descripción del periodo de latencia (inicio del fármaco a inicio de la RAM), situación de los pacientes en cuanto a recuperación de la RAM, con tratamiento o no, con interrupción del fármaco, tiempo que transcurrió hasta su recuperación, tipos de secuelas si las ha habido.*

#### **3.3.2. Evaluación clínica y evaluación de la causalidad**

*Descripción de los tipos de secuencia temporal de aparición de la RAM que explique la relación causal con el fármaco. Discusión de otras posibles causas alternativas que puedan explicar la RAM. Detallada justificación de la posible relación causal entre el fármaco X y la RAM Z, según los tipos de síndrome o patología concreta de la*

*RAM, con mención posible de efectos adversos similares con otros fármacos, o incluso de la misma clase farmacológica. Identificación de casos similares en los ensayos clínicos recientes o previos a la autorización del fármaco X que puedan aportar evidencias de la posible relación causal. Todo esto referenciado con las citas bibliográficas necesarias, que se pueden añadir en la sección 5, la final.*

**3.3.3. Posible efecto de clase (si procede)**

*Descripción si hay antecedentes similares con fármacos de la misma clase.*

**3.4. MEDIDAS DE DESPROPORCIONALIDAD (si procede)**

*Descripción de los medidas de desproporcionalidad empleadas, si se han usado, como PRR, ROR, IC, si hay datos, junto con los distintos tipos de consultas, por ejemplo con términos PT, con HLT, con SMQ (de MedDRA) y tipos de sospecha del fármaco X, como sospechoso o por interacción, o como no-sospechoso, en la misma base de datos, ya que pueden darse resultados diferentes. Se indicará con detalle el resultado de desproporcionalidad que se haya detectado.*

**3.5. EXPOSICIÓN**

*Descripción del número de pacientes que han recibido el fármaco X para poder estimar la frecuencia de la RAM Z que motiva la señal.*

**3.6. CONTEXTO REGULADOR (si procede)**

**3.6.1. Conocimiento previo a nivel nacional o regional de este asunto de farmacovigilancia**

*Descripción de la situación respecto a este asunto sobre esta señal en el país, región u otro ámbito*

**3.6.2. Información de los IPS/PSUR o de los PGR/RMP**

**3.6.3. Acciones reguladoras tomadas en otros ámbitos (p.ej., USA, UE, etc)**

**4. PROPUESTA DE ACCIÓN/ES REGULADORA/S**

*Descripción de la propuesta o propuestas combinadas: cambios en la ficha técnica autorizada, información a profesionales como “Dear Dr Letter”, restricción de indicaciones, de elección de segunda línea, o suspensión temporal de la autorización de comercialización*

**5. OTROS COMENTARIOS ADICIONALES**

*Detalles o comentarios adicionales, y referencias bibliográficas citadas en el texto*