

SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA

Participaron en la elaboración del documento:

Mariano Madurga Sanz (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*) y Giset Jiménez (*Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos – Cuba*).

Validación y aportes finales a la edición:

José Luis Castro (*OPS/OMS*), Robin Rojas (*OPS/OMS*).

Tabla de contenido

<u>Tabla de contenido</u>	2
<u>I. Enfoque general</u>	3
<i>Definición de señal</i>	3
<u>II. Fuentes de información y de datos</u>	4
<u>III. Criterios de selección para analizar e investigar eventos</u>	8
<u>IV. Métodos de identificación de señales</u>	10
<u>A. Cualitativos</u>	10
<i>Evaluación clínica de eventos individuales</i>	10
<i>Revisión clínica de grupos de eventos</i>	11
<i>Enlace de registros (record linkage)</i>	12
<u>B. Cuantitativos (detección automatizada de señales)</u>	12
<i>Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)</i>	13
<i>Razón de Notificación Proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR)</i>	13
<i>Odds Ratio de Notificación (Reporting Odds Ratio, ROR)</i>	15
<u>C. Combinación de métodos estadísticos y revisión de casos de RAM</u>	16
<u>D. Visión general sobre identificación de señales</u>	17
<u>V. Evaluación y análisis de la señal</u>	17
<u>Enfoque general</u>	17
<u>Revisión de otras experiencias</u>	18
<u>Búsqueda de patrones no aleatorios</u>	18
<u>Revisión de la farmacología</u>	19
<u>Consulta del propio panel de expertos para la revisión de la seguridad, y otros expertos externos</u>	19
<u>Realización de estudios epidemiológicos</u>	20
<u>Comunicación con otras partes interesadas para obtener más información</u>	20
<u>VI. Recomendaciones sobre actuaciones con señales: medidas y cambios reguladores</u>	21
<u>VII. Intercambios de información de señales con laboratorios titulares de los medicamentos (TAC), con otras autoridades reguladores nacionales (ARN), etc</u>	23
<u>VIII. Bibliografía</u>	23

I. Enfoque general

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 de los eventos y notificaciones individuales. Una revisión clínica cuidadosa, informada, rutinaria, sistemática y estandarizada de las notificaciones del centro, con los registros y una reunión adecuada de buenos datos, proporciona la forma más rápida y satisfactoria para identificar reacciones adversas previamente no conocidas o no esperadas. Es esencial continuar a través del proceso completo desde la evaluación de la relación, a la identificación de señales, al fortalecimiento de la señales, y a 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*”¹ y en el documento² de “Señales” (*Signal*) del UMC (Centro de Uppsala), 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.*”

¹ 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/>

² 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*.

En el informe³ 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 legislativo⁴ 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.”*

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.”*

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 buena 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.

II. Fuentes de información y de datos

Las fuentes para identificar nuevas señales son diversas. Potencialmente, incluyen toda la información científica relativa al uso de los medicamentos, como datos de

³ CIOMS. Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. Geneva, 2010. http://www.cioms.ch/index.php?option=com_booklibrary&task=view&id=27&catid=54&itemid=314&printItem=print

⁴ 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>

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 estudios no-intervencionales, los ensayos clínicos, las publicaciones científicas y otras fuentes de información.

Las señales a partir de notificaciones espontáneas se pueden identificar por el seguimiento de las notificaciones individuales de casos (ICSR, del inglés, *individual case safety reports*), las bases de datos de RAM, artículos de las 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 posautorización, 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.

Las notificaciones espontáneas de RAM se pueden notificar también 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.

En 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 laboratorio farmacéuticos de notificar los ICSR, hacen necesario el manejo de esta información mediante bases de datos, que permitan la detección de señales mediante revisiones periódicas de toda la información.

Existen publicaciones y diversas fuentes de información que ofrecen datos sobre las RAM, con las que se puede cotejar la nueva información surgida como 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[®], es la base de datos del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, que se mantiene en el Centro Colaborador de Uppsala, el UMC, se encuentra a disposición de todos los Centros Nacionales de los Países miembros del programa. Los datos acumulados desde los años 60, reúnen ya más de 8 millones y medio de casos de sospechas de RAM, o ICSR (*Individual Case Safety Reports*) de todo el mundo. A través de la aplicación VigiLyze[®] se puede consultar en línea la existencia y frecuencia de las RAM que nos interese.
- “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 una fuente confiable de información.

Si en dos o más de las referencias mencionadas arriba no hay buena evidencia de que un evento se identifique como una reacción adversa, entonces, debe ser investigada a continuación como una posible señal, si existe comprobación clínica. Como documento de referencia para valorar su ‘esperabilidad’ se debe utilizar la **ficha técnica** (o SPC, *Summary of Product Characteristics*) autorizada por la agencia reguladora correspondiente, en la que se describen las RAM conocidas, bien durante la investigación clínica del medicamento, o bien durante el periodo posautorización. Los laboratorios farmacéuticos titulares de los medicamentos mantienen la información de cada medicamento en la llamada “*Company Core Data Sheet*”, compilación de toda la información del medicamento. Por esta razón, una notificación de una nueva RAM que no se describa en la ficha técnica, ni en las fuentes de información citadas anteriormente, se puede considerar como una posible nueva “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 es, 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 su duración, o su severidad, o manifieste cambios en los resultados previamente notificados (por ejemplo, si se notifican casos mortales) en comparación a los datos que ya se describen en la Ficha técnica autorizada del medicamento (o *Summary of Product Characteristics, SmPC*).

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.

Si se aplica la evaluación de causalidad de la OMS, las señales más fuertes consistirán en varias notificaciones con una relación “definitiva” o “probable”. Una señal debe ser identificada posiblemente desde una notificación “definitiva” muy buena. Si no hay notificaciones “ciertas/definitivas”, por lo menos serían necesarias tres notificaciones “probables” para 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. Un grupo de muertes no esperadas, codificadas como “posible” constituye una excepción a esta regla especial, y 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 incluidos 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”, que es aquella en la que hay secuencia temporal pero se distingue en que no hay información conocida del evento para ese producto en la ficha técnica. Esta situación explica que los algoritmos sean 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 para priorizar una nueva ‘señal’ en 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 en el proceso de la identificación de señales en grandes bases de datos. Incluso no se debe limitar a los casos en los que se haya

evaluado como 'sospechoso' el fármaco en estudio, sino también con todos los casos en los que se haya codificado como 'concomitante', quizá por no haberlo relacionado causalmente con la RAM.

III. Criterios de selección para analizar e investigar eventos

En todo sistema de farmacovigilancia, tanto sea nacional y coordinado por la autoridad reguladora nacional (ARN), como a nivel regional, zonal, provincial o institucional debe estar 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.

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

- Hay buenos datos
- 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", se debe llevar a cabo un proceso de validación y 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:

- 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 encuentre en la ficha técnica (o SmPC) o en prospecto de información para el paciente (PIP);

- Bien la asociación fármaco-RAM ya ha sido evaluados 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®).

Para **priorizar** una nueva “señal” se deben tener en cuenta diversos factores, para identificar aquellas con impacto importante en 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:

- el impacto en los pacientes según su severidad, reversibilidad, prevención potencial, y resultado clínico de la asociación fármaco-RAM;
- las consecuencias en la enfermedad de la interrupción del tratamiento y de las opciones de otros 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 (p.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 producto en la población general y en poblaciones especiales (e.g. mujeres embarazadas, niños o en ancianos) y los perfiles de utilización del medicamento (e.g. 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 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.

Si ya se ha validado, el evento es de suficiente importancia o interés para:

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

IV. Métodos de identificación de señales

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 con estadísticos, los "métodos cuantitativos". .

A. Cualitativos

En la identificación de 'señales' mediante procesos 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. Este enfoque debe ser tenido en cuenta durante la revisión rutinaria de notificaciones que se reciben en el sistema de farmacovigilancia. Durante la evaluación rutinaria de notificaciones, si un asesor identifica un evento y piensa que puede ser un nuevo tipo de reacción adversa (RAM), se debe llevar a cabo una búsqueda de registros de otros

eventos similares y así confirmar la opinión. Por ejemplo, un caso de necrosis epidérmica tóxica, de anemia aplásica o de trasplante hepático, puede ser suficiente para ser identificado como “señal” y tomar acciones al respecto. Primero, debe revisarse la base de datos con sospechas de RAM (o ICSR, *individual case safety report*) nacional o global para identificar otras notificaciones similares o términos relacionados clínicamente. Primero para identificar el número total de casos (después de excluir posibles duplicados en la base de datos nacional), después para reunir los datos demográficos de los pacientes (incluyendo edad y género), junto con 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). También se debe llevar a cabo una evaluación de la causalidad de una posible asociación, la presencia de causas alternativas potenciales incluyendo otros tratamientos concomitantes, o la enfermedad de base, la evaluación de la causalidad del notificador y sobre la plausibilidad de una relación farmacológica y biológica. Después, la reacción adversa debe ser revisada en fuentes de referencia apropiadas como la ficha técnica autorizada u otras fuentes de referencia (ver punto 2). 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

Para facilitar el trabajo, se deben clasificar los eventos por medio de un programa de computadora, hacia una estructura orientada clínicamente para que pueda ser identificada 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 de eventos. 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 los eventos se

clasifican por código. Los eventos entonces pueden ser impresos o ser 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 cardiaca como una posible señal, todos los eventos posiblemente relacionados y las condiciones que pueden estar asociadas con insuficiencia cardiaca, se deben considerar juntas. Esto incluiría insuficiencia cardiaca agravada, insuficiencia cardiaca derecha, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca izquierda, disnea (evaluada como de origen cardiaco), edema periférico, presión incrementada de la vena yugular, cardiomegalia, cardiomiopatía, y alteraciones de las válvulas cardiacas. 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)

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 este proceso se aplican procesos denominados de '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 (ver 4.1.1), se denominan² "señales de notificación desproporcionada" (o SDRs, del inglés *Signals of disproportionate reporting*) las 'señales' que 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:

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 Componentes de Información (CI; en inglés IC) para combinaciones de fármacos-eventos. Estos pueden ser trazados como gráficas para examinar cualquier tendencia en el tiempo. Una señal positiva tendrá valores CI 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 está disponible gratuitamente para los miembros del Programa de la OMS en línea, a través de la herramienta de VigiSearch[®]. Desde junio de 2013 el UMC ha puesto en marcha una nueva aplicación, VigiLyze[®], que maneja los datos de VigiBase[®] (base de datos del Centro de Uppsala, con más de 8 millones de ICSR)

Esta técnica de extracción de datos (*data mining*) también está disponible para los usuarios de CemFlow[®] como una de sus herramientas analíticas.

Razón de Notificación Proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR)

(cita 2, Guideline de la EMA)

Este es un método 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 reconocida, puede representar una señal.

Como ejemplo, se describe la señal de la asociación del uso de ebrotidina con 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
Con ebrotidina	a=43	b=15	58 casos
Resto de fármacos	c=238	d=9.904	10.142 casos
Total	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.
- 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 una 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:

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

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.

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)**⁶: 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:

$$ROR = a/b // c/d$$

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:

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

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 nº de notificaciones	Fácil aplicación	Para RAM muy específicas no se puede calcular. Fiabilidad dudosa en caso de nº 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

La utilidad de los métodos automatizados se basa en que pueden reforzar una señal identificada mediante evaluación clínica, 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 debe revisarse todos los casos de RAM (ICSR) de manera individualizada, considerando su relevancia clínica. Recordar que se denominan² “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 (ver 4.2).

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 en la base de datos de un fármaco, encontrará la mayoría de las señales antes que los métodos automatizados. Los métodos PRR son más fiables en las grandes bases de datos, pero aun 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”. Como se describió en la sección 4.2, las “señales de notificación desproporcionada” (o SDRs)² se detectan como asociaciones estadísticas entre medicamentos y eventos adversos, que requieren su evaluación.

V. Evaluación y análisis 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 la Clasificación ATC. Buscar en VigiBase®, la base de datos mundial de reacciones adversas del Centro Colaborador de la OMS (el UMC), disponible en: <https://vigisearch.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). Desde mayo 2013, está accesible toda la información (más de 8 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 (centro colaborador de la OMS) ofrece a los Centros Nacionales de Farmacovigilancia.

Si no hay casos en la base de datos VigiBase®, se puede solicitar información a los otros Centros Nacionales a través de la red de correo electrónico Vigimed®, 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? (Busque en la literatura y/o pídale a la compañía las notificaciones procedentes de ensayos clínicos con el medicamento) ¿Se identificaron eventos similares en estudios preclínicos? (Pregunte 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. En particular revise los siguientes:

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 gemfibrocilo (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): [EMA > Committees > Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\)](#). Los recientes 'arbitrajes' (o *referrals*, en inglés) sobre problemas de seguridad de medicamentos (i.e. 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 y/o autoridades reguladoras
- Profesionales sanitarios
- El Centro de Seguimiento de Uppsala (UMC)
- La compañía farmacéutica
- Boletín nacional sobre RAM
- Carta o notificación a una revista médica

VI. 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 actuaciones 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'**: cuando puede ser un problema de Salud Pública, como cuando las siguientes preguntas sugieren respuestas afirmativas:
 - ¿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 en 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 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 distintos tipos:

- Si la conclusión de la señal es que ha habido un problema de calidad con un/os 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, 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 producto mediante un procedimiento regulador establecido.
- Realizar un 'estudio posautorización de seguridad' (EPAS) (ver punto 5.6).

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

VII. Intercambios de información de señales con laboratorios titulares de los medicamentos (TAC), con otras autoridades reguladores nacionales (ARN), etc

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.

Los TAC deben comunicar 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 al público, a los profesionales sanitarios y a los pacientes los resultados de la evaluación de señales relacionadas con nuevos riesgo o cambios en los conocidos y aquellos riesgos que tengan un impacto en el balance beneficio-riesgo, además de informar a los laboratorios TAC concernidos.

VIII. Bibliografía

1.-Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP). Module IX-Signal Management, 2 July 2012. Disponible en la página web de la EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf

2.-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>

3.-Report of the CIOMS Working Group VIII. Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. CIOMS, Geneva 2010

4.-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>

5.-UMC-Africa. PV TOOLKIT. Chapter 8 Signal detection. Disponible en la web:
<http://www.pvtoolkit.org/>

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

BORRADOR EN CONSULTA