



**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED**

IDENTIFICACIÓN Y GESTIÓN DE SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA

Esta propuesta de Disposición Reguladora (DR), responde a lo establecido en el CECMED mediante el procedimiento normalizado de operación (PNO), del Proceso de Reglamentación 07.001 Metodología para el Proceso de Reglamentación, en su versión vigente, para las consultas de las disposiciones reguladoras (DDRR), en las etapas de elaboración correspondientes a la Circulación Interna (CI) y **Circulación Externa (CE) (Actual)**. En cuanto a su forma, sigue lo establecido en el PNO vigente del mencionado proceso, 07.003 Forma y contenido de las disposiciones reguladoras.

Las circulaciones o consultas se realizan en dos momentos de la elaboración, con el objetivo de familiarizar a los involucrados dentro y fuera del CECMED, según corresponda, con la futura implementación de la DR, así como para brindar a todos la oportunidad de participar en el proceso de construcción de la misma, aportando criterios, opiniones, sugerencias, observaciones, preguntas y recomendaciones a favor o en contra de la propuesta.

Las observaciones pueden reflejarse como comentarios en la línea correspondiente del documento.

Al final de la propuesta encontrará un apartado para expresar su opinión sobre el cumplimiento de dos aspectos esenciales de las Buenas Prácticas Reguladoras, en el proyecto circulado.

En todos los casos se requiere la respuesta mediante correo electrónico con el criterio del especialista o institución clave consultado, la que puede ser (marque con una X):

ESTOY DE ACUERDO CON LA PROPUESTA TAL Y COMO HA SIDO CIRCULADA.

ESTOY DE ACUERDO CON LA PROPUESTA Y ADJUNTO OBSERVACIONES.

NO ESTOY DE ACUERDO CON LA PROPUESTA Y ADJUNTO OBSERVACIONES.

El documento se encuentra disponible en Disposiciones Reguladoras en Consulta Pública en la WEB del CECMED, siguiendo la ruta:

<https://www.cecmec.com/reglamentacion/en-circulacion>

Las contribuciones deben enviarse a Ana Laura Ferrer Hernández al siguiente correo electrónico ana.laura@cecmec.com

Fecha de inicio de la circulación del proyecto de DR: **20-06-2024**

Fecha tope de envío de las observaciones: **22-07-2024**

SECCIÓN DE POLÍTICAS Y ASUNTOS REGULATORIOS (SPAR)



1
2
3 **REPÚBLICA DE CUBA**
4 **MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA**
5 **CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL**
6 **DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS**
7 **CECMED**

8
9 **OLGA LIDIA JACOBO CASANUEVA**
10 **DIRECTORA**

11
12 **RESOLUCIÓN No. _____ / 2024**

13
14 **POR CUANTO:** Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, emitida por el
15 Ministerio de Salud Pública, en lo adelante MINSAP, se creó el Centro para el Control Estatal de
16 Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en lo adelante CECMED.

17
18 **POR CUANTO:** Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, emitida por el
19 MINSAP, se aprobaron y pusieron en vigor la misión y las funciones que rigen el funcionamiento
20 del CECMED, disponiendo en su RESUELVO SEGUNDO apartado 1, Establecer las
21 disposiciones legales, técnicas y administrativas para el ejercicio de las funciones de regulación,
22 fiscalización y vigilancia de productos y servicios para la salud humana así como su
23 implementación, revisión y actualización sistemática en correspondencia con la política nacional
24 y la práctica internacional.

25
26 **POR CUANTO:** Por Resolución No. 69 de fecha 10 de julio del año 2019, dispuesta por el
27 Director General del CECMED, se aprobó el *Reglamento para la Vigilancia de Productos*
28 *Farmacéuticos de Uso Humano durante la Comercialización*, el cual en su Capítulo V Del
29 control de la seguridad y efectividad de los medicamentos durante la comercialización, Artículo
30 19, incisos 5 y 6, establece que el CECMED implementará anualmente un programa de
31 vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos, mediante el análisis y difusión de señales
32 y alertas de forma periódica, de evaluaciones de datos beneficio-riesgo de los productos
33 comercializados en el territorio nacional.

34
35 **POR CUANTO:** Teniendo en cuenta la experiencia acumulada por el CECMED en la gestión
36 de riesgos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia, así como los lineamientos vigentes sobre
37 el tema de la Organización Panamericana de la Salud y las indicaciones emitidas por la
38 Organización Mundial de la Salud sobre esta materia, incluida la Herramienta Global de
39 Evaluación de los Sistemas Regulatorios Nacionales de productos médicos, se hace necesario
40 elaborar una disposición reguladora que sirva de complemento a lo dispuesto en el Reglamento
41 mencionado en el párrafo precedente, estableciendo la metodología a seguir para el análisis de
42 las sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos, tipo señal.

43

44 **POR TANTO:** En el ejercicio de todas las funciones y atribuciones inherentes que me están
45 conferidas como Directora del CECMED, por Resolución No. 2 de fecha 6 de enero del año
46 2021, emitida por el MINSAP,

47

48

RESUELVO

49

50 **PRIMERO:** Aprobar y poner en vigor la Regulación **M XXX-24** *Identificación y Gestión de*
51 *Señales en Farmacovigilancia*, la cual se adjunta a la presente Resolución como Anexo Único y
52 forma parte integrante de la misma.

53 **SEGUNDO:** La presente Resolución surtirá efectos a partir de los sesenta (60) días posteriores a
54 la fecha de su firma y deja sin efecto cualquier otra disposición de igual o inferior rango que se
55 oponga a lo aquí dispuesto.

56 **COMUNÍQUESE** a los Titulares de registro de medicamentos nacionales y extranjeros, a la Red
57 Nacional de Farmacoepidemiología, a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, a
58 la Dirección Nacional de Medicamentos, al Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos
59 Consecutivos a la Vacunación, al Programa Ampliado de Inmunizaciones, al Sistema de
60 Vigilancia de Productos de la Organización Superior de Dirección Empresarial BioCubaFarma, al
61 Sistema de Toxicovigilancia del Ministerio de las Fuerzas Armadas Revolucionarias, a todos
62 aquellos profesionales sanitarios que participan en actividades de Farmacovigilancia, a la Sección
63 de Vigilancia de Medicamentos y demás áreas del CECMED correspondientes, así como a
64 cuantas personas naturales y/o jurídicas necesiten conocer la presente.

65 **DESE CUENTA** al Vice ministro que atiende al Centro para el Control Estatal de
66 medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), al Vice ministro que atiende a la
67 Dirección Nacional de Medicamentos del MINSAP.

68

69 **PUBLÍQUESE** en el Ámbito Regulador, órgano oficial del CECMED, para su general
70 conocimiento.

71

72 **ARCHÍVESE** el original de la presente disposición en el registro de resoluciones del Grupo de
73 Asesoría Jurídica del Centro.

74

75

76 DADA en la sede del CECMED, en La Habana a los ____ días del mes de _____ del
77 año 2023.

78 “Año 65 de la Revolución”.

79

80

81

82 **M. Sc. Olga Lidia Jacobo Casanueva**

83 **Directora**

84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109

ANEXO ÚNICO



**REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED**

**REGULACIÓN M XXX-24
IDENTIFICACIÓN Y GESTIÓN DE SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA**

110	Tabla de contenido	
111	1. Generalidades.....	5
112	2. Términos y definiciones.....	6
113	3. Proceso de Gestión de las señales.....	6
114	4. Fuentes potenciales de las señales	9
115	5. Etapas del procedimiento de gestión de las señales en farmacovigilancia	9
116	6. Identificación de la señal	10
117	7. Validación de la señal	13
118	8. Priorización de la señal	14
119	9. Evaluación de la señal.....	15
120	10. Comunicación de la señal	18
121	11. Control de cambios	20
122	12. Bibliografía	20
123	ANEXO I. Algoritmo modificado del CECMED para recogida de información de la Señal..	23
124	ANEXO II. Plantilla del Informe de gestión de la señal	25
125		
126		
127		
128		
129		
130		
131		

132 **1. Generalidades**

133 El CECMED en su accionar como efector central del Sistema de Vigilancia
134 Postcomercialización, reconoce y oficializa las Normas y Procedimientos de Trabajo del Sistema
135 Cubano de Farmacovigilancia, como los establecidos en el país para la gestión de riesgo de los
136 medicamentos y por las cuales se rige la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia
137 para su desempeño. Como parte de estas Normas y Procedimientos de Trabajo se incluye el PNO
138 003 titulado Metodología para la Generación de Señales, sin embargo, estos análisis requieren de
139 periodicidad y de enfoque regulador con vistas a la toma de decisiones. La identificación,
140 evaluación y análisis de las nuevas señales en farmacovigilancia es una tarea de las Autoridades
141 Regulatoras y de los titulares de autorizaciones de comercialización (TAC) de los medicamentos.
142 Desde 2014, la sección Vigilancia de Medicamentos del CECMED, ha llevado a cabo esta
143 actividad, con resultados concretos.

144 En la Resolución 69 del 2019 *Reglamento para la Vigilancia de Productos Farmacéuticos de*
145 *Uso Humano durante la Comercialización*, en su Capítulo V Del control de la seguridad y
146 efectividad de los medicamentos durante la comercialización, artículo 19 incisos 5 y 6 se
147 explicita que se realizará el análisis de los datos de seguridad de forma periódica, así como los
148 resultados de la priorización de señales y evaluaciones beneficio-riesgo de los productos
149 comercializados en el territorio nacional. Se realizará además, el análisis y la difusión de señales
150 y alertas nacionales e internacionales.

151 Por otra parte, el CECMED integra los puntos focales de Farmacovigilancia de la Red
152 Panamericana para Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), de la
153 Organización Panamericana de la Salud, quien ha emitido el documento Señales en
154 Farmacovigilancia para las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2018, del cual Cuba es
155 colaborador en la autoría y el presente documento nacional está alineado con el documento
156 vigente regional. Este documento cuenta con información actualizada sobre la temática y provee
157 pautas a seguir para la identificación, validación, priorización, evaluación y comunicación de una
158 señal en farmacovigilancia, como parte de la gestión de riesgos del Sistema de Cubano de
159 Farmacovigilancia y responde a los subindicadores de la Herramienta mundial de la Organización
160 Mundial de la Salud (OMS) para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales de
161 productos médicos (GBT por sus siglas en inglés), Función 03 de la GBT Vigilancia (VL). Esta
162 disposición reguladora cumple con los principios de las Buenas Prácticas Regulatoras en cuanto
163 a claridad, consistencia, eficiencia, flexibilidad, imparcialidad, independencia, legalidad,
164 proporcionalidad y transparencia.

165 El objetivo de esta disposición reguladora es establecer la metodología a seguir para el análisis de
166 las sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) tipo señal, por parte de la Autoridad
167 reguladora Nacional, por la industria farmacéutica y por los subsistemas de vigilancia
168 postcomercialización.

169 El alcance es para toda la industria biofarmacéutica nacional y laboratorios extranjeros con
170 productos registrados en el país, la Red Nacional de Farmacoepidemiología, la Unidad
171 Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UNCFv), la Dirección Nacional de Medicamentos,
172 el Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación (Programa
173 Ampliado de Inmunizaciones), el Sistema de Vigilancia de Productos de la Organización
174 Superior de Dirección Empresarial BioCubaFarma, el Sistema de Toxicovigilancia del Ministerio

175 de las Fuerzas Armadas Revolucionarias y todos aquellos profesionales sanitarios que participan
176 en actividades de Farmacovigilancia.

177 **2. Términos y definiciones**

178 **2.1 Comunicación de riesgo:** Información oficial emitida por el CECMED, relacionada con un
179 medicamento o grupo farmacológico, con la finalidad de brindar retroalimentación oportuna a
180 los profesionales sanitarios, de la industria farmacéutica y pacientes sobre el riesgo de uso
181 presentado a nivel nacional o internacional.

182 **2.2 Farmacovigilancia:** Ciencia y actividades relacionadas con la detección, análisis, evaluación
183 y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los
184 medicamentos.

185 **2.3 Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM):** Cualquier respuesta a un medicamento que
186 sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser
187 humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la
188 restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas.

189 **2.4 Reacción adversa grave:** Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en
190 peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya
191 existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituya una
192 anomalía congénita o defecto del nacimiento.

193 **2.5 Reacción adversa inesperada:** Reacción adversa cuya naturaleza, intensidad, severidad no
194 es consistente con la información que se posee sobre el fármaco, ni esperada por las
195 características del medicamento, es aquella que no se menciona en el Resumen de las
196 Características del Producto, en lo adelante RCP.

197 **2.6 RAM de baja frecuencia de aparición:** Es aquella que es poco común o infrecuente, es
198 decir sucede entre 1 caso de cada 1000 (0,1%) y 1 de cada 100 (1%) o rara, esta última sucede
199 entre 1 caso de cada 10 000 (0,01%) y casi 1 por cada 1000 (0,01%).

200 **2.7 Seguridad:** Es el desplazamiento de la relación beneficio riesgo de un fármaco, a favor del
201 beneficio en cada problema de salud.

202 **2.8 Señal:** Información reportada con posible relación causal entre un evento adverso y un
203 medicamento, siendo desconocida esta relación, o incompletamente documentada
204 previamente. Generalmente se necesita más de un reporte para generar una señal, en
205 dependencia de la seriedad del evento y la calidad de la información.

206 **2.9 Vigilancia del medicamento durante la comercialización (vigilancia
207 postcomercialización):** Recopilación y evaluación sistemática de la información sobre la
208 calidad, efectividad y seguridad de los medicamentos durante su comercialización.

209 **3. Proceso de Gestión de las señales**

210 La Gestión de las señales es un proceso que implica una serie de acciones como identificación,
211 validación, priorización y evaluación de una señal, con la finalidad de comunicarla a los
212 profesionales sanitario y población general. A partir de una señal confirmada pueden tomarse
213 medidas reguladoras que van desde la información y publicaciones hasta las modificaciones en el

214 Resumen de Características del Producto, su seguimiento en los Informes Periódicos de
215 Seguridad y acciones de minimización de riesgos.

216 La identificación de señales a través de la gestión de una base de datos del sistema nacional de
217 farmacovigilancia, u otra base de datos de sospechas de eventos adversos o reacciones adversas,
218 requiere una revisión cuidadosa, rutinaria, sistemática y estandarizada de las notificaciones
219 registradas. La recopilación y registro integral de datos permiten de una forma más rápida y
220 satisfactoria identificar reacciones adversas previamente no conocidas o no esperadas. Este
221 proceso debe contemplar la evaluación de la relación, la identificación de señales, el
222 fortalecimiento de las señales y la comunicación de los hallazgos.

223 La OMS define una señal como la “información sobre una posible relación causal entre un
224 acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación indeterminada o incompletamente
225 documentada previamente”. Por lo general, es necesario tener más de una notificación para
226 generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y la calidad de la información. En el
227 informe 1 del *Working Group VIII* del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias
228 Médicas (CIOMS), se define una señal como “la información que surge de una o varias fuentes
229 incluyendo observaciones y experimentos, que sugiere una potencial asociación causal nueva, o
230 un nuevo aspecto de una asociación ya conocida previamente, entre una intervención y un evento
231 o conjunto de eventos relacionados, tanto adversos como beneficiosos, y que se juzga como
232 suficientemente probable como para justificar una acción verificadora”.

233 Para Cuba, la definición que se utiliza es similar a la utilizada en la Unión Europea: Información
234 procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo
235 aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de
236 acontecimientos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos, sospecha de
237 falsificación o problemas de calidad, que representen un riesgo para la salud, que se juzga
238 suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación.

239 Las señales pueden relacionarse con nuevos medicamentos y reacciones adversas (RAM)
240 desconocidas o con aspectos incompletamente documentados de medicamentos ya conocidos. Si
241 los perfiles de seguridad de los medicamentos más antiguos aún no se han caracterizado por
242 completo, necesitan atención junto con el nuevo fármaco.

243 Los nuevos aspectos del riesgo conocido podrían referirse a:

- 244 • la gravedad del efecto adverso y/o su resultado;
- 245 • nueva información sobre un posible mecanismo de producción del efecto adverso;
- 246 • indicación de que una subpoblación podría estar particularmente en riesgo;
- 247 • un rango de dosis o una formulación que podría ser más arriesgada/peligrosa;
- 248 • un efecto de clase farmacéutico/farmacológico.

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

- 252 a) La señal está basada en uno o más reportes de una potencial asociación entre un
253 medicamento/grupo farmacológico y un evento adverso/sistema de órganos.
- 254 b) La señal puede provenir de una o de múltiples fuentes, incluyendo evidencia clínica o
255 experimental.

- 256 c) Representa una asociación potencial que es nueva y no ha sido previamente investigada y
257 refutada, o también podría representar un nuevo aspecto de una conocida asociación. Como
258 información de referencia se utiliza el RCP aprobado o la información para prescribir.
259 d) Conlleva a la acción verificación y acción correctiva o de mitigación.

260 **3.1 Pasos para la Evaluación de la Señal**

- 261 1. Identificar y describir el problema/señal potencial.
- 262 2. Reunir toda la información disponible y construir la serie de casos en el municipio /
263 provincia /país en el que se originó/identificó la RAM.
- 264 3. Reevaluar los reportes de casos según gravedad e imputabilidad.
- 265 4. Comparar los resultados de la evaluación de la serie de casos en el municipio /
266 provincia /país en el que se originó/identificó la RAM con la búsqueda de la serie de
267 casos en la base de datos mundial (Vigibase) del Centro de Monitoreo Internacional de
268 Uppsala, Suecia.
- 269 5. Evaluar información relevante para esa combinación fármaco-RAM en fuentes de
270 literatura u otras Autoridades Reguladoras de referencia.
- 271 6. Elaborar una conclusión preliminar.
- 272 7. Realizar, si es necesario, una discusión con el grupo de expertos.
- 273 8. Decidir, si es necesario, la realización de acciones adicionales para la minimización de
274 riesgos.
- 275 9. Elaborar, en el caso de la Autoridad Reguladora, una acción o medida reguladora.
- 276 10. Comunicar la nueva asociación fármaco-reacción adversa a los profesionales
277 sanitarios, profesionales de la industria biofarmacéutica y a la población.

278 **3.2 Proceso de Evaluación**

279 Este proceso de análisis de notificaciones de sospechas de reacciones adversas no descritas tendrá
280 una frecuencia semestral.

281 La organización del análisis de información se realizará de la siguiente manera:

- 282 1. Se revisará la base de datos propia del Fabricante o del Titular, o de la institución de
283 salud / provincia.
- 284 2. En el caso del CECMED se consultará la base de datos nacional de farmacovigilancia
285 (FarmaVigiC).
- 286 3. Se revisará la frecuencia de la RAM por el Resumen de Características del Producto
287 (RCP) aprobado. Se podrá consultar, además, el Formulario Nacional de
288 Medicamentos.
- 289 4. Se revisará bibliografía complementaria. Las siguientes fuentes se consideran de
290 referencia:
 - 291 • Martindale, The Complete Drug Reference;
 - 292 • Meyler´s side effects of drugs;
 - 293 • Goodman and Gilman, las Bases Farmacológicas de la Terapéutica;
 - 294 • Consulta a la Vigibase para revisar comportamiento de la combinación fármaco –
295 RAM a nivel regional y mundial.

- 296 5. Si el efecto adverso está descrito en la literatura revisada, se busca la frecuencia del
297 mismo, si es ocasional, no se prosigue el análisis y se cambia la frecuencia en la base
298 de datos. Si la frecuencia del efecto es raro o no descrito, prosigue el análisis.
299 6. Se confecciona el algoritmo modificado de la Autoridad Nacional Reguladora (ANR)
300 para recogida de información de la Señal, Anexo I.
301 7. Se confecciona el documento formato de Evaluación de la Señal, Anexo II.
302 Si el efecto es grave o mortal este análisis se hace en el momento que ocurra, si es moderado
303 se mantiene la periodicidad antes descrita.

304 4. Fuentes potenciales de las señales

- 305 • Reportes espontáneos en base de datos del Fabricante o del Titular, o de la institución de
306 salud / provincia.
- 307 • Informes de vigilancia activa.
- 308 • Informes Periódicos de Seguridad (IPS)/Informes Periódicos de Evaluación Beneficio-
309 Riesgo (PBRER, por sus siglas en inglés).
- 310 • Programas de Salud Pública.
- 311 • Ensayos Clínicos.
- 312 • Estudios Post-autorización.
- 313 • Actualizaciones de los Planes de Gestión de Riesgos (PGR).
- 314 • Consultas a la base de datos internacional de Farmacovigilancia (Vigibase) y VigiLyze
315 (recurso en línea con funciones útiles de búsqueda y análisis, para proporcionar una visión
316 general, rápida y clara de VigiBase).
- 317 • Alertas en sitios web de autoridades reguladoras de alta vigilancia y autoridades
318 reguladoras de referencia en la región de Las Américas.
- 319 • WHO Pharmaceuticals Newsletter.
- 320 • Encuentros Internacionales de Sistemas de Farmacovigilancia.
- 321 • Publicaciones y medios de comunicación.
- 322 • Programas de vigilancia de vacunación e inmunización.
- 323 • Centros de información toxicológica.
- 324 • Servicios de información de medicamentos.
- 325 • Sistemas de Farmacovigilancia de los Titulares de Registro.
- 326 • Otras actividades relacionadas con el seguimiento continuo del balance beneficio-riesgo de
327 los medicamentos.

328 5. Etapas del procedimiento de gestión de las señales en farmacovigilancia

- 329 Todo procedimiento de gestión de señales en farmacovigilancia debe seguir las siguientes etapas:
- 330 ■ identificación o detección de las señales;
 - 331 ■ validación de las señales;
 - 332 ■ análisis y priorización de las señales;
 - 333 ■ evaluación de las señales;
 - 334 ■ recomendación de acciones;
 - 335 ■ intercambio y comunicación de la información relacionada con las señales.

336 Para la gestión de la señal se utilizará el algoritmo modificado de la ANR presentado en el Anexo
337 I.

338 **6. Identificación de la señal**

339 En los procesos de identificación de señales a partir de la revisión de casos de sospechas de
340 RAM, se pueden seguir procesos analíticos de la información referida, mediante el análisis de
341 aspectos demográficos, clínicos, de gravedad y consecuencias para la salud que se denominan
342 “métodos cualitativos”. Pero también se aplican procesos que tienen en cuenta resultados
343 ponderales estadísticos, los denominados “métodos cuantitativos”.

344 **6.1 Métodos cualitativos**

345 Evaluación clínica de eventos individuales

346 La evaluación clínica cuidadosa, rutinaria y normalizada de notificaciones individuales con
347 atención a la posibilidad de una señal, ofrece el método más rápido para identificar señales. La
348 información puede proceder de notificaciones espontáneas de sospechas de RAM, de estudios
349 postautorización y de las publicaciones en revistas biomédicas. Este enfoque se debe tener en
350 cuenta durante la revisión rutinaria de notificaciones que se reciben en el sistema de
351 farmacovigilancia. Durante la evaluación rutinaria de notificaciones, si un evaluador identifica un
352 evento y piensa que puede ser un nuevo tipo de RAM, se debe llevar a cabo una búsqueda de
353 registros de otros eventos similares y así confirmar la opinión.

354 En la revisión de la base de datos de farmacovigilancia del Fabricante o del Titular, o de la
355 institución de salud / provincia, se debe identificar el número total de casos, después de excluir
356 posibles duplicados; reunir los datos demográficos de los pacientes, incluyendo edad y género;
357 identificar datos de los medicamentos sospechosos, incluyendo dosis administrada y formulación
358 y; datos de las sospechas de RAM incluyendo signos y síntomas; la secuencia temporal, los
359 resultados clínicos en relación con la continuación o no del tratamiento, por ejemplo, información
360 sobre la retirada y re-exposición. Se debe evaluar la causalidad de una posible asociación, la
361 presencia de causas alternativas potenciales, incluyendo otros tratamientos concomitantes, o la
362 enfermedad de base, la evaluación de causalidad del notificador y sobre la plausibilidad de una
363 relación farmacológica y biológica, así como revisar la reacción adversa en fuentes de referencia
364 antes descritas. Si no hay referencia de la ocurrencia del evento como una reacción adversa,
365 entonces el centro de farmacovigilancia debe proceder a su investigación.

366 Revisión clínica de grupos de eventos

367 Revisión regular: Deben revisarse en la base de datos todos los eventos para el fármaco de
368 interés, o clase de fármacos a intervalos regulares, por ejemplo, cada mes/trimestre/semestre.

369 Presentación clínica: Se deben clasificar los eventos hacia una estructura orientada clínicamente
370 para que pueda ser identificado el perfil clínico general de eventos que ocurren con el fármaco o
371 régimen. Esto se logra al clasificar los términos de los eventos por los códigos del diccionario de
372 eventos o de reacciones adversas (WHO-ART, MedDRA). En Cuba se utiliza la terminología
373 WHO-ART, pero se puede consultar la terminología MedDRA al ser país integrante del sistema
374 internacional de farmacovigilancia.

375 Recopilar eventos: Después de la evaluación, los eventos individuales deben tener cada uno
376 asignado un término seleccionado del diccionario. La mayoría de los términos de los
377 diccionarios, por ejemplo, MedDRA, WHO-ART, están codificados en tal forma, que los eventos
378 clínicamente relacionados aparecen agrupados cuando se clasifican por código. De esta manera,
379 que pueden ser impresos o vistos en un monitor de computadora, en una estructura clínica
380 sistemática, los grupos de eventos relacionados son vistos claramente. Por ejemplo, para la
381 investigación de insuficiencia cardiaca como una posible señal, todos los eventos posiblemente
382 relacionados y las condiciones que pueden estar asociadas con insuficiencia cardiaca, se deben
383 considerar juntas. Esto incluiría insuficiencia cardiaca agravada, insuficiencia cardiaca derecha,
384 insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca izquierda, disnea evaluada como de
385 origen cardíaco, edema periférico, presión incrementada de la vena yugular, cardiomegalia,
386 cardiomiopatía, y alteraciones de las válvulas cardíacas. Se debe tomar en consideración y
387 estudio todo el grupo de eventos relacionados.

388 Enlace de registros

389 El enlace de registros depende de la disponibilidad de un identificador único para pacientes en el
390 sistema de salud, o en los registros hospitalarios. Este mismo identificador debe estar también
391 registrado con los detalles del paciente en la base de datos de la cohorte, en caso de estudios de
392 cohortes, incluyendo los de tipo de seguimiento de eventos de una cohorte. Por tanto, puede ser
393 usado como una herramienta para reunir eventos adicionales, como detalles de admisión
394 hospitalaria, registros de cáncer, o registros de fallecimientos. Entonces, se revisan los resultados
395 del enlace y se agregan a los registros de eventos para pacientes en la cohorte. Una tasa alta
396 inesperada de un evento en particular, por ejemplo, reacciones distónicas o daño hepático
397 identificado en los diagnósticos de alta hospitalaria, puede representar una señal.

398 **6.2 Métodos cuantitativos**

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

405 A diferencia de las señales que se pueden originar a partir de la evaluación clínica de eventos
406 individuales o a partir de estudios epidemiológicos, las señales de notificación desproporcionada
407 se detectan como asociaciones estadísticas entre medicamentos y eventos adversos, esto es, en
408 forma de pares entre fármaco y RAM. Unos métodos se basan en métodos estadísticos y otros
409 probabilísticos (detección automatizada de señales).

410 Existen varios conocidos como el de la Red de Propagación Neuronal Bayesiana (*BCPNN* por sus
411 siglas en inglés) utilizado por el Centro de Monitoreo Internacional de Uppsala, la Razón de
412 Notificación Proporcional (*PRR* por sus siglas en inglés) y el *Odds Ratio* de Notificación (*ROR*
413 por sus siglas en inglés).

414 En el ámbito nacional el método que se utilizará en el análisis periódico de señales es el *Odds*
415 *Ratio* de Notificación (*ROR* por sus siglas en inglés).

416 **6.3 Cálculo del Odds Ratio de Notificación (ROR)**

417 Este es un método que mide la proporción de notificaciones en la base de datos que contienen una
418 combinación particular de fármaco-evento, y compara esta proporción con la de las notificaciones
419 con el mismo evento pero con el resto de los fármacos, en la misma base de datos. Si el ROR para
420 una combinación de fármaco-RAM particular es significativamente alta y no es una reacción
421 conocida, puede representar una señal.

422 En este método cuantitativo la hipótesis nula se describe como la razón entre las posibilidades de
423 que una notificación cualquiera contenga una reacción RAM determinada y de que no la
424 contenga es la misma independientemente de que contenga o no el fármaco determinado. Si el
425 valor del ROR es superior a la unidad y el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de
426 probabilidades es superior a la unidad, significa que la probabilidad de que una notificación
427 contenga juntos un fármaco y una RAM determinados es mayor de la esperada en base al número
428 de notificaciones de la reacción determinada con otros fármacos.

429 Para este método se utiliza una tabla de 2 x 2. Ver Tabla 1.

430 **Tabla 1. Tabla 2x2 de análisis de desproporcionalidad para combinaciones fármaco-**
431 **reacción adversa tipo señal**

Medicamento sospechoso	RAM tipo señal		Total
	Sí	No	
Sí	a	b	
No	c	d	

432 Así, en la tabla se representan los siguientes valores:

- 433 ■ El valor **a** representa el número de casos individuales que se han notificado y están en la
434 base de datos, con el fármaco y la RAM en estudio.
- 435 ■ El valor **b** representa el número de casos individuales que se han notificado y están en la
436 base de datos, con el fármaco en estudio y otras RAM distintas a las anteriores (a).
- 437 ■ El valor **c** representa el número de casos individuales que se han notificado y están en la
438 base de datos, con la RAM en estudio y asociados a otros fármacos distintos al de estudio.
- 439 ■ El valor **d** representa el número de casos individuales que se han notificado y están en la
440 base de datos, con otros fármacos distintos al de estudio y asociados a otras RAM distintas
441 a las de estudio.

442 Así, el cálculo del ROR es:

443
$$\text{ROR} = a/b // c/d$$

444 Donde a/b es la razón entre la probabilidad de que una notificación del fármaco F contenga la
445 reacción R y la probabilidad de que no la contenga, y donde c/d es la razón entre la probabilidad
446 de que una notificación de cualquier otro fármaco contenga la reacción R y la probabilidad de
447 que no la contenga.

448 Así, si el *ROR* es superior a la unidad, y si el límite inferior del intervalo de confianza (IC) al 95
449 % es superior a 1, significa que la proporción de notificaciones que contienen juntos el fármaco y
450 una RAM tipo señal es mayor de la esperada, en base al número de notificaciones de esa RAM
451 con otros fármacos que existen en ese momento en la base de datos.

452 Para el uso de estas herramientas estadísticas se deben tener en cuenta aspectos como el tamaño
453 del conjunto de datos (se utilizan con base de datos grandes), la información disponible que esté
454 incompleta, y la intensidad de las RAM. Este tipo de identificaciones de señales se suele hacer de
455 forma periódica, dependiendo de los fármacos en seguimiento, sus indicaciones o algún riesgo
456 identificado o potencial que se conozca y motive su seguimiento.

457 A nivel nacional se podrá consultar la Vigibase en el apartado específico para
458 desproporcionalidad en el caso de una combinación fármaco-RAM tipo señal específica y
459 comparar el estadístico de desproporcionalidad con el encontrado para dicha combinación, a nivel
460 mundial.

461 Combinación de métodos estadísticos y revisión de casos de RAM

462 La utilidad de los métodos automatizados se basa en que pueden reforzar una señal identificada
463 mediante evaluación clínica, en cuanto a criterios de frecuencia, severidad, importancia clínica,
464 novedad o asociación estadística. Pero también, pueden identificar señales que no fueron vistas
465 durante la evaluación de las notificaciones y su revisión posterior. Estas herramientas estadísticas
466 pueden facilitar la selección de los casos de RAM que deben ser revisados en un primer paso. Los
467 criterios de selección por ejemplo, al menos 3 casos notificados, pueden variar de acuerdo al
468 volumen de uso del medicamento y por lo tanto al impacto en la salud pública. En Cuba, se
469 utilizan entre 3 y 9 casos de una combinación fármaco-RAM seleccionados. La detección de
470 señales debe implicar siempre un juicio clínico y deben revisarse todos los casos de RAM de
471 manera individualizada, considerando su relevancia clínica. Se debe recordar que se denominan
472 señales de notificación desproporcionada las señales que se detectan como asociaciones
473 estadísticas entre medicamentos y RAM.

474 **7. Validación de la señal**

475 Una vez identificada una posible señal, se debe llevar a cabo un proceso de validación y luego
476 uno de priorización. El proceso de validación consiste en la evaluación de los datos que respaldan
477 la señal detectada con el fin de verificar que la información disponible posee evidencia suficiente
478 que demuestre la existencia de una nueva asociación potencialmente causal o un nuevo aspecto
479 de asociación conocida y por lo tanto justifica un mayor análisis de la señal.

480 Dentro del proceso de validación de las señales es posible realizar varios análisis incluyendo
481 opiniones de expertos y el establecimiento de niveles para la toma de decisiones que permitan
482 estimar o desestimar una señal. Así, para determinar si es importante la evidencia que apoya una
483 nueva señal, la metodología con la cual se valide la señal debe considerar, al menos los siguientes
484 aspectos:

485 a.) Relevancia clínica, incluyendo:

- 486 ■ fuerza de la evidencia de la asociación causal entre fármaco y RAM por ejemplo, números
487 de notificaciones, nivel de exposición en la población, asociación temporal, mecanismos
488 plausibles, retirada/re-exposición, explicaciones alternativas;

- 489 ■ gravedad y severidad o intensidad de la RAM y sus resultados;
- 490 ■ novedad de la RAM por ejemplo, RAM nuevas y graves;
- 491 ■ interacciones fármaco-fármaco;
- 492 ■ RAM que se detectan en poblaciones especiales tales como grupos pediátricos, ancianos
- 493 con morbilidad hepática o renal determinadas.

494 b.) Conocimiento previo

- 495 ■ la información relativa ya se encuentra en el RCP o en el prospecto de información para el
- 496 paciente;
- 497 ■ la asociación fármaco-RAM ya ha sido evaluada en un IPS o en un Plan de Gestión de
- 498 Riesgos (PGR), o ya ha sido discutido a nivel de un comité científico, o ya ha sido motivo
- 499 de una acción reguladora.

500 c.) Disponibilidad de otras fuentes relevantes de información que proporcionan un conjunto

501 importante de datos sobre la misma asociación fármaco-RAM:

- 502 ■ hallazgos en publicaciones describiendo casos similares;
- 503 ■ hallazgos experimentales o mecanismos biológicos;
- 504 ■ hallazgos en bases de datos con gran cantidad de información (VigiBase).

505 Posterior a esta evaluación las posibles señales podrán clasificarse de la siguiente manera:

506 **Señal Validada**

507 Una señal para la cual el proceso de validación de señales ha verificado que la

508 documentación disponible contiene evidencia suficiente que demuestra la existencia de

509 una nueva asociación potencialmente causal, o un nuevo aspecto de una asociación

510 conocida, y por lo tanto justifica un análisis más profundo de la señal.

511 **Señal no validada**

512 Una señal para la cual el proceso de validación de la señal ha llevado a la conclusión de que

513 la documentación disponible en ese momento no contiene evidencia suficiente que

514 demuestre la existencia de una nueva asociación potencialmente causal, o un nuevo

515 aspecto de una asociación conocida. Por lo tanto, no se justifica un mayor análisis de la

516 señal.

517 **Señal refutada**

518 Corresponde a una señal validada que, luego de una evaluación adicional, se ha determinado

519 que es "falsa", es decir, no se puede establecer una asociación causal en ese momento.

520 Tras clasificar una señal como validada, esta deberá pasar por un proceso de validación

521 adicional, para ello se deberá tomar en cuenta toda la información disponible. Si en este

522 proceso se concluye que no existen nuevos riesgos, no se generan acciones como cambios

523 en la información de seguridad del producto, y/o el establecimiento de otras medidas de

524 minimización de riesgos, la señal deberá ser refutada.

525 **8. Priorización de la señal**

526 Para priorizar una nueva señal se deben tener en cuenta diversos factores, con el fin de identificar

527 aquellas señales que impactan en la salud pública o aquellas otras que puedan afectar de manera

528 significativa al perfil beneficio-riesgo del medicamento en los pacientes tratados. Este tipo de

529 señales requieren una atención urgente y necesitan priorizar su gestión, sin ningún retraso.

530 Los criterios de priorización son los siguientes:

- 531 • Informes de casos con resultados descritos como fatales, potencialmente mortales o graves.
- 532 • Informes de combinaciones fármaco–RAM tipo señal recibidos con una frecuencia
- 533 rápidamente creciente.
- 534 • Clústers por ejemplo en instituciones de salud o provincias, teniendo en cuenta la posibilidad
- 535 de un problema de calidad.
- 536 • Informes de casos relacionados con poblaciones vulnerables: niños, embarazadas, ancianos y
- 537 pacientes con comorbilidades importantes o algún grado de insuficiencia de órganos.
- 538 • Condiciones clínicas reportadas que comúnmente son causadas por medicamentos: como
- 539 reacciones cutáneas graves, como Síndrome de Steven Johnson/Necrolisis Tóxica
- 540 Epidérmica, discrasias sanguíneas y rhabdomiólisis.
- 541 • Reacciones inesperadas o características inesperadas o gravedad de RAM conocidas.
- 542 • Informes sobre medicamentos biológicos, biotecnológicos, innovadores o esenciales.
- 543 • Temas/afirmaciones discutidas en los medios y que puedan influir en la opinión pública o
- 544 generar crisis.

545 En el sistema nacional de farmacovigilancia cubano, la ANR tiene establecido un sistema para la
546 priorización de las señales de seguridad de medicamentos, de acuerdo al impacto en la salud
547 pública y para demostrar que los temas de alto riesgo, como se acaban de describir, se investigan
548 inmediatamente, o en una primera instancia.

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

- 551 ■ emitir una medida reguladora;
- 552 ■ comunicar la alerta de seguridad;

553 De acuerdo con el impacto de la señal en la salud pública y para demostrar que los temas de alto
554 riesgo, se investiguen inmediatamente o en una primera instancia, es necesario considerar la
555 posibilidad de adoptar medidas regulatorias por parte de la ARN antes de que concluya una
556 evaluación formal de una señal

557 **9. Evaluación de la señal**

558 La evaluación de la señal será plasmada en un formato de evaluación específico mostrado en el
559 Anexo II.

560 Se deberá aplicar la evaluación de causalidad de la OMS, donde las señales más fuertes
561 consistirán en varias notificaciones con una relación “definitiva” o “probable”. Para identificar
562 una señal a partir de la evaluación de causalidad, serán necesarias por lo menos tres
563 notificaciones “probables” o al menos una notificación “definitiva” de buena calidad. En el
564 contexto de una señal, las primeras notificaciones con una relación “definitiva” o “probable” se
565 llaman “casos índice”. Los casos con una relación “posible” pueden sólo proporcionar evidencia
566 de respaldo. Sin embargo, un grupo de muertes no esperadas y codificadas como “posible”,
567 necesitarán ser evaluadas seriamente.

568 En la investigación de la señal se excluirán los casos codificados como “no clasificados” o “no
569 evaluables”. Sin embargo, en el caso de que la categoría de causalidad resulte “condicional”,
570 siempre que exista secuencia temporal y no haya información conocida del evento para ese
571 producto en el RCP, sí se incluirán dentro de la investigación de la señal, aunque con menor
572 fortaleza para el análisis.

573 Los algoritmos de imputabilidad son un medio de ayuda para evaluar la relación causal, pero la
574 importancia y relevancia como una posible nueva señal debe basarse en los criterios antes
575 descritos. Se deben considerar todos los casos en los que se incluya el fármaco y la RAM en
576 estudio; incluso no se debe limitar a los casos en los que se haya evaluado como ‘sospechoso’ el
577 fármaco en estudio, sino también se debe tener en cuenta todos los casos en los que se haya
578 codificado como ‘concomitante’, quizá por no haberlo relacionado causalmente con la RAM. En
579 este sentido es trascendental asignar la categoría de “sospechoso” de manera amplia, y no
580 sesgada, para que el sistema de detección de señales sea sensible. Por ello, se debe aplicar el
581 criterio para asignar como “sospechoso a todo fármaco que presente una secuencia temporal
582 previa a la RAM, y su farmacocinética y farmacodinamia sean compatibles con la fisiopatología
583 de la reacción adversa”.

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

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

591 b) Dosis promedio: ¿La dosis promedio es significativamente más alta en aquellos que
592 experimentaron el evento que se está estudiando, que en aquellos en los cuales el evento
593 no ocurrió?

594 c) Edad promedio: ¿Es la edad promedio de los pacientes que experimentaron el evento
595 significativamente diferente de aquellos en los que no se experimentó el evento?

596 d) Diferencia de sexo: Cuando se compararon, ¿las tasas del evento en hombres y mujeres
597 son diferentes de forma significativa? Un efecto del medicamento podría explicar esto.

598 e) Otros factores concurrentes: ¿Los casos con los eventos tenían alguna enfermedad
599 concurrente o un tratamiento concomitante? Este aspecto podría ampliar criterios sobre
600 factores de riesgo que condicionan la aparición de dicho evento.

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

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

609 De forma rutinaria, debe hacerse esto en cualquier centro de farmacovigilancia cuando se
610 identifiquen o sospechen, nuevas señales de seguridad de medicamentos. Además de las
611 consultas necesarias a los miembros del grupo de expertos nacional, o a expertos externos o
612 internacionales.

613 Realización de estudios epidemiológicos

614 Los estudios epidemiológicos de investigación pueden ser necesarios si el evento fuera
615 importante. Dichos estudios incluyen:

- 616 ■ estudios de cohorte;
- 617 ■ estudios de casos y controles;
- 618 ■ estudios de enlace de registros;
- 619 ■ estudios de base de datos poblacionales.

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

623 Una señal se puede clasificar en los siguientes tipos:

624 Fuerte: se puede valorar si la señal es intensa si las respuestas a las siguientes preguntas son
625 afirmativas:

- 626 ■ ¿Hay muchos casos?
- 627 ■ ¿Hay buenas descripciones de los casos?
- 628 ■ ¿Hay buenas pruebas de causalidad?

629 Nueva: se puede definir una señal como nueva si se refiere a algo nuevo, si las respuestas a estas
630 cuestiones son afirmativas:

- 631 ■ ¿Las RAM son inesperadas o no referenciadas en la ficha técnica?
- 632 ■ ¿Son cambios de frecuencia de RAM?
- 633 ■ ¿Representan cambios de intensidad o severidad de las RAM?
- 634 ■ ¿Incluyen nuevos factores de riesgo?

635 Importante: puede ser un problema de salud pública, cuando las siguientes preguntas se
636 respondan de manera afirmativa:

- 637 ■ ¿Son las RAM graves, severas o prolongadas?
- 638 ■ ¿Cuántos pacientes pueden resultar afectados?
- 639 ■ ¿Es un fármaco o una indicación importante?

640 Potencialmente prevenible: si se valora la posibilidad de reducir el riesgo, se debe tener en cuenta
641 las siguientes opciones:

- 642 ■ ¿Revisar las indicaciones o las dosis?
- 643 ■ ¿Añadir contraindicaciones?
- 644 ■ ¿Reforzar o publicar advertencias?
- 645 ■ ¿Suspender o revocar la autorización de comercialización?
- 646 ■ ¿Informar a los profesionales sanitarios y al público?

647 Posterior a la evaluación las decisiones posibles son:

- 648 a) descartar o refutar la señal;
- 649 b) realizar una evaluación de la señal con la información disponible;
- 650 c) requerir más información al titular de la autorización de la comercialización;
- 651 d) continuar la vigilancia de la señal potencial en los IPS o PGR;
- 652 e) publicar una comunicación de riesgo u otra medida reguladora.

653 De acuerdo con la evaluación, pueden adoptarse las siguientes medidas reguladoras:

- 654 a.) Si el riesgo es aceptable en las condiciones autorizadas de uso se deberá incluir la
655 información correspondiente en el RCP y en el prospecto para prevenir el riesgo detectado.
656 b.) Si el riesgo solo es aceptable en determinadas condiciones: se deberán aplicar restricciones
657 como:
- 658 • Control y seguimiento de la dispensación/prescripción.
 - 659 • Modificaciones relevantes en el RCP, como reacciones adversas, contraindicaciones,
660 precauciones, interacciones, información básica al paciente.
- 661 c.) Si el riesgo es inaceptable en cualquier condición de uso o indicaciones, se debe proceder a
662 la retirada del mercado:
- 663 • De manera inmediata, si hay alternativas terapéuticas de sustitución instantánea.
 - 664 • De manera progresiva, si hay posibilidad de efectos ‘rebote’, y se requiere una retirada
665 paulatina, o se necesita tiempo para lograr que el médico identifique sustitutos
666 terapéuticos.
- 667 Se debe establecer un calendario de las actuaciones a llevar cabo por el Fabricante o TAC con
668 base en la severidad, gravedad de las RAM y al impacto de la señal en la salud pública.

669 **10. Comunicación de la señal**

670 Finalizada la fase de evaluación y confirmación de las señales, se estará en condiciones de llevar
671 a cabo las acciones oportunas para implementar medidas reguladoras y realizar la respectiva
672 comunicación del riesgo.

673 Las medidas regulatorias a implementar, dependerán de la señal puntual evaluada, a
674 continuación, se presentan medidas regulatorias posibles en diferentes escenarios, por lo que
675 pueden incluir cualquiera o una combinación de las recomendadas.

- 676 - Solicitar al TAC una revisión de datos adicionales sobre la señal en el siguiente Informe
677 Periódico de Seguridad o presentar un Informe periódico de Seguridad ad hoc.
- 678 - Solicitar al TAC que presente un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) o realice una
679 actualización.
- 680 - Solicitar al TAC implementar medidas adicionales de minimización de riesgos
681 (materiales educativos, entrenamientos, entre otras).
- 682 - Solicitar al TAC la actualización del resumen de las características del producto y
683 prospecto del medicamento.
- 684 - Solicitar al TAC realizar un estudio posterior a la autorización, de acuerdo con un
685 protocolo acordado y presentar los resultados del estudio.
- 686 - Realizar una inspección para verificar que el TAC, cumple con los requisitos de
687 farmacovigilancia establecidos en la normativa vigente.
- 688 - No se requiere por el momento ninguna acción adicional, a parte de la farmacovigilancia
689 de rutina.
- 690 - Cualquier otra acción apropiada que no esté mencionada anteriormente.

691 Sí además de la señal confirmada, se ha realizado una evaluación beneficio/riesgo del
692 medicamento, la cual ha concluido que el perfil de seguridad es negativo, lo que genera un riesgo
693 inaceptable para salud, se deberán evaluar la implementación de las siguientes medidas:

694 - Suspensión de la autorización o registro del medicamento.

695 - Cancelación de la autorización o registro del medicamento.

696 La decisión de tomar una medida de carácter regulador debe tener en cuenta la aceptabilidad
697 social del riesgo en función del beneficio que procura, si bien otros factores pueden intervenir
698 cuando la información es dudosa o insuficiente. Las medidas administrativas de reducción de
699 riesgos, conocidas como medidas sanitarias de seguridad, dependen del riesgo detectado y según
700 del riesgo, pueden clasificarse en:

701 A. Riesgo inminente y grave para la salud;

702 B. Riesgo aceptable en todas las condiciones de uso;

703 C. Riesgo sólo aceptable en determinadas condiciones de uso;

704 D. Riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso.

705 La comunicación de una señal a las partes involucradas (los titulares de la autorización de
706 comercialización, profesionales de la salud y pacientes) es un paso clave en el proceso de gestión
707 de las señales, con el objetivo de mejorar el entendimiento del riesgo y las decisiones sobre el uso
708 racional, seguro y eficaz de los medicamentos, por lo que una comunicación temprana de la señal
709 con información precisa, en un lenguaje adecuado y en canales confiables le permite al público
710 objetivo tomar acciones y decisiones apropiadas para enfrentar el riesgo.

711 La comunicación efectiva y bien presentada sobre la señal informará y dará retroalimentación
712 sobre su validez e importancia. Las siguientes partes interesadas, deben proporcionar aspectos
713 que enriquezcan la información sobre la señal:

714 ■ Panel de expertos internos y externos de la ANR;

715 ■ Profesionales sanitarios responsables de Farmacovigilancia en las diferentes instituciones e
716 instancias;

717 ■ Grupos Nacionales de Especialidades;

718 ■ Centro de Monitoreo Internacional de Uppsala (UMC);

719 ■ Titular de Autorización de Comercialización o el fabricante.

720 El CECMED intercambiará la información procedente de señales validadas, problemas
721 emergentes de seguridad y el resultado de las evaluaciones de las señales entre los TAC
722 correspondientes y las agencias reguladoras internacionales, de referencia y con aquellas que
723 existan acuerdos y memorandos de entendimiento o colaboración.

724 Los TAC deben comunicar las señales que puedan tener implicaciones en la salud pública, así
725 como el análisis del perfil beneficio-riesgo de un medicamento con un problema emergente de
726 seguridad, al CECMED y deben proponer medidas de actuación.

727 El CECMED comunicará al público, a los profesionales sanitarios y a los pacientes los resultados
728 de la evaluación de señales relacionadas con nuevos riesgos o cambios en los ya conocidos, y
729 aquellos riesgos que tengan un impacto en el balance beneficio-riesgo, además de informar a los
730 TAC correspondientes.

731 En las comunicaciones de las señales dirigidas a los profesionales sanitarios se debe resumir la
732 situación a comunicar y el nombre de la especialidad farmacéutica y su fortaleza, o el grupo

733 farmacológico involucrado unido a la señal que se investiga o se confirma. Se debe explicar de
734 forma breve y concisa la situación presentada e informar la medida tomada, si se considera es
735 pertinente el uso de mensajes clave. Se recomienda exponer si el producto cuenta con registro
736 sanitario en el país, el nivel de prescripción y en qué medida el riesgo comunicado representa o
737 no un problema para el entorno nacional. Por último, se debe recalcar las conclusiones de la
738 información o cualquier aspecto que la autoridad reguladora considere resaltar.

739 Cuando la comunicación de la señal sea dirigida a la población, esta tendrá el objetivo de
740 informar, orientar y educar a la población en temas de identificación y prevención del riesgo, así
741 como en el uso racional de los medicamentos. La propuesta elaborada debe resumir la situación a
742 comunicar y el nombre de la especialidad farmacéutica, el medicamento o el grupo
743 farmacológico involucrado y el riesgo que se investiga o confirma, en términos comprensibles. Se
744 recomienda la escritura con lenguaje diáfano, directo, entendible para la población, sin el uso de
745 tecnicismos. De igual forma se recomienda el uso de mensajes clave y orientaciones precisas de
746 cómo actuar ante la aparición del riesgo (acudir al médico, farmacéutico u otro profesional de la
747 salud, entre otras acciones).

748 El CECMED diseñará un plan de comunicación de riesgos en farmacovigilancia, para todo tipo
749 de información de problemas de seguridad, incluidas las retiradas de medicamentos por motivos
750 de farmacovigilancia, así como un plan de comunicación en situaciones de crisis. Este estará
751 dirigido a todos los agentes implicados en el uso racional de los medicamentos, como el Sistema
752 Nacional de Salud, sociedades científicas, centros de información de medicamentos, otras
753 instituciones de salud y la población. También son de gran interés las comunicaciones a otras
754 ANR de la región, a la Red de Puntos Focales de la OPS y a la OMS.

755 Los mensajes apropiados deben considerar el uso de ideas concretas, resumidas, se pueden
756 apoyar en imágenes, infografías o sus combinaciones y tener un hilo conductor de preguntas y
757 respuestas, aspectos que deben estar definidos previamente dentro del plan de comunicación. En
758 cuanto al tiempo de respuesta, una vez que se decide realizar la comunicación de riesgo debe
759 estar identificado el canal de comunicación más apropiado (publicación en el sitio web, envío a
760 través de correo electrónico o listas de distribución), otros canales de diseminación de la
761 comunicación, incluido el cara a cara. La divulgación en las redes sociales de la autoridad
762 reguladora es otro medio para facilitar una interacción directa con los seguidores, expertos y
763 líderes de opinión. Durante la identificación, priorización, análisis y evaluación de las señales,
764 debe quedar establecido como etapa final importante la comunicación de la medida sanitaria de
765 seguridad.

766 **11. Control de cambios**

767 No procede.

768 **12. Bibliografía**

769 12.1 Alexandra Pacurariu, e. a. Guía de Buenas Prácticas para la Gestión de Señales. (Junio de
770 2016). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/scope-training-
771 signal-management-best-practice-guide_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/scope-training-signal-management-best-practice-guide_en.pdf).

- 772 12.2 Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Practical Aspects
773 of Signal Detection in Pharmacovigilance. Report of CIOMS Working Group VIII.
774 Ginebra 2010; 139p.
- 775 12.3 Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 726/2004 and Commission Implementing
776 Regulation (EU) No 520/2012, as well as Module IX–Signal management of the guideline
777 on good pharmacovigilance practices (GVP). Disponible en: [https://eur-
778 lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF](https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF)
- 779 12.4 Eudravigilance expert working group (EV-EWG). Guideline on the use of statistical
780 signal detection methods in the eudravigilance data analysis system. Disponible en:
781 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-
782 guideline-use-statistical-signal-detection-methods-eudravigilance-data-analysis-
783 system_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-guideline-use-statistical-signal-detection-methods-eudravigilance-data-analysis-system_en.pdf)
- 784 12.5 Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Disponible en:
785 [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/fv_normas_y_procedi-
786 mientos_2012.pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/fv_normas_y_procedimientos_2012.pdf)
- 787 12.6 Publicación periódica del Centro Colaborador en Uppsala (UMC) con nuevas señales
788 identificadas en el UMC. Signals. Disponible en: [https://who-umc.org/signal-
789 work/communicating-signals/](https://who-umc.org/signal-work/communicating-signals/)
- 790 12.7 Resolución 29/2023. Principios y Política de las Buenas Prácticas Regulatoras del
791 CECMED. Edición 2. Disponible en:
792 [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.No_29.2023_Prin-
793 %20y%20Polit%20de%20las%20BPR..pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.No_29.2023_Principios_y_Politica_de_las_Buenas_Practicas_Regulatoras.pdf)
- 794 12.8 Resolución CECMED 137-2015. Establece la adopción de los documentos técnicos
795 armonizados en el marco de la Red PARF y aprobados por la Conferencia Panamericana
796 de la OPS. Disponible en: [https://www.cecmecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/resolucion-
797 no-1372015](https://www.cecmecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/resolucion-no-1372015)
- 798 12.9 Resolución CECMED 69–2019. Reglamento para la Vigilancia de Productos
799 Farmacéuticos de Uso Humano Durante la Comercialización. Disponible en:
800 [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.No_69.2019%20-
801 Peq.pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.No_69.2019%20Peq.pdf)
- 802 12.10 Resolución CECMED 70-2008. PNO Identificación de señales. Disponible en:
803 [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/resolucion_cecmecmed_n
804 o_70-2008_procedimientos_de_farmacovigilancia.pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/resolucion_cecmecmed_n_o_70-2008_procedimientos_de_farmacovigilancia.pdf)
- 805 12.11 Señales en Farmacovigilancia para las Américas. Organización Panamericana de la Salud
806 2018. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49596>
- 807 12.12 Signal management | European Medicines Agency. 19 December 2018
808 EMA/261758/2013 Rev 3* Inspections and Human Medicines Pharmacovigilance
809 Division. Questions & answers on signal management
- 810 12.13 Standalone Signal Notification for <Active substance/INN – BRANDNAME (therapeutic
811 class) and adverse reaction (MedDRA term)> EMA/150823/2017

- 812 12.14 UMC – WHO, What is a signal? Disponible en: [https://who-umc.org/signal-work/what-is-](https://who-umc.org/signal-work/what-is-a-signal/)
813 [a-signal/](https://who-umc.org/signal-work/what-is-a-signal/)
- 814 12.15 Uppsala Monitoring Centre. SIGNAL DETECTION FOR NATIONAL
815 PHARMACOVIGILANCE CENTRES WITH SMALL DATA SETS. Uppsala
816 Monitoring Centre 2020. ISBN 978-91-639-7589-9
- 817 12.16 Who Global Benchmarking Tool. Disponible en: [https://www.who.int/tools/global-](https://www.who.int/tools/global-benchmarking-tools)
818 [benchmarking-tools](https://www.who.int/tools/global-benchmarking-tools)
- 819 12.17 WHO Pharmaceuticals Newsletter: Publicación periódica (6 números anuales) de la OMS
820 con información de medidas reguladoras y de nuevas señales identificadas en el Centro
821 Colaborador en Uppsala (UMC) de acceso gratuito. Disponible en:
822 <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>
823

824 ANEXO I. Algoritmo modificado del CECMED para recogida de información de la Señal

825

826 **COMBINACIÓN TIPO SEÑAL**

827 **Medicamento** _____ **Reacción adversa**

828 _____

829 **La asociación es: (marque con una X en las casillas Sí o No)**

Aspecto	SÍ	NO	Observaciones
El producto está registrado			
El producto está en el Cuadro Básico Nacional			
La asociación fármaco-RAM es grave			
La reacción está previamente documentada			
La calidad del dato es alta			
Fuentes de referencia revisadas <ul style="list-style-type: none">• Martindale, The Complete Drug Reference• Meyler's Side Effects of Drugs• Base datos Uppsala/Vigibase Otra base de datos consultada* * Exponer qué otras bases de datos de seguridad o publicaciones se consultaron			
Existe algún grupo de edad predominante			
Intervalo de tiempo característico entre el comienzo de la reacción y el tratamiento			
Características de la dosis administrada			
Características de la vía de administración			
Reacción conocida para el medicamento en el Resumen de Características del Producto			
Se sospecha una interacción			
La reacción se espera por las características del fármaco			
Desenlace de los casos			

830

831 **IMPUTABILIDAD**

832 **Características de los casos**

833 Total de casos de la combinación fármaco-RAM: _____

834 Porcentaje del total de reportes del período: _____

835 Total de casos con supresión positiva (No., %): _____

836 Total de casos con reexposición positiva (No., %): _____

837 Imputabilidad en Base de Datos: _____

838 Imputabilidad en el análisis actual: _____

839

840 **Análisis de Desproporcionalidad**

841 ROR: _____

842 Otro estadístico de desproporcionalidad (PRR, IC): _____

843

844 **Opinión preliminar del evaluador / grupo de expertos:**

845 _____

846 _____

847

848 **Sugerencia de medida reguladora o acción a tomar:**

849 _____

850 _____

851

852

853

854 **ANEXO II. Plantilla del Informe de gestión de la señal**

855 **Descripción de la señal**

856 Descripción del medicamento, tipo de prescripción, vía de administración, fecha de autorización
857 en el país, y sus laboratorios TAC, indicaciones terapéuticas autorizadas, dosis recomendadas,
858 precauciones o contraindicaciones que puedan estar relacionadas con la RAM, mecanismo de
859 acción del medicamento, reacción adversa RAM motivo de la señal. Breve descripción de la
860 señal; por ejemplo: nueva asociación entre el medicamento X y una RAM Z identificada en la
861 base de datos de notificaciones espontáneas, describiendo el No. y su gravedad. Por ejemplo, ¿la
862 señal se basó únicamente en datos de reacciones adversas obtenidos de VigiLyze? ¿El
863 especialista en reacciones adversas revisó la literatura científica y verificó las bases de datos
864 globales de información sobre reacciones adversas? ¿Fue remitido por una división de revisión
865 científica? ¿Referido por otra agencia reguladora?, entre otras.

866 Antecedentes

867 Descripción del Evento Adverso

- 868 - Información relevante de la epidemiología, incluyendo incidencia, prevalencia,
869 mortalidad, en población general y grupos especiales.
870 - Diagnóstico, pronóstico y factores de riesgo.

871 Análisis de la enfermedad

- 872 - Información médica relevante relacionada con la enfermedad para la cual se utiliza el
873 medicamento.
874 - Opciones de tratamiento para la(s) condición(es) bajo tratamiento con el medicamento de
875 interés y uso no indicado en la etiqueta cuando corresponda.
876 - Directrices médicas nacionales y extranjeras en el contexto de la cuestión de seguridad.

877 Se recomienda incluir en esta sección cualquier medida de mitigación previa que se haya tomado
878 con respecto al producto y a la reacción adversa en particular. Debe abordar lo siguiente:

879 a) Resumen de características del producto vigente y comparación con fichas técnicas
880 internacionales

- 881 - ¿El riesgo está cubierto adecuadamente en el Resumen de características del producto
882 vigente?
883 - ¿Se ha actualizado el Resumen de características del producto recientemente?

884 b) Evaluaciones y/o acciones regulatorias previas en la ANR e internacionalmente

- 885 - ¿La industria ha emitido una comunicación dirigida a los profesionales de la salud o una
886 comunicación pública, o la Autoridad Reguladora ha emitido una advertencia
887 pública/alerta de producto extranjero/actualización de información del producto?
888 - ¿El riesgo ha generado preocupaciones o acciones por parte de otras agencias
889 reguladoras?

- 890 c) Información de otras fuentes
- 891 - ¿Se están revisando los informes periódicos de actualización de seguridad
- 892 (PSUR/PBRER) u otras revisiones regulatorias?
- 893 - ¿Hubo alguna evidencia de este problema en estudios preclínicos o clínicos?
- 894 - ¿El TAC está realizando estudios de seguridad relacionados con este tema específico
- 895 relacionado con la seguridad?
- 896 d) Análisis de las reacciones adversas en la base de datos de nacional y bases de datos
- 897 internacionales

898 Relevancia clínica

899 Descripción de los casos en sus aspectos clínicos, comentarios de fármacos concomitantes que

900 puedan haber interactuado para favorecer la RAM, situación de los pacientes en cuanto a

901 recuperación de la RAM, con tratamiento o no, con interrupción del fármaco, tiempo que

902 transcurrió hasta su recuperación, tipos de secuelas si las ha habido. Evaluación de la causalidad.

903 Posible efecto de clase.

904 Exposición de pacientes

905 Descripción del número de pacientes que han recibido el fármaco X para poder estimar la

906 frecuencia de la RAM Z que motiva la señal. Evaluación del uso del medicamento, estimación de

907 la población expuesta, estimación de la gravedad en la población.

908 Relevancia estadística

909 Descripción de las medidas de desproporcionalidad empleadas. Comentar la interpretación del

910 ROR en función de los aspectos clínicos evaluados.

911 Señal proveniente de otras fuentes de literatura o alerta internacional

912 Incluir las referencias bibliográficas consultadas en este resumen.

913 **Resumen de información relevante de la combinación fármaco–RAM tipo señal**

914 Incluye indicación terapéutica, definición de caso, epidemiología, morbilidad.

915 **Validación de la señal**

916 Incluye periodicidad del monitoreo, fortaleza de la asociación, número de casos presentados con

917 su imputabilidad, caracterización de la serie de casos, plausibilidad biológica y temporal,

918 contexto clínico y calidad; y validez de la información consultada.

919 **Comentario regulador**

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

921 ámbito. Información de los IPS/PBRER o de los PGR. Acciones reguladoras tomadas en otros

922 ámbitos.

923 **Conclusión de la Evaluación**

924 Incluye la clasificación de la señal, la decisión tomada y la medida reguladora o acción propuesta

925 con su cronograma de ejecución.

926 **Anexos**

927 Lista de literatura de referencia y otros adjuntos, si procede.

DOCUMENTO DE OPINIÓN

IDENTIFICACIÓN Y GESTIÓN DE SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA

CIRCULACIÓN EXTERNA

La Sección de Políticas y Asuntos Regulatorios continúa trabajando para mejorar la calidad de las DDRR que elabora el CECMED y los procesos que se siguen para ello, fortaleciendo así la actividad de Reglamentación mediante la implementación de las Buenas Prácticas Regulatorias.

En la búsqueda de soluciones para elevar la contribución de los involucrados en el proceso de elaboración de DDRR del Sistema Regulator de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, le hacemos llegar este documento en el cual, de una manera simplificada puede expresar criterios relevantes sobre las propuestas en consulta.

<https://www.cecmec.com/reglamentacion/en-circulacion>

Una vez que revise esta propuesta, le agradecemos que responda a dos preguntas básicas referidas a la claridad y comprensión de la propuesta, así como que emita su criterio de conformidad sobre el texto actual. En caso de tener observaciones, le agradecemos las describa en las líneas correspondientes.

Marque con una X en la casilla que se ajuste a su opinión:

Aspectos a evaluar		Respuesta		
		Sí	No	No del todo
1	¿Está escrita con claridad y permite que se interpreten los aspectos regulados?			
2	¿Son comprensibles los derechos y obligaciones de los que deben cumplirla?			

Observaciones:

Su punto de vista es importante para mejorar nuestro trabajo. Muchas gracias.

SECCIÓN DE POLÍTICAS Y ASUNTOS REGULATORIOS (SPAR)

CECMED