



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

OLGA LIDIA JACOBO CASANUEVA
DIRECTORA

RESOLUCIÓN No. 19 / 2026

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

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

POR CUANTO: Mediante la Resolución No. 70 de fecha 26 de mayo del año 2008, dispuesta por el Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, en su condición de efector principal del Sistema de Vigilancia Postcomercialización, se aprobó en su RESUELVO PRIMERO, la adopción de cuatro procedimientos de trabajo de la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia, dentro de los que se encuentra el titulado *Metodología para la generación de señales*.

POR CUANTO: Por Resolución No. 69 de fecha 10 de julio del año 2019, dispuesta por el CECMED, se aprobó el *Reglamento para la Vigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano durante la Comercialización*, el cual en su Capítulo V, Del control de la seguridad y efectividad de los medicamentos durante la comercialización, Artículo 19, incisos 5 y 6, establece que el CECMED implementará anualmente un programa de vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos a partir de contar con instituciones de salud que constituyen Puntos focales de vigilancia centinela, profesionales sanitarios y pacientes, el que incluye el análisis de los datos de seguridad de forma periódica, así como resultados de la priorización de señales y evaluaciones beneficio-riesgo de los productos comercializados en el territorio nacional, así como el análisis y difusión de señales y alertas nacionales e internacionales.

POR CUANTO: Teniendo en cuenta lo establecido en los POR CUANTO anteriores, la experiencia acumulada por el CECMED en la gestión de riesgos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia, los lineamientos vigentes sobre el tema de la Organización Panamericana de la Salud, las recomendaciones emitidas por la Organización Mundial de la Salud sobre esta materia, los indicadores de la *Herramienta Global de Evaluación de los Sistemas Regulatorios Nacionales de Productos Médicos*, así como los *Principios y Política de las Buenas Prácticas Regulatorias del CECMED* en lo que a legalidad, claridad, proporcionalidad y transparencia se refiere, se hace necesario elaborar una disposición reguladora que sirva de complemento a lo dispuesto en el Reglamento mencionado en el párrafo precedente, estableciendo una metodología actualizada para el análisis de las sospechas de reacción adversa a medicamentos tipo señal, conforme a las actuales tendencias regulatorias.

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

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la Regulación MB 136-26 *Gestión de Señales en Farmacovigilancia*, la cual se adjunta a la presente Resolución como Anexo Único y forma parte integrante de la misma.

SEGUNDO: La presente Resolución quedará aprobada a partir de la fecha de su firma y entrará en vigor a los 180 días posteriores a la fecha de su publicación en el Boletín Ámbito Regulador, plazo a partir del cual todos los efectores del Sistema Nacional de Vigilancia Postcomercialización dispondrán de nuevos procedimientos de trabajo para la gestión de señales, alineados con lo aquí dispuesto.

TERCERO: Pasado el mencionado plazo, dejar sin efectos jurídicos la adopción del procedimiento titulado *Metodología para la generación de señales*, aprobado en la Resolución No. 70 del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, en fecha 26 de mayo del año 2008 y mantener vigente la aprobación de los tres procedimientos restantes de la mencionada Resolución.

NOTÍFIQUESE al Departamento de Medicamentos y Biológicos, a su Sección de Vigilancia de Medicamentos y a la Sección de Política y Asuntos Regulatorios, todos del CECMED.

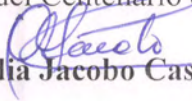
COMUNÍQUESE a los Titulares de registro de medicamentos nacionales y extranjeros, a la Red Nacional de Farmacoepidemiología, a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, al Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación, al Programa Ampliado de Inmunizaciones, al Sistema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

DESE CUENTA al Viceministro que atiende el área de Asistencia Médica y al Director Nacional de Medicamentos y Tecnologías Médicas del MINSAP.

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

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

Dada en la sede del CECMED, en La Habana a los 26 días del mes de Mayo del año 2026. "Año del Centenario del Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz".


M. Sc. Olga Lidia Jacobo Casanueva
Directora

ANEXO ÚNICO



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

REGULACIÓN MB 136-26
GESTIÓN DE SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA

Tabla de contenido

1.	Generalidades.....	6
2.	Términos y definiciones.....	7
3.	Proceso de gestión de las señales.....	8
	3.1. Elementos del concepto de señal a tener en cuenta en el proceso de gestión.....	8
	3.2. Fuentes potenciales de las señales	8
	3.3. Etapas del proceso de gestión de las señales en farmacovigilancia.....	9
4.	Identificación de la señal	9
	4.1 Pasos para el análisis de notificaciones de sospechas de reacciones adversas en la etapa de identificación	9
	4.2 Métodos para el análisis de notificaciones de sospechas de reacciones adversas en la etapa de identificación	10
5.	Validación de la señal	14
6.	Priorización de la señal	15
7.	Evaluación de la señal.....	16
	7.1. Evaluación de causalidad.....	16
	7.2. Realización de estudios epidemiológicos	17
	7.3. Clasificación de las señales	17
	7.4. Decisiones a tomar.....	18
8.	Medidas o acciones regulatorias recomendadas	18
9.	Comunicación de la información.....	19
10.	Bibliografía	20
	Anexo I. Algoritmo modificado del CECMED para recogida de información de la señal.....	23
	Anexo II. Plantilla del Informe de gestión de la señal	25

1. Generalidades

El CECMED en su accionar como efector principal del Sistema de Vigilancia Postcomercialización, adoptó mediante la Resolución No. 70 del 26 de mayo del año 2008, cuatro procedimientos de trabajo elaborados por la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia (UNCFv), entre los que se encuentra el que describe la *metodología para la generación de señales*. En el resuelto segundo de esta resolución, el CECMED oficializó los procedimientos y su empleo por las entidades encargadas de ejecutar tales actividades. Desde entonces, la identificación y evaluación de las nuevas señales en farmacovigilancia es una tarea compartida del CECMED con los subsistemas de vigilancia (efectores centrales), donde se incluyen los titulares de Registro sanitario de medicamentos, pues estos análisis requieren de periodicidad y de enfoque regulador con vistas a la toma de decisiones.

El 10 de julio del 2019 se aprobó por el director general del CECMED la Resolución No. 69/2019 *Reglamento para la Vigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano durante la Comercialización*, en el cual se establece, entre otros aspectos, que el CECMED implementará anualmente un programa de vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos, mediante el análisis y difusión de señales.

Teniendo en cuenta la experiencia acumulada por el CECMED en esta actividad, los lineamientos vigentes sobre Señales en Farmacovigilancia para Las Américas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), las recomendaciones emitidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre esta materia y los indicadores de la *Herramienta Global de Evaluación de los Sistemas Regulatorios Nacionales de Productos Médicos* (GBT, de sus siglas en inglés), se hace necesario elaborar una disposición reguladora que sirva de complemento a lo dispuesto en el reglamento, estableciendo una metodología actualizada para el análisis de las sospechas de reacción adversa a medicamentos tipo señal, conforme a las actuales tendencias.

Está alineada también con el manejo de señales descrito en las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicinas, con los Aspectos prácticos de la detección de señales del Consejo Internacional de Asociaciones de las Ciencias Médicas y con el lineamiento del Consejo Técnico para la Armonización de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, ICH E2C(R2) Informe periódico de evaluación de beneficios y riesgos.

La gestión de señales se considera un proceso crítico, que debe estar claramente documentado para garantizar que funcione de manera adecuada y eficaz, que las funciones, responsabilidades y tareas requeridas sean claras y estandarizadas. Estas tareas deben ser realizadas por personal con las calificaciones y la experiencia adecuadas y que existan disposiciones para el control apropiado y, cuando sea necesario, la mejora del proceso.

El CECMED integra los puntos focales de Farmacovigilancia de la Red Panamericana para Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) de la OPS, que ha emitido el documento *Señales en Farmacovigilancia para las Américas*.

El objetivo de esta disposición reguladora es establecer una metodología uniforme y consistente con las tendencias internacionales actuales a seguir para el análisis de las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) tipo señal, por parte de todo el Sistema Nacional de Vigilancia Postcomercialización. Aporta pautas a seguir para la identificación, validación, priorización, evaluación y comunicación de una señal en farmacovigilancia, como parte de la gestión de riesgos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

Tiene alcance para la Red Nacional de Farmacoepidemiología, la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UNCFv), la Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnologías Médicas y el Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación (Programa Ampliado de Inmunizaciones), todos pertenecientes al Ministerio de Salud Pública. También para toda la industria biofarmacéutica nacional y laboratorios extranjeros con productos registrados en el país, el Sistema de Vigilancia de Productos de la Organización Superior de Dirección Empresarial BioCubaFarma y el Sistema de Toxicovigilancia del Ministerio de las Fuerzas Armadas Revolucionarias.

2. Términos y definiciones

A los efectos de la presente regulación se establecen los términos y definiciones siguientes:

- 2.1. **Comunicación de riesgo:** Información oficial emitida por el CECMED, relacionada con un medicamento y grupo farmacológico, con la finalidad de brindar retroalimentación oportuna a los profesionales sanitarios, de la industria biofarmacéutica y pacientes sobre el riesgo de uso presentado a nivel nacional o internacional.
- 2.2. **Farmacovigilancia:** Ciencia y actividades relacionadas con la detección, análisis, evaluación y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos.
- 2.3. **Informe periódico de seguridad (IPS):** Resumen de la información global actualizada sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica, realizado por el titular del registro o fabricante, con el objetivo de evaluar su relación beneficio - riesgo.
- 2.4. **RAM de baja frecuencia de aparición:** Es aquella que es poco común o infrecuente, es decir, sucede de forma ocasional, entre 1 caso de cada 1 000 y 1 de cada 100 (0,1 % - 1 %), u ocurre de forma rara, entre 1 caso o menos de cada 10 000 y casi 1 caso por cada 1 000 ($\leq 0,01$ % - $< 0,1$ %).
- 2.5. **Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM):** Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas.
- 2.6. **Reacción adversa grave:** Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituya una anomalía congénita o defecto del nacimiento.
- 2.7. **Reacción adversa inesperada:** Reacción adversa cuya naturaleza, intensidad, severidad no es consistente con la información que se posee sobre el fármaco, ni esperada por las características del medicamento.
- 2.8. **Resumen de las Características del Producto (RCP):** Es la información de un medicamento o producto biológico elaborada por el CECMED, una vez que se evalúa y aprueba para su comercialización, como base de la información dirigida a los profesionales de la salud, para que el medicamento sea prescrito, dispensado y utilizado de forma racional, segura y efectiva.

- 2.9. **Seguridad:** Es el desplazamiento de la relación beneficio riesgo de un medicamento, a favor del beneficio en cada problema de salud.
- 2.10. **Señal:** Información sobre un evento adverso, nuevo o conocido, que puede ser causado por un medicamento y que se genera habitualmente a partir de más de un reporte del supuesto evento adverso. No indica una relación causal directa entre un evento adverso y un medicamento, sino que es esencialmente sólo una hipótesis que, junto con datos y argumentos, justifica la necesidad de una evaluación adicional.
- 2.11. **Vigilancia del medicamento durante la comercialización (vigilancia postcomercialización):** Recopilación y evaluación sistemática de la información sobre la calidad, efectividad y seguridad de los medicamentos durante su comercialización.

3. Proceso de gestión de las señales

La gestión de las señales es un proceso, que implica una serie de etapas como identificación, validación, priorización y evaluación de una señal, con la finalidad de comunicarla a los profesionales sanitarios y población general. A partir de una señal confirmada pueden tomarse medidas reguladoras que van, desde la información y publicaciones, hasta las modificaciones en el RCP, su seguimiento en los IPS y acciones de minimización de riesgos.

3.1. Elementos del concepto de señal a tener en cuenta en el proceso de gestión

En la definición de señal participan elementos implícitos que ayudan en la toma de decisiones, en el contexto de la farmacovigilancia, los que se resumen a continuación:

- a) La señal está basada en uno o más reportes de una potencial asociación entre un medicamento/grupo farmacológico y un evento adverso/sistema de órganos.
- b) La señal puede provenir de una o de múltiples fuentes, incluyendo evidencia clínica o experimental.
- c) Representa una asociación potencial que es nueva y no ha sido previamente investigada y refutada, o también podría representar un nuevo aspecto de una conocida asociación. Como información de referencia se utiliza el RCP aprobado o la información para prescribir.
- d) Los nuevos aspectos del riesgo conocido podrán referirse a:
 - la gravedad del efecto adverso y/o su resultado;
 - nueva información sobre un posible mecanismo de producción del efecto adverso;
 - indicación de que una subpoblación podría estar particularmente en riesgo;
 - un rango de dosis o una formulación que podría ser más arriesgada/peligrosa;
 - un efecto de clase farmacéutico/farmacológico.
- e) Conlleva a la acción de verificación y a la acción correctiva o de mitigación.

3.2. Fuentes potenciales de las señales

- Reportes espontáneos en base de datos del Fabricante o del Titular, o de la institución de salud / provincia.
- Informes de vigilancia activa.

- Informes Periódicos de Seguridad (IPS)/Informes Periódicos de Evaluación Beneficio-Riesgo (PBREER, por sus siglas en inglés).
- Programas de Salud Pública.
- Ensayos Clínicos.
- Estudios Postautorización.
- Planes de Gestión de Riesgos (PGR).
- Base de datos internacional de Farmacovigilancia (VigiBase). y VigiLyze (recurso en línea con funciones útiles de búsqueda y análisis).
- Alertas en sitios web de autoridades reguladoras de alta vigilancia y autoridades reguladoras de referencia en la región de Las Américas.
- Boletín informativo de productos farmacéuticos de la OMS (*WHO Pharmaceuticals Newsletter*).
- Encuentros Internacionales de Sistemas de Farmacovigilancia.
- Publicaciones y otros medios de comunicación.
- Programas de vigilancia de vacunación e inmunización.
- Información pública de los centros de información toxicológica.
- Servicios de información de medicamentos.
- Sistemas de Farmacovigilancia de los Titulares de Registro.
- Otras fuentes relacionadas con el seguimiento continuo del balance beneficio-riesgo de los medicamentos.

3.3. **Etapas del proceso de gestión de las señales en farmacovigilancia**

Todo procedimiento de gestión de señales en farmacovigilancia debe seguir las siguientes etapas:

- identificación
- validación
- priorización
- evaluación
- recomendación de acciones
- comunicación de la información relacionada con las señales.

4. **Identificación de la señal**

4.1 **Pasos para el análisis de notificaciones de sospechas de reacciones adversas en la etapa de identificación**

El análisis de notificaciones de sospechas de reacciones adversas tendrá una frecuencia semestral para todos los efectores.

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

- a. Se revisará la base de datos propia del Fabricante o del Titular, o de la institución de salud / provincia.
- b. En el caso del CECMED se consultará la base de datos nacional de farmacovigilancia (FarmaVigiC).
- c. Se revisará la frecuencia de la RAM según se describe en el RCP aprobado. Se podrá consultar, además, el Formulario Nacional de Medicamentos vigente.
- d. Se revisará bibliografía complementaria. Las siguientes fuentes se consideran de referencia:
 - *Martindale, The Complete Drug Reference*;
 - *Meyler's side effects of drugs*;
 - *Goodman and Gilman*, las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.
- e. Se consultará a la VigiBase para revisar comportamiento de la combinación fármaco – RAM a nivel regional y mundial.
- f. Si el efecto adverso está descrito en la literatura revisada, se buscará la frecuencia del mismo, si es ocasional, no se prosigue el análisis y se cambia la frecuencia en la base de datos. Si la frecuencia del efecto es raro o no descrito, prosigue el análisis.
- g. Se aplicará el algoritmo modificado de la autoridad reguladora para recogida de información de la señal, Anexo I.
- h. Se confeccionará el documento formato de Evaluación de la señal, Anexo II.
- i. Si el efecto es grave o mortal este análisis se realizará en el momento que ocurra, si es moderado se mantendrá la periodicidad semestral.

4.2 Métodos para el análisis de notificaciones de sospechas de reacciones adversas en la etapa de identificación

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 el análisis de aspectos demográficos, clínicos, de gravedad y consecuencias para la salud que se denominan “métodos cualitativos”. También se aplican procesos que tienen en cuenta resultados ponderales estadísticos, los denominados “métodos cuantitativos”.

4.2.1 Métodos cualitativos

a) Evaluación clínica de eventos individuales

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

En la revisión de la base de datos de farmacovigilancia del Fabricante o del Titular, o de la institución de salud/provincia, identificar el número total de casos, después de excluir posibles duplicados; reunir los datos demográficos de los pacientes, incluyendo edad y género; identificar datos de los medicamentos sospechosos, incluyendo dosis administrada y formulación; 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, por ejemplo, información sobre la retirada y reexposición. Evaluar la causalidad de una posible asociación, la presencia de causas alternativas potenciales, incluyendo otros tratamientos concomitantes, o la enfermedad de base, la evaluación de causalidad del notificador y sobre la plausibilidad de una relación farmacológica y biológica. También revisar la reacción adversa en fuentes de referencia antes descritas. Si no hay referencia de la ocurrencia del evento como una reacción adversa, entonces el centro de farmacovigilancia debe proceder a su investigación.

b) Revisión clínica de grupos de eventos

- *Revisión regular:* Se revisarán en la base de datos todos los eventos para el fármaco de interés, o clase de fármacos a intervalos regulares, por ejemplo, cada mes/trimestre/semestre.
- *Presentación clínica:* Se clasificarán los eventos hacia una estructura orientada clínicamente para que pueda ser identificado el perfil clínico general de eventos que ocurren con el fármaco o régimen. Esto se logra al clasificar los términos de los eventos por los códigos del diccionario de eventos o de reacciones adversas disponibles en (WHO-ART, MedDRA). En Cuba se utiliza la terminología WHO-ART, pero se puede consultar la terminología MedDRA, por ser país integrante del Sistema internacional de farmacovigilancia.
- *Recopilar eventos:* Después de la evaluación, los eventos individuales deben tener cada uno asignado un término seleccionado del diccionario. La mayoría de los términos de los diccionarios, por ejemplo, MedDRA, WHO-ART, están codificados en tal forma, que los eventos clínicamente relacionados aparecen agrupados cuando se clasifican por código; de esta manera, pueden ser vistos claramente en una estructura clínica sistemática, ya sea de forma impresa o en un monitor de computadora. Por ejemplo, para la investigación de insuficiencia cardíaca como una posible señal, todos los eventos posiblemente relacionados y las condiciones que pueden estar asociadas con insuficiencia cardíaca, se deben considerar juntas. Esto incluiría insuficiencia cardíaca agravada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca izquierda, disnea evaluada como de origen cardíaco, edema periférico, presión incrementada de la vena yugular, cardiomegalia, cardiomiopatía, y alteraciones de las válvulas cardíacas. Se debe tomar en consideración y estudio todo el grupo de eventos relacionados.

c) Enlace de registros

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. Por tanto, puede ser usado como una herramienta para reunir eventos adicionales, como detalles de admisión hospitalaria, registros de cáncer, o registros de fallecimientos. 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.

4.2.2 Métodos cuantitativos

Existen métodos diferentes cuyo objetivo es la identificación de posibles señales, para detectar la desproporción de un tipo de evento asociado a un medicamento, con 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 existe en la base de datos supera al número de casos esperados respecto a la información que existe en la base de datos? Para esto se aplican procesos denominados extracción de datos o minería de datos.

A diferencia de las señales que se pueden originar a partir de la evaluación clínica de eventos individuales o a partir de estudios epidemiológicos, las señales de notificación desproporcionada 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 (detección automatizada de señales).

En el ámbito nacional el método que se utilizará, en el análisis periódico de señales, es el *Odds Ratio de Notificación* (ROR por sus siglas en inglés), dado su fácil aplicación. Existen otros conocidos, como el de la *Red de Propagación Neuronal Bayesiana* (BCPNN por sus siglas en inglés) utilizado por el Centro de Monitoreo Internacional de Uppsala, y la *Razón de Notificación Proporcional* (PRR por sus siglas en inglés).

Cálculo del Odds Ratio de Notificación (ROR)

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 del mismo evento con el resto de los fármacos, en la misma base de datos. Si el ROR para una combinación de fármaco-RAM particular es significativamente alta y no es una reacción conocida, puede representar una señal.

En este método cuantitativo la hipótesis nula se describe 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. 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.

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

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

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

Los valores a, b, c, d representan el número de casos individuales que se han notificado y están en la base de datos con:

- **a:** El fármaco y la RAM en estudio.
- **b:** El fármaco en estudio y otras RAM distintas a la de estudio.
- **c:** La RAM en estudio y otros fármacos distintos al de estudio.
- **d:** Otros fármacos distintos al de estudio y otras RAM distintas a la de estudio.

Así, el cálculo del ROR es:

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

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.

Así, si el ROR es superior a la unidad, y si el límite inferior del intervalo de confianza (IC) al 95 % es superior a 1, significa que la proporción de notificaciones que contienen juntos el fármaco y una RAM tipo señal 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.

Para el uso de estas herramientas estadísticas 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 intensidad 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.

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

4.2.3 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 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 la salud pública. En Cuba, se utilizan entre 3 y 9 casos de una combinación fármaco-RAM seleccionados. La detección de señales debe implicar siempre un juicio clínico y deben revisarse todos los casos de RAM de manera individualizada, considerando su relevancia clínica. Se debe recordar que se denominan señales de notificación desproporcionada las señales que se detectan como asociaciones estadísticas entre medicamentos y RAM.

5. Validación de la señal

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

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

a) Relevancia clínica, incluyendo:

- 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/reexposición, explicaciones alternativas;
- gravedad y severidad o intensidad de la RAM y sus resultados;
- novedad de la RAM, por ejemplo, RAM nuevas y graves;
- interacciones fármaco-fármaco;
- RAM que se detectan en poblaciones especiales tales como grupos pediátricos, ancianos con morbilidad hepática o renal determinadas.

b) Conocimiento previo:

- la información relativa ya se encuentra en el RCP o en el prospecto de información para el paciente;
- la asociación fármaco-RAM ya ha sido evaluada en un IPS o en un Plan de Gestión de Riesgos (PGR), o ya ha sido discutido a nivel de un comité científico, o 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;
- hallazgos en bases de datos con gran cantidad de información (VigiBase).

Con posterioridad a esta evaluación las posibles señales se clasificarán de la siguiente manera:

- Señal Validada

Una señal para la cual el proceso de validación ha verificado que la documentación disponible contiene evidencia suficiente que demuestra la existencia de una nueva asociación potencialmente causal, o un nuevo aspecto de una asociación conocida, y por lo tanto justifica un análisis más profundo de la señal, que transitará como una señal en curso por las siguientes etapas del proceso de gestión.

- Señal no validada

Una señal para la cual el proceso de validación ha llevado a la conclusión de que la documentación disponible en ese momento no contiene evidencia suficiente que demuestre la existencia de una nueva asociación potencialmente causal, o un nuevo aspecto de una asociación conocida. Por lo tanto, no se justifica un mayor análisis de la señal y se cierra la misma.

- Señal refutada

Corresponde a una señal validada que, luego de una evaluación adicional, se ha determinado que es "falsa", es decir, no se puede establecer una asociación causal en ese momento.

Tras clasificar una señal como validada, esta deberá pasar por un proceso de validación adicional, para ello se deberá tomar en cuenta toda la información disponible. Si en este proceso se concluye que no existen nuevos riesgos, no se generan acciones como cambios en la información de seguridad del producto, y/o el establecimiento de otras medidas de minimización de riesgos, la señal deberá ser refutada y por lo tanto se cierra la señal.

6. Priorización de la señal

Para priorizar una nueva señal se tendrán en cuenta diversos factores, con el fin de identificar aquellas señales que impactan en la salud pública o aquellas otras que puedan afectar de manera significativa al perfil beneficio-riesgo del medicamento en los pacientes tratados. Este tipo de señales requieren una atención urgente y necesitan priorizar su gestión, sin ningún retraso.

6.1 Se emplearán los siguientes criterios de priorización:

- Informes de casos con resultados descritos como fatales, potencialmente mortales o graves.
- Informes de combinaciones fármaco–RAM tipo señal recibidos con una frecuencia rápidamente creciente.
- Serie de casos (clústeres), por ejemplo, en instituciones de salud o provincias, teniendo en cuenta la posibilidad de un problema de calidad.
- Informes de casos relacionados con poblaciones vulnerables: niños, embarazadas, ancianos y pacientes con comorbilidades importantes o algún grado de insuficiencia de órganos.
- Condiciones clínicas reportadas que comúnmente son causadas por medicamentos: como reacciones cutáneas graves, como Síndrome de Steven Johnson/Necrólisis Tóxica Epidérmica, discrasias sanguíneas y rabdomiólisis.
- Reacciones inesperadas o características inesperadas o gravedad de RAM conocidas.
- Informes sobre medicamentos biológicos, biotecnológicos, innovadores o esenciales.
- Temas/afirmaciones discutidas en los medios y que puedan influir en la opinión pública o generar crisis.

6.2 Una vez que la señal ha sido priorizada de acuerdo con su impacto en la salud pública, y para garantizar que los temas de alto riesgo, como los que se acaban de describir, se investiguen inmediatamente o en una primera instancia, el CECMED podrá emitir medidas regulatorias y/o comunicar una alerta de seguridad antes de que concluya la evaluación formal de la señal.

7. Evaluación de la señal

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

7.1. Evaluación de causalidad

Se aplicará la evaluación de causalidad de la OMS, donde las señales más fuertes consistirán en varias notificaciones con una relación “definitiva” o “probable”. Para identificar una señal a partir de la evaluación de causalidad, serán necesarias por lo menos tres notificaciones “probables” o al menos una notificación “definitiva” de buena calidad. En el contexto de una señal, las primeras notificaciones con una relación “definitiva” o “probable” se llaman “casos índices”. Los casos con una relación “posible” pueden sólo proporcionar evidencia de respaldo. Un grupo de muertes no esperadas y codificadas como “posible”, necesitarán ser evaluadas con inmediatez.

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

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

Al examinar los datos de un grupo de notificaciones pueden mostrarse patrones que no son aleatorios y, en ausencia de sesgos, los patrones no aleatorios sugieren que los eventos pueden estar relacionados con el medicamento. Deben analizarse los siguientes factores, entre otros:

- a) *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.
- b) *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?
- c) *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?
- d) *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.
- e) *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.

- f) *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.

Las siguientes partes interesadas, deben proporcionar elementos que enriquezcan la información sobre la señal:

- Titular de Registro Sanitario de Medicamentos o el fabricante;
- Panel de expertos internos y externos del CECMED;
- Profesionales sanitarios responsables de Farmacovigilancia en las diferentes instituciones e instancias;
- Grupos Nacionales de Especialidades;
- Centro de Monitoreo Internacional de Uppsala (UMC).

7.2. Realización de estudios epidemiológicos

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

- estudios de cohorte
- estudios de casos y controles
- estudios de enlace de registros
- estudios de base de datos poblacionales.

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

7.3. Clasificación de las señales

Una señal se puede clasificar en los siguientes tipos:

- a) *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?
- b) *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?
 - ¿Hay cambios en la frecuencia de la RAM?

- ¿Representan cambios de intensidad o severidad de las RAM?
 - ¿Incluyen nuevos factores de riesgo?
- c) *Importante*: puede ser un problema de salud pública, cuando las siguientes preguntas se respondan de manera afirmativa:
- ¿Son las RAM graves, severas o prolongadas?
 - ¿Cuántos pacientes pueden resultar afectados?
 - ¿Es un fármaco o una indicación importante?
- d) *Potencialmente prevenible*: existe la posibilidad de reducir el riesgo si se responden las siguientes opciones de forma afirmativa.
- ¿Modificar las indicaciones o las dosis?
 - ¿Añadir contraindicaciones?
 - ¿Reforzar o publicar advertencias?
 - ¿Suspender o revocar la autorización de comercialización?
 - ¿Informar a los profesionales sanitarios y al público?

7.4. Decisiones a tomar

Una vez realizada la evaluación, las posibles decisiones son:

- a) descartar o refutar la señal;
- b) requerir más información al titular de la autorización de la comercialización;
- c) continuar la vigilancia de la señal potencial en los informes periódicos de evaluación beneficio-riesgo (PBRER) o PGR;
- d) publicar una comunicación de riesgo;
- e) implementar medidas reguladoras.

8. Medidas o acciones regulatorias recomendadas

Finalizada la fase de evaluación de las señales, se estará en condiciones de llevar a cabo las acciones oportunas para implementar medidas regulatorias.

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

- Solicitar al titular una revisión de datos adicionales sobre la señal en el siguiente informe periódico de evaluación beneficio-riesgo (PBRER) o presentar un PBRER actualizado.
- Solicitar al titular que presente un PGR o realice una actualización.
- Solicitar al titular implementar medidas adicionales de minimización de riesgos tales como materiales educativos, entrenamientos, entre otras.
- Solicitar al titular la actualización del RCP y el prospecto o literatura interior del medicamento.

- Solicitar al titular realizar un estudio posterior a la autorización, de acuerdo con un protocolo acordado y presentar los resultados del estudio.
- Realizar una inspección para verificar que el titular, cumple con los requisitos de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia establecidos en la normativa vigente.
- Cualquier otra acción apropiada que no esté mencionada anteriormente.

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

- Suspensión de la autorización o registro del medicamento.
- Cancelación de la autorización o registro del medicamento.

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

- A. Riesgo inminente y grave para la salud.
- B. Riesgo aceptable en todas las condiciones de uso.
- C. Riesgo sólo aceptable en determinadas condiciones de uso.
- D. Riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso.

9. Comunicación de la información

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

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

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

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

En las comunicaciones de las señales dirigidas a los profesionales sanitarios, el CECMED debe resumir la situación a comunicar y el nombre de la especialidad farmacéutica y su fortaleza, o el grupo farmacológico involucrado unido a la señal que se investiga o se confirma. Se debe explicar

de forma breve y concisa la situación presentada e informar la medida tomada, siendo pertinente el uso de mensajes clave. Si el producto asociado a la señal que se está comunicando, cuenta con registro sanitario en el país, se recomienda explicar el nivel de prescripción y en qué medida el riesgo comunicado representa o no un problema para el entorno nacional. Se pueden aportar los datos del registro sanitario del producto en otros países. Por último, el CECMED resaltarán en las conclusiones cualquier aspecto que desee destacar y se recalcarán las conclusiones de la información.

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

El CECMED diseñará un plan de comunicación de riesgos en farmacovigilancia, para todo tipo de información de problemas de seguridad, incluidas las retiradas de medicamentos por motivos de farmacovigilancia, así como un plan de comunicación en situaciones de crisis. El mismo estará dirigido a todos los agentes implicados en el uso racional de los medicamentos, como el Sistema Nacional de Salud, sociedades científicas, centros de información de medicamentos, otras instituciones de salud y la población. También el CECMED informará a otras ARN las comunicaciones con impacto en la región.

Los mensajes apropiados deben considerar el uso de ideas concretas, resumidas, se pueden apoyar en imágenes, infografías o sus combinaciones y tener un hilo conductor de preguntas y respuestas, aspectos que deben estar definidos previamente dentro del Plan de comunicación, en correspondencia con la Política de comunicación del centro y la Ley de Comunicación del país. En el caso de alertas relevantes se trabajará de manera coordinada con el Departamento de Comunicación Social del MINSAP, bajo la conducción directa del Ministro de Salud.

En cuanto al tiempo de respuesta, una vez que se decide realizar la comunicación de riesgo debe estar identificado el canal más apropiado (publicación en el sitio web, envío a través de correo electrónico o listas de distribución), otros canales de diseminación de la comunicación, incluido el cara a cara.

La divulgación en las redes sociales del CECMED es otro medio para facilitar una interacción directa con los seguidores, expertos y líderes de opinión. En el proceso de gestión de las señales, debe quedar establecida la comunicación de la medida sanitaria de seguridad como etapa final importante. Una comunicación efectiva y bien presentada sobre la señal a las partes interesadas informará y dará retroalimentación sobre su validez e importancia.

10. Bibliografía

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

- 10.2 Centro Colaborador en Uppsala (UMC). Publicación periódica con nuevas señales identificadas en el UMC. Signals. Disponible en: <https://who-umc.org/signal-work/communicating-signals/>
- 10.3 Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Adopción de los documentos técnicos armonizados en el marco de la Red PARF y aprobados por la Conferencia Panamericana de la OPS [Internet]. La Habana: CECMED; 2015. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/resolucion-no-1372015>
- 10.4 Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Principios y Política de las Buenas Prácticas Regulatoras del CECMED [Internet]. La Habana: CECMED; 2023. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.No_.69%20Prin%20y%20Polit%20de%20las%20BPR..pdf
- 10.5 Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Reglamento para la Vigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano Durante la Comercialización [Internet]. La Habana: CECMED; 2019. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.No_.69.2019%20P eq.pdf
- 10.6 Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Resolución No. 70/08 Aprobación de procedimientos de trabajo elaborados por la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. [Internet]. La Habana: CECMED; 2008. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/resolucion_cecmecmed_no_70-2008_procedimientos_de_farmacovigilancia.pdf
- 10.7 Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. Report of CIOMS Working Group VIII. Geneva 2010; 139p.
- 10.8 Council for International Organizations of Medical Sciences. CIOMS cumulative glossary with a focus on pharmacovigilance. 75th anniversary edition. Geneva 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.56759/ocef1297>
- 10.9 Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 726/2004 and Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012, as well as Module IX–Signal management of the guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>
- 10.10 EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1). EMA/827661/2011 Rev 1*. 9 October 2017. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/signal-management>
- 10.11 EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems. EMA/541760/2011. 22 June 2012. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-i-pharmacovigilance-systems-and-their-quality-systems_en.pdf

- 10.12 EMA. Questions & answers on signal management. EMA/261758/2013 Rev 4*Human Medicines Division. 13 January 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-and-answers-signal-management_en.pdf
- 10.13 European Medicines Agency (EMA). Eudravigilance expert working group (EV-EWG). Guideline on the use of statistical signal detection methods in the eudravigilance data analysis system. 2006. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-guideline-use-statistical-signal-detection-methods-eudravigilance-data-analysis-system_en.pdf
- 10.14 European Medicines Agency. Questions & answers on signal management. 13 January 2021. EMA/261758/2013 Rev 4*. Human Medicines Division. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-and-answers-signal-management_en.pdf
- 10.15 Herramienta Mundial de la OMS para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales de productos médicos. Revisión VI versión 1. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <http://iris.paho.org>
- 10.16 ICH. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A. Current Step 4 version dated 27 October 1994. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf
- 10.17 ICH. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, E2C(R2). Step 5, 17 December 2012. Disponible en: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
- 10.18 Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Disponible en: https://www.cecmecd.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/fv_normas_y_procedimientos_2012.pdf
- 10.19 Señales en Farmacovigilancia para las Américas. Organización Panamericana de la Salud 2018. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49596>
- 10.20 Standalone Signal Notification for <Active substance/INN – BRANDNAME (therapeutic class) and adverse reaction (MedDRA term)> EMA/150823/2017. Disponible en: <https://who-umc.org/signal-work/what-is-a-signal/>
- 10.21 Uppsala Monitoring Centre. Signal detection for national pharmacovigilance centers with small data sets. Uppsala Monitoring Centre 2020. ISBN 978-91-639-7589-9

Anexo I. Algoritmo modificado del CECMED para recogida de información de la señal

COMBINACIÓN TIPO SEÑAL

Medicamento _____ **Reacción adversa** _____

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			

IMPUTABILIDAD

Características de los casos

Total de casos de la combinación fármaco-RAM: _____

Porcentaje del total de reportes del período: _____

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

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

Imputabilidad en Base de Datos: _____

Imputabilidad en el análisis actual: _____

Análisis de Desproporcionalidad

ROR: _____

Otro estadístico de desproporcionalidad (PRR, IC): _____

Opinión preliminar del evaluador / grupo de expertos:

Sugerencia de medida reguladora o acción a tomar:

Anexo II. Plantilla del Informe de gestión de la señal

Descripción de la señal

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

Antecedentes

Descripción del Evento Adverso

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

Análisis de la enfermedad

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

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

- a) Resumen de características del producto vigente y comparación con fichas técnicas internacionales
 - ¿El riesgo está cubierto adecuadamente en el Resumen de características del producto vigente?
 - ¿Se ha actualizado el Resumen de características del producto recientemente?
- b) Evaluaciones y/o acciones regulatorias previas en la ANR e internacionalmente
 - ¿La industria ha emitido una comunicación dirigida a los profesionales de la salud o una comunicación pública, o la Autoridad Reguladora ha emitido una advertencia pública/alerta de producto extranjero/actualización de información del producto?
 - ¿El riesgo ha generado preocupaciones o acciones por parte de otras agencias reguladoras?
- c) Información de otras fuentes
 - ¿Se están revisando los informes periódicos de actualización de seguridad (PSUR/PBRER) u otras revisiones regulatorias?

- ¿Hubo alguna evidencia de este problema en estudios preclínicos o clínicos?
 - ¿El TAC está realizando estudios de seguridad relacionados con este tema específico relacionado con la seguridad?
- d) Análisis de las reacciones adversas en la base de datos de nacional y bases de datos internacionales

Relevancia clínica

Descripción de los casos en sus aspectos clínicos, comentarios de fármacos concomitantes que puedan haber interactuado para favorecer la RAM, situación de los pacientes en cuanto a recuperación de la RAM, con tratamiento o no, con interrupción del fármaco, tiempo que transcurrió hasta su recuperación, tipos de secuelas si las ha habido. Evaluación de la causalidad. Posible efecto de clase.

Exposición de pacientes

Descripción del número de pacientes que han recibido el fármaco X para poder estimar la frecuencia de la RAM Z que motiva la señal. Evaluación del uso del medicamento, estimación de la población expuesta, estimación de la gravedad en la población.

Relevancia estadística

Descripción de las medidas de desproporcionalidad empleadas. Comentar la interpretación del ROR en función de los aspectos clínicos evaluados.

Señal proveniente de otras fuentes de literatura o alerta internacional

Incluir las referencias bibliográficas consultadas en este resumen.

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

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

Validación de la señal

Incluye periodicidad del monitoreo, fortaleza de la asociación, número de casos presentados con su imputabilidad, caracterización de la serie de casos, plausibilidad biológica y temporal, contexto clínico y calidad; y validez de la información consultada.

Comentario regulador

Descripción de la situación respecto a este asunto sobre esta señal en el país, región u otro ámbito. Información de los IPS/PBRER o de los PGR. Acciones reguladoras tomadas en otros ámbitos.

Conclusión de la Evaluación

Incluye la clasificación de la señal, la decisión tomada y la medida reguladora o acción propuesta con su cronograma de ejecución.

Anexos

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