

# GUÍA PARA LA DETECCIÓN DE SEÑALES DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (SEFV-H)

2025



# Índice



## Preámbulo

4



## Parte 1. Introducción

5

Sección 1. Priorización en la detección de señales

7



## Parte 2. Consideraciones en criterios de consulta

8

Sección 1. Fecha

8

Sección 2. Fármaco

8

Sección 3. Reacción adversa

8

Sección 4. Otros filtros de interes

8



## Parte 3. Métodos de detección de señales

9

Sección 1. Análisis cualitativo

10

1.1. Análisis cualitativo caso a caso

11

1.2. Análisis cualitativo de los casos agregados

15

<b>Sección 2. Análisis cuantitativo</b>	<b>17</b>
2.1. Identificación de una posible señal por métodos cuantitativos	18
2.2. Apoyo a la decisión de elevar una señal al CTSEFV-H	33
<b>Sección 3. Evaluación epidemiológica de causalidad</b>	<b>41</b>
3.1. Población	41
3.2. Reacción adversa	42
3.3. Medicamento	42
3.4. Criterios de causalidad	42



## Esquema de la detección de señales del SEFV-H



## Preámbulo

---

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) tiene como objetivo recoger, evaluar y registrar en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) las sospechas reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas por los profesionales sanitarios y la ciudadanía, así como tratar de identificar de forma precoz posibles riesgos asociados con el uso de medicamentos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia y es la responsable de administrar la base de datos FEDRA. En cada comunidad autónoma existe un centro de farmacovigilancia (CAFV) encargado de evaluar y registrar en dicha base de datos las sospechas de reacciones ad-

versas a medicamentos. El análisis de dicha base de datos permite identificar señales, es decir, posibles nuevos riesgos de los medicamentos o cambios en los ya conocidos. Las señales detectadas por los técnicos del SEFV-H serán debatidas y validadas en el Comité Técnico del SEFV-H cuando se considere que hay suficientes datos que justifiquen seguir investigándose.

Esta guía presenta la metodología utilizada por el SEFV-H para llevar a cabo la detección de señales.

Agradecemos a todos los participantes del Grupo de Trabajo “Guía de Señales” del SEFV-H la elaboración de esta guía.



## Parte 1. Introducción

La notificación espontánea de sospechas de RAM es el método más eficiente para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado acontecimiento adverso, identificando así riesgos previamente no conocidos de los medicamentos. Esto ha motivado que muchos países hayan creado sistemas permanentes de recogida de información que pretenden:

- Facilitar al profesional sanitario y a los ciudadanos la notificación de sospechas de RAM a través de un sencillo formulario
- Registrar la notificación en una base de datos común que posibilite la generación de señales, manteniendo siempre la confidencialidad del paciente y del notificador<sup>1</sup>

Una señal en farmacovigilancia es aquella información procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación<sup>2</sup>. En España, es el SEFV-H el que reúne los casos de sospechas de RAM, para posteriormente analizar esta información y determinar si aparecen nuevas señales. Para llevar a cabo esta función cuenta con el Programa de Notificación Espontánea, definido por el Real Decreto 577/2013 como el método de farmacovigilancia basado en la comunicación, recogida, registro y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. El objetivo final es la identificación de señales en farmacovigilancia.

Entre las ventajas del Programa de Notificación Espontánea se encuentra su sencillez, bajo coste, cobertura de toda la población (grupos que no se suelen considerar en la fase de ensayos clínicos pre-comercialización tales como niños, ancianos y mujeres embarazadas) y de todos los medicamentos comercializados. Además, no interfiere en los hábitos de prescripción y permite detectar RAM poco frecuentes. Sus limitaciones son la infranotificación (no se sospechan todas las RAM que se producen y no se notifican todas las RAM que se sospechan), la imposibilidad de cuantificar la frecuencia de aparición de las RAM, la existencia de sesgos de notificación (se suelen notificar los medicamentos más nuevos, con campañas publicitarias llamativas, RAM graves, etc.), y la difícil detección de reacciones adversas de aparición retardada<sup>3,4</sup>. Otra importante limitación es la calidad de los casos enviados por los titulares de autorización de comercialización (TAC) de los medicamentos, ya que contienen menos información relevante para su evaluación<sup>5</sup> y se notifican en ocasiones acontecimientos adversos en vez de sospechas de reacciones adversas. Además, este método no es adecuado para comparar medicamentos, debido a que pueden estar afectados por distintos sesgos de notificación.

A pesar de las limitaciones, la notificación espontánea es el método más eficiente para la identificación de riesgos, ya que permite registrar y analizar los datos en un periodo corto de tiempo. De esta manera, una vez amplificada la señal, es decir, tras la recopilación de información adicional acerca de la posible asociación a partir de otras fuentes tales como informes periódicos de seguridad (IPS), ensayos clínicos o estudios observacionales, facilita la toma de decisiones de manera ágil.

El SEFV-H dispone de un procedimiento para la generación de señales que incluye la revisión de los llamados “casos alertantes”, definidos como aquellos que cumplen alguna de las siguientes características:

- el caso es grave y en el algoritmo de causalidad de al menos uno de los fármacos sospechosos haya un conocimiento previo “RAM desconocida” y no hay una causa alternativa más probable al medicamento
- fármacos en seguimiento adicional (con triángulo negro) que sean sospechosos y que en el algoritmo de causalidad el conocimiento previo sea “RAM conocida en referencias ocasionales” o “RAM desconocida”

Por lo tanto, a la hora de valorar si un problema de seguridad es o no una posible señal, es fundamental determinar si es desconocido. Para ello se consultará la ficha técnica (FT) del medicamento. De esta manera se establece que:

- Si la asociación fármaco-RAM está descrita en una FT española de al menos un medicamento que contenga el principio activo no es señal, salvo que se trate de un nuevo aspecto de una asociación conocida.
- Si la posible asociación fármaco-RAM está publicada en la literatura científica pero no en la FT española sí es señal.

A continuación, se listan algunos ejemplos de señales, presentadas ante el Comité Técnico del SEFV-H, tanto de una posible nueva asociación causal como de nuevos aspectos de una asociación ya conocida:

1. Una **reacción adversa nueva**: No está identificada como riesgo conocido o potencial en la información disponible del medicamento.

Ejemplo: hipertensión portal no cirrótica/enfermedad vascular portosinusoidal por azatioprina ([Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Diciembre de 2024](#), NIPO: 134-24-010-2)

2. Una **reacción adversa conocida pero notificada en una proporción mayor de lo esperado** (por la frecuencia descrita en la fase de autorización o por la proporción de notificación previa).

Ejemplo: Incremento en la frecuencia de notificación de anemia hemolítica con inmunoglobulinas humanas, que en concreto sucedió con la utilización de Privigen® por el incremento de producción de anticuerpos antiA. Se cambió el sistema de selección de donantes y de producción para solucionarlo y se comprobó con un estudio posautorización (EPA) ([CIMA](#)).

3. Una **reacción adversa conocida pero más grave** de lo previsto.

Ejemplo, Anemia sideroblástica con linezolid, porque era conocida la anemia sin especificar tipo y, por tanto, tampoco la etiopatogenia, pero no era conocido el tipo de anemia sideroblástica ([CIMA](#)).

4. Una **reacción adversa conocida, pero con un cambio en la frecuencia o en la intensidad, por posibles errores de medicación o cambio en la forma de uso del medicamento**.

Ejemplo: Incremento de la frecuencia de hepatotoxicidad con amoxicilina-clavulánico por aumento de prescripción y/o dispensación en situaciones en la que no era el medicamento de elección. ([Nota informativa 2006/01](#))

5. Una reacción adversa conocida, pero se detecta un **subgrupo de población** con un posible riesgo diferente.

Ejemplo: casos graves de daño hepático en mujeres que recibían flutamida para indicaciones no autorizadas ([Nota informativa MUH \(FV\), 3/2017](#)).

## Sección 1. Priorización en la detección de señales

La priorización debe realizarse a lo largo de todo el proceso de gestión de señales y por cada una de las partes implicadas. Es el proceso por el cual se le asigna un orden a cada posible señal en función de si sugiere un riesgo con impacto importante en la salud de los pacientes, en la salud pública o en la relación beneficio-riesgo del medicamento<sup>6</sup>.

Existe un acuerdo general de que una posible señal que implica a una reacción adversa grave, desconocida y que se detecta en los primeros años de autorización de un medicamento debe ser prioritaria<sup>4</sup>.

Los factores a tener en cuenta para evaluar este impacto importante serían<sup>7</sup>.

1. La gravedad, intensidad, desenlace y reversibilidad de la reacción y la posibilidad de establecer medidas de prevención. Para apoyar esta decisión es útil comprobar si es una reacción recogida en la lista de *Designated Medical Events* (DME list) de la Agencia Europea de Medicamentos, ver los casos con desenlace mortal notificados, los que requirieron ingreso hospitalario, trasplantes o cirugías.
2. La estimación de personas expuestas y de la frecuencia de la posible reacción adversa. En este punto, si no se conoce el número real de personas expuestas, el incremento rápido del número total de notificaciones espontáneas con el medicamento es un indicio de una utilización creciente y muy frecuente.
3. Si los pacientes expuestos son población vulnerable o si existen poblaciones con diferentes formas de utilización. Esto es de especial relevancia si se trata de niños, embarazadas o ancianos o si hay un importante componente de uso en condiciones no autorizadas.
4. Las consecuencias de la retirada del tratamiento sobre la enfermedad para la que se utiliza el medicamento y la disponibilidad de alternativas terapéuticas.

5. Las expectativas de la intervención regulatoria que podrían adoptarse (modificar el apartado 4.8 para añadir una nueva reacción adversa, modificar el apartado 4.4 para incluir una advertencia, añadir una contraindicación, medidas de minimización de riesgos, la suspensión o la revocación).
6. Que la posible señal implique a otros medicamentos del mismo grupo terapéutico o relacionados estructuralmente.
7. La posibilidad de que la posible señal origine preocupación en el público o concite la atención de los medios de comunicación/redes sociales.

- 
1. Madurga Sanz M. Análisis y gestión de Riesgos en farmacovigilancia: conceptos teóricos y definiciones. En: Farmacovigilancia. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. ISBN: 978-84-87276-86-6 páginas 1-16.
  2. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
  3. Velasco González V. Papel de las enfermeras en la notificación de reacciones adversas medicamentosas en Castilla y León (España). Rev. iberoam. Educ. investi. Enferm. 2013; 3(2):10-6.
  4. Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. Report of CIOMS Working Group VIII. Geneva 2010. ISBN 92 9036 082 8.
  5. Fernandez-Fernandez C, Lázaro-Bengoa E, Fernández-Antón E, Quiroga-González L, Montero-Corominas DM (2020) Quantity is not enough: completeness of suspected adverse drug reaction reports in Spain—differences between regional pharmacovigilance centres and pharmaceutical industry. Eur J Clin Pharmacol 76:1175–1181.
  6. SCOPE Work Package 5 Signal Management Best Practice Guide. June 2016.
  7. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1).



## Parte 2. Consideraciones en criterios de consulta

La selección de los criterios de consulta en la base de datos es fundamental a la hora de realizar el estudio de una posible señal. Desde el punto de vista técnico-científico el proceso se inicia generando una hipótesis, diseñando el abordaje más adecuado para ponerla a prueba. A continuación, se listan algunos aspectos a tener en cuenta:

### Sección 1. Fecha

Como norma general la fecha inferior del intervalo corresponderá a la fecha de autorización del primer medicamento autorizado que contenga el fármaco a estudio. Dicha fecha estará disponible en CIMA.

### Sección 2. Fármaco

Generalmente el fármaco se define utilizando el nivel de tipo de fármaco principio activo. No obstante, en ocasiones es necesario definirlo con cualquiera de los distintos niveles jerárquicos, como una presentación concreta, la marca o incluso limitarlo a una vía de administración o a una de las sales del principio activo.

### Sección 3. Reacción adversa

Una vez definido el problema de salud a analizar, debe tenerse en cuenta que este puede no definirse solo con un único PT del diccionario MedDRA. Es por ello que se recomienda realizar una revisión de MedDRA previamente para establecer la mejor definición del problema y elegir el nivel jerárquico o una

consulta estandarizada de MedDRA (SMQ, Standardised MedDRA Queries, narrow o broad), más adecuado.

Debe tenerse en cuenta que puede ser necesaria la realización de distintas consultas con diferente grado de sensibilidad y especificidad, hasta encontrar la que mejor se ajusta al problema de salud en estudio.

En el caso de errores de medicación, como norma general para consultar por un caso de error de medicación se recomienda utilizar la SMQ errores de medicación.

### Sección 4. Otros filtros de interés

- Tipo de notificación: para la realización de análisis cuantitativos únicamente se tendrán en cuenta los casos espontáneos.
- Sexo y grupo de edad



## Parte 3. Métodos de detección de señales

---

El objetivo del SEFV-H es la detección de señales. Para ello, se pueden abordar dos enfoques: uno desde el punto de vista técnico-científico y otro desde la perspectiva organizativa.

Desde el punto de vista técnico-científico el proceso se inicia generando una hipótesis, diseñando el abordaje más adecuado para ponerla a prueba, evaluando los resultados del análisis diseñado y discutiendo esos resultados en el contexto de una evaluación epidemiológica de causalidad, tomando una decisión en función de la misma.

Pero desde el punto de vista organizativo, aunque la evaluación técnico-científica en cada nivel de la organización tiene las mismas bases metodológicas, la información disponible y la profundidad de la evaluación epidemiológica de causalidad y el tipo de decisión varía. Por este motivo cambia el nombre que se le aplica a la decisión<sup>1</sup>.

Los procesos en los que participa un CAFV en la generación de señales serían:

1. En el propio centro los técnicos decidirán si la posible señal:

- Tiene suficiente información y se prioriza para presentarla al CTSEFV-H
- No es prioritaria y se deja pendiente mientras se gestionan otras posibles señales más prioritarias o sólidas
- Es dudoso y se espera a que haya información más sólida, dejándola en seguimiento
- Debe desestimarse ya que la información no apoya la posible señal

2. En el CTSEFV-H se decidirá si la información disponible apoya la posible señal y si ésta merece la adopción de algún tipo de medida, la señal se clasifica como “validada” lo que significa que la información disponible contiene suficientes datos que justifiquen que se siga evaluando.

Para llevar a cabo el análisis de una posible señal se debe recabar información del medicamento, la reacción adversa y del conocimiento previo de si el medicamento en estudio causa esa reacción adversa. Esta información será más o menos profunda y extensa dependiendo del proceso en el que esté la señal:

○ Medicamento:

- Principio activo, sal o la descripción clínica de la sustancia activa (DCSA).
- Grupo terapéutico, será útil en la discusión de posible efecto de clase o en la discusión de plausibilidad biológica.
- Medicamentos autorizados.
- Fecha de la primera autorización (o comercialización en España), relevante para el diseño del análisis cuantitativo.
- Indicaciones terapéuticas, por edad si fuera relevante, información necesaria para evaluar causas alternativas y posibles sesgos.
- Vía de administración y pauta terapéutica, necesario para la evaluación de la relación dosis-respuesta o discutir si se relaciona con usos fuera de las condiciones autorizadas. Además, esta será especialmente impor-

tante si tiene más de una y cada una es para una indicación diferente (población diana).

- Mecanismo de acción, que será utilizado para buscar una posible plausibilidad biológica.
- Exposición, dato muy útil para priorizar la posible señal, al influir en el impacto poblacional de la señal si se confirmara.
- Reacción Adversa:
  - Definición y criterios diagnósticos, ya que justificará los criterios de búsqueda en FEDRA.
  - Incidencia o prevalencia por edad y sexo, porque influye en el número de casos notificados esperados sólo por azar, no causales, y porque será la base de posibles diseños de restricción o de estratificación. Dato imprescindible para discutir la población de la que parece proceder la muestra de pacientes de la serie de casos que dan lugar a la señal.
  - Morbilidad y letalidad: Información necesaria para priorizar la señal
  - Diagnóstico diferencial, con fracción etiológica por medicamentos, si se conoce. Esta información, junto a las indicaciones por las que se utiliza el medicamento y las indicaciones que constan en los otros medicamentos concomitantes/sospechosos, son el fundamento de la evaluación de si existe información suficiente para descartar de forma razonable las posibles causas alternativas y formará parte de la discusión epidemiológica de causalidad.
- Conocimiento Previo: se encontrará información al respecto en:
  - La FT española ([CIMA](#))

- El plan de gestión de riesgos (PGR)
- El IPS
- En la FT de otros países o en libros de texto
- Estudios epidemiológicos, ...

El método de detección de señales en el SEFV-H se basa tanto en la realización de análisis cualitativo como cuantitativos.

## Sección 1. Análisis cualitativo

En la detección precoz de una señal van a intervenir criterios cualitativos que están, por una parte, relacionados con la calidad de las notificaciones recibidas, y por otra con la correcta evaluación y tratamiento de las notificaciones por parte de los técnicos de los CAFV.

Alimentar una base de datos con más número de notificaciones y de mejor calidad es el mejor punto de partida.

La detección y evaluación de una señal no se basa sólo en aspectos cuantitativos de desproporción de notificación estadísticamente significativa. Por tanto, deben aplicarse también criterios que evalúen la calidad y cantidad de la información recibida y el grado de imputabilidad que proporcionan a cada caso<sup>2</sup>.

Los técnicos del SEFV-H realizan un análisis cualitativo teniendo en cuenta aspectos como el conocimiento previo, reexposición, causas alternativas, y otra información relevante.

El análisis cualitativo se realiza sobre los casos identificados en los que se presenta el fármaco y la reacción adversa de la asociación en estudio, independientemente del tipo de notificación ya sea espontánea o procedentes de estudio.

En el análisis cualitativo también se pueden evaluar notificaciones de interés para la asociación fármaco-RAM, que pueden proceder de notificaciones que, sin cumplir los criterios iniciales definidos de la asociación fármaco-RAM, puedan aportar información complementaria. En estos casos, pueden incorporarse en el apartado de análisis cualitativo, aunque no estarán incluidas en el análisis cuantitativo si no se modifican los criterios de consulta.

En el análisis cualitativo sólo se deben incluir casos válidos y no anulados. Antes de iniciar el análisis cualitativo se deben buscar posibles casos duplicados.

La calidad de la información de la que se dispone en los casos notificados es determinante en la evaluación de las señales, pudiendo diferenciarse dos aspectos. Por un lado, está la calidad en cuanto a que la información esté disponible, es lo que en esta guía se denomina grado de cumplimentación y por otro lado está el aspecto de que dicha información apoye la causalidad del medicamento, que en la guía denominamos grado de imputabilidad.

Ejemplo: un caso puede contener información de sexo, edad, fechas de inicio de tratamiento y la indicación, fecha de inicio y fin de la reacción adversa y el desenlace, otros medicamentos concomitantes y varios antecedentes médicos relevantes para la reacción adversa codificados, por lo que su grado de cumplimentación sería del 100 % (puntuación 1 de una escala de 0 a 1), pero podría tener una secuencia temporal poco coherente, que el medicamento no se ha retirado y la reacción se ha recuperado y que hay una causa alternativa más probable que el medicamento sospechoso, indicando entonces que el nivel de imputabilidad es muy bajo. En FEDRA el grado de cumplimentación de un caso viene determinado por su puntuación de calidad<sup>3</sup>.

En resumen, con el análisis cualitativo se trata de disponer de una descripción detallada de la serie de casos, y de si se dispone de forma parcial o completa de la información relevante para la evaluación de causalidad.

## 1.1. Análisis cualitativo caso a caso

El objetivo de un primer paso es conocer el grado de cumplimentación y el grado de imputabilidad de cada una de las notificaciones que forman parte de la señal. Los resultados de este análisis pueden mostrarse en forma tabular o con narración individual de los casos que conformen la señal. Se elegirá la forma que más facilite la evaluación y en muchas ocasiones dependerá del número de casos incluidos en la serie.

Además del imprescindible análisis cualitativo de los casos de FEDRA, se pueden también analizar casos procedentes de las bases de datos europea (Eudra-Vigilance) o internacional (VigiBase). Si se considera necesario, se pueden incluir casos aislados o series de casos identificados en publicaciones científicas.

### ► Campos a incluir en el análisis descriptivo de los casos

Los campos que hay que recoger para el análisis cualitativo están de una parte relacionados con el grado de cumplimentación en función de la información que contiene y puede adjudicarse una puntuación individual para cada notificación<sup>3</sup>. A continuación se listan los campos:

- Edad: edad o grupo de edad. Si contiene fecha de nacimiento junto con la fecha de inicio de RAM se puede calcular
- Sexo: hombre o mujer
- Fármaco:
  - Indicación
  - Fecha de inicio (al menos año)
- RAM:
  - Fecha inicio RAM (al menos año)

- Desenlace RAM
- Latencia de inicio: tiempo entre el inicio del medicamento y el inicio de la RAM
- Conocimiento previo, reexposición, causas alternativas, efecto de retirada y secuencia temporal
- Texto libre: resultado test, historia médica y narrativo
- Dosis

Como campos adicionales para evaluar la imputabilidad están en primer lugar la reexposición, causa alternativa y efecto retirada (forman parte de los campos evaluados por los técnicos del SEFV-H). También es importante conocer antecedentes personales del paciente, factores contribuyentes, pruebas complementarias y dosis del fármaco sospechosos y otros fármacos.

La información de la que se dispone sobre los casos notificados es muy importante en la detección de señales. En base a ello en los años 90 se propuso una clasificación de los casos en función de criterios que valoran la calidad de la información incluida en la notificación (ver [Figura 1](#)).

#### Caso índice:

**Información completa** sobre fármaco, fechas de tratamiento, reacción, fechas de reacción, desenlace, otros fármacos, indicaciones

**Y**

se descartan otras causas alternativas **O** presenta una reexposición positiva.

#### Caso sustancial:

**Información completa** sobre fármaco, fechas de tratamiento, reacción, fechas de reacción, desenlace, otros fármacos, indicaciones

**Y**

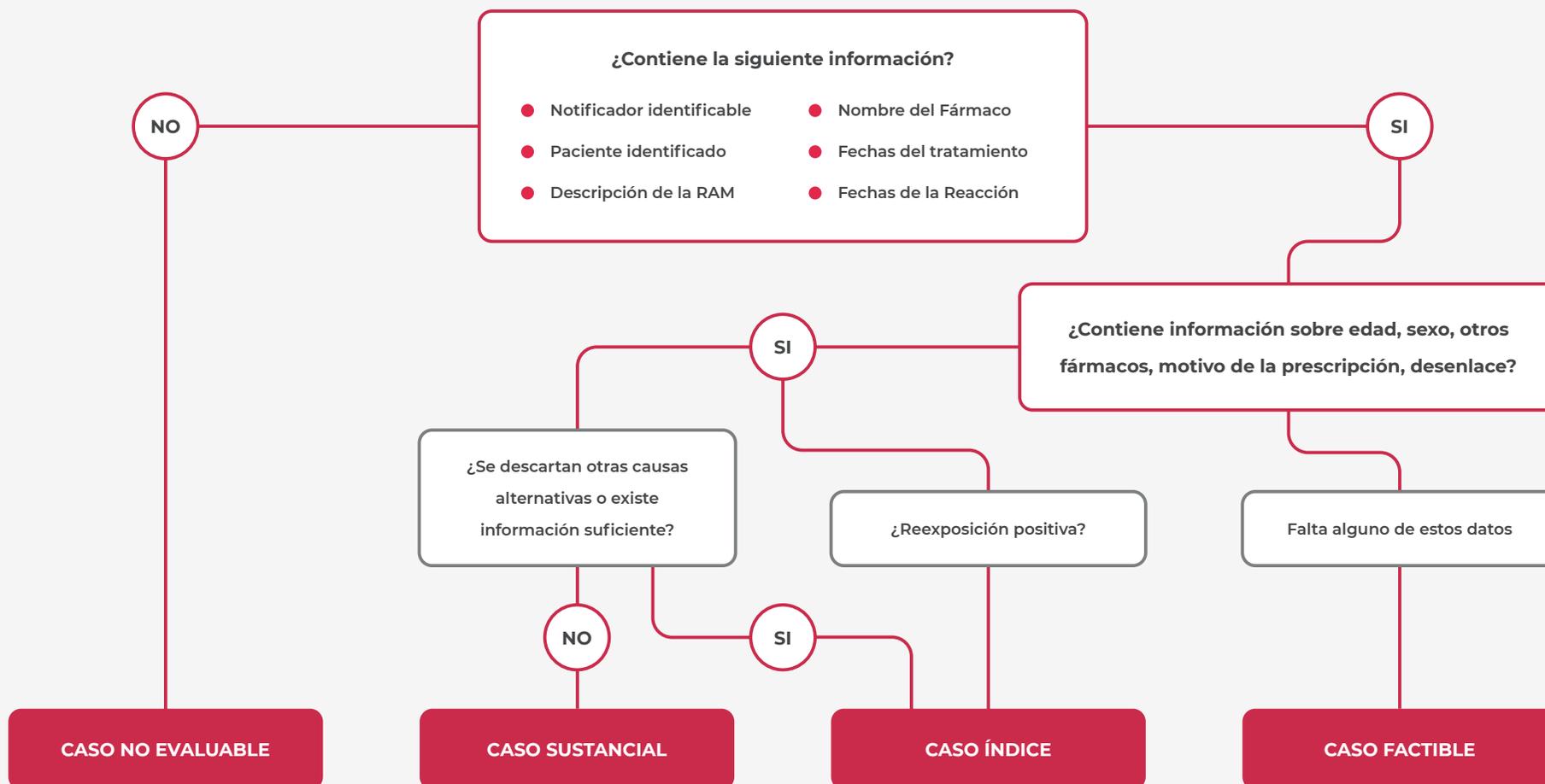
No se pueden descartar otras causas alternativas **O** no hay información sobre reexposición o es negativa.

#### Caso factible:

Se desconoce información sobre edad, sexo, otros fármacos, indicación o desenlace.

FIGURA 1

## Items de información y criterios para casos índices



Modificado de: Edwards IR, Lindquist M, Wiholm BE, Napke E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. Lancet 1990; 336: 156-8.

El número de casos necesarios para generar una señal dependerá de la calidad de la información que contengan y del grado de imputabilidad. En la tabla 1 se muestra la propuesta de estos autores sobre el número de casos para considerar una señal en relación con el tipo de caso. En el SEFV-H, habitualmente se suele establecer en 3 el número mínimo de casos para investigar una posible señal, al menos 1 de ellos caso índice.

**TABLA 1. Número de casos para constituir una señal (\*)**

Índice	Sustancial	Factible
3		
2	2	
2		4
2	4	
1		8

(\*) siempre es necesario, al menos, 1 caso índice

Esta información sobre el número de casos y la calidad de la información e imputabilidad es **orientativa** y no debe detener la investigación de una posible señal si son graves y/o la población expuesta es importante.

El grado de imputabilidad en los casos que constituyen una señal investigada no depende del conocimiento previo de la asociación, que cuando hablamos de posibles señales es desconocido o poco conocido. En caso de reacciones adversas mortales o recuperación con secuelas, no pueden valorarse el efecto retirada ni reexposición. Es por ello, que valorar la imputabilidad basada en categorías algorítmicas presenta limitaciones en la evaluación de casos desconocidos, desenlaces mortales o con secuelas y sin embargo son de máximo interés en la detección de señales. Ejemplo de señal: Osteonecrosis maxilar por bifosfonatos. (desconocida y recuperación con secuelas).

#### ► Listado tabular de los casos

Cuando la señal incluya una serie de casos se recomienda elaborar el análisis tabular, ya que va a facilitar la obtención de resultados de frecuencia y dispersión de las variables incluyendo: edad, sexo, fármacos sospechosos, RAM, latencia, gravedad, desenlace, causa alternativa, reexposición y en algunas ocasiones se incorpora un campo de comentarios.

Pudiera ocurrir que se esté investigando sobre un sexo determinado, un grupo de edad definido, una RAM determinada, o bien que estemos investigando sobre un grupo terapéutico, principio activo, y no sea necesario incorporar estos campos en el tabular, al ser común a toda la serie de casos. También puede ocurrir que se incorporen nuevos campos si se están investigando factores contribuyentes, antecedentes de interés, resultados analíticos que definen la RAM, o interacciones o indicaciones.

**TABLA 2. Ejemplo tabla tabular**

Edad	Sexo	Indicación	Latencia (d)	Dosis/Duración/Acción	Otros ttos.	Comorbilidades	Desenlace
73 a	Masc	Asma	1156	100mg/Desc/Ret	NC	NC	Recuperado
Ad	Fem	Asma	120	Desc/Desc/Desc	Omeprazol, salbutamol	NC	Desc
57 a	Fem	Asma	34	Desc/Desc/Desc	NC	NC	En recuperación
65 a	Fem	Asma	Desc	Desc/14 d/Desc	NC	NC	Recuperado

Ad: adulto; a: años; d: días; Masc: masculino; Fem: femenino; Desc: desconocido; Ret: retirada; NC: no consta; ttos: tratamientos

## 1.2. Análisis cualitativo de los casos agregados

El objetivo en este punto es obtener los resultados agregados sobre las variables cualitativas de interés en los casos correspondientes a la señal en investigación. Las variables cualitativas a analizar de forma agregada son:

- Origen SEFV-H o TAC
- Tipo de notificación espontanea o estudio (n, %)
- Edad (media, mediana y rango intercuartil), n y % de desconocidas
- Sexo (n, %), y n y % de desconocidas
- Periodo de latencia de la RAM (días, semanas o meses) tras el inicio del fármaco. Se incorpora información sobre la n y % de las notificaciones sobre las que se ha podido calcular las latencias que se pueden expresar en media, mediana y rango sobre las unidades de tiempo seleccionadas, número de casos en los que no se puede calcular. Si se trata de reacciones adversas por la retirada del medicamento la latencia que interesa no es la latencia de inicio sino la latencia de retirada
- Desenlace (n, %)
- Gravedad (n, %)
- Mortales (n, %)
- Factores contribuyentes o Antecedentes médicos si fuera de interés.
- Efecto de la retirada del fármaco sospechoso
- Reexposición (n, %)
- Indicación (n, % de las diferentes indicaciones y n, % de indicaciones desconocidas). Se incluyen también las que estén fuera de indicación.
- Causas alternativas (farmacológicas y no farmacológicas). Casos en los que hay información suficiente para descartar causas alternativas, casos en los que la información disponible no permite descartar las posibles causas alternativas, casos en los que hay causas alternativas con igual o menor, o mayor peso que la farmacológica.

**TABLA 3.** Ejemplo tabla resumen con datos agregados

Categoría	Casos N=10 n (%)
<b>Sexo</b>	
Femenino	4 (40.0 %)
Masculino	6 (60.0 %)
<b>Media edad, años</b>	
Media +/- DE	39.83 +/- 20.24
<b>Indicación</b>	
Indicación 1	2 (20.0 %)
Indicación 2	1 (10.0 %)
Indicación 3	4 (40 %)
Desconocida	3 (30 %)
<b>Desenlace</b>	
Desconocido	5 (50.0 %)
En recuperación	4 (40.0 %)
No recuperado	1 (10.0 %)

Categoría	Casos N=10 n (%)
<b>Dosis-Vía</b>	
150 mg 4 semana- subcutánea	2 (20.0 %)
300 mg 4 semana- subcutánea	1 (10.0 %)
Desconocida- desconocida	7 (70.0 %)
<b>Latencia</b>	
0-15 días	2 (20 %)
15-30 días	3 (30 %)
Más 30 días	2 (20 %)
Desconocida	1 (10 %)
<b>Reexposición</b>	
Positiva	3 (30 %)

Puede ocurrir que, tras obtener estos primeros resultados, se replantee el análisis o bien se considere de interés estratificar por alguna variable. En este caso, los resultados del análisis cualitativo estratificado se presentarán también en listado tabular y análisis de los casos agregados. La tabla resumen podrá presentarse individualmente para los 2 estratos y podrán aplicarse estadísticos para diferencias entre las variables si procede.

## Sección 2. Análisis cuantitativo

En el SEFV-H los análisis cuantitativos de los datos de FEDRA se utilizan con 2 objetivos diferentes:

1. Identificar una posible señal
2. Apoyar la decisión de presentar la señal en el CTSEFV-H a través de la realización de:
  - 2.1. Análisis cuantitativo global
  - 2.2. Análisis cuantitativo para descartar posibles factores de confusión o para detectar poblaciones con riesgos diferentes
  - 2.3. Análisis cuantitativo para evaluar una posible interacción

La diferencia fundamental entre estos dos objetivos es que en el primero no hay una hipótesis inicial, el propio procedimiento es el que puede generar esa hipótesis. En el segundo sí se parte de una hipótesis de asociación inicial entre un medicamento y una reacción adversa.

Las herramientas de análisis de datos para la generación de señales con datos de FEDRA están diseñadas para poder dar respuesta a estos diferentes objetivos, pudiéndose utilizar indistintamente cualquiera de ellas en función de la hipótesis.

El resultado de cualquier análisis siempre será apoyar la decisión de si una reacción adversa se notifica de forma desproporcionada con un medicamento, respecto al resto de medicamentos incluidos en el análisis o respecto a los medicamentos utilizados en las mismas condiciones (vía, indicación, etc) o en un subgrupo de población respecto a otro (hombre/mujer, adultos/ancianos, etc).

Que una reacción adversa se notifique proporcionalmente más con un medicamento no significa necesariamente causalidad. La inferencia causal utilizando notificación espontánea no es directa desde el análisis cuantitativo, es siempre una evaluación epidemiológica de causalidad. Esto implica que no se está estimando una asociación de causalidad y que el valor del estimador central o del intervalo de confianza de la desproporción de notificación no es relevante, lo que es relevante es pasar el límite que se predefina para tomar la decisión, por ejemplo, un Límite inferior del *odds ratio* de notificación (reporting odds ratio, ROR) mayor o igual de 1 con un número de casos  $\geq 3$  para iniciar un procedimiento de generación de señal en el objetivo de generar una señal.

Todos los cálculos que se realizan en la base de datos, excepto el estadístico omega (utilizado para el análisis de posibles interacciones), resuelven una o varias tablas de contingencia (2x2), que se construyen de la siguiente manera:

**TABLA 4. Tabla de contingencia**

	RAM	No RAM	
Fármaco en estudio	a	b	a+b
Resto de fármacos	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

Donde:

- **a+b** es el número de casos con el medicamento en estudio,
- **a** es el número de casos en los que se asocia la reacción adversa en estudio con el medicamento en estudio,
- **c+d** es el número de casos con el resto de medicamentos,
- **c** es el número de casos en los que se asocia esa reacción con el resto de medicamentos,
- **a+b+c+d** es el conjunto definido por los filtros, es la muestra total del estudio.

Se denominan “marginales” a los valores de **a+c**, **b+d**, **a+b** y **c+d**, que son los valores que utiliza el test de Chi<sup>2</sup> para el cálculo del número de casos esperados.

El estadístico omega es también un método bayesiano para cuantificar desproporción de notificación, pero en este caso de la asociación de dos medicamentos con una reacción, respecto a la notificación de esa reacción con cada uno por separado y respecto a lo que se notifica esa reacción con el resto de medicamentos de la base. Se utiliza, por tanto, para apoyar una hipótesis de interacción entre dos medicamentos.

Cabe recordar que en el análisis cuantitativo únicamente se trabaja con notificaciones espontáneas para evitar el sesgo de notificación que podría suponer que este medicamento o cualquier otro, tuviera un estudio que incrementara el número total de notificaciones o de algún tipo de RAM en particular.

Puede ocurrir que un medicamento, un grupo de medicamentos o una asociación fármaco-RAM estén sobrerrepresentados en algún periodo de tiempo o en toda la base. En cualquiera de los análisis se puede excluir ese medicamento o grupo de medicamentos, si se constata que está sesgando el análisis. En esos casos se debe realizar el análisis sin excluir y con la exclusión y justificar por qué se realiza la exclusión. Ejemplos: Las vacunas frente a la COVID-19 (por el volumen de notificaciones y el perfil de reacciones adversas diferente al resto de medicamentos), el metamizol para las agranulocitosis, la cerivastatina para el estudio de las rabdomiolisis.

## 2.1. Identificación de una posible señal por métodos cuantitativos

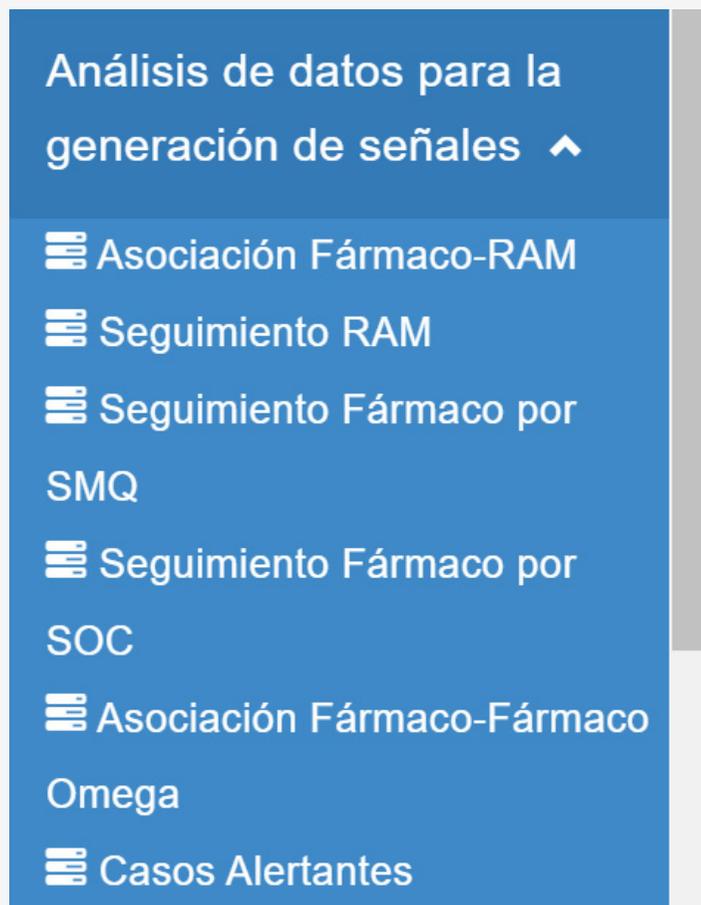
En el módulo de explotación de datos de FEDRA, en Análisis de datos para la generación de señales, hay tres módulos que se pueden utilizar para identificar posibles señales: **Seguimiento de RAM**, **Seguimiento de Fármaco por SMQ** y **Seguimiento de Fármaco por SOC** (*System Organ Class*).

Como se ha comentado, estos módulos son útiles, además, en otros momentos del proceso de generación de señales.

Se elegirá uno u otro dependiendo de cuál sea la pregunta que se esté planteando.

FIGURA 2

## Imagen Módulo Análisis de datos para la generación de señales



### 2.1.1. Seguimiento Sistemático de Fármacos (por SOC o por SMQ)

Este abordaje es útil, entre otros, cuando se desea realizar un seguimiento específico de un medicamento introducido en el arsenal terapéutico, por ejemplo, una nueva vacuna incluida en el calendario vacunal.

#### Ejemplo de seguimiento sistemático de Fármaco:

Se desea realizar el seguimiento sistemático de una terapia avanzada cuya vía de administración es la vía intratecal y que fue autorizada el 29 de enero de 2019, pero que se sabe que no se empezó a administrar hasta 2021 por la pandemia del COVID-19.

Se realiza la consulta en el módulo de explotación de datos de FEDRA llamado **Seguimiento Fármaco por SOC**, se elige el principio activo, aunque podría haber medicamentos distintos, con el mismo principio activo, autorizados. La elección de fármaco, sea por principio activo o por nombre del medicamento, va a proporcionar, en todos los análisis, las casillas **a**, **b** y **a+b** de todas las tablas 2x2 que se generen.

Como ya se ha comentado previamente, en este tipo de análisis se trabaja con notificaciones espontáneas. El filtro de fecha, siempre que incluya todo el periodo desde que se puede utilizar el medicamento, no afecta a las casillas mencionadas previamente, sino al grupo con el que se le compare, es decir, a las casillas **c**, **d** y **c+d**. Dicho de otra manera, a los marginales que determinan el concepto de esperados en un análisis estadístico de  $\chi^2$ .

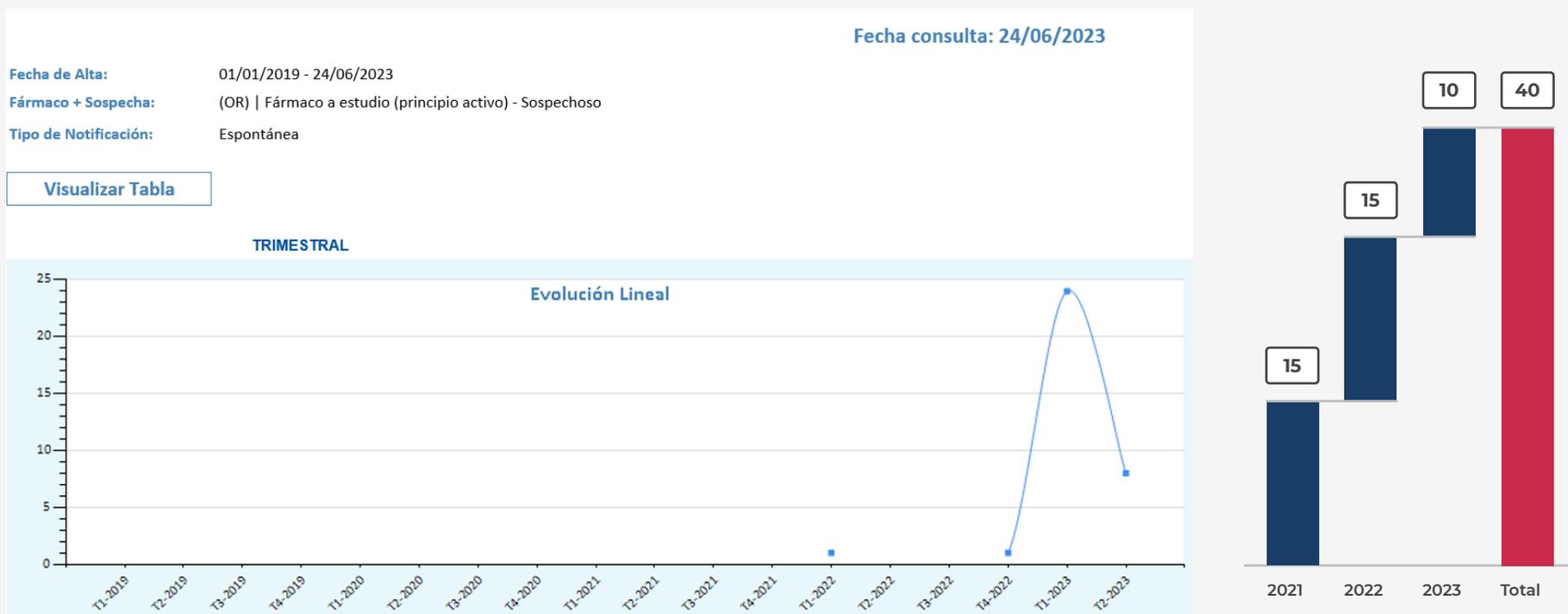
Utilizar las notificaciones recibidas en el mismo periodo en el que se ha podido notificar con el medicamento en estudio, disminuye el total marginal, por tanto, el **a+b+c+d** y, probablemente, disminuye el **a+c** (número total de cada reacción adversa notificada), pero no necesariamente la proporción con la que se notifica. Seleccionar el periodo equivalente en el grupo con el que se com-

para el medicamento en estudio sirve para controlar, en el diseño del análisis, un posible sesgo de notificación de la reacción adversa. Por ejemplo, que un problema de salud se notifique en ese momento más de lo que se notificaba en el pasado. En este ejemplo, se sabe que existe un significativo lapso de tiempo desde la fecha de autorización y la fecha real en la que se empezó a utilizar el

medicamento. Los datos de exposición muestran que no se realizaron administraciones del medicamento hasta el 2021 por lo que no hay notificaciones hasta ese momento (Figura 3). Por lo tanto, en este caso, aún se podría ajustar más el periodo analizado.

**FIGURA 3**

## Evolución de casos y pacientes tratados



Es decir, aunque está autorizado desde 2019, no comenzaron a recibirse notificaciones hasta finales de 2022. Sin embargo, se consultan los datos de exposición y hubo 15 administraciones en 2021, ninguna en 2020 ni en 2019, por lo que se reajusta la fecha de análisis a la fecha real en la que se comenzó a administrar el medicamento.

En este punto también hay que decidir si, como grupo de comparación, se utiliza todas las reacciones adversas con cualquier medicamento en ese periodo de tiempo o si se restringe más el grupo de comparación. Por ejemplo, como sólo se puede administrar a adultos se puede utilizar el filtro de edad y seleccionar adultos. Eso no debería afectar a las casillas a, b, a+b, si en todas las notificaciones del medicamento del estudio se recoge la edad. Sin embargo, sí afecta de forma notable al grupo de comparación ya que se está retirando del análisis todas las notificaciones en edad pediátrica, en mayores de 65 años y las que carecen de edad. De nuevo, si se aplica este filtro disminuirán de forma importante todas las casillas que no están relacionadas con el medicamento en estudio.

En contra de esta última restricción se podrían alegar razones matemáticas y epidemiológicas. Las matemáticas, que se estaría perdiendo mucho poder estadístico para la mayoría de las RAM que se van a analizar; las epidemiológicas, que el tipo de medicamentos que actualmente se administran por vía intratecal y el tipo de pacientes que los reciben son muy diferentes al medicamento que se está analizando.

Una vez que se han decidido los criterios que se van a aplicar a la definición del grupo de estudio y del grupo con el que se compara, es necesario volver a recordar que en una misma notificación puede notificarse más de una reacción adversa de órganos diferentes y una misma reacción adversa puede figurar en más de un órgano.

El seguimiento de fármaco realiza el análisis manteniendo la multiaxialidad de

MedDRA. Eso es lo adecuado para este tipo de análisis, una enfermedad reumatólogica autoinmune contabiliza en musculoesquelético y en trastornos inmunológicos y una enfermedad hematológica autoinmune contabiliza en sangre y en trastornos inmunológicos.

Aunque en realidad no son filtros, se puede seleccionar el nivel de análisis dentro de la jerarquía MedDRA. Para el propósito de la guía vamos a trabajar con cada análisis por separado, aunque también se pueden seleccionar todos los niveles de la jerarquía simultáneamente.

La [Figura 4](#) muestra el informe de resultados para el seguimiento sistemático a nivel de SOC.

Como en todos los informes que se generan, lo primero que aparece es la fecha en la que se ha realizado la consulta, y los filtros aplicados. La siguiente fila, en este análisis, proporciona el número de casos con el medicamento en estudio, el **a+b**, la proporción que suponen los casos del medicamento en el análisis y el número de casos incluidos en el análisis, el **a+b+c+d**.

A continuación, aparece una tabla, en la que la primera columna será el filtro de jerarquía que se ha seleccionado, en este ejemplo ha sido el SOC; después la columna de número de casos en los que hay al menos una RAM que va a ese SOC (sería la casilla **a** de una tabla 2x2). La siguiente columna indica la proporción que representa respecto al total de casos del medicamento en estudio. La siguiente columna es el número de RAM que hay en los casos analizados (sería el **a+c** de una tabla 2x2). Las siguientes 4 columnas dan la resolución de la tabla 2x2 para esa RAM con ese medicamento en forma de dos estadísticos de desproporción de notificación, el inferencial de la *odds ratio* de notificación (ROR, Reporting Odds Ratio) y el bayesiano del componente de información (CI).

Como sólo nos interesa conocer si una RAM se notifica más de lo esperado con ese medicamento, sólo se presenta el límite inferior y el punto central de estos

FIGURA 4

## Seguimiento sistemático de fármaco a nivel SOC

Fecha consulta: 24/06/2023

Fecha de Alta: 01/01/2021 - 24/06/2023  
 Fármaco + Sospecha: (OR) |Fármaco a estudio (principio activo) - Sospechoso  
 Tipo de Notificación: Espontánea

Fármaco (a+b) = 34      Proporción de Fármaco (a+b)/(a+b+c+d) = 0,02%      TOTAL (a+b+c+d) = 181.037

[Visualizar Gráfico.](#)

SOC	RAM - FCO (a)	Proporción de la RAM	RAM (a+c)	ROR-	ROR	CI-	CI	Proporción de la RAM en el Total	FT	Casos Alertantes	Puntuación Calidad (a)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (SOC)	25	73,53%	34.479	5,51	11,82	1,03	1,76	19,05%		6	0,591
Trastornos del sistema nervioso (SOC)	26	76,47%	53.675	3,49	7,71	0,52	1,25	29,65%		5	0,604
Trastornos renales y urinarios (SOC)	4	11,76%	4.263	1,95	5,53	0,10	1,45	2,35%		2	0,471
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	13	38,24%	39.591	1,11	2,21	-0,20	0,69	21,87%		3	0,620
Infecciones e infestaciones (SOC)	5	14,71%	10.690	1,06	2,75	-0,28	0,97	5,90%		2	0,577
Trastornos del aparato reproductor y de la mama (SOC)	4	11,76%	9.374	0,86	2,44	-0,52	0,83	5,18%		3	0,562
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (SOC)	9	26,47%	37.388	0,65	1,38	-0,73	0,28	20,65%		2	0,637
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	16	47,06%	85.113	0,51	1,00	-0,87	-0,04	47,01%		3	0,582
Trastornos vasculares (SOC)	4	11,76%	25.737	0,28	0,80	-1,61	-0,26	14,22%		2	0,755
Trastornos psiquiátricos (SOC)	3	8,82%	17.940	0,27	0,88	-1,65	-0,16	9,91%		2	0,684
Trastornos gastrointestinales (SOC)	4	11,76%	36.208	0,19	0,53	-2,03	-0,68	20,00%		4	0,681
Trastornos cardiacos (SOC)	1	2,94%	21.350	0,03	0,23	-3,41	-1,36	11,79%		1	1,000

dos estadísticos. Si el límite inferior del intervalo de confianza del ROR (-ROR) es mayor de 1 significa que proporcionalmente se notifica más esa RAM con ese medicamento que con el resto de medicamentos incluidos en el análisis, siendo esta estadísticamente significativa. De igual forma, si el menos dos veces la desviación estándar (-2DE) del Componente de Información (-CI) es mayor de 0

se interpreta que proporcionalmente se notifica más esa RAM con ese medicamento que con el resto de los medicamentos.

La siguiente columna presenta la proporción de la RAM en el conjunto de casos. La siguiente si la RAM está en la FT del medicamento. Cuando la FT de un medi-

camento no está normalizada, como es este caso, no cumplimentará SI aunque la RAM esté descrita en la FT.

La columna “Casos alertantes” indica cuantos casos de los recogidos en la segunda columna cumplen criterios de caso alertante, por tanto, son casos evaluados y cumplen los criterios definidos. El caso puede ser alertante por un PT diferente al que aparece en la tabla. Por último, la columna Puntuación de calidad presenta el grado de cumplimentación de los casos con el par fármaco-RAM.

El criterio más específico en la base de datos FEDRA podría ser que el número de casos sea  $\geq 3$  y que el  $-ROR$  sea  $\geq 1$  or NoCal y que el  $-CI$  sea  $\geq 0$  (Figura 5).

Se añade el criterio de NoCal para el  $-ROR$ , porque si en el periodo analizado todos los casos de la RAM analizada fueran con el medicamento estudiado y no hubiera ningún caso de esa RAM con otro medicamento ( $c=0$ ) el resultado del  $-ROR$  es no calculado, a pesar de que significa que el 100 % de los casos de esa RAM en ese periodo se han notificado con el medicamento en estudio.

**FIGURA 5**

## Seguimiento sistemático de fármaco a nivel SOC con $a \geq 3$ , $-ROR$ sea $\geq 1$ or NoCal y que el $-CI$ sea $\geq 0$



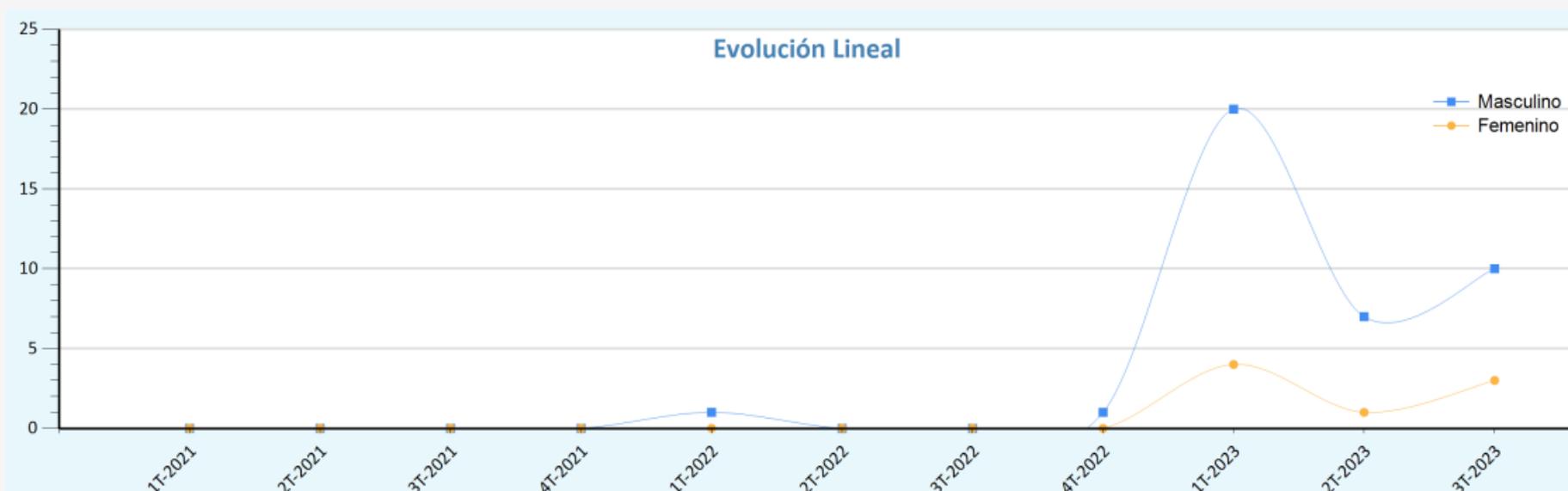
Este análisis se repite en todos los niveles de jerarquía de MedDRA (HLGT, HLT y PT) para detectar qué problemas se están notificando proporcionalmente más.

Si no está en la FT y no se justifica por la enfermedad de base por la que se está utilizando el medicamento, los problemas señalados son posibles señales y se analizarían como si fueran un caso alertante.

Este módulo se puede utilizar para otros objetivos como es la comparación entre subgrupos o estratificación. Esta gráfica no resuelve un análisis de desproporción de notificación, sino que representa la evolución de las notificaciones por los estratos seleccionados. En este ejemplo, estratificando por sexo se ve la diferencia de notificación de hombres y mujeres.

**FIGURA 6**

## Evolución temporal de casos

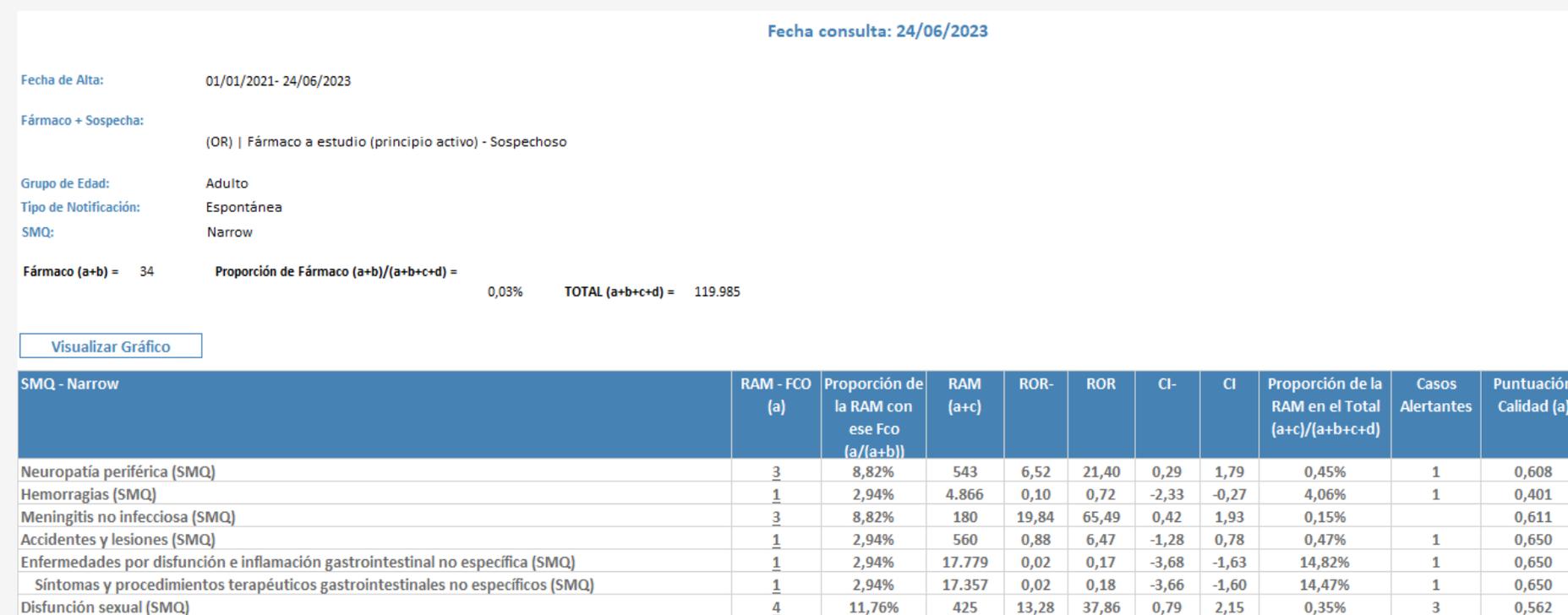


El seguimiento de fármaco por SMQ es similar, pero utilizando en vez de la jerarquía MedDRA por SOC, las SMQ, tanto las de MedDRA como las que se van definiendo en el SEFV-H (SMQ propias).

A continuación, se presenta un ejemplo de seguimiento por SMQ donde, además de seguir los mismos criterios que en el ejemplo anterior, se ha añadido el filtro de edad para restringir el análisis a adultos.

**FIGURA 7**

## Seguimiento sistemático de fármaco por SMQ para adultos



El número de casos con el medicamento no ha disminuido, ya que todos los casos de sospechas de RAM incluyen la edad, pero sí lo ha hecho de forma notable el **a+b+c+d**, pasando de 181.037 a 119.985. Es decir, los filtros equivaldrían a los criterios de inclusión y exclusión de un estudio epidemiológico y afectan al total de casos incluidos en el análisis. En cierto sentido es una forma de controlar sesgos desde el diseño del estudio.

Se puede ver que en la SMQ de *Meningitis* no infecciosas la desproporción de notificación es significativa, cumpliría los criterios que hemos descrito previamente, pero no hay ningún caso alertante, lo que nos indica que todos los PT codificados en esos 3 casos se han evaluado como conocidos. Sin embargo, la SMQ de *disfunción sexual*, que también cumple los criterios cuantitativos, tiene casos alertantes, así que es una posible señal que pasaríamos a analizar como si fuera un caso alertante.

### 2.1.1. Seguimiento Sistemático de RAM

Este tipo de análisis es adecuado, entre otros, cuando por ejemplo nos enfrentamos a problemas de salud extremadamente raros en la población general o a reacciones adversas que se notifican poco. Ejemplos: aplasia medular, fibrosis retroperitoneal, síndrome de QT largo y Torsade de Pointes, abortos y mortinatos, malformaciones congénitas...etc.

#### Ejemplo de Seguimiento RAM

Se desea realizar el seguimiento sistemático de los casos de abortos y mortinatos, para lo cual se puede utilizar el HLGTT correspondiente. Una vez seleccionados los criterios se obtiene un informe similar al resultante en los análisis de seguimiento de fármaco, salvo que en la primera fila de resultados lo que aparece es el número de casos con la RAM, la proporción de la RAM en los casos definidos y el total de casos que van a entrar en el análisis, el **a+b+c+d**.

Antes de revisar el contenido de la tabla, es muy útil analizar el número de notificaciones a lo largo del tiempo para ver si esta RAM se notifica de forma similar desde el inicio de FEDRA o si ha habido variaciones importantes a lo largo del tiempo (ver [Figura 8](#)).

Para interpretar las gráficas de evolución temporal de cualquier RAM hay que tener siempre presente la evolución temporal de las notificaciones espontáneas en FEDRA, porque en el análisis cuantitativo lo importante no es el valor absoluto, sino la proporción de notificación (ver [Figura 9](#)).

Si se vuelve a visualizar la tabla ya se puede tomar la decisión de si se acorta el periodo de análisis o se aplica algún criterio de restricción (filtro). Como se está analizando abortos y mortinatos y son RAM de la madre, se podría restringir el análisis a edad adulta y sexo mujer. Como se ha comentado previamente estas restricciones afectan al problema estudiado, ya que desaparecen los casos de categoría de edad desconocida y los casos de sexo desconocido. En concreto en este ejemplo se pasa de 552 casos a 399 lo que es inaceptable, al estar en un análisis en búsqueda de posibles señales.

La tabla de **Seguimiento RAM** se diferencia de la tabla de **Seguimiento Fármaco** en que la primera columna ofrece los fármacos (sospechosos o en interacción) con los que se ha notificado la RAM, por principio activo. En la segunda columna el número de casos de la RAM con cada principio activo, en la tercera la proporción de la RAM para ese medicamento y en la cuarta columna el número de casos con ese medicamento. Las cuatro columnas siguientes, al igual que en seguimiento de fármaco, resuelven la tabla de 2x2 que significa cada fila, con los mismos estadísticos, -ROR, ROR, -CI y CI. La siguiente columna ofrece la proporción de ese medicamento en el total de casos analizados, la siguiente columna si está o no en FT. Sólo se cumplimentará si se está analizando a nivel de PT. La columna "Casos alertantes" indica si en esos casos hay alguna asociación fármaco-RAM con criterios de alertante. Por último, la

columna “Puntuación de calidad” presenta el grado de cumplimentación de los casos con el par fármaco-RAM.

Si se aplican los filtros para definir los criterios, que el número de casos sea  $\geq 3$  y que el  $-ROR$  sea  $\geq 1$  or NoCal y que el  $-CI$  sea  $\geq 0$ , el resultado es el que aparece en la [Figura 10](#).

FIGURA 8

## Seguimiento sistemático de RAM

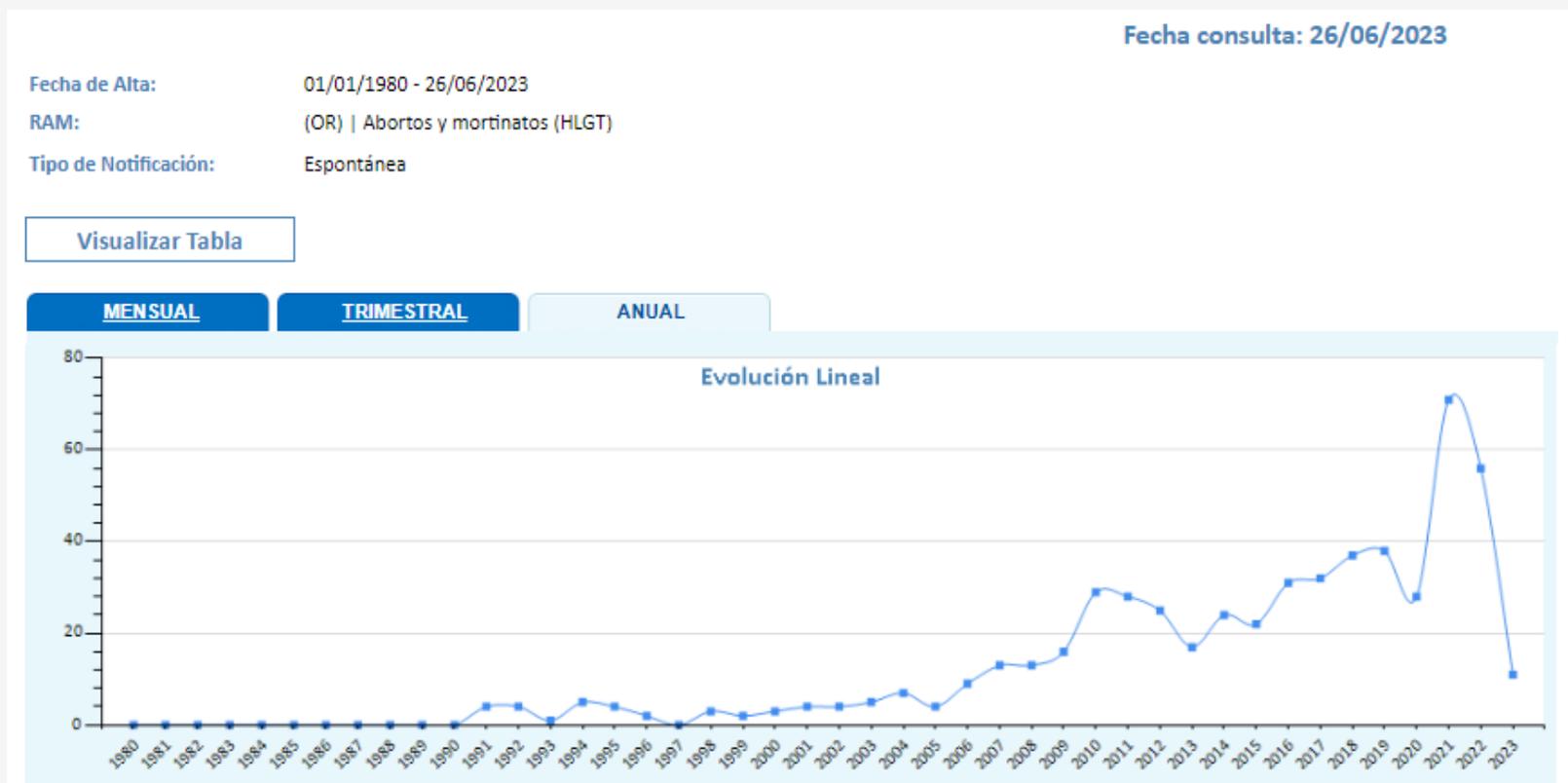


FIGURA 9

## Evolución temporal de casos

Fecha de Alta:

01/01/1980 - 26/06/2023

RAM:

(OR) | Circunstancias sociales (SOC); Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales (SOC); Exploraciones complementarias (SOC); Infecciones e infestaciones (SOC); Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (SOC); Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) (SOC); Problemas relativos a productos (SOC); Procedimientos médicos y quirúrgicos (SOC); Trastornos cardiacos (SOC); Trastornos congénitos, familiares y genéticos (SOC); Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (SOC); Trastornos de la sangre y del sistema linfático (SOC); Trastornos del aparato reproductor y de la mama (SOC); Trastornos del metabolismo y de la nutrición (SOC); Trastornos del oído y del laberinto (SOC); Trastornos del sistema inmunológico (SOC); Trastornos del sistema nervioso (SOC); Trastornos endocrinos (SOC); Trastornos gastrointestinales (SOC); Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (SOC); Trastornos hepatobiliares (SOC); Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (SOC); Trastornos oculares (SOC); Trastornos psiquiátricos (SOC); Trastornos renales y urinarios (SOC); Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (SOC); Trastornos vasculares (SOC)

Tipo de Notificación:

Espontánea

Visualizar Tabla

MENSUAL

TRIMESTRAL

ANUAL

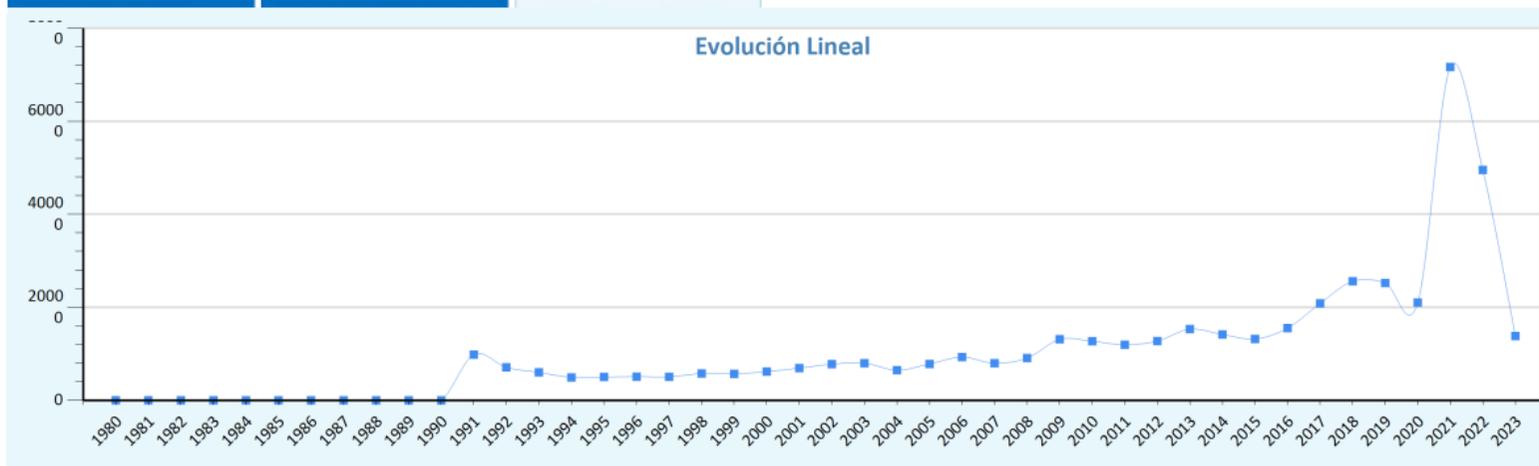


FIGURA 10

## Seguimiento sistemático de RAM con $a \geq 3$ , $-ROR$ sea $\geq 1$ or NoCal y que el $-CI$ sea $\geq 0$

Fármaco	RAM - FCO (a)	Proporción de la RAM con ese Fco ( $a/(a+b)$ )	FCO (a+b)	ROR- ↓	ROR	CI-	CI	Proporción del Fco en el Total ( $(a+b)/(a+b+c+d)$ )	FT	Casos Alertantes	Puntuación Calidad (a)
Principio activo 1 - Sospechoso	<u>50</u>	3,97%	1.258	28,08	37,75	3,92	4,34	0,27%		1	0,238
Principio activo 2 - Sospechoso	<u>12</u>	2,96%	406	14,48	25,87	2,32	3,13	0,09%			0,294
Principio activo 3 - Sospechoso	<u>8</u>	1,29%	622	5,44	10,98	1,41	2,36	0,14%		3	0,416

Si no está en la FT y no se justifica por la enfermedad de base por la que se está utilizando el medicamento, los problemas señalados son posibles señales y se analizarían como si fueran un caso alertante.

En este ejemplo, se habría comprobado que solo el Principio activo 3 no tiene recogido en su ficha técnica la posibilidad de que produzca abortos por tanto, se estaría ante una posible señal y se trataría como un caso alertante.

Como se ha comentado, este mismo módulo se puede utilizar en la evaluación de una señal y comparar el medicamento con los medicamentos de su grupo

terapéutico de ATC o con medicamentos que se hayan agrupado en una ATC propia (agrupaciones de ATC definidas en el SEFV-H).

En este mismo ejemplo, se puede comparar el Principio activo 3 con medicamentos de su mismo grupo terapéutico, suponiendo por ejemplo que perteneciera al grupo R03D de Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías aéreas. Este análisis equivale a realizar una restricción, es decir el  $a+b+c+d$  son todos los casos en lo que haya como sospechoso un medicamento del grupo terapéutico seleccionado.

FIGURA 11

## Seguimiento sistemático de RAM comparando con otros fármacos de su grupo terapéutico. Filtros

Fecha RAM Otros Filtros **Estratificación**

Ninguna  
 Fármaco

Sexo  
 Edad  
 Gravedad del caso  
 Origen de la comunicación  
 Localización  
 Via Administración  
 Indicación

Filtro

- ▶ R03A - ADRENÉRGICOS, INHALATORIOS
- ▶ R03B - OTROS AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS, INHALATORIOS
- ▶ R03C - ADRENÉRGICOS PARA USO SISTÉMICO
- ▶ **R03D - OTROS AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS DE LAS**
  - ▶ R03DA - Xantinas
  - ▶ R03DB - Xantinas y adrenérgicos
  - ▶ R03DC - Antagonistas del receptor de leucotrienos
  - ▶ R03DX - Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios para uso sistémico
- ▶ R05 - PREPARADOS PARA LA TOS Y EL RESFRÍADO
- ▶ R06 - ANTIHISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO
- ▶ R07 - OTROS PRODUCTOS PARA EL SISTEMA RESPIRATORIO

Seleccione Grupo 1...	Seleccione Grupo 2...
Seleccione Grupo 1...	Seleccione Grupo 2...
Seleccione Grupo 1...	Seleccione Grupo 2...
Seleccione Grupo 1...	Seleccione Grupo 2...
Seleccione Grupo 1...	Seleccione Grupo 2...
Seleccione Grupo 1...	Seleccione Grupo 2...
Seleccione Grupo 1...	Seleccione Grupo 2...

Por tanto, en este caso el **a+b+c+d** será el total de notificaciones recibidas con cualquiera de los medicamentos de este subgrupo terapéutico, RAM (**a+c**) será todos los casos de abortos y mortinatos con cualquiera de los medicamentos de

este subgrupo terapéutico. Sin embargo, en la tabla no aparecen listados todos los medicamentos del subgrupo terapéutico, sino aquellos medicamentos con los que se hayan notificado al menos 1 caso de aborto o mortinato.

**FIGURA 12**

## Seguimiento sistemático de RAM comparando con otros fármacos de su grupo terapéutico. Resultados

Fecha de Alta: 01/01/1980 - 26/06/2023  
 RAM: (OR) | Abortos y mortinatos (HLGT)  
 Tipo de Notificación: Espontánea  
 ATC: R03D - OTROS AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS DE LAS (atc) - Sospechoso

RAM (a+c) = 11      Proporción de la RAM (a+c)/(a+b+c+d) = 0,38%      TOTAL (a+b+c+d) = 2.898

[Visualizar Gráfico Notificación](#)

[Visualizar Gráfico ROR- y CI-](#)

ATC - 5º Nivel	RAM - FCO (a)	Proporción de la RAM	FCO (a+b)	ROR- ↓	ROR	CI-	CI	Proporción del Fco en el Total	FT	Casos Alertantes	Puntuación Calidad (a)
Principio activo 3 (ATC)	<u>8</u>	1,29%	622	2,61	9,87	0,08	1,33	21,46%		3	0,416
Principio activo 4 (ATC)	<u>3</u>	0,33%	900	0,22	0,83	-1,87	-0,24	31,06%		2	0,557
Principio activo 5 (ATC)	<u>1</u>	0,39%	258	0,13	1,02	-2,22	-0,05	8,90%			0,096

Se observa que, de todos los medicamentos de este subgrupo terapéutico, sólo hay casos notificados con tres y que proporcionalmente se notifican más casos con el Principio activo 3 que con cualquier otro medicamento del subgrupo terapéutico. Este análisis tiene que ser complementario a un análisis frente a toda la base e interpretarse en ese contexto, porque puede ocurrir

que con todos los medicamentos de un subgrupo terapéutico haya desproporción de notificación frente al resto de medicamentos, pero que no la haya entre ellos. Esto apoyaría que se está ante una RAM de clase o que hay un factor de confusión común a todos ellos, por ejemplo, la indicación.

Es decir, utilizar la estratificación por grupos/subgrupos terapéuticos permite controlar en cierta medida el posible factor de confusión de la indicación, que la indicación se asocie a que se utilice el medicamento y la indicación además se asocie a un incremento de la reacción adversa que se está analizando. El asma, como por ejemplo la epilepsia, es un riesgo de aborto y mortinato. Se podría realizar el análisis con el mismo objetivo filtrando por indicación, por tanto, el a+b+c+d serían todos los casos en los que haya algún medicamento con indicación de asma, pero es probable que se pierda mucho poder estadístico si hay

muchos casos con indicación desconocida, además de los que no aparezcan por tener otra indicación diferente.

En el siguiente análisis, en filtro se ha incorporado la indicación Broncoespasmo y obstrucción (HLT) y se puede ver que el número de casos de Principio activo 3 han disminuido en 5 casos y el de Principio activo 4 en 2 y aun así sigue habiendo desproporción de notificación de abortos y mortinatos con Principio activo 3.

**FIGURA 13**

## Seguimiento sistemático de RAM con restricción de indicación y comparando con otros fármacos de su grupo terapéutico. Resultados

Fecha de Alta: 01/01/1980 - 26/06/2023  
 RAM: (OR) | Abortos y mortinatos (HLGT)  
 Tipo de Notificación: Espontánea  
 Indicación: Broncoespasmo y obstrucción (HLT)  
 ATC: R03D - OTROS AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS DE LAS (atc) - Sospechoso

RAM (a+c) = 6      Proporción de la RAM (a+c)/(a+b+c+d) = 0,35%      TOTAL (a+b+c+d) = 1.724

Visualizar Gráfico Notificación

Visualizar Gráfico ROR- y CI-

ATC - 5º Nivel	RAM - FCO (a)	Proporción de la RAM	FCO (a+b)	ROR- ↓	ROR	CI-	CI	Proporción del Fco en el Total	FT	Casos Alertantes	Puntuación Calidad (a)
Principio activo 3 (ATC)	<u>3</u>	1,07%	281	1,04	5,18	-0,88	0,90	16,30%		1	0,358
Principio activo 4 (ATC)	<u>1</u>	0,65%	153	0,24	2,06	-1,98	0,30	8,87%			0,096
Principio activo 5 (ATC)	<u>2</u>	0,33%	601	0,17	0,93	-2,15	-0,20	34,86%		2	0,787

## 2.2. Apoyo a la decisión de elevar una señal al CTSEFV-H

### 2.2.1. Análisis cuantitativo global

El análisis cuantitativo también puede iniciarse después de haber realizado una aproximación cualitativa al problema, cuando haya algún caso en el que se tenga información que permita descartar otras causas alternativas y algún caso con retirada de medicamento y recuperación de la RAM (para RAM no irreversibles) o si hay algún caso con reexposición positiva, lo cual da mucho peso al análisis cualitativo. Son los casos que hemos llamado previamente índices.

El resultado de un análisis cuantitativo no revierte el resultado de un análisis cualitativo. Por ejemplo, si existe gran falta de información o la información disponible apunta a que hay causas alternativas igual o más probables, el hecho de tener una gran desproporción de notificación no cambia la decisión.

Por el contrario, si hay buena calidad de información y no se encuentran causas alternativas que justifiquen ese problema de salud, que no haya desproporción de notificación no significa que no pueda ser una señal. Esto es especialmente relevante si el problema de salud es muy poco frecuente en la población general y si se conoce que los medicamentos en general pueden causar esa RAM, es decir, que la fracción etiológica de los medicamentos es importante en esa reacción adversa (necrólisis epidérmica tóxica, hepatitis aguda, en general todas las DME list).

No tiene sentido hacer desproporción de notificación si hay 2 o menos casos. Tampoco si todos los casos notificados de esa RAM lo han sido con el medicamento que estamos analizando, ya se ha comentado que no se puede calcular el ROR y que en este caso la proporción del 100 % en ese periodo tiene mucho peso.

Los filtros de medicamento y reacción adversa deben ser los mismos que se han utilizado para el análisis cualitativo. Es en las búsquedas para el análisis cualitativo donde se tienen que definir ambos criterios. La diferencia es que el análisis cuantitativo se realizará sólo con notificación espontánea y que, como se refleja en apartados previos, es recomendable utilizar fecha de alta y elegir el periodo en el que el medicamento se ha podido utilizar, bien por fecha de autorización o por fecha de comercialización en España.

Si en el análisis cualitativo los casos tienen peculiaridades demográficas, bien por la indicación del medicamento o por el tipo de RAM, como sólo casos en mujeres, sólo en hombres, sólo en niños, etc, es necesario plantearse también la restricción (filtro) por esa variable.

#### **Ejemplo: Síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica - Principio activo 1**

Se desea realizar el análisis cuantitativo del par Principio activo 1 y Síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica (NET). Se comprueba que el medicamento está comercializado en España desde el 01/07/1990.

Como filtros para el análisis se elige como fecha de alta, la fecha de autorización del medicamento, y el medicamento y la RAM con los mismos términos que se han utilizado en el análisis cualitativo.

El informe muestra el resultado del análisis en forma de tabla de 2x2 o en forma de gráfico de la evolución de la desproporción de notificación, para el ROR y para el CI.

FIGURA 14

## Análisis Fármaco RAM para Síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica

Fecha de Alta: 01/07/1990 - 29/06/2023  
 Fármaco + Sospecha: (OR) | PRINCIPIO ACTIVO (principio activo) - Sospechoso  
 RAM: (OR) | Necrolisis epidérmica tóxica (PT); Síndrome de Stevens-Johnson (PT)  
 Tipo de Notificación: Espontánea

[Visualizar Gráfico](#)

	Caso	%	No Caso	
Expuesto	18	3,64 %	476	494
No Expuesto	994	0,22 %	458.605	459.599
	1.012		459.081	460.093

ROR = 17,45 IC 95 % = ( 10,85 - 28,05 )

CI = 3,18 IC 95 % = ( 2,52 - 3,85 )

chi2 Yates = 263,67  
 Puntuación 0,461

En la tabla aparece el contenido de las casillas: **a**, que es el número de casos de NET o Síndrome de Stevens-Johnson con el fármaco analizado, el de la casilla **a+b**, que es el número de notificaciones con el fármaco analizado y además la proporción que significa esa reacción con ese medicamento, en el ejemplo el 3,64 %. Se leería que en 3,64 casos de cada cien casos notificados con el fármaco analizado se notifica NET o Síndrome de Stevens-Johnson. También aparece el contenido de la casilla **c**, que sería el número de NET o Síndrome de Stevens-Johnson con cualquier otro medicamento en el periodo analizado, el contenido de la casilla **c+d**, que es el número de casos en los que no está el fármaco analizado como medicamento sospechoso. También aparece la proporción de notificación de NET o Síndrome de Stevens-Johnson en los casos en los que no es sospechoso el fármaco analizado, que en este caso es 2,2 casos de cada mil notificados. A simple vista parecería que se notifica unas 16 veces más. El intervalo de confianza del 95 % de la ROR va del 10,85 al 28,05, alcanzando la significación estadística, porque es mayor de 1. Es lo mismo que expresa el Componente de Información, su -2DE es mayor que 0 y lo mismo expresa la  $\chi^2$  que es mayor de 4.

La tabla cumplimenta el resto de las casillas, el valor de **b**, **d**, y los marginales **a+c** que es el número de NET o Síndrome de Stevens-Johnson en el periodo analizado, el **a+b+c+d** que es el número total de casos notificados incluidos en el análisis.

Debajo de los resultados del análisis estadístico aparece la puntuación de calidad de información de los casos de 0,461. Esta puntuación no es elevada y expresa con un valor numérico que la información mínima no está cumplimentada en casi todos los casos.

Como se ha comentado al principio, además de ver la desproporción en forma de tabla y valores numéricos, se puede visualizar la evolución temporal de los estadísticos de desproporción. En el gráfico se presenta el valor central y el inferior. También aparece una línea roja que es el límite de la significación estadística (ver [Figura 15](#)).

Efectivamente, se comprueba que en el periodo analizado se notifica al menos 10 veces más casos de Síndrome de Stevens-Johnson/NET con el fármaco a estudio que con el resto de medicamentos. La desproporción de notificación ocurre desde 1997 para el estadístico más específico (el CI) y desde 1995 para el ROR.

### **2.2.2. Utilización del análisis cuantitativo para descartar posibles factores de confusión o detectar poblaciones con riesgos diferentes**

Se desea realizar el análisis cualitativo del par Principio activo 1 y Síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica y evaluar si algún factor modifica la notificación de esta RAM.

Primero se analiza la desproporción de notificación en hombres ([Figura 16](#)) y en mujeres ([Figura 17](#)) por separado.

Se observa que proporcionalmente se notifica más Síndrome de Stevens-Johnson/NET con el fármaco a estudio en mujeres (4,06 %), que en hombres (2,89 %), sin embargo, no se ve así con el resto de los medicamentos (0,18 % en mujeres vs 0,28 % en hombres). También se observa que el intervalo de confianza de ambas ROR, la de hombres y la de mujeres se solapan. Esto avisa de que, probablemente, no se va a poder detectar diferencias estadísticas, aunque las hubiera, por falta de poder.

FIGURA 15

## Evolución temporal de estadísticos de desproporción para Síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica

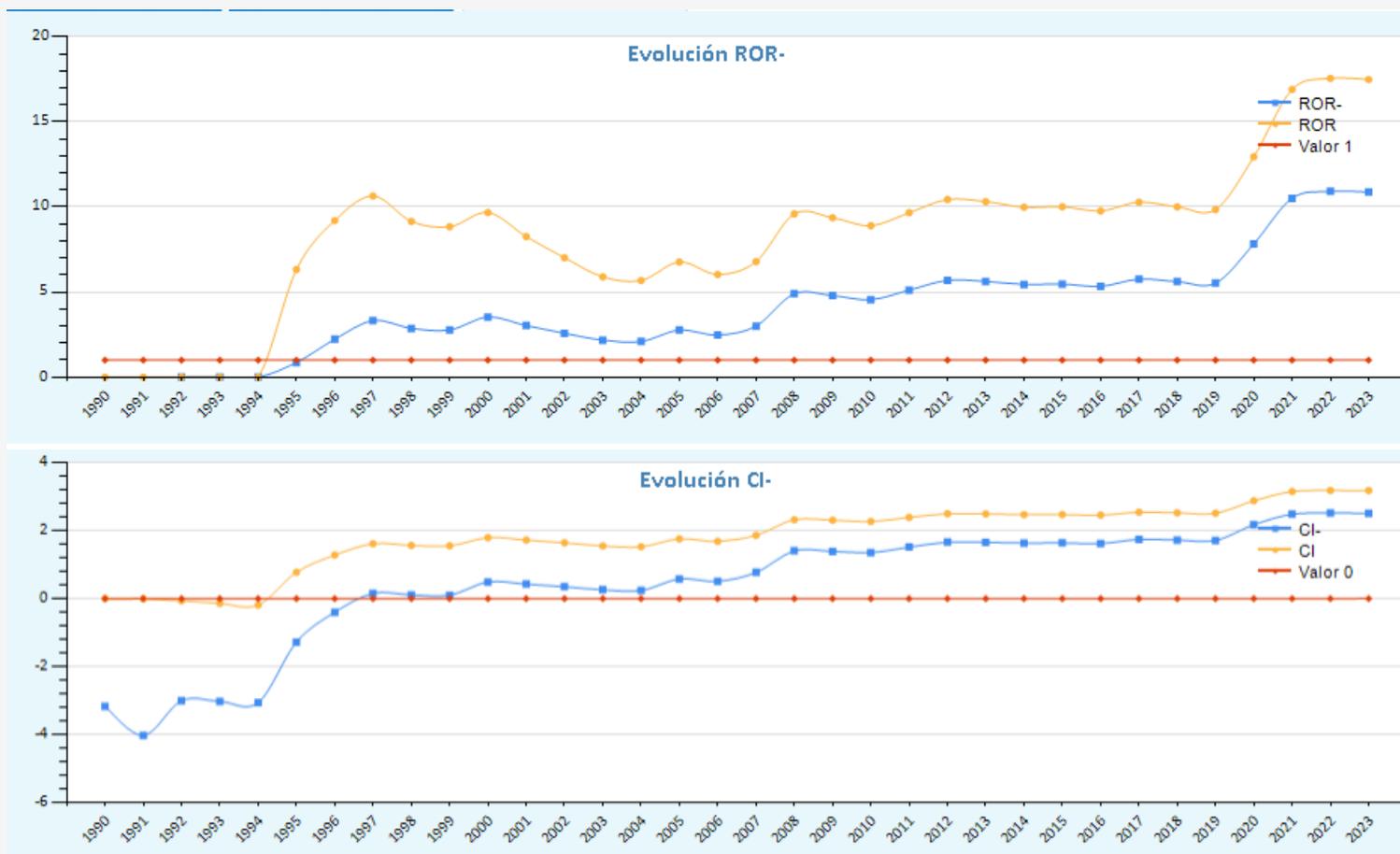


FIGURA 16

### Análisis Fármaco-RAM para Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrolisis epidérmica tóxica-restringiendo a sexo masculino

	Caso	%	No Caso	
Expuesto	5	2.89 %	168	173
No Expuesto	471	0.28 %	170,500	170,971
	476		170,668	171,144
<b>ROR =</b>	<b>10.77</b>	<b>IC 95 % =</b>	<b>( 4.41 - 26.34 )</b>	
<b>CI =</b>	<b>2.01</b>	<b>IC 95 % =</b>	<b>( 0.83 - 3.20 )</b>	
<b>chi2 Yates =</b>	<b>41.56</b>			

En eso consiste el análisis cuando se estratifica por sexo, compara las dos ROR por separado, indicando si son diferentes o no:

- Si son diferentes: indica que el sexo podría ser un factor de riesgo (efecto modificador), entonces hay que presentar la ROR para hombres y la ROR para mujeres.
- Si no son diferentes: da información para decidir si habría que utilizar el ROR de Mantel and Haenszel (M-H), que es el análisis multivariado o si se puede utilizar la desproporción de notificación conjunta.

FIGURA 17

### Análisis Fármaco-RAM para Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrolisis epidérmica tóxica-restringiendo a sexo femenino

	Caso	%	No Caso	
Expuesto	13	4.06 %	307	320
No Expuesto	507	0.18 %	277,936	278,443
	520		278,243	278,763
<b>ROR =</b>	<b>23.21</b>	<b>IC 95 % =</b>	<b>( 13.24 - 40.71 )</b>	
<b>CI =</b>	<b>3.13</b>	<b>IC 95 % =</b>	<b>( 2.35 - 3.91 )</b>	
<b>chi2 Yates =</b>	<b>257.65</b>			

En la salida de un análisis estratificado se ve las mismas dos tablas anteriores, las dos ROR de las dos tablas, la i que en este caso es hombres y la j que son las mujeres (ver [Figura 18](#)). Debajo de las dos ROR de cada tabla se muestra la ROR conjunta, equivale a si no se hubiera hecho la estratificación, pero sólo lo hace con los casos que tengan cumplimentado el sexo. La siguiente ROR es la de M-H, es la ajustada teniendo en cuenta el posible factor de confusión de sexo. Si se compara la ROR conjunta y la de M-H se ve que son muy parecidas, eso significa que el sexo probablemente no es factor de confusión.

Además, se puede calcular lo que aporta el sexo como factor de confusión.

$$((ROR_{M-H}/ROR_{conjunta}) - 1) \times 100 = ((17,58/17,38) - 1) \times 100 = 1,15 \%$$

Generalmente los estadísticos consideran que una variable es confusora si la variación de la  $ROR_{M-H}$  vs  $ROR_{conjunta}$  es mayor del 10 %, como en nuestro caso es menor concluimos que el sexo no es un factor de confusión.

Este test de homogeneidad analiza si la RORi y la RORj son diferentes, en térmi-

nos estadísticos, si proceden de la misma población. El resultado es que no hay diferencias entre ambas ROR por tanto que en hombres y en mujeres se notifica de forma similar el Síndrome de Stevens-Johnson/NET con el fármaco a estudio.

En realidad, siempre es necesario revisar antes el resultado del test de homogeneidad y por tanto si la variable es factor modificador y, sólo si no es factor modificador, se mira la variación entre la ROR cruda y la ajustada para comprobar que no siendo factor modificador tampoco o sí es factor de confusión.

**FIGURA 18**

## Análisis Fármaco-RAM para Síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica- estratificado por sexo

Tabla i - Masculino					Tabla j - Femenino				
	Caso	%	No Caso		Caso	%	No Caso		
Expuesto	<u>5</u>	2.89 %	168	173	<u>13</u>	4.06 %	307	320	
No Expuesto	471	0.28 %	170,500	170,971	507	0.18 %	277,936	278,443	
	476		170,668	171,144	520		278,243	278,763	

ROR i	10.77	IC 95 %	( 4.41 - 26.34 )
ROR j	23.21	IC 95 %	( 13.24 - 40.71 )
ROR conjunta	17.38	IC 95 %	( 10.81 - 27.94 )
ROR M-H	17.58	IC 95 %	( 10.93 - 28.26 )
ROR ponderada	18.69		
Chi2 MH	266.50	Valor p	Significativo

Test de Homogeneidad			
Combinada (M-H)	2.10	Valor p	No significativo
Ponderada	2.03	Valor p	No significativo

### 2.2.3. Utilización del análisis cuantitativo para analizar una posible interacción

Cuando en el proceso de generación de una señal en el análisis cualitativo se detecta que en los casos del problema evaluado con un medicamento aparece en varios de ellos otro medicamento, y no es lo esperado por la indicación, se puede plantear si hay desproporción de notificación de ese problema cuando los dos medicamentos están juntos respecto a que no lo estén y respecto a lo que se notifica en la base.

El estadístico que evalúa esa desproporción de notificación se denomina omega y en el módulo de explotación de FEDRA el informe se llama **Asociación Fármaco-Fármaco Omega**.

La primera decisión que hay que tomar es qué fecha se elige, desde la fecha del medicamento más antiguo o sólo desde la fecha del más nuevo. También se puede decidir analizar con las dos opciones, comparar y discutir las diferencias, si las hubiera.

La siguiente es elegir los medicamentos. Hay que decidir si se busca por Tipo de fármaco o por ATC, pero lo que se elija afecta a los dos medicamentos estudiados. Por ejemplo, si se desea explorar la interacción de espironolactona con IECAS o con ARA2, como estos últimos sería por ATC, entonces espironolactona se definirá por ATC.

Al elegir los dos medicamentos está marcado por defecto TOTAL, va a trabajar con sospechosos, sospechosos en interacción y concomitantes. Esto es para ser muy sensibles.

El orden en el que se incorporen los medicamentos no afecta al resultado.

Por último, hay que elegir para qué RAM se va a estudiar la interacción. Lo aconsejable es elegir la RAM más frecuente y grave del medicamento diana.

Adicionalmente se podrán hacer restricciones utilizando los criterios incluidos en la pestaña. Esto afectaría a todo el conjunto de casos analizados.

### Ejemplo interacción espironolactona con Antagonistas de angiotensina II (ATC propia)

La [Figura 19](#) muestra el informe de resultado para el análisis de interacción de espironolactona con los antagonistas de angiotensina II (ATC propia).

Las primeras filas del informe son la fecha de consulta y los criterios de consulta aplicados.

La tabla se lee de la siguiente manera: se notifica espontáneamente hiperpotasemia en el 12,86 % de las notificaciones en las que se registran antagonistas de la aldosterona y otros agentes ahorradores de potasio y en el 1,46 % de las notificaciones en las que aparece registrado un antagonista de angiotensina II. Pero se notifica hiperpotasemia en el 17,03 % de las notificaciones cuando están conjuntamente medicamentos de ambos grupos terapéuticos. El omega es significativo si el límite inferior (0.025) es superior a 0. Por lo tanto, se notifica más hiperpotasemia cuando los medicamentos analizados están juntos que cuando no lo están.

El módulo de explotación de FEDRA dispone de cálculos estadísticos de desproporción de notificación que se pueden utilizar en distintos contextos en el proceso de generación de señales, pero siempre son subsidiarios del análisis cualitativo de la posible señal.

FIGURA 19

## Análisis Fármaco-Fármaco-RAM para espironolactona con Antagonistas de angiotensina II (ATC propia)

Fecha consulta: 30/06/2023

Fecha de Alta: 01/01/1980 - 30/06/2023  
 Fármaco 1: C03D - Antagonistas de la aldosterona y otros agentes ahorradores de potasio (atc) - Total  
 Fármaco 2: W19 - Antagonistas de angiotensina II (atc) - Total  
 RAM: (OR) | Hipercalemia (PT)  
 Tipo de Notificación: Espontánea

	CASO	%	TOTAL
C03D - Antagonistas de la aldosterona y otros agentes ahorradores de potasio (atc) - Total	<u>358</u>	12.86 %	2,783
W19 - Antagonistas de angiotensina II (atc) - Total	<u>175</u>	1.46 %	12,009
C03D - Antagonistas de la aldosterona y otros agentes ahorradores de potasio (atc) - Total y W19 - Antagonistas de angiotensina II (atc) - Total	<u>70</u>	17.03%	411
TOTAL FEDRA	879	0.19%	461,346

$\Omega$	0.4120
$\Omega$ 0.025	0.0156
$\Omega$ 0.975	0.6970

## Sección 3. Evaluación epidemiológica de causalidad

Una vez que se tiene la información del medicamento y de la reacción adversa sospechada, realizado el análisis cualitativo (descripción y tabulación de la serie de casos que justifica la señal) y el análisis cuantitativo (valora la desproporción de notificación fármaco-reacción en estudio) procede hacer la evaluación epidemiológica, es decir, el razonamiento con argumentos a favor y en contra de la hipótesis en cada uno de los parámetros empleados para la señal: suficiencia del número de casos, valor de esos estadísticos en el tiempo, cuestiones clínicas (síntomas, factores contribuyentes), características farmacológicas en cuanto a la plausibilidad (por ejemplo, relación dosis-respuesta o no, efecto de clase, posible mecanismo biológico). Es decir, es la incorporación del juicio clínico-epidemiológico a la evaluación de la asociación fármaco-reacción, para lo cual deberán discutirse o descartarse los diferentes sesgos y factores de confusión que pudieran darse, así como valorar los criterios de causalidad que establezcan la asociación.

A lo largo de todo el proceso de identificación y evaluación de una posible señal se van aplicando algunos de estos principios para ayudar a tomar decisiones que hagan avanzar o no el procedimiento, para redefinir la hipótesis inicial de la señal, o modificar los criterios que definen la reacción adversa o el medicamento (porque se asocie a otros).

En este sentido, la evaluación epidemiológica de causalidad no es el último paso de un procedimiento, es el sistema de razonamiento que se sigue durante el proceso y es además el último razonamiento que se realiza para defender que un acontecimiento adverso está causado por un medicamento.

Por tanto, en este apartado se trata de discutir si la asociación entre un factor de exposición (medicamento empleado) y el acontecimiento descrito (reacción adversa) es o no causal. Para ello hay que discutir los posibles sesgos que con

mayor frecuencia se deben descartar, referentes tanto a la población afectada como a la reacción descrita o al medicamento sospechoso: sesgos de notificación y los asociados a las características basales de los pacientes (indicación, comorbilidades, tratamientos asociados, etc.). En este sentido será importante también discutir posibles factores de confusión, generalmente controlables por estratificación estadística, como serían edad y sexo.

### 3.1. Población

Este apartado tiene dos objetivos, discutir si la edad o el sexo son factores de confusión y por tanto ellos podrían explicar la asociación fármaco-RAM que se está analizando o si son factores que modifican el riesgo de presentar la reacción adversa y se está ante una RAM que aparece de forma diferente según la edad o según el sexo de los pacientes.

En principio, las características demográficas de los casos de las notificaciones de una sospecha de RAM con un medicamento deberían ser las mismas que las características demográficas de los pacientes que reciben el medicamento, es decir, de la población de origen.

Como esa información no suele estar disponible se puede utilizar información indirecta. Por ejemplo, se puede discutir si la distribución de los casos de la señal se ajusta a la distribución de ese acontecimiento en la población general, o se puede discutir si esta distribución se ajusta a la esperada para la indicación por la que se utiliza el medicamento. También es posible apoyarse en la distribución de las características demográficas del total de notificaciones con ese medicamento.

Si de cualquiera de esas comparaciones la distribución de los casos que conforma la posible señal no es la esperada se discutirán los posibles motivos. Por ejemplo: las bases de datos de programas de notificación por ciudadanos tie-

nen un característico predominio femenino, por el origen de los datos, lo que normalmente puede dar lugar a un sesgo de notificación.

Si se han realizado análisis de desproporción de notificación estratificados por cualquier característica demográfica sus resultados se discutirán en este apartado.

La indicación para la que se utiliza el medicamento condiciona las características de la población no sólo en cuanto a edad o sexo, también puede significar un riesgo diferente basal para el acontecimiento que se evalúa en la señal, por la propia enfermedad o por los medicamentos que habitualmente se utilizan.

### 3.2. Reacción adversa

En la evaluación epidemiológica se discutirá si las características de los casos de la señal son similares a lo que cabe esperar para ese problema de salud, qué signos y síntomas lo definen, si son los habituales al cuadro clínico, si la evolución y duración del cuadro es similar, mayor o menor, si presenta una letalidad o irreversibilidad diferente, etc.

Además, debe discutirse la relevancia del evento, por su gravedad, evolución, etc., es decir, es de interés discutir la gravedad del cuadro notificado para contextualizar la prioridad o no de la señal por su relevancia o impacto en la situación clínica de los pacientes y por el impacto en la salud pública.

### 3.3. Medicamento

En este apartado se discutirían aspectos como si el medicamento se está utilizando en indicaciones distintas a las autorizadas o a dosis, pautas o duraciones distintas y si esto tendría que ver con la RAM.

## 3.4. Criterios de causalidad

Se utilizan los criterios de causalidad de Bradford-Hill, habituales en el ámbito epidemiológico, con pequeñas modificaciones específicas para farmacovigilancia.

### 3.4.1. Temporalidad

En este apartado se discute tanto la relación temporal entre la administración del medicamento y el inicio del acontecimiento adverso, como la relación entre la retirada del medicamento y la evolución del acontecimiento adverso en los siguientes aspectos.

- Si es homogénea en todos los casos
- Si se produce sólo al inicio del tratamiento o en cualquier momento o con latencia larga
- La coherencia con el posible mecanismo etiopatogénico de ese acontecimiento y con las características farmacocinéticas/farmacodinámicas del medicamento (en tal caso incluir referencias bibliográficas)
- Si es similar a la relación temporal de esa reacción cuando la producen otros medicamentos
- La interpretación de la temporalidad en función de posible tolerancia, efecto de retirada, irreversibilidad o de cualquier situación de relación temporal excepcional
- Se debe hacer constar si no se dispone de información para poder evaluarla

### 3.4.2. Consistencia o congruencia

En este apartado se discute la **reproducibilidad** de la situación descrita en otras poblaciones, estudios epidemiológicos, bases de datos (EudraVigilance o Vigi-Base), etc.

Puede ser de interés discutir la distribución geográfica y temporal de las notificaciones que dan origen a la señal, pues no debería haber un sesgo geográfico, ni temporal, o, -si se aprecia- habría que encontrar la razón que justificase dicha acumulación de casos o “clúster”. Por ejemplo, el uso de una vacuna en una comunidad autónoma que lo autoriza frente a otras que no, o su administración estacional en un periodo del año y no durante todo el calendario anual. Es decir, si esa tendencia es proporcional a la exposición, si se podría explicar por alguna “alarma” social, etc.

### **3.4.3. Gradiente biológico o relación dosis/respuesta**

Para discutir una posible relación dosis respuesta se emplearán los argumentos que se han utilizado en la discusión del medicamento sobre las dosis que constan en las notificaciones y los argumentos discutidos sobre las indicaciones para las que se utiliza el medicamento y las que realmente están representadas en la serie de casos que conforman la señal. Podría ser que las indicaciones en las que se utiliza el medicamento a dosis más altas estén más representadas en la señal. También se discutirá si en alguno de los casos la reacción se ha producido coincidiendo con el aumento de dosis o si en algún caso consta que la RAM desaparece al disminuir la dosis.

### **3.4.4. Especificidad**

En este apartado se discute la especificidad del acontecimiento con el medicamento, por su mecanismo de acción o por su estructura química (es algo bastante excepcional en Farmacovigilancia).

En causalidad la especificidad se refiere a que un factor fuera el único causante de un acontecimiento y que ese acontecimiento sólo pudiera estar causado por ese factor. Aunque en las reacciones adversas a medicamentos esto es muy excepcional, como en la etiología de la mayoría de las enfermedades, se podría aplicar este principio de causalidad cuando una reacción adversa se notifica

casi en exclusiva con un medicamento, lo que en notificación espontánea se vería como que en los casos notificados con el medicamento es siempre el único medicamento sospechoso y en el periodo analizado sólo se notifica esa reacción adversa con ese medicamento.

### **3.4.5. Coherencia**

En este punto se discute la fisiopatología de la posible reacción adversa: por ejemplo, discutir si la latencia es coherente con la fisiopatología del acontecimiento y si lo es con el mecanismo de acción del medicamento y la situación basal de los pacientes.

### **3.4.6. Efecto de clase**

En este apartado se discute la aparición o no de la reacción adversa con fármacos relacionados con el sospechoso por su indicación, grupo terapéutico o mecanismo de acción.

Es propio de la evaluación epidemiológica discutir la aparición o no de la reacción adversa con fármacos relacionados. Deben hacerse búsquedas en FEDRA con los mismos criterios diagnósticos de la RAM y los diferentes principios activos del mismo grupo terapéutico, o de aquellos que compartan mecanismo de acción.

### **3.4.7. Plausibilidad biológica**

La plausibilidad biológica (relación entre el mecanismo de acción del fármaco y el efecto clínico estudiado) es un ítem propio de la evaluación epidemiológica, que busca relacionar algún aspecto del mecanismo fisiopatológico de la entidad clínica que pudiera asociarse con las propiedades del fármaco y su mecanismo de acción, así como su latencia, relación posológica dosis dependiente o no, evolución clínica, metabolitos, excreción, etc.

Lógicamente muchas veces quedará esbozado como hipótesis, pero es de suma importancia que, al menos, no haya una hipótesis negativa: razones fisiológicas, farmacodinámicas, etc. que señalen la imposibilidad de la asociación en estudio. Por ejemplo, un mecanismo de acción que requiriese una latencia de tiempo superior a la descrita en la señal en estudio.

#### **3.4.8. Apoyo en estudios preclínicos (experimentación o *in vitro*)**

Se discute si en otros ámbitos de estudio del medicamento (experimentación o estudios *in vitro*) se aprecian datos que respaldan la asociación en estudio.

#### **3.4.9 Causa alternativa**

Otro ítem fundamental en la evaluación de causalidad de una asociación fármaco-reacción es la existencia o no de causas alternativas a la farmacológica, y si esas causas alternativas podrían justificar la asociación que se observa. Por ejemplo, un elevado número de nuestros casos tienen medicamentos también sospechosos y que es conocido que producen la RAM, pero todos ellos tienen una secuencia temporal menos compatible, porque eran tratamientos crónicos y no se retiraron y a pesar de ello el acontecimiento adverso mejoró. Eso apoya que nuestra asociación es causal. Por el contrario, si estamos ante una serie de casos en los que los otros medicamentos sospechosos tienen secuencias temporales similares y también se retiraron al iniciarse el acontecimiento entonces: esto no apoya la asociación causal. No es un criterio en contra, es sólo que no es un criterio a favor.

En la evaluación de las causas alternativas se incluirá la discusión sobre la calidad de la información de los casos que conforman la señal y la repercusión que tiene su ausencia o su existencia. Por ejemplo, en cuántos pacientes constan pruebas de imagen normal para descartar litiasis biliar en una RAM por pancreatitis es más relevante que en cuántos pacientes consta medicación concomitante, porque en el caso concreto de las pancreatitis la fracción etiológica

de los medicamentos es muy baja respecto a la litiasis biliar. Por el contrario, en una hepatitis que conste medicación concomitante es más relevante que si constan, por ejemplo, pruebas que descarten enfermedad autoinmune. Esto se debe a que en este caso la fracción etiológica de los medicamentos en España en población adulta es muy superior a la de las enfermedades hepáticas autoinmunes.

Se discutirá también si la enfermedad de base, sus riesgos asociados y la medicación que habitualmente se utiliza para tratar esa enfermedad pueden o no ser la causa de la asociación que conforma la señal.

#### **3.4.10. Fuerza de la asociación y evolución temporal de la desproporción de notificación**

En la evaluación de una señal que se sustenta únicamente en datos de notificación espontánea, la fuerza de la asociación debe interpretarse en el contexto del grado de imputabilidad de la serie de casos. Es decir, cuántos casos de la serie, una vez realizada la evaluación cualitativa, tienen una secuencia temporal compatible, mejora la RAM una vez retirado el medicamento y se han podido descartar razonablemente otras causas alternativas, y también si se han podido descartar factores de confusión y sesgos. Si hay algún caso con reexposición positiva sería aún mayor el grado de imputabilidad de esa señal.

La desproporción de notificación no equivale a una asociación como la que se obtiene en un estudio epidemiológico. Una mayor desproporcionalidad de notificación no implica una mayor fuerza de asociación. Por tanto, no sería adecuado discutir los resultados de desproporción de notificación en el apartado de fuerza de asociación. En cuanto al análisis de la evolución temporal de la desproporción de notificación, se discutirá en el contexto de la información disponible de la exposición del medicamento, de si ha habido alguna alerta de seguridad que implique a la asociación fármaco-RAM o al medicamento o a la

reacción adversa o de cualquier otro factor que lo justifique. Si la señal se apoya en estudios epidemiológicos sí que se puede hablar en sentido estricto de fuerza de la asociación. Cuanto mayor es la fuerza de asociación en un estudio

epidemiológico menos probable será que esa asociación se deba a factores de confusión o sesgos.

- 
1. Joanne Potts, Georgy Genov, Andrej Segec, June Raine, Sabine Straus and Peter Arlett. Improving the Safety of Medicines in the European Union: From Signals to Action. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2020;107 (3).
  2. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. 5 Jun 2013 <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>
  3. Fernandez-Fernandez C, Lázaro-Bengoa E, Fernández-Antón E, Quiroga-González L, Montero-Corominas DM (2020) Quantity is not enough: completeness of suspected adverse drug reaction reports in Spain—differences between regional pharmacovigilance centres and pharmaceutical industry. *Eur J Clin Pharmacol* 76:1175–1181.



## Esquema de la detección de señales del SEFV-H

---

**PASO 1.** Asociación Fármaco-RAM que inicia el proceso:

- a. Por caso alertante.
- b. Por caso que cumple los mismos criterios de un caso alertante, sin algoritmo, porque procede del TAC.
- c. Por revisión sistemática de RAM o por revisión sistemática de Fármaco donde se detecta una desproporción de notificación en un par Fármaco-RAM, siendo la RAM desconocida.

**PASO 2.** Decidir los criterios farmacológicos y clínicos del par Fármaco – RAM que van a definir la señal, para ello hay recabar información sobre:

- Fármaco
- Reacción Adversa
- Conocimiento previo: FT, PGR, IPS, literatura científica

**PASO 3.** Decidir los criterios de búsqueda en FEDRA de mayor sensibilidad y especificidad para encontrar los casos que cumplan los criterios farmacológicos y clínicos de la señal.

**PASO 4.** Realizar análisis cualitativo (casos espontáneos y de estudio)

- Análisis caso a caso
- Análisis de la serie de casos
- Análisis resumido de las variables de interés.

**PASO 5.** Realizar análisis cuantitativo (casos espontáneos)

- Si el análisis cualitativo apoya la señal y hay más de 2 casos. Utilizar restricciones (filtros) si es un medicamento o una RAM que sólo se puede dar en un grupo de población.
- Si en el análisis resumido se observa algún predominio por sexo o edad, descartar posibles factores de confusión o poblaciones con riesgos diferentes mediante análisis estratificado.

**PASO 6.** Realizar la evaluación epidemiológica de causalidad (argumentos a favor y en contra de la hipótesis)

- Población
- Reacción adversa
- Medicamento
- Criterios de causalidad

**PASO 7.** Obtener conclusiones

**PASO 8.** Generar nuevas posibles señales: Si a lo largo de la evaluación se detecta un efecto de clase o una nueva asociación fármaco-RAM o Fármaco-fármaco-RAM (interacción) se iniciaría el proceso en el PASO 1.



# GUÍA PARA LA DETECCIÓN DE SEÑALES DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (SEFV-H)

## 2025



**Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos Sanitarios  
(AEMPS)**

Calle Campezo 1, Edificio 8  
E-28022 Madrid  
<https://www.aemps.gob.es>  
Fecha de publicación: junio de 2025  
NIPO 134-25-019-6



**m** agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios