

Procedimientos de trabajo para la generación de señales en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano

Ibáñez C, Pedrós C, Maciá MA, Torelló J, Madurga M

En el año 2000 el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) constituyó un grupo de trabajo al que encomendó la creación de unos procedimientos que permitieran un trabajo armonizado, eficiente y objetivo de todos los técnicos del SEFV-H encaminado a la detección precoz de las señales de nuevos problemas de seguridad con los medicamentos.

El objetivo principal de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es detectar, en el menor tiempo posible, las señales de problemas relacionados con la seguridad de los medicamentos, que no han podido ser detectadas durante la realización de los ensayos clínicos debido a las limitaciones de éstos respecto a tamaño, duración y representatividad de la práctica clínica habitual. Una *señal* de reacción adversa a un medicamento (RAM) es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando dicha relación es desconocida o no está bien documentada”¹ y al proceso de revisión de las notificaciones de sospechas de RAM para detectar problemas de seguridad se le denomina generación de señales.

En el contexto de los programas de notificación espontánea de sospechas de RAM, para generar una señal habitualmente se requiere más de una noti-

ficación. Sin embargo, el número de notificaciones necesario para conformar una señal depende de las características del medicamento (prevalencia de uso, tiempo que lleva en el mercado, si hay algún tipo de alerta sobre él o sobre el grupo terapéutico al que pertenece), del acontecimiento adverso (su incidencia basal, gravedad, si es un acontecimiento que los médicos asocian frecuentemente a fármacos), y de las características inherentes al programa de notificación espontánea de sospechas de RAM en el que se genera la señal (población, tipo de notificadores, número y calidad de las notificaciones).

Existen numerosas bases de datos que recogen sospechas de RAM, en un número que se sabe es inferior al que realmente debería ser por la infranotificación², pero que en conjunto suponen una gran cantidad de información. Por lo tanto, se hace necesario desarrollar herramientas que seleccionen las señales que deben ser estudiadas de entre el ruido de fondo. La gravedad, la novedad, el impacto en la salud pública, la posibilidad de adoptar medidas preventivas y la probabilidad de que realmente exista una relación causal serían los principales factores determinantes de la prioridad del estudio de una señal.

1. Modelos estadísticos

Se han propuesto diferentes análisis estadísticos de la información de las bases de datos de notificaciones de sospechas de RAM. Son métodos cuantitativos de detección de señales basados en procedimientos matemáticos para buscar en las bases de datos desproporcionalidades estadísticas e identificar una posible señal. Como resultado, estos procedimientos ofrecen unos estimadores que tienen como única función alertar, y que no implican necesariamente una relación causal. Estos estimadores indican la probabilidad de que una asociación fármaco-reacción sea una señal y permiten priorizar aquellas asociaciones que merezcan una evaluación cuidadosa y en profundidad³ El cálculo de la medida de desproporcionalidad en todos estos procedimientos se basa en una tabla de contingencia de dos por dos, como la que aparece representada en la tabla 1, en la que en la celda “a” se dispone el número de notificaciones en las que están asociadas la reacción y el fármaco (en el ejemplo, las notificaciones de hepatotoxicidad asociadas a ebrotidina, un anti-H₂

comercializado en España en diciembre de 1996 y retirado en julio de 1998 por ese motivo), en la celda “b” las notificaciones de otras reacciones asociadas al fármaco, en la celda “c” las de la reacción asociada a otros fármacos, y en la “d” las de otras reacciones asociadas a otros fármacos.

El Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido utiliza como estimador de desproporcionalidad la relación entre las proporciones de notificación (*proportional reporting ratio* (PRR) = $[a/[a+b]] / [c/[c+d]]$), y consideran que una asociación es una señal cuando el PRR es > 2 , la $\text{Chi}^2 > 4$ y el número de notificaciones con la asociación es $> 3^4$. En Holanda utilizan como estimador la *odds ratio* de notificación (*reporting odds ratio* (ROR) = $[axd] / [cxb]$) y consideran que se encuentran ante una señal cuando el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de la ROR es superior a 1⁵. El Centro Colaborador del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS y la FDA utilizan métodos bayesianos. El estimador utilizado en el Centro Colaborador es el componente de información (CI), que es el logaritmo de la relación entre la frecuencia de notificación observada de una asociación fármaco-reacción adversa y la frecuencia esperada en base al número de notificaciones de ese fármaco y de esa reacción, bajo la hipótesis nula de no asociación entre fármaco y reacción, en cuyo caso el CI es 0. Este método ha sido validado retrospectivamente frente a la literatura biomédica utilizada habitualmente como referencia y tiene un valor predictivo positivo del 44% y un valor predictivo negativo del 85% en la detección de señales en la base de datos del Centro Colaborador⁶ La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha publicado también la Guía para aplicar procedimientos cuantitativos para la detección de señales con la base de datos Eudravigilance, en cuyo módulo de análisis ha incorporado el PRR como medida de desproporcionalidad en la actual versión⁷.

2. Procedimiento de generación de señales en el SEFV-H

En España, los profesionales sanitarios comunican las sospechas de RAM bien al SEFV-H mediante las tarjetas amarillas, o bien a los titulares de la autorización de la comercialización de los medicamentos. La industria far-

macéutica envía al SEFV-H de forma individualizada las sospechas de RAM graves ocurridas en nuestro país de las que tiene conocimiento a través de los profesionales sanitarios, las recogidas mediante búsqueda en la bibliografía médica y las procedentes de estudios post-autorización observacionales. Cada notificación corresponde a un cuadro clínico ocurrido en un paciente en un tiempo concreto, y en ella constan los fármacos administrados previamente al acontecimiento notificado. Los técnicos del SEFV-H evalúan en cada notificación su gravedad y analizan, para cada fármaco sospechoso, la posible relación causal con la RAM. El resultado de esta evaluación se codifica e incluye en la base de datos FEDRA® (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas).

Por lo tanto en FEDRA® cada notificación puede contener uno o más fármacos sospechosos junto a fármacos que no lo son, asociados a uno o más términos de RAM del diccionario MedDRA®. La evaluación rigurosa de cada caso, con criterios homogéneos para todo el SEFV-H, permite la obtención de información con la calidad necesaria para que en ocasiones la evaluación y la gestión de riesgos con medicamentos se haya sustentado en los datos contenidos en FEDRA®.

Para mejorar la calidad del proceso de generación de señales, el grupo de trabajo del Comité Técnico del SEFV-H elaboró un procedimiento de trabajo cuyo objetivo es detectar precozmente las señales a partir de la información contenida en FEDRA®, y que pretende ser objetivo, sistemático, reproducible y robusto. El procedimiento incorpora el análisis de la información contenida en FEDRA® a la evaluación que realizan los técnicos del SEFV-H de las reacciones que, tal como se definen en el Real Decreto 1344/2007 sean consideradas al mismo tiempo graves e inesperadas (no están recogidas en la ficha técnica). Para ello se determina el término o conjunto de términos de MedDRA® que mejor definen la reacción con el fin de realizar en FEDRA® la selección de las notificaciones que incluyen dichos términos y en las que el fármaco de interés aparece como sospechoso. Además de evaluar clínicamente los casos de la asociación fármaco-reacción recogidos en FEDRA®, se construye una tabla de dos por dos con el número de notificaciones de la reacción y del fármaco recibidas en el periodo comprendido entre la fecha de comercialización del medicamento y la fecha

Tabla 1. *Tabla de contingencia entre la notificación de hepatitis, necrosis hepática o insuficiencia hepática y ebrotidina como fármaco sospechoso, en las notificaciones espontáneas recogidas en FEDRA entre julio de 1996 y noviembre de 1998.*

	Notificaciones de hepatotoxicidad	Notificaciones de otras reacciones	Total de notificaciones
Notificaciones con ebrotidina	a=43	b=15	58
Notificaciones sin ebrotidina	c=238	d=9.904	10.142
Total de notificaciones	281	9.919	10.200

en que se analiza la posible señal (véase tabla 1). A partir de esta tabla se calcula el CI, el PRR y la ROR, con sus respectivos intervalos de confianza, y la Chi². El resultado de este análisis, realizado por los técnicos del SEFV-H, forma parte de la evaluación de cada una de las señales que se discuten en el Comité Técnico del SEFV-H.

3. Casos prácticos

Con el fin de analizar su capacidad de detectar señales a partir de la información contenida en FEDRA[®], el nuevo procedimiento se aplicó retrospectivamente utilizando problemas de seguridad relevantes detectados en los años previos, que hubieran dado lugar a las correspondientes medidas reguladoras. Para todas las asociaciones analizadas se calcularon el PRR, la OR con sus intervalos de confianza al 95%, el CI y su intervalo de probabilidad al 95% y la Chi² a distintos intervalos de tiempo.

3.1. *Nimesulida y hepatotoxicidad*

Este antiinflamatorio no esteroideo, inhibidor preferente de la ciclooxigenasa-2, fue comercializado en España en noviembre de 1996. A finales de 1999 se modificó su ficha técnica para advertir del riesgo de hepatotoxicidad, y en marzo de 2002 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sani-

Tabla 2. Estimadores de desproporcionalidad de las asociaciones estudiadas, periodo en el que alguno de ellos indica desproporcionalidad, y número de notificaciones espontáneas que configuran la señal.

Asociación	Registro	Fecha	N	Señal			Chi ²
				LiROR	LiCI	LiPRR	
Nimesulida-hepatotoxicidad	Nov-96	Nov-99	10	1,86	0,54	1,75	16,5
Infliximab-tuberculosis	Sep-99	Sep-00	4	IND	0,42	IND	832
Cerivastatina-rabdomiolisis	Abr-98	Abr-99	7	22,88	1,52	18,66	238
Cisaprida-QT largo o torsade de pointes	Nov-90	Ago-02	1	1,49	- 1,22	1,48	3,4
Cisaprida-trastornos del ritmo	Nov-90	Ago-02	14	1,37	0,30	1,32	10,1
Dobesilato-agranulocitosis	1968	Ene-98	4	6,01	0,64	5,54	51,8

Li: límite inferior del intervalo de confianza al 95%. ROR: *odds ratio* de notificación. CI: componente de información. PRR: relación entre las proporciones de notificación. N: número de notificaciones con la asociación. Fecha: Intervalo en el que la señal es significativa. IND: Indeterminado. Registro: fecha de comercialización del medicamento en España.

tarios (AEMPS) suspendió de forma temporal la autorización de su comercialización. Entre el 1 de noviembre de 1996 y el 1 de agosto de 2002, en FEDRA[®] estaban recogidas 166 notificaciones espontáneas en las que nimesulida era uno de los fármacos sospechosos; en 23 de ellas las reacciones eran hepatitis, hepatitis colestásica, necrosis hepática, insuficiencia hepática o alteración de la función hepática. La asociación en ese momento era más frecuente de lo esperado, con un CI de 2,2 (IC 95%: 1,6 – 2,9). En el análisis a intervalos anuales esta desproporcionalidad era significativa desde noviembre de 1999, momento en el que FEDRA[®] tenía recogidas 10 notificaciones con esta asociación, tal y como puede verse en la tabla 2.

3.2. *Infliximab y tuberculosis*

El infliximab, anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que se une al factor de necrosis tumoral inhibiendo su actividad, fue aprobado en la Unión Europea en agosto de 1999 y comercializado en España en septiembre del mismo año. Hasta diciembre de 2000 habían sido tratados en todo el mundo aproximadamente 100.000 pacientes, en 28 de los cuales se había notificado el desarrollo de tuberculosis, motivo por el que se procedió a la modificación urgente de su ficha técnica en Europa, a propuesta de la AEMPS. Entre el 1 de octubre de 1999 y el 14 de agosto de 2002, en FEDRA[®] estaban recogidas 221 notificaciones en las que infliximab era uno de los fármacos sospechosos; en 27 de ellas se notificaba infección tuberculosa. En ese momento la frecuencia de la asociación era mayor de lo esperado, con un CI de 4,32 (IC 95%: 3,6 – 5,1). Realizando análisis trimestrales, en septiembre de 2000, con 4 notificaciones de tuberculosis asociadas a infliximab, el límite inferior del intervalo de confianza del CI era superior a 0. En ese momento no se podían calcular ni el PRR ni el ROR, ya que el 100% de las tuberculosis recogidas en FEDRA[®] durante el mismo periodo estaban asociadas a infliximab y, por lo tanto, se producían divisiones por 0 en el cálculo de estos estimadores, tal y como aparece reflejado en la tabla 2.

3.3. *Cerivastatina y rabdomiolisis*

Esta estatina fue comercializada en España en abril de 1998. En mayo y julio de 2001 la AEMPS informó del incremento de riesgo de rabdomiolisis cuando se asociaban cerivastatina y gemfibrozilo, y en agosto de 2001 se retiró del mercado. Entre el 1 de abril de 1998 y el 14 de agosto de 2002, en FEDRA[®] se recogían 357 notificaciones en las que cerivastatina era uno de los fármacos sospechosos; en 135 de ellas se notificaba rabdomiolisis o aumento de creatin-fosfoquinasa (CPK), siendo en ese momento la frecuencia de esta asociación mayor de lo esperado, con un CI de 4,7 (IC 95%: 4,4 – 5,1). Realizando el análisis anualmente, en abril de 1999, con 7 notificaciones, ya se detectaba la señal con cualquiera de los métodos utilizados, tal y como se aprecia en la tabla 2.

3.4. *Cisaprida y arritmias cardíacas*

La cisaprida, agente procinético, se comercializó en España en noviembre de 1990. La evidencia acumulada desde 1995 sobre su potencial arritmogénico puso en entredicho su balance beneficio-riesgo, por lo que en abril de 2000 la AEMPS restringió sus indicaciones autorizadas. Entre el 1 de noviembre de 1990 y el 16 de agosto de 2002, en FEDRA® estaban recogidas 235 notificaciones en las que cisaprida era uno de los fármacos sospechosos y 24 notificaciones de intervalo QT alargado o *torsade de pointes* por cualquier fármaco. En 14 de las notificaciones de cisaprida, este medicamento estaba asociado a algún tipo de trastorno del ritmo, uno de los cuales era un alargamiento del intervalo QT y ningún *torsade de pointes*. Con una sola notificación de QT alargado o *torsade de pointes*, el PRR y la ROR eran significativos pero no lo era el CI. La asociación cisaprida-trastornos del ritmo sólo cumpliría criterios de señal en agosto de 2002, tal y como puede verse en la tabla 2.

3.5. *Dobesilato y agranulocitosis*

El dobesilato cálcico está comercializado en España desde 1968 para el tratamiento de los síntomas de la insuficiencia venosa crónica y la retinopatía diabética. En el año 2000 se publicó el resultado de la estimación del riesgo de agranulocitosis asociada con dobesilato cálcico mediante un análisis caso-control y caso-población, obteniéndose un OR de 23,7 (IC 95%: 7,6-74,2)⁸. La ficha técnica se modificó y actualmente incorpora esta información. Además, la indicación ha quedado restringida a la retinopatía diabética. Entre el 1 de enero de 1983 y el 16 de agosto de 2002, FEDRA® recogía 67 notificaciones espontáneas en las que dobesilato era uno de los fármacos sospechosos; en 6 de ellas se notificaba agranulocitosis, siendo en ese momento la frecuencia de esta asociación mayor de lo esperado, con un CI de 2,3 (IC95%: 1,2 – 3,5). Realizando el análisis en intervalos cuatrianuales, en enero de 1998 y con 4 notificaciones de agranulocitosis asociadas a dobesilato cálcico, la asociación cumplía todos los criterios de una señal, tal y como se aprecia en

la tabla 2. En enero de 1996, con 2 agranulocitosis, el PRR y la ROR eran significativos, aunque no lo era el CI.

3.6. Comentarios

Con el fin de ensayar el método cuantitativo que forma parte del procedimiento de generación de señales del SEFV-H se han seleccionado alertas de seguridad, que recogen los tres tipos de RAM graves que dan lugar con más frecuencia a medidas reguladoras relevantes adoptadas por motivos de seguridad. Las alteraciones hepáticas, hematológicas y cardiovasculares son las causas más frecuentes de retiradas de medicamentos por problemas de seguridad. Se seleccionaron también dos alertas que implican RAM que rara vez los médicos asocian a fármacos y que en el caso concreto de la tuberculosis es muy específica de un reducido grupo de fármacos.

La hepatotoxicidad es una reacción frecuentemente notificada al SEFV-H; el 2,4% de las notificaciones de FEDRA[®] recibidas entre noviembre de 1996 y agosto de 2002 recogían cuadros de hepatitis, alteración de la función hepática, necrosis hepática o insuficiencia hepática. Aún así, con sólo 10 notificaciones de hepatotoxicidad por nimesulida se podía detectar la señal al año de comercialización del medicamento. En este ejemplo, cualquiera de los estimadores indicaban desproporcionalidad, que sugería la posible señal relacionando hepatotoxicidad y nimesulida.

La infección tuberculosa representa la situación opuesta, en tanto que sólo aparece en el 0,17% de las notificaciones incorporadas a FEDRA entre septiembre de 1999 y agosto de 2002. En determinados momentos de ese periodo, el 100% de los casos estaban asociados a infliximab. Este tipo de reacciones adversas tan específicas, en las que en todos los casos de la reacción existe exposición al fármaco, no permiten el cálculo de la ROR ni del PRR. Sin embargo, utilizando el CI, la señal se hubiera generado al año de comercialización con sólo 4 casos notificados.

La rabdomiolisis es una enfermedad poco frecuente, asociada a un grupo reducido de fármacos, aunque de gran prevalencia de uso alguno de ellos. Es además una RAM asociada a todas las estatinas, que siempre es detectada y

cuantificada una vez que estas se comercializan y no durante la realización de los ensayos clínicos previos a su comercialización. Fue la evaluación de los casos individuales en el contexto de la utilización de esta estatina lo que hizo sospechar que el problema de seguridad principal radicaba en el uso conjunto con gemfibrozilo.

En el periodo en el que en España se habían recibido 7 notificaciones de rabdomiolisis o incremento de CPK asociados a cerivastatina, la FDA había recogido 44 rabdomiolisis; en abril de 2001, cuando FEDRA® tenía 35, la FDA había recibido 157. Aplicando sistemáticamente herramientas para generar señales, en la FDA se hubiera detectado esta señal en el tercer trimestre de 1998, cuando tenían recogidas 16 notificaciones de la asociación⁹.

El ejemplo de cisaprida y alargamiento del intervalo QT o *torsade de pointes* ilustra posibles limitaciones del programa de notificación espontánea en España. En julio de 1996, en Australia se habían recibido 170 notificaciones en las que cisaprida era uno de los fármacos sospechosos; en 9 de ellas (5%) se describían arritmias cardíacas¹⁰. En ese momento, en España se habían recibido 123 notificaciones y en 4 de ellas (3%) se comunicaba algún tipo de trastorno del ritmo. No es hasta el año 2002 que en España se alcanzan proporciones de notificación de trastornos del ritmo asociadas a cisaprida similares a las australianas, momento en el que los estimadores indicaban desproporcionalidad.

En ocasiones, la publicidad y la trascendencia social de la alerta inducen la notificación selectiva y se incrementa la desproporcionalidad, pudiendo sesgar los valores de las medidas de desproporcionalidad de asociaciones del mismo acontecimiento con otros fármacos en el mismo periodo de tiempo. Este es el caso de la rabdomiolisis por cerivastatina, ya que entre abril de 2001 y abril de 2002 entraron en el SEFV-H 100 notificaciones de rabdomiolisis o incremento de CPK asociadas a cerivastatina, el 60% de todas las rabdomiolisis o incrementos de CPK comunicadas en ese periodo.

La celeridad con que se detecte una señal depende de la calidad de las notificaciones remitidas por los profesionales sanitarios y de la correcta evaluación por parte de los técnicos de los Centros de Farmacovigilancia. Sin embargo, más allá del simple almacenamiento de un gran volumen de información en una base de datos, la generación de señales requiere de un

buen manejo de toda esta información. Asumiendo estas premisas, parece lógico tratar de sistematizar el método de vigilancia y generación de señales, entendiendo que ésta debería ser la actividad fundamental de los sistemas de notificación espontánea y de los técnicos de Farmacovigilancia. Es esperable que la aplicación de herramientas matemáticas y la revisión sistemática de la información contenida en FEDRA® mejoren la eficiencia del SEFV-H en la detección de señales para, de esta forma, cumplir con el objetivo fundamental para el que fue creado. No obstante, la detección de una señal es tan solo el punto de inicio de un proceso más largo de evaluación crítica, cuidadosa y continuada de toda la información disponible (no sólo la de notificación espontánea) destinado, en última instancia, a tomar decisiones. Por lo tanto, disponer de un procedimiento sistemático y objetivo puede facilitar este proceso.

En el momento actual el reto es que estos procedimientos estén implementados en la nueva aplicación que gestiona FEDRA®2.0, para realizarlo de forma fiable en el menor tiempo posible y, por otro lado, coordinar los esfuerzos de los técnicos del SEFV-H con los procedimientos que se realicen con la información contenida en bases de las que FEDRA®2.0 es “donante”, como Eudravigilance (en la que se incorporado ya el cálculo del PRR), para rentabilizar los recursos destinados a la Farmacovigilancia en Europa, pero sobre todo los que las distintas administraciones públicas disponen en España.

Bibliografía

1. Edwards IR et col. Adverse drug reactions: definition, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356:1255-9.
2. López-González E et col. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf* 2009; 32 (1): 19-31.
3. Almenoff JS et al. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Aug;82(2):157-66.
4. Evans J.S et cols. Use of proportional reporting ratios for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 19: 483-6.

5. Puijtenbroek EP et cols. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 3-10.
6. Lindquist M et cols. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. *Drug Saf* 2000; 23: 533-42.
7. Eudravigilance Expert Working Group. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance Data Analysis System. Doc. Ref EMEA/106464/2006rev 1; London, 26 June 2008. Disponible en la URL (consultado el 27 de julio de 2010):
<http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/docs/26June08-GL%20on%20the%20use%20of%20stat%20meths%20signal%20detection%20EVDAS.pdf>
8. Ibáñez L et cols: Agranulocytosis associated with calcium dobesilate. Clinical course and risk estimation with the case-control and the case-population approaches. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 763-767.
9. Szarfman A et cols. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drug and events in the US FDA's Spontaneous Reports Database. *Drug Saf* 2002; 25: 381-92.
10. Anónimo. Cisapride and cardiac arrhythmias. *Aust Adverse Drug React Bull* 1996; 15: 3.