



**IDENTIFICACIÓN DE SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA POR ANÁLISIS  
DE DESPROPORCIONALIDAD DE REPORTES EN COLOMBIA  
ENTRE 2012 – 2017**

**MARIA PAULA PARDO RODRIGUEZ  
CÓD.: 1018475493  
maripardo@udca.edu.co**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES U.D.C.A.  
FACULTAD DE CIENCIAS  
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA  
BOGOTÁ D.C.  
2018**



**IDENTIFICACIÓN DE SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA POR ANÁLISIS  
DE DESPROPORCIONALIDAD DE REPORTES EN COLOMBIA  
ENTRE 2012 – 2017**

**MARIA PAULA PARDO RODRIGUEZ**

**CÓD.: 1018475493**

**maripardo@udca.edu.co**

**Trabajo de Grado para optar por el título de Químico Farmacéutico**

**Director:**

**Juan Sebastián Sabogal Carmona**

**Químico Farmacéutico**

**Msc. Toxicología**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES U.D.C.A.**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**BOGOTÁ D.C.**

**2018**

**Nota de aceptación:**

---

---

---

---

---

**Firma del presidente del Jurado**

---

**Firma del Jurado**

---

**Firma del Jurado**

**Bogotá D.C., Mayo de 2018**

## **DEDICATORIA**

*A Dios por guiarme a lo largo de este camino y por darme la fuerza y la sabiduría necesaria para cumplir los objetivos propuestos y superar cada una de las dificultades presentadas.*

*A mi familia por brindarme la posibilidad de estudiar y formarme como profesional integral, además de su amor y apoyo incondicional en los buenos y malos momentos, y enseñarme que con esfuerzo y dedicación todo es posible.*

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios por llevarme de su mano durante todos estos años de carrera tecnológica y profesional y así poder hacer realidad este sueño tan anhelado.*

*A la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A, a los docentes, compañeros y ahora colegas con los que tuve la oportunidad de compartir aulas de clase, por todos los conocimientos y experiencias enriquecedoras que contribuyeron a mi proceso de formación como una profesional integral.*

*A mi director de tesis, Juan Sebastián Sabogal Carmona, por su tiempo, guía y dedicación, quien aportó con sus conocimientos y experiencia para el desarrollo y culminación de este trabajo grado.*

*A mi familia que ha sido mi más grande pilar y sigue siendo mi motor para seguir luchando por mis sueños, y a mis amigos por su compañía y apoyo incondicional a lo largo de estos años de estudios universitarios.*

## ABREVIATURAS

- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **EMA:** European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos).
- **INVIMA:** Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
- **RAM:** Reacciones Adversas a Medicamentos.
- **FORAM:** Formato para Reporte de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos.
- **FOREAM:** Formato para Reporte de Sospecha de Eventos Adversos a Medicamentos.
- **PRR:** Proportional Reporting Ratio (Razón de Notificación Proporcional).
- **ROR:** Reporting Odds Ratio (Odds Ratio de Notificación/Razón de Oportunidades).
- **BCPNN:** Bayesian Confidence Propagation Neural Network (Red Neuronal de Propagación de Confianza Bayesiana).
- **IPS:** Índice de Priorización de la Señal.

## TABLA DE CONTENIDOS

LISTA DE ILUSTRACIONES .....	9
LISTA DE ECUACIONES .....	10
LISTA DE TABLAS .....	11
1. INTRODUCCIÓN.....	12
2. OBJETIVOS.....	14
2.1. Objetivo General.....	14
2.2. Objetivos Específicos. ....	14
3. MARCO TEÓRICO .....	15
3.1. Definiciones.....	15
3.2. Farmacovigilancia. ....	16
3.2.1. Generalidades. ....	16
3.2.2. Objetivos de la farmacovigilancia. ....	17
3.2.3. Historia de la farmacovigilancia.....	18
3.2.4. Farmacovigilancia en Colombia.....	19
3.2.5. Reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Colombia. ....	20
3.3. Señales en Farmacovigilancia. ....	21
3.3.1. Generalidades. ....	21
3.3.2. Generación de señales. ....	21
3.3.3. Criterios de selección de señales. ....	23
3.3.4. Proceso de gestión de señales.....	24
3.4. Identificación de Señales en Farmacovigilancia. ....	27
3.4.1. Generalidades. ....	27
3.4.2. Minería de datos “ <i>Data Mining</i> ”. ....	27
3.4.3. Métodos de identificación de señales. ....	29
3.4.3.1. Métodos cualitativos. ....	29
3.4.3.2. Métodos cuantitativos.....	31
3.4.3.3. Ventajas y desventajas de los métodos cuantitativos. ....	32

4.	METODOLOGÍA.....	33
4.1.	Diseño del Estudio.....	33
4.1.1.	Tipo de estudio. ....	33
4.1.2.	Muestra. ....	33
4.1.3.	Fuentes de información. ....	33
4.1.4.	Criterios de inclusión.....	34
4.1.5.	Criterios de exclusión.....	34
4.1.6.	Descripción de variables.....	34
4.1.7.	Plan de análisis de datos. ....	36
4.1.8.	Divulgación de resultados. ....	40
4.2.	Materiales. ....	40
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	41
5.1.	Proceso de depuración de reportes de eventos adversos. ....	41
5.2.	Señales en farmacovigilancia identificadas.....	44
5.3.	Priorización de señales identificadas.....	54
6.	CONCLUSIONES.....	58
7.	RECOMENDACIONES .....	59
8.	IMPACTO ESPERADO .....	60
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	61
10.	ANEXOS .....	68



## LISTA DE ILUSTRACIONES

**Ilustración 1.** *Proceso inicial de depuración de la información obtenida de la base de datos de eventos adversos a medicamentos.* (**Fuente:** Elaboración propia) ..... 43

## LISTA DE ECUACIONES

**Ecuación 1.** *Propuesta de Índice de Priorización de la Señal (IPS).* (**Fuente:** Elaboración propia)..... 38

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> <i>Ventajas y desventajas de los métodos cuantitativos de identificación de señales en farmacovigilancia. (Fuente: Hauben, Madigan, Gerrits, Walsh, &amp; Van Pujienbroek, 2005)</i> .....	32
<b>Tabla 2.</b> <i>Descripción de variables. (Fuente: Elaboración propia)</i> .....	35
<b>Tabla 3.</b> <i>Tabla de contingencia 2x2. (Fuente: European Medicines Agency, 2006)</i> .....	36
<b>Tabla 4.</b> <i>Ecuaciones aplicadas de métodos cuantitativos para la detección de señales en farmacovigilancia. (Fuente: Elaboración propia)</i> .....	37
<b>Tabla 5.</b> <i>Resultados obtenidos por análisis de desproporcionalidad: revisión de reportes en la literatura. (Fuente: (Hauben, Madigan, Gerrits, Walsh, &amp; Van Pujienbroek, 2005))</i> 47	
<b>Tabla 6.</b> <i>Resultados del proceso de Minado de Datos para las primeras 15 señales identificadas según la desproporcionalidad del reporte y de la aplicación del Índice de Priorización (IPS) propuesto. (Fuente: Elaboración propia)</i> .....	57

## 1. INTRODUCCIÓN

La gran oferta de medicamentos en el mercado, el hecho de que cada día sean más asequibles, su indispensable utilidad como herramienta terapéutica y la inversión de la industria farmacéutica en su publicidad, son factores que han promovido cada vez más el uso de medicamentos por parte de la población mundial (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).

Sin embargo, y pese a todos los grandes beneficios que puede traer consigo el uso de medicamentos (incluso aun cuando se hace de forma adecuada y responsable), no se puede obviar el hecho de que estos también tienen la capacidad de causar efectos perjudiciales en quienes los consumen (Morales, Ruiz, Morgado, & Gonzalez, 2002).

Por esta razón, se considera esencial la realización de estudios de seguridad de medicamentos que permitan establecer una relación oportuna entre el beneficio que trae consigo la utilización de los mismos versus los riesgos que puedan generar los mismos (Armijo & Gonzalez Ruiz, 2001), además de contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, y mejorar la calidad de los servicios asistenciales en salud (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2004) & (Laporte, 1993), a través de la identificación, validación y evaluación de reacciones adversas a medicamentos (RAM), que permitan constituir posibles señales en farmacovigilancia a partir de la información contenida en bases de datos de reportes de sospechas de eventos adversos y/o reacciones adversas asociadas al uso de medicamentos (Roldan, 2016).

En el presente trabajo se muestran los resultados de un estudio de carácter analítico epidemiológico, realizado con información contenida en la base de datos de eventos adversos a medicamentos reportados en Colombia entre enero del 2012 y octubre del 2017, publicada por el Invima en la plataforma de datos abiertos disponible en:



[www.datos.gov.co](http://www.datos.gov.co), actualizado el 6 de diciembre de 2017; utilizando minería de datos a través de los métodos de Razón de Notificación Proporcional (PRR) y Razón de Ventajas (ROR), con el propósito de identificar señales potenciales que posteriormente fueron revisadas en el respectivo registro sanitario Invima para determinar si son o no esperadas en Colombia. Finalmente, se propuso una aproximación matemática que permitió evaluar prioritariamente las señales identificadas, con el objetivo final de contemplar cambios en la información de seguridad de estos medicamentos.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo General.

Identificar señales en farmacovigilancia a partir de los registros de reportes de eventos adversos asociados al uso de medicamentos en Colombia entre 2012 – 2017.

### 2.2. Objetivos Específicos.

- Realizar análisis de desproporcionalidad de reportes de reacciones adversas en Colombia entre los años 2012 - 2017.
- Proponer un artículo con los resultados de la investigación para ser sometido a publicación.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1. Definiciones.

- **Descriptor WHOART:** Derivan su nombre de la World Health Organization-Adverse Reaction Terminology. WHOART es una terminología para codificar información clínica en relación con la farmacoterapia, que sirve de base para la codificación racional de los términos de reacciones adversas (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Efecto Adverso:** Es una reacción nociva o no deseada que se puede presentar tras la administración de un fármaco, a dosis habitualmente utilizadas con el fin de diagnosticar, prevenir o tratar una enfermedad (Lorenzo Fernández, 2008).
- **Evento Adverso:** Es cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante un tratamiento con un medicamento, pero que no necesariamente tiene relación causal con el mismo (Ministerio de la Protección Social, 2007).
- **Farmacovigilancia:** Ciencia y actividades relativas a la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de los efectos adversos de los medicamentos o de cualquier otro problema relacionado con ellos (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM):** Son aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (COMITÉ DE CONSENSO GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR, 2007).

- **Reacción Adversa a Medicamentos (RAM):** Se define como una respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada y que tiene lugar cuando éste se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2010).
- **Reacción Adversa Inesperada:** Es una reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no es consistente con la información local o la autorización de comercialización, o bien no es de esperar por las características farmacológicas del medicamento (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, 2004).
- **Señal en Farmacovigilancia:** Es la información notificada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación indeterminada o incompletamente documentada previamente (Armijo & Gonzalez Ruiz, 2001).

## 3.2. Farmacovigilancia.

### 3.2.1. Generalidades.

La farmacovigilancia estudia los efectos indeseados generados principalmente, aunque no exclusivamente, por los medicamentos, extendiendo su alcance a medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos (Valsecia, 2013).

Esta disciplina propia de las ciencias farmacéuticas, es una herramienta que permite monitorear y controlar el uso de los medicamentos, además de hacer las evaluaciones pertinentes para establecer los perfiles de seguridad de los medicamentos una vez comercializados (Flores, 2008).



Hoy en día las RAM constituyen un problema de salud pública y se reconoce su causalidad de enfermedad, discapacidad o incluso la muerte del paciente, además del incremento en los costos en atención de salud para las instituciones públicas y privadas que prestan dichos servicios (Ruiz, 2011) & (Sánchez, Amador, Plaza, Correa, & Amador, 2014). Sin embargo y pese al gran problema que estas representan, cabe mencionar que gracias a la notificación de las mismas es posible generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información disponible al respecto. De aquí la importancia de contar con un sistema de farmacovigilancia idóneo que permita la identificación de riesgos y la generación de señales derivados de estos con base en las notificaciones espontaneas hechas al sistema (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2010).

### 3.2.2. Objetivos de la farmacovigilancia.

La farmacovigilancia busca cumplir con los siguientes objetivos (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2004) & (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2010):

- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes con relación al uso de los medicamentos, así como en todas las intervenciones médicas y paramédicas.
- Mejorar la salud y seguridad públicas en cuanto al uso de los medicamentos.
- Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizar los beneficios.

- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz.
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia, y su efectiva comunicación a los profesionales de la salud y a la opinión pública.

### 3.2.3. Historia de la farmacovigilancia.

Los orígenes de esta ciencia se remontan al año 1848, cuando una joven inglesa falleció a causa de un episodio de fibrilación ventricular durante un proceso de anestesia general con cloroformo. Este evento marco un precedente para establecer el primer sistema de notificación espontanea de reacciones adversas a medicamentos, impulsado por una publicación de la revista médica británica The Lancet en 1893, donde un grupo de médicos de Gran Bretaña presento un informe en conjunto sobre casos de muertes relacionadas con la anestesia general (Rawlins, 1995). Desde ese episodio empezó a implementarse mayor control sobre los medicamentos, un ejemplo de esto fue la aprobación de la Ley Federal de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. en 1906.

No obstante, con el paso de los años se hizo evidente lo frágil y poco eficiente que era el sistema a la hora de ejercer control sobre los medicamentos, no solo en la fase pre sino también en la fase post comercial de los mismos; todo esto debido a partir de casos como los de la muerte de más de 100 personas por consumir un elixir de Sulfanilamida en 1937 (Geiling & Cannon, 1938) y la epidemia de focomelia en recién nacidos causada por la Talidomida en 1961 (McBride, 1961), entre otros casos, como los del Practolol en 1974, el Benoxaprofeno en 1980 y el Hidrocloruro de Fenformina en 1982, generaron la necesidad de establecer grupos de trabajo, principalmente para abordar el problema de información insuficiente

de sospechas de RAM e instaurar estudios de vigilancia post comercial para los medicamentos (Routledge, 1998).

Estos eventos marcaron un precedente para dar lugar al programa internacional de monitorización de reacciones adversas en 1968, que diez años más adelante, se radicó en Suecia -actual Uppsala Monitoring Centre- (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2001), además de impulsar a nivel mundial la implementación de sistemas de farmacovigilancia dependientes de organismos de regulación que posibiliten recibir notificaciones y hacer el seguimiento pertinente a los diferentes productos farmacéuticos, resaltando la labor y gran responsabilidad que tienen a su cargo los profesionales en salud.

#### 3.2.4. Farmacovigilancia en Colombia.

El principal objetivo del Programa Nacional de Farmacovigilancia es realizar vigilancia post comercialización a los medicamentos para determinar la seguridad de los mismos. Para lograrlo, es necesaria la participación de los pacientes, sus familiares, el médico tratante, las clínicas y hospitales, las secretarías de salud y los laboratorios farmacéuticos, de forma que, con la información recolectada se pueden detectar reacciones adversas, usos inapropiados y complicaciones no detectadas durante la etapa de investigación de los medicamentos.

También permite ampliar los procesos de detección, valoración, entendimiento y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema asociado al uso de medicamentos, con el fin de identificar oportunamente los factores predisponentes y garantizar que las intervenciones que se lleven a cabo conduzcan al conocimiento real del perfil de seguridad de los medicamentos.

Finalmente, la farmacovigilancia en Colombia, le permite al Invima informar a la comunidad mediante la publicación de alertas, potenciales peligros inminentes para la salud tras el uso y consumo de medicamentos (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, 2012).

### 3.2.5. Reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Colombia.

El Programa Nacional de Farmacovigilancia liderado por el Invima, funciona en red, en donde las entidades territoriales son nodos locales de farmacovigilancia. El sistema de farmacovigilancia rutinario que funciona por notificaciones espontaneas y voluntarias, estipulado por la Resolución 1403 de 2007, evidencia un creciente aumento en el número de reportes. Sin embargo, los análisis realizados por los programas de farmacovigilancia no son únicamente el de seriedad y causalidad, puesto que el número elevado de reportes recibidos también permite la generación de señales.

El Invima a través de su portal web, brinda la opción de hacer el reporte en línea, en pro de mejorar la notificación de los incidentes y eventos adversos, y promoviendo una cultura de reporte en todos los actores involucrados en el Programa Nacional de Farmacovigilancia.

El proceso se hace por medio del formato para reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos (FOREAM) y el formato para reporte de sospecha de reacción adversa a medicamentos (FORAM), que constituyen el mecanismo oficial para reportar cualquier reacción o evento adverso a medicamentos en Colombia (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, 2014).

### 3.3. Señales en Farmacovigilancia.

#### 3.3.1. Generalidades.

Una señal en farmacovigilancia es una alerta que sugiere que un medicamento está relacionado con un evento adverso que no se cita en la ficha técnica del producto o que puede ser más frecuente o grave que lo reportado normalmente, y obliga a la generación de una hipótesis que alude a que estas dos situaciones están causalmente relacionadas entre sí, además de proponer la realización de un procedimiento validado epidemiológica y estadísticamente que permita comprobar dicha relación causal, y de esta manera determinar el impacto que tendría este hecho en la salud del paciente y en el perfil de seguridad del medicamento (Maldonado, Berbessi, Chaves, & Buendia, 2011).

Es importante que existan datos suficientes y de buena calidad para evaluar la relación fármaco – evento adverso, así las señales más fuertes radicarán en varias notificaciones como relaciones “definitivas” o “probables” (Madurga Sanz & Jiménez, 2018).

Finalmente, el objetivo es detectar de forma rápida y oportuna los problemas de seguridad de los medicamentos, así como la determinación del tipo de intervenciones necesarias que permitan prevenir nuevos eventos y promover el uso racional de los medicamentos (Salinas Caballero, 2007).

#### 3.3.2. Generación de señales.

Las fuentes de información utilizadas para identificar nuevas señales son diversas e incluyen toda la información científica relativa al uso de los medicamentos, tal como: datos de calidad, clínicos, no clínicos, farmacoepidemiológicos y de farmacovigilancia.

Entre las fuentes específicas de señales se incluyen los sistemas de notificación espontánea, los sistemas de vigilancia activa, los estudios no-intervencionales, los ensayos clínicos y las publicaciones científicas, entre otros (Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2016).

Las señales a partir de notificaciones espontáneas se pueden identificar por el seguimiento de las notificaciones individuales de casos, las bases de datos de sospechas de eventos adverso a medicamentos, artículos de las publicaciones científicas o de la revisión de la información que proporcionan los laboratorios farmacéuticos titulares de los medicamentos en el entorno de los procedimientos reguladores y de otras actividades relacionadas con el seguimiento continuo del balance beneficio-riesgo asociado a la utilización de los medicamentos (Armijo & Gonzalez Ruiz, 2001).

Cuando hay un gran volumen de notificaciones de sospechas de eventos adversos, la información se maneja por medio de bases de datos que permitan la detección de señales mediante revisiones periódicas en ellas. Finalmente, se comparan los nuevos hallazgos considerados como potenciales “señales” con información contenida en publicaciones, bases de datos y fuentes informativas oficiales.

También es importante mencionar que para ser considerada como “señal” una nueva reacción adversa, los datos de la notificación deben ser de buena calidad, además deben existir datos suficientes para evaluar completamente la relación del fármaco con el evento (Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2016).

### 3.3.3. Criterios de selección de señales.

En el análisis de eventos adversos se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

- Hay buen contenido informativo en el reporte.
- Es clínicamente relevante.
- Hay varios reportes (al menos dos) del evento que muestran una relación “definitiva” o “probable” con el fármaco.

Para priorizar una nueva “señal” se deben tener en cuenta diversos factores para poder identificar aquellas con mayor impacto en salud pública o aquellas otras que puedan afectar de manera significativa al perfil beneficio-riesgo del medicamento en los pacientes. Para este proceso se debe considerar (Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2016):

- El impacto en la salud del paciente según su severidad, prevención potencial y resultado clínico.
- Las consecuencias de la interrupción del tratamiento y las opciones de otros tratamientos disponibles.
- La fuerza y la consistencia de las evidencias que apoyan una asociación, como la medida de la desproporción en la notificación.
- Contexto clínico.
- El impacto en Salud Pública, incluyendo el volumen de utilización del producto en la población general y especial, y los perfiles de utilización del medicamento.
- El aumento de la frecuencia o de la severidad de una RAM ya conocida.
- La novedad de la sospecha de RAM.
- Si se encuentra todavía en evaluación una solicitud de registro de autorización de comercialización de una nueva sustancia activa.

#### 3.3.4. Proceso de gestión de señales.

Las señales generadas por sistemas de notificación espontánea son identificadas por monitoreo continuo de los datos, gracias a programas de farmacovigilancia. El proceso de gestión de una señal se desarrolla de acuerdo a la siguiente secuencia (European Medicines Agency (EMA), 2012):

a. Detección de la señal (EMA, 2012):

Puede detectarse una señal por medio de la revisión de informes de seguridad de casos individuales, por análisis estadístico o por una combinación de las dos. Independiente del método que sea empleado para la detección de señales, se debe considerar lo siguiente:

- El método utilizado debe ser apropiado para el conjunto de datos, ya que el uso de herramientas estadísticas puede no ser apropiado para conjuntos de datos pequeños.
- Deben existir sistemas para garantizar la calidad de la actividad de detección de señales.
- Cualquier resultado de una revisión de datos acumulados debe ser evaluado por una persona apropiadamente calificada y de manera oportuna.
- El proceso debe documentarse adecuadamente, incluidos los fundamentos del método y la periodicidad de la actividad.

b. Validación de la señal (EMA, 2012):

Se evalúan los datos que soportan la señal detectada y tiene como objetivo principal verificar que la documentación disponible contenga suficientes pruebas que demuestren la existencia de una asociación potencialmente causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida. Se debe considerar:

- Relevancia clínica: se evalúa la fuerza de la evidencia para un efecto causal, seriedad y gravedad de la reacción y sus



resultados, la novedad de la reacción, las interacciones fármaco-fármaco y la afectación en población especial.

- Sensibilización previa: se evalúa el grado en que la información se incluye o no en el resumen de las características del producto o el prospecto entregado al paciente. Una nueva señal para la que no hay sensibilización previa debe ser validada.
- Disponibilidad de otras fuentes de información que proporcionen un amplio conjunto de datos para la misma asociación fármaco – evento adverso, como lo son hallazgos de la literatura sobre casos similares, hallazgos experimentales o mecanismos biológicos.

c. Análisis de las señales y priorización (EMA, 2012):

Es de vital importancia identificar con prontitud las señales validadas que puedan generar un alto impacto en la salud pública o que puedan afectar significativamente el perfil beneficio-riesgo del medicamento en los pacientes tratados. Estas señales deben ser priorizadas y tratadas con atención especial. Los factores a tener en cuenta en este proceso de priorización han sido mencionados en el numeral 3.3.3. de este mismo escrito. El resultado del proceso de priorización de una señal debe ingresarse en el sistema para poder hacer el correspondiente seguimiento.

d. Evaluación de la señal (EMA, 2012):

El objetivo es evaluar más a fondo una señal validada para identificar la necesidad de recopilación adicional de datos o de cualquier acción reguladora. Consiste en una evaluación de los datos e información farmacológica, no clínica y clínica disponibles de otras fuentes.

Es importante tener en cuenta las fortalezas y limitaciones de cada fuente, para evaluar la contribución que estas pueden proporcionar a la evaluación general de la señal. En algunos casos, puede ser necesario extender la búsqueda de información para evaluar la señal.

e. Recomendación para la acción (EMA, 2012):

- Tomar medidas inmediatas, incluyendo posibilidad de suspender la autorización de comercialización del medicamento.
- Recopilar información adicional, con el fin de confirmar si una conclusión es válida para todas las indicaciones y grupos de pacientes.
- Realizar una revisión periódica de la señal.
- Realizar investigaciones adicionales o actividades de minimización de riesgos.
- Actualizar la información del medicamento a través de un procedimiento reglamentario.
- Realizar un estudio de seguridad posterior a la autorización.

f. Intercambio de información (EMA, 2012):

La información sobre las señales validadas, temas de seguridad emergentes y resultados de las evaluaciones de las señales deben ser intercambiadas entre las autoridades competentes y los titulares de autorizaciones de comercialización. Deben comunicarse las señales que puedan llegar a tener implicaciones para la salud pública y comunicar el perfil de riesgo-beneficio del producto. Esta información deberá comunicarse al público, incluyendo a los profesionales sanitarios, pacientes y titulares de autorizaciones de comercialización.

### 3.4. Identificación de Señales en Farmacovigilancia.

#### 3.4.1. Generalidades.

La determinación de un par medicamento - evento adverso para identificar una señal es un proceso multifactorial y puede ser complejo. Para tal fin, deben considerarse los siguientes factores (Maldonado, Berbessi, Chaves, & Buendia, 2011):

- Si el conocimiento previo de los estudios preclínicos y clínicos experimentales explica el motivo por el cual se produce un efecto a la salud.
- Si el medicamento pertenece a una clase terapéutica anteriormente conocida, la cual esté relacionada con la aparición de reacciones adversas equivalentes a las descritas en el evento.
- Si el evento es comúnmente relacionado con el medicamento, es decir, que hay eventos con características similares reportados durante la utilización del mismo y/o si hay un registro de información sobre la sintomatología asociada al tiempo de exposición, o si el evento adverso desaparece al suspender el medicamento, etc.
- Si la técnica de explotación de datos “*Data Mining*” permite identificar tendencias particulares.
- Si el uso de diferentes herramientas estadísticas permite establecer una señal a partir de la recopilación de reportes de eventos adversos.
- Si se han identificado y reportado defectos de manufactura o quejas del producto.

#### 3.4.2. Minería de datos “*Data Mining*”.

El *Data Mining* permite analizar los datos (sus relaciones, fluctuaciones e interdependencias) para extraer la información oculta en ellos.

Esta técnica de explotación de datos está encaminada a obtener conocimientos procesables de grandes bases de datos. En el proceso de identificación y evaluación de riesgos, el examen sistemático de las notificaciones de eventos adversos mediante el uso de técnicas de minería de datos puede brindar información adicional en relación con un medicamento (U.S. Department of Health and Human Services / Food and Drug Administration / Center for Drug Evaluation and Research / Center for Biologics Evaluation and Research, 2005).

La explotación de datos contribuirá a aumentar las estrategias de detección de señales existentes y resultará útil también para evaluar patrones, tendencias en el tiempo y eventos asociados a interacciones farmacológicas y alimentarias, así como:

- Nuevos eventos adversos no declarados en la etiqueta del producto.
- Aumento aparente en la gravedad de un evento.
- Aumento de la frecuencia de eventos graves y raros.
- Grupos de población en riesgo no reconocidos previamente.
- Confusión relativa al nombre, etiquetado, empaque, uso o forma de empleo de un medicamento.
- Planes de acción inadecuados para la minimización de riesgos (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2010).

Posteriormente, es posible establecer prioridades con puntajes que permitan comparar, para un medicamento específico, la proporción de las notificaciones correspondientes a un evento particular y la proporción de notificaciones observadas con la proporción de aquellas correspondientes al mismo evento adverso para todos los medicamentos (Evans, 2000) & (Evans, Davis, & Waller, 2001).

### 3.4.3. Métodos de identificación de señales.

Existen diferentes métodos tanto cualitativos como cuantitativos que permiten la identificación de posibles señales de farmacovigilancia, siendo los cuantitativos (los de interés en este caso), aquellos que buscan detectar la desproporción estadística de un tipo de evento asociado a un medicamento respecto a un conjunto de datos obtenidos de una base de datos de notificaciones de sospechas de eventos adversos (Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2016).

#### 3.4.3.1. Métodos cualitativos.

Para la identificación de señales en farmacovigilancia mediante métodos cualitativos, se pueden considerar los siguientes procesos (Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2016):

- Evaluación clínica de eventos individuales: constituye el método más rápido para identificar señales. En este caso, la información puede proceder de notificaciones espontáneas de sospechas de eventos adversos, de estudios post autorización y de publicaciones en revistas biomédicas.

Si se identifica un nuevo evento, se debe llevar a cabo una búsqueda de registros de otros eventos similares o de términos relacionados clínicamente para poder confirmar el hallazgo. También se debe evaluar la causalidad de una posible asociación, la presencia de causas alternativas potenciales incluyendo otros tratamientos concomitantes, o la enfermedad de base y la plausibilidad de una relación farmacológica y biológica.

Después, debe haber una revisión en fuentes de referencia apropiadas, tal como la ficha técnica autorizada o bases de datos oficiales. Si no hay referencia de la ocurrencia del evento entonces el centro de farmacovigilancia encargado debe proceder a su investigación (Red PARF, 2016).

- Revisión clínica de grupos de eventos:
  - Revisión regular: efectuar una revisión en la base de datos de eventos adversos a intervalos regulares, no solo para identificar una nueva señal sino también para hacer el respectivo seguimiento a otras ya identificadas.
  - Presentación clínica: por cuestiones de organización y de facilitar la revisión, se deben clasificar los términos de los eventos por los códigos del diccionario de eventos o de reacciones adversas (WHO-ART, MedDRA).
  - Recopilar eventos: los eventos clínicamente relacionados aparecen agrupados cuando se clasifican por código, lo que hace más rápido el proceso de análisis y detección de señales. Es imprescindible considerar todo el grupo de eventos relacionados (Red PARF, 2016).
  
- Enlace de registros: este proceso implica relacionar los identificadores de pacientes en la cohorte con los identificadores de pacientes en cualquier base de datos o registros disponibles. Entonces, se revisan los resultados del enlace y se agregan a los registros de eventos para pacientes en la cohorte. Finalmente, si se detecta una tasa alta e inesperada de un evento en particular, este puede representar una señal (Red PARF, 2016).

#### 3.4.3.2. Métodos cuantitativos.

Estos métodos tienen como objetivo identificar posibles señales, en base a detectar la desproporción de un tipo de evento asociado a un medicamento respecto al conjunto de todos los datos acumulados en una base de datos de farmacovigilancia, aplicando técnicas de minería de datos “*Data Mining*”. A diferencia de los métodos cualitativos, con los cuantitativos, las señales se detectan como asociaciones entre medicamentos y eventos adversos, es decir en forma de binomios fármaco – evento adverso. A continuación, se hace mención de dichos métodos (Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2016):

- Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN): este proceso genera valores de Componentes de Información (CI) para combinaciones de fármacos-eventos, los cuales pueden ser trazados como gráficas para examinar cualquier tendencia en el tiempo (Red PARF, 2016).
- Proportional Reporting Ratio (PRR): utilizado para detectar “señales” desproporcionadas en bases de datos de farmacovigilancia que contengan una combinación particular de fármaco-evento adverso y comparar dicha información con la de otros fármacos y otros eventos adversos dentro de la misma base de datos. Si la PRR para una de las combinaciones en particular, es relevante y no es una reacción reconocida, puede representar una señal (European Medicines Agency, 2006).
- Reporting Odds Ratio (ROR): utilizado para describir la razón entre las probabilidades de que una notificación cualquiera contenga un evento adverso determinado y de que no lo contenga, independientemente de que se relacione o no con un

fármaco en especial, teniendo en cuenta que cada notificación puede representar una asociación entre una o más sospechas de eventos adversos y uno o más fármacos sospechosos, junto con las características del paciente (van Puijenbroek, Diemont, & van Grootheest, 2003).

### 3.4.3.3. Ventajas y desventajas de los métodos cuantitativos.

	<b>Inferencia Clásica</b>	<b>Inferencia Bayesiana</b>
<b>Método</b>	<u>PRR &amp; ROR</u>	<u>BCPNN</u>
<b>Ventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Más simple.</li> <li>- Claro, fácil de usar y comprender.</li> <li>- Identifica virtualmente todas las asociaciones Medicamento-EA.</li> <li>- Métrica natural para análisis de regresión.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Más específico.</li> <li>- Numerosas configuraciones que maximizan su capacidad.</li> <li>- Configurado para realizar análisis ordenados, p.e.: interacciones medicamentosas.</li> </ul>
<b>Desventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baja especificidad, ya que conduce a un abundante número de señales de desproporción.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baja sensibilidad.</li> <li>- Requiere de numerosos ajustes y configuraciones.</li> </ul>

**Tabla 1.** *Ventajas y desventajas de los métodos cuantitativos de identificación de señales en farmacovigilancia.* (Fuente: Hauben, Madigan, Gerrits, Walsh, & Van Puijenbroek, 2005)

Considerando en la hipótesis nula, que la proporción de notificaciones que contienen un evento adverso “X” es la misma independientemente de si estas mismas notificaciones contienen o no asociado el fármaco en estudio, se habla de sensibilidad cuando el método detecta los casos positivos de la variable asociada y especificidad en relación a lo bien que detecta el método de análisis los casos negativos de la variable asociada.



## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. Diseño del Estudio.

#### 4.1.1. Tipo de estudio.

El presente trabajo es un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo, basado en la técnica de minería de datos (*Data Mining*).

#### 4.1.2. Muestra.

Se tomó el total de casos reportados de eventos adversos a medicamentos en Colombia entre el 01 de enero del 2012 y el 31 de octubre del 2017, que corresponde a un total de 166.760 registros, publicada por el Invima en la plataforma de datos abiertos.

#### 4.1.3. Fuentes de información.

Se efectuó el análisis de la información contenida en la base de datos abiertos del Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones (MINTIC) de Colombia, siguiendo la ruta por [www.datos.gov.co](http://www.datos.gov.co) > Búsquedas > Eventos Adversos de Medicamentos, disponible vía web a través del siguiente enlace: <https://www.datos.gov.co/browse?q=eventos%20adversos&sortBy=relevancia>, tomando la actualización del documento correspondiente al 6 de diciembre de 2017.

#### 4.1.4. Criterios de inclusión.

Se incluyeron todos los reportes de eventos adversos a medicamentos hechos en Colombia entre el 01 de enero del 2012 y el 31 de octubre del 2017.

#### 4.1.5. Criterios de exclusión.

Los 166.760 registros de eventos adversos fueron sometidos a depuración a través de la eliminación de registros repetidos, considerando que el mismo evento adverso para el fármaco sospechoso era reportado en la misma fecha y ciudad, coincidiendo también el sexo y la edad del paciente, dejando solo uno de los dos o más reportes de eventos adversos a medicamentos repetidos para la continuación de este estudio.

#### 4.1.6. Descripción de variables.

<b>VARIABLE</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
Fecha Reporte	Día, mes y año en el que se realizó el reporte del evento adverso.
Dosis	Cantidad de principio activo de un medicamento (en unidades de volumen) o peso, que se ingiere en una toma.
Unidad	Cantidad estandarizada de una determinada magnitud física, en este caso se relaciona a la dosis.
Descripción ATC Medicamento	Nombre de la sustancia farmacológica.
Código ATC	Código de clasificación anatómica-terapéutica-química asignado a cada sustancia farmacológica.
Vía	Vía de administración del medicamento.
Salida	Desenlace del evento adverso.

Ciudad	Nombre de la ciudad en la que se realizó el reporte del evento adverso.
Departamento	Nombre del departamento en el que se realizó el reporte del evento adverso.
Causalidad	Resultado del análisis y evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa.
Edad	Edad reportada del paciente.
En	Hace referencia a la unidad de medida de la edad reportada del paciente.
Sexo	Condición orgánica que distingue a los individuos de acuerdo con su identidad sexual.
Seriedad	Permite identificar el grado de seriedad del evento adverso.
Descripción Whoart	Términos médicos necesarios para el reporte de reacciones adversas.
Sistema Implicado	Sistema orgánico del cuerpo que se ve afectado.
PRM	Tipo de problema relacionado con el medicamento.
Mecanismo reacción error medicación	Describe la secuencia de pasos elementales que suceden para pasar de reactivos a productos.
Clasificación del error de medicación	Permite identificar el tipo de error de medicación.
Cie10	Código de clasificación internacional de enfermedades.
Diagnostico	Describe lo indicado por el Cie10 para cada reporte.

**Tabla 2.** Descripción de variables. (Fuente: Elaboración propia)

Para el análisis de la información se consideraron las siguientes variables:

- ✓ Fecha Reporte, Descripción ATC Medicamento, Edad, Sexo, Seriedad y Descripción Whoart.

#### 4.1.7. Plan de análisis de datos.

Haciendo uso de la técnica de *Data Mining* se extrae información significativa de los reportes individuales de eventos adversos a medicamentos, con el fin de encontrar en estos, patrones repetitivos o tendencias que permitan describir binomios fármaco-evento adverso para hacer la comparación con otros fármacos y otros eventos adversos por cálculos de desproporcionalidad.

El análisis estadístico se realizó con ayuda de una tabla de contingencia de 2x2, utilizada en epidemiología tal y como se muestra a continuación (**Tabla 3.**):

	Evento Adverso (R)	Todos los otros Eventos Adversos	
Medicamento (P)	A	B	A+B
Todos los otros Medicamentos	C	D	C+D
	A+C	B+D	N= A+B+C+D

**Tabla 3.** *Tabla de contingencia 2x2.* (Fuente: European Medicines Agency, 2006)

En donde:

- **A:** como el número de casos individuales con el medicamento sospechoso (P) que implica un evento adverso (R).

- **B:** como el número de casos individuales relacionados con el medicamento sospechoso (P), que implica cualquier otro evento adverso, excepto (R).
- **C:** como el número de casos individuales que implican el evento (R) en relación con cualquier otro medicamento, excepto (P).
- **D:** como el número de casos individuales que implican cualquier otro evento adverso, excepto (R) y cualquier otro medicamento, excepto (P).

Pudiéndose realizar los siguientes cálculos:

$PRR = \frac{\frac{A}{(A+B)}}{\frac{C}{(C+D)}}$ <p>(Fuente: Hauben &amp; Zhou, 2003)</p>	$ROR = \frac{A * D}{B * C}$ <p>(Fuente: van Puijenbroek, Diemont, &amp; van Grootheest, 2003)</p>
--	---

**Tabla 4.** Ecuaciones aplicadas de métodos cuantitativos para la detección de señales en farmacovigilancia.

(Fuente: Elaboración propia)

En donde:

- PRR: Proportional Reporting Ratio, o razón de notificación proporcional.
- ROR: Reporting Odds Ratio, o razón de oportunidades.

En la estimación de estos parámetros estadísticos no se tuvo en consideración los intervalos de confianza, teniendo en cuenta que la decisión de seleccionar valores de PRR mayores de 4 y ROR mayores de 3, se hizo tomando el punto medio de este intervalo. Con este precedente, se identificó como señal potencial todo PRR mayor de 4 y ROR mayor de 3, además se tomó en consideración si existían dos o más reportes de la relación fármaco – evento adverso. Posteriormente se evaluaron las potenciales señales a

través de la verificación de la información contenida en los respectivos registros sanitarios Invima de los medicamentos en cuestión para determinar si son esperadas en nuestro país, a través del enlace [http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp), descartando aquellos eventos adversos que ya se encontraban documentados.

Se aplicó la fórmula de priorización propuesta (**Ecuación 1.**), la cual contempla la seriedad de los eventos adversos y la afectación sobre población vulnerable (menores de 5 años), independientemente del número de reportes para la señal identificada.

$$IPS = \left( \frac{(M + S)}{R} \right)$$

**Ecuación 1.** Propuesta de Índice de Priorización de la Señal (IPS).

(Fuente: Elaboración propia)

En donde:

**R:** Número de eventos adversos.

**S:** Número de eventos adversos serios.

**M:** Número de eventos adversos con afectación en menores de 5 años.

Por último, se presenta a continuación una muestra de los cálculos que se realizaron dentro del contexto del análisis estadístico, haciendo uso de la tabla de contingencia 2x2 referenciada previamente.

- **Ejemplo** (Madurga Sanz & Jiménez, 2018):

Se describe la señal de la asociación del uso de ebrotidina con daño hepático. Se detectaron 43 notificaciones espontáneas de hepatopatías asociadas a ebrotidina de un total de 58 notificaciones con ebrotidina como fármaco sospechoso. Se identificaron en la base

de datos consultada un total de 281 notificaciones de hepatotoxicidad en un total de 10.200 notificaciones.

Si se colocan las cifras correspondientes en la tabla de contingencia de 2x2, se tiene:

	RAM hepatotóxicas	RAM no hepatotóxicas	
Con Ebrotidina	A = 43	B = 15	58 casos
Resto de Medicamentos	C = 238	D = 9.904	10.142 casos
	281 casos	9.919 casos	10.200 casos

Para la determinación de la proporción de notificaciones del fármaco (ebrotidina) que contienen una RAM de estudio (hepatotóxica) se realiza el siguiente cálculo:

$$A/(A+B) = 43/58 = 0,7413793103$$

Para la determinación de la proporción de notificaciones de cualquier otro fármaco con una RAM de hepatotoxicidad, se realiza el siguiente cálculo:

$$C/(C+D) = 238/10.142 = 0,02346677184$$

Lo que permite calcular el valor del PRR, aplicando la fórmula indicada en la **Tabla 4.**, obteniendo como resultado:

$$PRR = 43/58 // 238/10.142 = 31,59$$

El cálculo del ROR, también se hace acorde a la organización de los casos en la tabla de contingencia 2x2, de la siguiente forma:

$$ROR = (A*D)/(B*C) \text{ o } ROR = (A/B) // (C/D)$$

En donde A/B indica la razón entre la probabilidad de que una notificación del fármaco contenga la reacción adversa y la probabilidad de que no la contenga, y donde C/D indica la razón entre la probabilidad de que una notificación de cualquier otro fármaco contenga la reacción adversa específica y la probabilidad de que no la contenga.

Para el caso de la ebrotidina y los casos de hepatotoxicidad, el ROR calculado es:

$$\text{ROR} = (43/15) // (238/9.904) = 119,29$$

#### 4.1.8. Divulgación de resultados.

La presentación de los resultados se hará por medio de este documento escrito, que constituirá la entrega final del proyecto de grado; la divulgación de estos será a través de la elaboración de un artículo de investigación original.

#### 4.2. Materiales.

- Hardware: Computador con capacidad suficiente para procesar archivos de más de 40 MB.
- Software: Microsoft Office Excel y Microsoft Office Word.
- Acceso a internet.



## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Proceso de depuración de reportes de eventos adversos.

Se efectuó el análisis de la información contenida en la base de datos abiertos del Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones (MINTIC) de Colombia, disponible vía web a través del siguiente enlace: <https://www.datos.gov.co/browse?q=eventos%20adversos&sortBy=relevance>, tomando la actualización del documento correspondiente al 6 de diciembre de 2017. La base de datos contiene información presentada por el Invima y corresponde a la presentación de los eventos adversos a medicamentos en Colombia entre enero del 2012 y octubre del 2017.

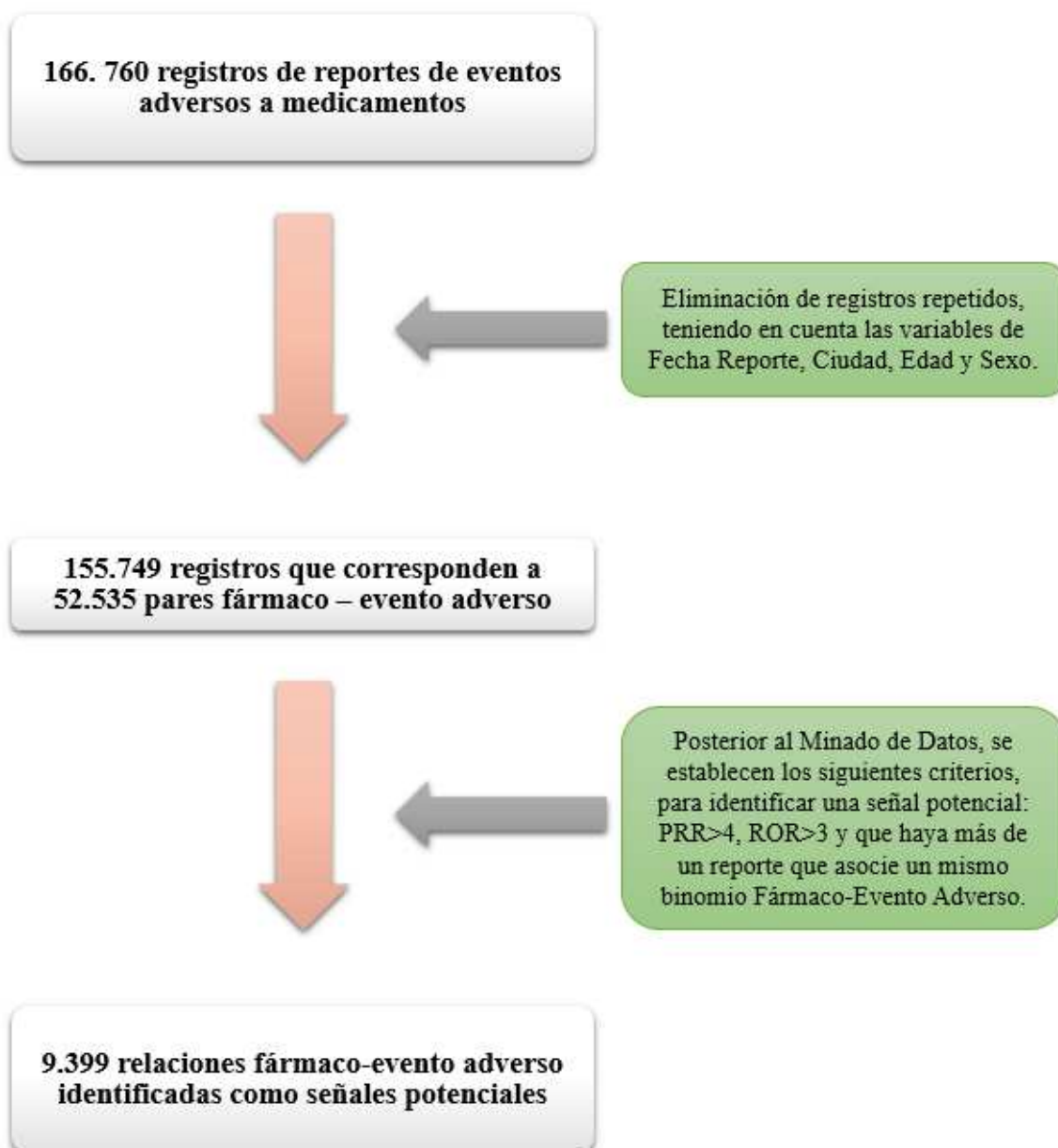
En el documento original se encontraron 166.760 registros de reportes de eventos adversos a medicamentos, los cuales fueron sometidos a un proceso de depuración a través de la eliminación de registros repetidos, considerando que el mismo evento adverso para el fármaco sospechoso era reportado en la misma fecha y ciudad, coincidiendo también el sexo y la edad del paciente, dejando solo uno de los dos o más reportes de eventos adversos a medicamentos repetidos; de este proceso se obtuvieron 155.749 registros de reportes de eventos adversos que constituyeron 52.535 pares fármaco – evento adverso.

Se utilizó Minería de Datos a través de los métodos de Razón de Notificación Proporcional (Proportional Reporting Ratio - PRR) y Razón de Ventajas (Reporting Odds Ratio - ROR), haciendo uso de una tabla de contingencia 2x2 utilizada en epidemiología (**Tabla 3.**), la cual permitió determinar la desproporcionalidad de los 52.535 pares fármaco – evento adverso obtenidos del primer proceso de depuración de información. Posteriormente, se identificó como señal potencial todo PRR mayor de 4 y ROR mayor de 3, además se tomó en

consideración si existían dos o más reportes de la relación fármaco – evento adverso. Esto último permitió identificar un total de 9.399 relaciones fármaco – evento adverso como señales potenciales en farmacovigilancia (**Ilustración 1.**).

Luego se evaluaron 4.504 de las 9.399 potenciales señales identificadas con mayor desproporcionalidad a través de la verificación de la información contenida en los respectivos registros sanitarios Invima de los medicamentos en cuestión para determinar si son o no esperados dichos eventos adversos en nuestro país, a través del siguiente enlace (correspondiente a Consulta Datos de Productos) [http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp). Este proceso de revisión permitió obtener un grupo de datos más definido, descartando 2.287 de las 4.504 revisadas, facilitando la evaluación de su potencialidad como señal en farmacovigilancia, teniendo en cuenta solo aquellas relaciones fármaco - evento adverso “No esperadas”, por no encontrarse información pertinente a dichos eventos adversos dentro de las contraindicaciones y/o advertencias de cada registro sanitario Invima consultado. Haciendo acotación a lo mencionado anteriormente, se considera importante que durante el proceso de evaluación de la potencial señal identificada se revise la posibilidad de usos off-label o fuera de etiqueta de los medicamentos en cuestión, ya que esto implica la generación de efectos específicos para la condición en salud del paciente, dentro de los cuales pueden presentarse eventos adversos no identificables al no estar la información pertinente disponible en su etiqueta.

Por último, es importante mencionar que un gran porcentaje de aquellos pares identificados como “No esperados” podrían asociarse presuntamente a fallos terapéuticos ya que el medicamento administrado no produce el efecto terapéutico deseado, lo que conlleva a que la sintomatología de la patología base se exacerbe y genere complicaciones sobre la salud del paciente tratado.



**Ilustración 1.** *Proceso inicial de depuración de la información obtenida de la base de datos de eventos adversos a medicamentos. (Fuente: Elaboración propia)*

## 5.2. Señales en farmacovigilancia identificadas.

De los resultados obtenidos luego del proceso de depuración y filtración acorde al cumplimiento de los parámetros establecidos con el PRR, el ROR y el número de reportes por caso, se tomaron las primeras 100 parejas fármaco – evento adverso destacadas (**Anexo 1.**), de entre las cuales se seleccionaron las 15 señales en farmacovigilancia identificadas con mayor desproporcionalidad de reporte, además de determinarse como “No esperadas” en Colombia (**Anexo 2.**); en efecto dichos resultados dan lugar al desarrollo y elaboración de un artículo original (**Anexo 3.**).

Las 15 señales de las cuales se hace mención son:

- Corifolitropina Alfa y Aborto.
- Belatacept e Infarto Renal.
- Cabergolina y Craniopharyngioma.
- Agalsidasa Alfa y Colinérgico Síndrome.
- Tobramicina e Infección por Pseudomonas.
- Asunaprevir y Hepatitis Crónica Activa.
- Ruxolitinib y Mielofibrosis.
- Eculizumab y Hemolisis.
- Nivolumab y Neoplasia Maligna Agravada.
- Fingolimod y Esclerosis Múltiple Recaída.
- Treprostinilo y Vientre Dolor.
- Timolol Combinaciones y Oftalmoplejía.
- Polimixina B y Parestesia Peribucal.
- Tamoxifeno y Pólipo de Cuello Uterino.
- Diacereina y Endocarditis Infecciosa.

La minería de datos utiliza diferentes métodos estadísticos como una herramienta de generación de sospechas de eventos adversos en farmacovigilancia que se utiliza cada vez más no solo para identificar relaciones inesperadas fármaco – evento adverso, sino también para monitorear aquellos eventos clave en busca de cambios

en la frecuencia de los informes de los mismos (Hauben & Reich, 2005). Como evidencia de lo mencionado anteriormente, se hace referencia de algunos de los hallazgos hechos por análisis de desproporcionalidad (combinando uno o más de los métodos, entre clásicos y bayesianos) reportados en la literatura (**Tabla 5.**):

ORGANIZACIÓN	HALLAZGO
WHO Uppsala Drug Monitoring Centre (Suecia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El análisis retrospectivo demostró una señal de informe desproporcionado temprana para asociaciones conocidas de eventos adversos – fármacos, como el de tos – captopril (Lindquist, Stahl, &amp; Bate, 2000).</li> <li>• El análisis retrospectivo de los informes de lesión hepática informada con ISRS mostró una combinación fármaco–evento adverso por lesión hepática y nefazadona específicamente (Spigset, Hagg, &amp; Bate, 2003).</li> </ul>
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb (Países Bajos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las reacciones anafilácticas asociadas con el uso de naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco se informaron desproporcionadamente en comparación con otros fármacos (van Puijenbroek, Egberts, Meyboom, &amp; Leufkens, 2002).</li> <li>• La interrelación entre los informes de reacciones adversas: urticaria, fiebre y artralgia, con la terbinafina, fue examinado y finalmente se encontró la existencia de un síndrome inmunológico (van Puijenbroek, Egberts, Meyboom, &amp; Laufkens, 2001).</li> </ul>
Medicines and Healthcare Products Regulatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El análisis retrospectivo de 15 medicamentos recientemente comercializados en el Reino Unido</li> </ul>

Agency (Reino Unido)	mostró que de las señales referidas en un 70% a las RAM conocidas, el 13% estaban relacionadas con la enfermedad subyacente y el 17% requerían seguimiento adicional (Evans, Davis, & Waller, 2001).
Food and Drug Administration (EE. UU)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El análisis retrospectivo mostró una señal de informe desproporcionado temprana para el etiquetado de 'broncoespasmo' con el bromuro de rapacuronio antes de la retirada del mercado por este mismo motivo (O`Neil &amp; Szarfman, 2001).</li> <li>• El análisis retrospectivo mostró una señal de informe desproporcionado temprana para la rabdomiolisis marcada con la cerivastatina antes del retiro del mercado por este motivo mismo (Szarfman, Machado, &amp; O`Neil, 2002).</li> </ul>
Therapeutic Goods Administration (Australia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El análisis PROFILE identificó un porcentaje de las asociaciones como "ruido" (de acuerdo a la cantidad de informes). Adicionalmente, se describen siete términos de reacción específicos (Banks, Woo, &amp; Burwen, 2005).</li> </ul>
Industria Farmacéutica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se utilizó el análisis de desproporcionalidad para investigar las asociaciones entre los diferentes regímenes de polifarmacia del asma y la notificación espontánea del síndrome de Churg-Strauss, y fue posible observar diferentes grados de asociación. El análisis de desproporcionalidad fue capaz de revelar la contribución diferencial de cada clase de fármaco a los informes del síndrome de Churg-Strauss (Almenoff, Dumouchel, Kindman, Yang, &amp; Fram, 2003).</li> </ul>

<p>Universidad de Tokyo (Japón)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cinco metodologías de minería de datos se aplicaron a informes espontáneos japoneses. Los pares fármaco – evento adverso resaltados como posibles señales variaron entre metodologías, particularmente para aquellas relaciones con recuentos de 1 o 2 informes (Kubota, Koide, &amp; Hirai, 2004).</li> </ul>
<p>Universidad de Utrecht (Países Bajos)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio del ROR utilizando un análisis de casos no clínicos con 284,426 informes de sospechas de eventos adversos asociados al uso de fármacos con actividad anti-HERG conocida. Los casos se definieron como informes de paro cardíaco, muerte súbita, torsade des pointes, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular (n = 5591). Los ROR se correlacionaron con varios índices relacionados con la actividad anti-HERG (de Bruin, Petterson, Meyboom, Hoes, &amp; Leufkens, 2005).</li> </ul>
<p>Universidad de Ballart (Australia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se aplicaron ocho métodos (incluidos los métodos clásicos y bayesianos) al término de la reacción "hepatitis colestásica" en la base de datos de reacciones adversas de Australia. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos, para comparar los métodos estadísticos entre sí (Harvey, Turville, &amp; Barty, 2004).</li> </ul>

**Tabla 5.** Resultados obtenidos por análisis de desproporcionalidad: revisión de reportes en la literatura. (Fuente: (Hauben, Madigan, Gerrits, Walsh, & Van Puijenbroek, 2005))

De los valores obtenidos luego de la aplicación de los métodos de PRR y ROR, se puede decir que dado los valores numéricos resultantes para las primeras 100 parejas fármaco – evento adverso tomadas (considerando que el mayor PRR fue de 77873,5 y el mayor ROR fue de 77871), la medida de la desproporción es muy alta con respecto a las notificaciones que contienen una combinación particular fármaco – evento adverso, en comparación con la proporción de notificaciones que asocian el mismo evento adverso pero con el resto de fármacos, dentro de la misma base de datos.

Sin embargo, estos métodos de análisis por desproporcionalidad presentan algunas limitaciones que requieren una revisión cuidadosa en vista de las posibles implicaciones clínicas que estas podrían tener, algunas de ellas relacionadas con la fuente de datos (informes individuales con relevancia) y otras, asociadas al método cuantitativo empleado en la minería de datos (Hauben, Madigan, Gerrits, Walsh, & Van Puijenbroek, 2005) & (Stephenson & Hauben, 2007); entre ellas está el hecho de que pueden dar lugar a alertas que no están relacionadas con el medicamento del estudio y generar, por ejemplo, un falso positivo (Deshpande, Gogolak, & Weiss Smith, 2010). Esta es la razón por la cual en los procesos de identificación de señales en farmacovigilancia se sugiere el uso de estrategias combinadas, para garantizar un mejor procesamiento de datos y al final obtener información verdaderamente útil para continuar con el proceso de gestión de la señal.

En Colombia, el Invima a partir del año 2016 dispuso a conocimiento público el instructivo de gestión de señales en farmacovigilancia (Código: IVC-VIG-IN012), disponible a través de su plataforma vía web, en el siguiente enlace: <https://www.invima.gov.co/procesos/archivos/IVC/VIG/IVC-VIG-IN012.pdf>. Este instructivo tiene como objetivo identificar, evaluar, analizar y comunicar las sospechas de relaciones causales entre eventos adversos y medicamentos, las cuales constituyan posibles señales en farmacovigilancia a partir de la información contenida en la base de datos del Sistema de Vigilancia Sanitaria – SIVICOS del



Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. En este documento se describen tres métodos cuantitativos para calcular la desproporcionalidad estadística (igualmente haciendo uso de la tabla de contingencia 2x2), utilizados en conjunto para la detección de señales, que incluye el método PRR, también utilizado en este estudio. Siguiendo los lineamientos de la guía de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), el Invima establece los parámetros de consideración para una potencial señal de la siguiente forma (INVIMA, 2016):

- PRR: como mayor o igual a 2, siendo el límite inferior del PRR mayor o igual a 1.
- Número de casos individuales del evento en particular debe ser mayor o igual a 3.

Finalmente, el proceso de priorización de las relaciones fármaco – evento adverso encontradas se hace de acuerdo al cumplimiento de los parámetros anteriormente mencionados, clasificando las asociaciones entre fuerte, media y débil, dando prevalencia a las relaciones fuertes para su revisión en la literatura científica.

Comparando lo previamente referido con el plan de análisis de datos bajo el cual se desarrolló este trabajo de grado (numeral 4.1.7.), se encuentra que fue posible la identificación de algunas desventajas de los métodos cuantitativos utilizados (PRR y ROR) para la generación de la señal, siendo la más frecuente aquella relacionada con la aproximación matemática de estas, en la cual el denominador no puede tomar el valor de cero porque al hacerlo no se podrá identificar como señal cuando el evento adverso no se ha presentado con ningún otro fármaco; también puede haber riesgo de generar una falsa señal en los casos en los que hay poca cantidad de eventos adversos sospechosos. Esto evidencia la necesidad de usar estrategias combinadas para la detección de señales, con el fin de hacer el proceso más específico, sensible, y un análisis más profundo, pero a la vez menos dispendioso, al identificar virtualmente las asociaciones fármaco – evento adverso y hacerlo por

medio de una configuración que permita tener un mayor orden e incurrir en otros campos como la evaluación de otro tipo de interacciones que puedan estar afectando la farmacoterapia del paciente. Finalmente, implementar una combinación de métodos cuantitativos permitiría evitar (aunque no en su totalidad) los sesgos que puedan presentarse y provocar repercusiones en la obtención de resultados idóneos que permitan detectar adecuadamente una potencial señal en farmacovigilancia.

Respecto al procesamiento de datos para la identificación de potenciales señales en farmacovigilancia se tienen otros factores a considerar, tales como:

- Calidad de los datos:

Se asocia a determinadas cualidades que resultan ser útiles para el procesamiento y análisis de la información, dentro de las cuales se encuentran las siguientes:

- Respecto a la confiabilidad de los datos: se evalúa que los datos provengan de organizaciones especializadas de un país, campo o industria, además se considera si hay personal idóneo que realice auditorias regularmente y comprueben la exactitud del contenido de los datos.
- Respecto a la exactitud de los datos: se evalúa si la representación de datos refleja correctamente el estado real de la información de origen y si la representación de información no causa ambigüedad.
- Respecto a la completitud de los datos: se evalúa si la deficiencia de un componente afectará el uso de los datos para datos con componentes múltiples y si esta mismo puede afectar la precisión e integridad de los datos.

La mala calidad de los datos puede conducir a una baja eficiencia de utilización de los mismos. En consecución de lo enunciado anteriormente, es importante mencionar que la plataforma de datos abiertos del Gobierno

Digital de Colombia, pone a disposición de todo el público la guía de datos abiertos en Colombia a través del siguiente enlace: [http://estrategia.gobiernoenlinea.gov.co/623/articles-8248\\_Guia\\_Apertura\\_Datos.pdf](http://estrategia.gobiernoenlinea.gov.co/623/articles-8248_Guia_Apertura_Datos.pdf), y que dentro de su contenido trata sobre los principios que rigen los datos abiertos, estableciendo que estos deben:

- Obtenerse en la fuente de origen, con el más alto nivel de detalle posible, no en forma agregada ni modificada.
- Reflejar la totalidad del tema y contener el mayor detalle posible, garantizando que la información suministrada sea suficiente y consistente y que no contenga datos nulos.

Con esto se puede abarcar el asunto correspondiente a la calidad de datos obtenidos de esta plataforma digital, ya que se establecen algunos criterios (como los mencionados anteriormente) para poder publicar datos en ella, criterios que responden a las necesidades de completitud, exactitud y confiabilidad para los datos obtenidos de esta base de datos. También es importante mencionar que, la entidad encargada de hacer la publicación de esta base de datos de eventos adversos es el Invima, en una frecuencia trimestral y que a cada actualización implementa mejoras respecto al contenido informativo de la misma, respecto a la publicación inmediatamente anterior; evidenciando en la última actualización, una mayor ausencia de datos duplicados y un mejor manejo respecto a información faltante asociada a cada reporte.

- El manejo de los datos faltantes:

La falta de datos en los registros de reportes de eventos adversos a medicamentos en los sistemas de notificación espontánea, son un problema bien reconocido y ampliamente abordado dado el sesgo que estos vacíos informativos pueden generar en el procesamiento de datos para la detección de potenciales señales en farmacovigilancia (Marston, y otros, 2010).

Como solución a estos inconvenientes se han planteado diferentes estrategias para minimizar el impacto de estos vacíos informativos (Poluzzi, Raschi, Piccinni, & de Ponti, 2012), dentro de las cuales se encuentran: 1) La omisión de registros incompletos, 2) La imputación de valores perdidos y 3) Las modificaciones computacionales de campos faltantes. Sin embargo, es importante mencionar que ninguna de estas estrategias garantiza un procesamiento de datos libre de inconvenientes, ya que de una u otra forma habrá modificación del conjunto de datos original y esto, posteriormente podría generar algunos sesgos en los resultados obtenidos.

También hay que resaltar que, no todo vacío informativo es susceptible de eliminación o de llenado automático, y esto va a depender del tipo de variable implicada. La eliminación de registros puede hacerse siempre y cuando los faltantes no constituyan “campos claves” del reporte, y es solo aplicable a fracciones pequeñas de datos; por otro lado, la imputación de valores en los datos faltantes solo podría ser aplicable a datos demográficos con el fin de mejorar la calidad y la integridad de la información para cada caso, lo que a su vez posteriormente permitirá la identificación y eliminación de duplicados.

- La detección y eliminación de duplicados:  
Los duplicados pueden generarse, ya sea por diferentes fuentes (individuos o entidades) que proporcionan la información de casos por separado pero que a fin de cuentas están relacionados con el mismo evento adverso, o por fallas en la vinculación de informes de los seguimientos pertinentes a un primer evento (Hauben, Reich, DeMicco, & Kim, 2007). Estos, constituyen un problema a la hora de procesar los registros obtenidos de las bases de datos de reportes de eventos adversos a medicamentos, generando

distorsión en el análisis de desproporcionalidad (Norèn, Orre, Bate, & Edwards, 2007).

Dada esta situación, se vuelve esencial mitigar este fenómeno antes de iniciar el proceso de Minería de Datos. Para ello, se realiza un procedimiento en donde inicialmente se evalúa la vinculación de número de casos e informes respectivos a los mismos. Posteriormente, se agrupan todos los registros de un número de caso dado y se asocia a este la información demográfica (fecha del evento, edad, sexo, país/ciudad), los medicamentos sospechosos y los eventos adversos informados. A partir de este conjunto de datos, se realiza un proceso de eliminación de duplicados que informan el mismo evento; basándose en el supuesto de que para dos o más eventos aparentemente idénticos es poco probable que sean eventos diferentes si se cumplen las siguientes condiciones: ocurrieron con los mismos fármacos y se informaron para los mismos pacientes procedentes del mismo lugar (Poluzzi, Raschi, Piccinni, & de Ponti, 2012).

Es importante mencionar que no se aplicó ninguna acción complementaria para dar manejo a los datos faltantes en los registros obtenidos de la base de datos consultada, realizando los análisis estadísticos única y exclusivamente considerando la información disponible. Cabe resaltar esta situación ya que los vacíos informativos pudieron haber tenido repercusión directa sobre los resultados obtenidos, más específicamente en lo que respecta al sistema de priorización propuesto, ya que se evidenciaron datos faltantes en los registros, sobre todo aquellos correspondientes a las edades de los pacientes. De aquí la importancia de promover la cultura del reporte de eventos adversos en la población y de hacerlo de la manera adecuada.

Por último y con respecto a estos métodos de análisis de desproporcionalidad, se deben considerar como una herramienta complementaria (más no sustituyente) para

fortalecer los programas integrales de farmacovigilancia, que permitan hacer la detección de señales basados en múltiples enfoques y conjuntos de datos, mejorando el rendimiento de todo el proceso.

### 5.3. Priorización de señales identificadas.

Teniendo en cuenta el alto número de potenciales señales detectadas (2.217 asociaciones fármaco – evento adverso), se consideró importante abordar prioritariamente las más significativas, para tal fin se diseñó el Índice de Priorización de la Señal (IPS), que otorga un mayor valor a las señales que contienen casos serios y con población menor a los cinco años, independientemente del número o la desproporción de los reportes.

Dentro de la propuesta del IPS se consideraron como primordiales las siguientes variables:

- Los menores de 5 años, porque esta población constituye un grupo etario de especial interés dadas sus condiciones fisiológicas, compleja farmacocinética y diferencias en la sensibilidad a los receptores. Además, difieren de los adultos en su respuesta a la farmacoterapia y su capacidad de eliminación de los fármacos varía respecto a un cuerpo de fisiología adulta, lo que incluso puede generar acumulación de fármacos superando concentraciones tóxicas, incluso en dosis habituales (Speranza, y otros, 2008).
- Los eventos adversos serios, porque son aquellos que implican amenaza para la vida del sujeto, fallecimiento, incapacidad significativa o permanente, hospitalización inicial/prolongada o el deterioro serio de la salud del paciente. Cualquiera de estas condiciones indeseadas representa problemas de salud y afectación en la calidad de vida de la persona, lo que conlleva a una gran inversión por parte del sistema de salud para tratar a los pacientes

con estas graves afectaciones y apaciguar el gran impacto en la sociedad que estas condiciones generan (INVIMA, 2015).

Con el sistema de priorización propuesto se logró catalogar las potenciales señales en farmacovigilancia identificadas de acuerdo a su impacto en la salud pública, considerando la seriedad del evento adverso y la población afectada. Esto difiere de la metodología implementada por el Invima, ya que esta entidad establece un procedimiento distinto, en el cual, primero se priorizan las potenciales señales en farmacovigilancia identificadas de acuerdo al cumplimiento o no de unos criterios establecidos con base en los métodos cuantitativos empleados (PRR, ROR y BCPNN) y un mínimo número de reportes de eventos adversos. Posteriormente, catalogan las potenciales señales de acuerdo a su impacto en salud pública con el fin de priorizar su estudio, de acuerdo a los siguientes criterios: la seriedad del evento adverso, la población afectada, el evento adverso y la novedad de la reacción adversa sospechada; todo esto con el fin de garantizar que los eventos de alto riesgo sean los primeros en ser investigados.

Sin embargo, se considera que el índice de priorización propuesto es adecuado para catalogar las potenciales señales identificadas acorde al impacto que estas tienen en la salud pública y sirve de base para desarrollar un sistema más elaborado para la priorización de las mismas, que además pueda ser aplicado en situaciones reales y cotidianas.

Finalmente, se presentan a continuación las 15 señales identificadas con mayor desproporcionalidad de reporte, las cuales pueden observarse en la **Tabla 6**. Estas se ordenaron de mayor a menor, de acuerdo con el IPS (**Ecuación 1.**) calculado para cada una de ellas.

Núm.	Señal Identificada	Número de Reportes	PRR	ROR	IPS
1	Corifolitropina Alfa y Aborto	3	10383,067	N.A.	1
2	Belatacept e Infarto Renal	3	5839,0875	6312,446	1
3	Cabergolina y Craniopharyngioma	2	5661,6	5875,2075	1
4	Agalsidasa Alfa y Colinérgico Síndrome	2	5462,8772	5661,4909	1
5	Tobramicina e Infección por Pseudomonas	3	2595,3167	2883,5741	1
6	Asunaprevir y Hepatitis Crónica Activa	6	1241,9282	1326,5369	1
7	Ruxolitinib y Mielofibrosis	9	1959,7374	1984,8137	0,888
8	Eculizumab y Hemolisis	19	2453,5428	2575,5279	0,684
9	Nivolumab y Neoplasia Maligna Agravada	14	2991,6731	3240,8958	0,643
10	Fingolimod y Esclerosis Múltiple Recaída	22	1907,107	2031,8056	0,273
11	Treprostino y Vientre Dolor	2	13541,391	14830,952	0
12	Timolol Combinaciones y Oftalmoplejia	2	10739,31	11534,741	0



13	Polimixina B y Parestesia Peribucal	4	8414,8649	8895,6571	0
14	Tamoxifeno y Pólipo de Cuello Uterino	2	5560,4643	5766,3704	0
15	Diacereina y Endocarditis Infecciosa	2	1442,1019	N.A.	0

**Tabla 6.** Resultados del proceso de Minado de Datos para las primeras 15 señales identificadas según la desproporcionalidad del reporte y de la aplicación del Índice de Priorización (IPS) propuesto.

(Fuente: Elaboración propia)

De esta forma, de las 15 señales identificadas con mayor desproporción en el reporte y posterior al cálculo del IPS, se propone que se priorice la gestión de las siguientes 10: Belatacept e Infarto Renal, Cabergolina y Craniopharyngioma, Agalsidasa Alfa y Colinérgico Síndrome, Tobramicina e Infección por Pseudomonas, Asunaprevir y Hepatitis Crónica Activa, Ruxolitinib y Mielofibrosis, Eculizumab y Hemolisis, Nivolumab y Neoplasia Maligna Agravada, Fingolimod y Esclerosis Múltiple Recaída, Treprostínilo y Vientre Dolor.

Se requiere de esta forma continuar con la evaluación de cada una de las señales identificadas con el objetivo final de contemplar cambios en la información de seguridad de estos medicamentos, incluyendo estos eventos adversos en su etiquetado (contemplado dentro de las contraindicaciones y/o advertencias de los mismos) o generando estrategias de comunicación y minimización del riesgo.

## 6. CONCLUSIONES

- Se identificaron 15 potenciales señales en farmacovigilancia a partir de los registros de reportes de eventos adversos asociados al uso de medicamentos en Colombia entre 2012 – 2017, haciendo uso de la técnica de minería de datos y aplicando los métodos de razón de notificación proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR) y razón de oportunidades (Reporting Odds Ratio, ROR) para la realización del análisis de desproporcionalidad de los mismos.
- Se presentó la propuesta de un sistema matemático que permite priorizar las potenciales señales identificadas para continuar con su proceso de gestión. La propuesta del índice de priorización (IPS) constituye un elemento innovador ya que para su elaboración se consideró la población etaria de menores de 5 años y la seriedad reportada para cada caso, independientemente del número de reportes asociados a una combinación fármaco – evento adverso específico y del valor de la desproporcionalidad de cada caso.
- Se encontró que de las potenciales señales identificadas y acorde a los resultados obtenidos luego de la aplicación del índice de priorización propuesto, las siguientes tres relaciones fármaco – evento adverso representan una mayor prioridad en el abordaje de su posterior evaluación: Belatacept e Infarto Renal, Cabergolina y Craniopharyngioma, Agalsidasa Alfa y Colinérgico Síndrome.
- Se elaboró un artículo de investigación original como pieza informativa que permite dar a conocer los resultados obtenidos del presente estudio, el cual será sometido a publicación en la revista de salud pública de la Universidad Nacional de Colombia.

## 7. RECOMENDACIONES

- Es importante seguir en el proceso de gestión de estas señales en farmacovigilancia para fortalecer la información relacionada con los eventos adversos presentados, sobre todo para aquellos medicamentos de alto costo y alta rotación en la población, con el fin de propender en la calidad de vida de las personas.
- Se recomienda realizar un conjunto de actividades cuyo objetivo sea promover la acción de reportar a tiempo y masivamente cualquier sospecha de evento adverso de un medicamento. Para ello se necesita educar al paciente, a los profesionales de la salud y a las entidades y/o instituciones ligadas a la industria farmacéutica, para generar notificaciones con calidad de información que permitan posteriormente realizar análisis más completos.
- Es importante retomar cada señal identificada para su estudio individual y que se realice el respectivo seguimiento a cada una de ellas, además de proponer una estrategia de manejo adecuada para cada caso, con el fin de fortalecer la seguridad al paciente durante terapias farmacológicas que estén ligadas al uso de los medicamentos en cuestión, principalmente los tres siguientes pares: Belatacept e Infarto Renal, Cabergolina y Craniopharyngioma, Agalsidasa Alfa y Colinérgico Síndrome, por lo cual se propone abordar su análisis y evaluación individual a través de la propuesta de otros tres trabajos de grado en un futuro a corto plazo.
- Se recomienda establecer plataformas de comunicación efectiva que permitan a los profesionales de la salud y a los pacientes, tener acceso a la información necesaria para el conocimiento e identificación de los eventos adversos, logrando así el establecimiento de una terapia alterna, modificación o mitigación de la misma.

## 8. IMPACTO ESPERADO

Las señales en farmacovigilancia por lo general indican la necesidad de emprender investigaciones que permitan concluir o descartar que el medicamento sea el causante del evento adverso. Después de que se identifica una señal, también se ha de evaluar si esta indica un riesgo potencial para la seguridad del paciente y si deben adoptarse otras acciones.

Con los resultados de este proyecto, se espera poder brindar una base informativa que permita continuar con el proceso de análisis y gestión de los medicamentos en fase de post-comercialización acorde a los reportes de eventos adversos estudiados, y dejar las puertas abiertas a la posibilidad de desarrollar una herramienta que permita disminuir la frecuencia e incidencia de los mismos en pro de garantizar un mayor nivel de seguridad (en lo que respecta a la farmacoterapia) al paciente.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almenoff, J. S., Dumouchel, W., Kindman, L. A., Yang, X., & Fram, D. (2003). Disproportionality analysis using empirical Bayes data mining: a tool for the evaluation of drug interactions in the post-marketing setting. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*, 12(6), 517-521.
- Armijo, J., & Gonzalez Ruiz, M. (2001). Estudios de seguridad de medicamentos: Metodos para detectar las reacciones adversas y valoracion de la relacion causa-efecto. En A. Garcia, L. Gandia, & S. Equipo de Diseño La Luna de Madrid (Ed.), *EL ENSAYO CLINICO EN ESPAÑA* (págs. 161-164). Madrid: FARMAININDUSTRIA. Obtenido de [http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma\\_1031.pdf](http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_1031.pdf)
- Banks, D., Woo, E., & Burwen, D. (2005). Comparing data mining methods on the VAERS database. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.*
- COMITÉ DE CONSENSO GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR. (2007). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharmaceutica*, 48(1), 5-17. Recuperado el 2018, de <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/374.pdf>
- de Bruin, M. L., Petterson, M., Meyboom, R. H., Hoes, A. W., & Leufkens, H. G. (2005). Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmia and sudden death. *Eur. Heart J.*, 26(6), 590-597.
- Deshpande, G., Gogolak, V., & Weiss Smith, S. (2010). Data Mining in Drug Safety: Review of Published Threshold Criteria for Defining Signals of Disproportionate Reporting. *Pharm Med*, 24(1), 37-43.
- European Medicines Agency (EMA). (2012). *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*. Recuperado el 2018, de Module IX – Signal management:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129138.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf)

- European Medicines Agency. (2006). *GUIDELINE ON THE USE OF STATISTICAL SIGNAL DETECTION METHODS IN THE EUDRAVIGILANCE DATA ANALYSIS SYSTEM*. Londres: EUDRAVIGILANCE EXPERT WORKING GROUP (EV-EWG).  
Obtenido de [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/11/WC500011437.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011437.pdf)
- Evans, S. J. (2000). Pharmacovigilance: A science or fielding emergencies? *Statistics in Medicine*, 19(23), 199-209. Recuperado el 2018
- Evans, S. J., Davis, S., & Waller, P. C. (2001). Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 10(6), 483-486. Recuperado el 2018
- Flores, J. (2008). *Farmacología humana* (5ª ed.). Barcelona: Elsevier Masson. Recuperado el 2018
- Geiling, E., & Cannon, P. (1938). PATHOLOGIC EFFECTS OF ELIXIR OF SULFANILAMIDE (DIETHYLENE GLYCOL) POISONING. *JAMA Network*, 919. Recuperado el 2018
- Harvey, J. T., Turville, C., & Barty, S. M. (2004). Data mining of Australian adverse drug reactions database: a comparison of Bayesian and other statistical indicators. *Intl. Tran. Op. Research*, 11, 419-433.
- Hauben, M., & Reich, L. (2005). Potential utility of data-mining algorithms for early detection of potentially fatal/disabling adverse drug reactions: a retrospective evaluation. *J Clin Pharmacol*, 45, 378-384.
- Hauben, M., & Zhou, X. (2003). Quantitative Methods in Pharmacovigilance. *Drug Safety*, 26(3), 159-186. doi:<https://doi.org/10.2165/00002018-200326030-00003>
- Hauben, M., Reich, L., DeMicco, J., & Kim, K. (2007). 'Extreme duplication' in the US FDA Adverse Events Reporting System database. *Drug Safety*, 30, 551-554.
- Hauben, Madigan, Gerrits, Walsh, & Van Puijenbroek. (2005). The role of data mining in pharmacovigilance. *Drug Safety*, 4(5), 929-948. Recuperado el 2018

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. (Mayo - Junio de 2004). *Boletín de Farmacovigilancia*. Recuperado el 2018, de Errar es humano: [https://www.invima.gov.co/images/stories/boletines/Boletin\\_4.pdf](https://www.invima.gov.co/images/stories/boletines/Boletin_4.pdf)
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. (03 de Enero de 2012). *OBJETIVOS DEL PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA*. Recuperado el 2018, de [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=756%3Aobjetivos-de-la-farmacovigilancia&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=756%3Aobjetivos-de-la-farmacovigilancia&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323)
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. (2014 de Septiembre de 2014). *REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS*. Recuperado el 2018, de <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html#preguntas-frecuentes>
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. (2015). *Informe de análisis de eventos adversos serios nacionales en ensayos clínicos con medicamentos reportados en el año 2015*. Recuperado el Abril de 2018, de [https://www.invima.gov.co/images/pdf/inspeccion\\_y\\_vigilancia/buenas-practicas-clinicas/Informe\\_EASa\\_2015.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/inspeccion_y_vigilancia/buenas-practicas-clinicas/Informe_EASa_2015.pdf)
- Kubota, K., Koide, D., & Hirai, T. (2004). Comparison of data mining methodologies using Japanese spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 13(6), 387-394.
- Laporte, J.-R. (1993). Farmacovigilancia en el hospital. En J.-R. Laporte, & G. Tognoni, *Principios de epidemiología del medicamento* (2ª ed., págs. 219-229). Barcelona: Masson. Obtenido de [https://www.researchgate.net/publication/265079259\\_Farmacovigilancia\\_en\\_el\\_hospital](https://www.researchgate.net/publication/265079259_Farmacovigilancia_en_el_hospital)
- Lindquist, M., Stahl, M., & Bate, A. (2000). A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. *Drug Safety*, 23(6), 533-542.
- Lorenzo Fernández, P. (2008). *Farmacología básica y clínica Velasquez*. . Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana .

- Madurga Sanz, M., & Jiménez, G. (2018). *Agencia Española de Medicamentos y Productos: Señales en Farmacovigilancia*. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.
- Maldonado, C. E., Berbessi, J. C., Chaves, M., & Buendia, J. (2011). *Manual de Farmacovigilancia*. Recuperado el 2018, de <https://www.afidro.org/wp-content/uploads/Manual-farmacovigilancia.pdf>.
- Marston, L., Carpenter, J. R., Walters, K. R., Morris, R. W., Nazareth, I., & Petersen, I. (2010). Issues in multiple imputation of missing data for large general practice clinical databases. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 19, 618-626.
- McBride, W. (1961). Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet*, 1358. Recuperado el 2018
- Ministerio de la Protección Social. (14 de Mayo de 2007). *Resolución 1403 de 2007*. Recuperado el 2018, de MANUAL DE CONDICIONES ESENCIALES Y PROCEDIMIENTOS DEL SERVICIO FARMACÉUTICO: [https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/buenas\\_practicas/normatividad/Resolucion1403de2007.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/buenas_practicas/normatividad/Resolucion1403de2007.pdf)
- Morales, M., Ruiz, I., Morgado, C., & Gonzalez, X. (2002). Farmacovigilancia en Chile y el mundo. *Revista chilena de infectología*, 19, S42-S45. doi:<http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182002019100008>
- Norèn, G. N., Orre, R., Bate, A., & Edwards, I. R. (2007). Duplicate detection in adverse drug reaction surveillance. *Data Min Knowl Disc.*, 14, 305-328.
- O`Neil, R. T., & Szarfman, A. (2001). Some US Food and Drug Administration perspectives on data mining for pediatric safety assessment. *Curr. Ther. Res*, 62(9), 650-663.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2001). *Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia*. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Obtenido de



[http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/informacion\\_tecnica/OMS\\_guia\\_farmacovigilancia.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/informacion_tecnica/OMS_guia_farmacovigilancia.pdf)

- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2003). *Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud*. Obtenido de Comités de farmacoterapia: Guía práctica: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2004). *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos — La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. Ginebra: WHO. Obtenido de [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68862/1/WHO\\_EDM\\_2004.8\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68862/1/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf)
- Poluzzi, E., Raschi, E., Piccinni, C., & de Ponti, F. (2012). Data Mining Applications in Engineering and Medicine. *Data Mining Techniques in Pharmacovigilance: Analysis of the Publicly Accessible FDA Adverse Event Reporting System (AERS)*. InTech. Obtenido de <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>
- Rawlins, M. (1995). Pharmacovigilance: paradise lost, regained or postponed? The William Withering Lecture 1994. *J R Coll Physicians Lond*, 29(1), 41-49. Recuperado el 2018
- Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. (2010). *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud (OPS). Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
- Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. (2016). *Señales en Farmacovigilancia*. OPS/OMS. Obtenido de [www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download...](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download...)
- Roldan, J. (Septiembre de 2016). Farmacovigilancia: Datos sobre el estado actual de esta disciplina en Chile. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(5), 585-593. doi:10.1016/j.rmcl.2016.09.003
- Routledge, P. (1998). 150 years of pharmacovigilance. *The Lancet*, 351, 1200-1202. Recuperado el 2018
- Ruiz, I. (2011). Farmacovigilancia y su realidad en Chile. *Revista de Farmacología de Chile*, 4(1), 6-10. Obtenido de

[http://www.sofarchi.cl/medios/pub/Ruiz\\_I\\_Revista\\_de\\_Farmacologia\\_de\\_Chile\\_2011\\_V\\_4\\_%20N1.pdf](http://www.sofarchi.cl/medios/pub/Ruiz_I_Revista_de_Farmacologia_de_Chile_2011_V_4_%20N1.pdf)

- Sabogal Carmona, J. S., Díaz Rodríguez, E. A., & Espinosa Espinosa, I. I. (2013). *Fundamentos de farmacovigilancia: Bases para la implementación y el fortalecimiento de programas institucionales de farmacovigilancia* (1ª ed.). Bogotá D.C.: Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D. C. Obtenido de [http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img\\_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS\\_FARMACOVIG.pdf](http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS_FARMACOVIG.pdf)
- Salinas Caballero, M. (2007). *PROPUESTA METODOLÓGICA PARA LA GENERACIÓN DE SEÑALES DE ALERTA DE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA*. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, Hidalgo. Recuperado el 2018, de <https://repository.uaeh.edu.mx/bitstream/bitstream/handle/123456789/11068/Propuesta%20metodol%C3%B3gica%20para%20la%20generaci%C3%B3n%20de%20se%C3%B1ales%20de%20alerta%20de%20seguridad%20de%20los%20medicamentos%20en%20el%20centro%20nacional%20de%20farmaco>
- Sánchez, I., Amador, C., Plaza, J. C., Correa, G., & Amador, R. (2014). Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Revista médica de Chile*, 142(8), 998-1005. doi:<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000800007>
- Speranza, N., Lucas, L., Telechea, H., Santuario, A., Giachetto, G., & Nanni, L. (2008). Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública. *Rev Med Urug*, 24, 161-166.
- Spigset, O., Hagg, S., & Bate, A. (2003). Hepatic injury and pancreatitis during treatment with serotonin reuptake inhibitors: data from the WHO database of adverse drug reaction. *Int. Clin. Psychopharmacol*, 18(3), 157-162.
- Stephenson, W. P., & Hauben, M. (2007). Data mining for signals in spontaneous reporting databases: proceed with caution. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 16, 359-365.

- Szarfman, A., Machado, S. G., & O'Neil, R. T. (2002). Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Safety*, 25(6), 381-392.
- U.S. Department of Health and Human Services / Food and Drug Administration / Center for Drug Evaluation and Research / Center for Biologics Evaluation and Research. (2005). *Guidance for industry: Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment*. Rockville, MD. Recuperado el 2018
- Valsecia, M. (05 de Agosto de 2013). *Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos*. (U. N. Argentina, Ed.) Recuperado el 2018, de [https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13\\_farmacovigi.pdf](https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13_farmacovigi.pdf)
- van Puijenbroek, E. P., Egberts, A. C., Meyboom, R. H., & Laufkens, H. G. (2001). Association between terbinafine and arthralgia, fever and urticaria: symptoms or syndrome? *Drug Safety*, 10(2), 135-142.
- van Puijenbroek, E. P., Egberts, A. C., Meyboom, R. H., & Leufkens, H. G. (2002). Different risks for NSAID-induced anaphylaxis. *Ann. Pharmacother.*, 36(1), 24-29.
- van Puijenbroek, E., Diemont, W., & van Grootheest, K. (2003). Application of Quantitative Signal Detection in the Dutch Spontaneous Reporting System for Adverse Drug Reactions. *Drug Safety*, 26(5), 293-301. doi:<https://doi.org/10.2165/00002018-200326050-00001>

## 10. ANEXOS

- **Anexo 1.** *Primeras 100 parejas fármaco – evento adverso destacadas con mayor desproporcionalidad de reporte.*
- **Anexo 2.** *Señales en farmacovigilancia identificadas.*
- **Anexo 3.** *Artículo de investigación original.*

**Anexo 1. Primeras 100 parejas fármaco – evento adverso destacadas con mayor desproporcionalidad de reporte.**

N°	Descripción Whoart	Descripción ATC Medicamento	PRR	ROR
1	11-OXIESTEROIDES ACTIVIDAD AUMENTADA	2-4-CLORFENOXI-ETANOL	77873,5	#1DIV/0!
2	ANTICUERPOS DE LA HEPATITIS B POSITIVOS	HEPATITIS B ANTIGENO PURIFICADO	51914,33333	77871
3	11-OXIESTEROIDES ACTIVIDAD AUMENTADA	2-BENZIDRILOXIETIL DIETIL-METILAMONIO YODURO	38936,25	77871,5
4	DIU EXPULSION	LEVONORGESTREL	23964,37209	28337,6875
5	VIENTRE DOLOR	TREPROSTINILO	13541,3913	14830,95238
6	PAROTIDITIS	VACUNA VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPION PAROTIDITIS Y RUBEOLA	12978,25	25955,5
7	VACUNACION COMPLICACION	TETANOS TOXOIDE COMBINADO CON DIFTERIA TOXOIDE	11123,92857	14157,45455
8	OFTALMOPLEJIA	TIMOLOL COMBINACIONES	10739,31034	11534,74074
9	ABORTO	CORIFOLITROPINA ALFA	10383,06667	#1DIV/0!
10	PRUEBA DE ALERGIA POSITIVA	BENZILPENICILINA	9435,333333	10044
11	PARESTESIA PERIBUCAL	POLIMIXINA B	8414,864865	8895,657143
12	ZONA DE INFUSION QUEMADURA	CLORHEXIDINA COMBINACIONES	5989,346154	6488,375
13	INFARTO RENAL	BELATACEPT	5839,0875	6312,445946
14	CRANIOPHARYNGIOMA	CABERGOLINA	5661,6	5875,207547
15	URTICARIA AGGRAVATED	GALSULFASE	5661,6	5875,207547
16	POLIPO DE CUELLO UTERINO	TAMOXIFENO	5560,464286	5766,37037
17	COLINERGICO SINDROME	AGALSIDASA ALFA	5462,877193	5661,490909
18	LIPOATROPHY	ESTAVUDINA	5191,433333	7786,65
19	ANO TRASTORNO	TELAPREVIR	5189,633333	5368,551724
20	OPTIC ISCHAEMIC NEUROPATHY	LINEZOLID	4865,15625	5022,064516
21	HEMORRAGIA CAMARA ANTERIOR OJO	RANIBIZUMAB	4717,666667	4865,0625
22	EMBARAZO CON IMPLANTE CONTRACEPTIVO	ETONOGESTREL	4645,223881	5102,032787
23	TSH AUMENTADA	ALEMTUZUMAB	4508,065934	5654,600251
24	POLIPO NASAL	DORNASE ALFA DESOXIRIBONUCLEASA	4207,432432	4324,277778

25	HEMOGLOBINURIA	ECULIZUMAB	3874,014963	3973,069054
26	NASAL SEQUEDAD	BRIMONIDINA	3707,809524	4098
27	CONJUNTIVITIS IRRITATIVA	CLORHEXIDINA	3579,770115	3844,864198
28	OJOS DOLOR	TIMOLOL COMBINACIONES	3579,770115	3844,864198
29	SEXUAL FUNCTION ABNORMAL	GOSERELINA	3457,088889	3535,636364
30	INFECCION POR BACTERIAS GRAM POSITIVAS	BACILLUS CLAUSII	3434,889706	4170,723214
31	ZONA DE INYECCION CELULITIS	DIFTERIA-PERTUSIS-POLIOMIELITIS-TETANOS	3244,645833	4866,46875
32	CABELLO CAIDA EMPEORAMIENTO	SORAFENIB	3242,770833	3311,744681
33	AGRANULOCITOSIS	GANCICLOVIR	3114,58	3460,533333
34	ZONA DE APLICACION DERMATITIS	HIDROQUINONA	3053,568627	3460,577778
35	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	NIVOLUMAB	2991,673077	3240,895833
36	CARDIOTOXICITY	TRASTUZUMAB	2964,42766	3022,281996
37	TRAQUEITIS	ALGLUCOSIDASA ALFA	2830,8	2937,584906
38	PRODUCTO SANITARIO PROBLEMA DE CALIDAD	VITAMINAS Y MINERALES	2708,278261	2966,114286
39	CONVULSION DISMINUCION UMBRAL	ERTAPENEM	2706,678261	2754,566372
40	EMBARAZO ECTOPICO	LEVONORGESTREL	2626,232558	2718,14442
41	HIPERSENSIBILIDAD IDIOSINCRACIA	CEFALOTINA	2595,783333	#_DIV/0!
42	GASTRITIS AGUDA	METFORMINA Y SITAGLIPTINA	2595,616667	3114,54
43	PRESION INTRAOCULAR AUMENTADA	AFLIBERCEPT	2595,416667	2831,272727
44	INFECCION POR PSEUDOMONAS	TOBRAMICINA	2595,316667	2883,574074
45	HIPOPERFUSION PERIFERICA	NOREPINEFRINA	2594,816667	2684,258621
46	LUPUS ERITEMATOSO EMPEORAMIENTO	VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAILOMA HUMANO	2510,080645	2551,213115
47	RECIEN NACIDO DE BAJO PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL	INSULINA LISPRO	2470,206349	2510,032258
48	HEMOLISIS	ECULIZUMAB	2453,54281	2575,527923
49	COLESTASIS INTRAHEPATICA	EMULSIONES LIPIDAS	2433,328125	2994,634615
50	PRURITO VAGINAL	ESTROGENOS CONJUGADOS	2359,5	2595,35
51	POLIMENORREA	LEVONORGESTREL	2297,953488	2332,457082

52	QUEMADURA	PODOFILOTOXINA	2257,144928	3385,217391
53	SUICIDIO CONSUMADO	PAROXETINA	2256,898551	2471,746032
54	OJO IRRITACION	TIMOLOL	2224,7	2471,777778
55	Rash	LACTATO DE RINGER	2163,152778	#;DIV/0!
56	ESPALDA TRASTORNOS	ICATIBANTO	2117,034014	2146,22069
57	VAGINAL MALESTAR	MEDROXIPROGESTERONA	2104,216216	2224,4
58	CORTISOL AUMENTADO	PASIREOTIDA	2088,590604	2116,993197
59	MENSTRUACION FLUJO EXAGERADO	ANILLO VAGINAL CON PROGESTAGENO Y ESTROGENO	2022,532468	2359,454545
60	MIELOFIBROSIS	RUXOLITINIB	1959,73736	1984,813656
61	MONOCITOSIS	PEGINTERFERON ALFA-2B	1945,8625	1995,730769
62	LAGRIMAL SECRECION ANORMAL	TOXINA BOTULINICA	1920,82716	1944,825
63	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FINGOLIMOD	1907,107018	2031,805607
64	INTERACCION FARMACODINAMICA	CASPOFUNGIN	1853,904762	2048,947368
65	BICITOPENIA	EPIRRUBICINA	1832,141176	2395,569231
66	HEPATITIS COLESTATICA	RIFAMPICINA PIRAZINAMIDA ETAMBUTOL ISONIAZIDA	1810,034884	1853,107143
67	HEMORRAGIA INTRACRANEAL	ALTEPLASE	1789,885057	1996,294872
68	REACCION VASOVAGAL	TETANO-TOSFERINA-DIFTERIA	1769,625	1946,4875
69	SODIO PLASMATICO DISMINUIDO	SODIO PICOSULFATO COMBINACIONES	1730,411111	2076,293333
70	HIPEREMIA DE OJO	LAGRIMAS ARTIFICIALES Y OTRAS PREPARACIONES INDIFERENTES	1673,72043	1710,483516
71	METORRAGIA	CIPROTERONE Y ESTROGENO	1668,589286	2123,386364
72	LIPODISTROFIA ADQUIRIDA	LAMIVUDINA Y ZIDOVUDINA	1605,808786	1622,569191
73	LINFADENOSIS	VISMODEGIP	1597,025641	1683,297297
74	ERECCION AUMENTADA EXCL PRIAPISMO	SILDENAFIL	1587,27551	1603,628866
75	LIBIDO DISMINUIDA	MEDROXIPROGESTERONA	1578,162162	1717,323529

76	ERUPCION TIPO VARICELA	ACICLOVIR	1572,222222	1604,618557
77	HORMONA PARATIROIDEA AUMENTADA	CINACALCET	1569,586385	1767,011912
78	SINDROME DEL CUELLO ROJO	VANCOMICINA	1540,315615	1555,812081
79	PRODUCTO SANITARIO REACCION EN EL LUGAR DE INSERCIÓN	TREPROSTINILO	1504,599034	1647,798942
80	endocarditis infecciosa	DIACERREINA	1442,101852	# <sub>1</sub> DIV/0!
81	EMBOLISMO PULMONAR	VORINOSTAT	1390,553571	1946,375
82	OJOS SECOS	COMBINACIONES DE CORTICOSTEROIDES	1390,553571	1946,375
83	INFECCION BACTERIAL	IDURSULFASA	1389,210569	1427,482038
84	PARTO COMPLICACION	INSULINA HUMANA	1388,616071	1401,117117
85	ENCEFALITIS	VARICELA VIVO ATENUADO	1384,213333	1504,492754
86	FRACCION DE EYECCION ANORMAL	TRASTUZUMAB	1383,399574	1448,055234
87	OJO IRRITACION	LAGRIMAS ARTIFICIALES Y OTRAS PREPARACIONES INDIFERENTES	1338,976344	1399,110112
88	TECNICA INCORRECTA EN EL PROCESO DE USO DE UN MEDICAMENTO	SODIO CLORURO	1333,705714	1418,772036
89	OBSTRUCCION BRONQUIAL	INMUNOGLOBULINAS HUMANA NORMAL	1330,188034	1353,304348
90	DISMENORREA	LEVONORGESTREL	1313,116279	1324,307036
91	HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA	LINAGLIPTINA	1297,241667	1330,478632
92	OTOTOXICIDAD	CISPLATINO	1296,575	1329,794872
93	PROSTATA AUMENTO TAMAÑO	ENZALUTAMIDA	1287,737569	1298,490251
94	INFARTO DEL MIOCARDIO	SUNITINIB	1281,440329	1383,875556
95	TUBERCULOSIS RENAL	DARUNAVIR	1271,020408	1325,06383
96	ANESTESIA INSUFICIENTE	BUPIVACAINA	1264,252033	1274,606557
97	LENGUA MOVIMIENTOS DETERIORADOS	BUPIVACAINA	1264,252033	1274,606557
98	FIEBRE MEDICAMENTOSA	CICLOPENTOLATO	1255,975806	1674,301075
99	ESTADO EPILEPTICO	DARBEPOETINA ALFA	1242,992	1253,008065
100	HEPATITIS CRONICA ACTIVA	ASUNAPREVIR	1241,928191	1326,536932



**Anexo 2. Señales en farmacovigilancia identificadas.**

DescripcionWhoart	Sexo	Edad en:	Edad	Seriedad	Descripción ATCMedicamento	FechaReporte	Pareja	¿Esperado?	R.S. Consultado
VIENTRE DOLOR	FEMENINO	AÑOS	16	NO SERIA	TREPROSTINILO	25/10/2017	VIENTRE DOLOR y TREPROSTINILO	No	INVIMA 2016M-0016788 e INVIMA 2016M-0016778
VIENTRE DOLOR	MASCULINO	AÑOS	26	NO SERIA	TREPROSTINILO	25/10/2017	VIENTRE DOLOR y TREPROSTINILO		
OFTALMOPLEJIA	MASCULINO	AÑOS	66	NO SERIA	TIMOLOL COMBINACIONES	15/06/2016	OFTALMOPLEJIA y TIMOLOL COMBINACIONES	No	INVIMA 2009M-0009261 e INVIMA 2017M-0017884
OFTALMOPLEJIA	FEMENINO	AÑOS	48	NO SERIA	TIMOLOL COMBINACIONES	15/06/2016	OFTALMOPLEJIA y TIMOLOL COMBINACIONES		
ABORTO	FEMENINO	NO REPORTA	NO REPORTA	SERIA	CORIFOLITROPINA ALFA	04/10/2016	ABORTO y CORIFOLITROPINA ALFA	No	INVIMA 2016M-0011607-R1 e INVIMA 2016M-0011608-R1
ABORTO	FEMENINO	NO REPORTA	NO REPORTA	SERIA	CORIFOLITROPINA ALFA	07/10/2016	ABORTO y CORIFOLITROPINA ALFA		
ABORTO	FEMENINO	NO REPORTA	NO REPORTA	SERIA	CORIFOLITROPINA ALFA	13/10/2016	ABORTO y CORIFOLITROPINA ALFA		
PARESTESIA PERIBUCAL	MASCULINO	AÑOS	49	NO SERIA	POLIMIXINA B	16/08/2016	PARESTESIA PERIBUCAL y POLIMIXINA B	No	INVIMA 2014M-0015499 e INVIMA 2017M-0017817
PARESTESIA PERIBUCAL	MASCULINO	AÑOS	85	NO SERIA	POLIMIXINA B	05/04/2017	PARESTESIA PERIBUCAL y POLIMIXINA B		
PARESTESIA PERIBUCAL	MASCULINO	AÑOS	56	NO SERIA	POLIMIXINA B	04/07/2017	PARESTESIA PERIBUCAL y POLIMIXINA B		
PARESTESIA PERIBUCAL	MASCULINO	AÑOS	67	NO SERIA	POLIMIXINA B	20/09/2017	PARESTESIA PERIBUCAL y POLIMIXINA B		
INFARTO RENAL	MASCULINO	AÑOS	72	SERIA	BELATACEPT	08/11/2016	INFARTO RENAL y BELATACEPT	No	INVIMA 2012M-0012980
INFARTO RENAL	MASCULINO	AÑOS	72	SERIA	BELATACEPT	16/11/2016	INFARTO RENAL y BELATACEPT		
INFARTO RENAL	MASCULINO	AÑOS	73	SERIA	BELATACEPT	09/10/2017	INFARTO RENAL y BELATACEPT		
CRANIOPHARYNGIOMA	FEMENINO	AÑOS	40	SERIA	CABERGOLINA	09/02/2012	CRANIOPHARYNGIOMA y CABERGOLINA	No	INVIMA 2007M-0007351
CRANIOPHARYNGIOMA	FEMENINO	AÑOS	43	SERIA	CABERGOLINA	09/04/2012	CRANIOPHARYNGIOMA y CABERGOLINA		
POLIPO DE CUELLO UTERINO	FEMENINO	AÑOS	60	NO SERIA	TAMOXIFENO	14/12/2016	POLIPO DE CUELLO UTERINO y TAMOXIFENO	No	INVIMA 2006M-0006035
POLIPO DE CUELLO UTERINO	FEMENINO	AÑOS	60	NO SERIA	TAMOXIFENO	13/01/2017	POLIPO DE CUELLO UTERINO y TAMOXIFENO		
COLINERGICO SINDROME	MASCULINO	AÑOS	28	SERIA	AGALSIDASA ALFA	28/07/2017	COLINERGICO SINDROME y AGALSIDASA ALFA	No	INVIMA 2012M-0013254
COLINERGICO SINDROME	MASCULINO	AÑOS	28	SERIA	AGALSIDASA ALFA	25/08/2017	COLINERGICO SINDROME y AGALSIDASA ALFA		

NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	NO REPORTA	NO REPORTA	NO REPORTA	SERIA	NIVOLUMAB	18/02/2017	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA y NIVOLUMAB	No	INVIMA 2016M-0017496 e INVIMA 2016M-0017495
NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	NO REPORTA	NO REPORTA	NO REPORTA	SERIA	NIVOLUMAB	19/02/2017	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA y NIVOLUMAB		
NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	MASCULINO	NO REPORTA		SERIA	NIVOLUMAB	06/03/2017	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA y NIVOLUMAB		
NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	FEMENINO	AÑOS	29	SERIA	NIVOLUMAB	20/04/2017	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA y NIVOLUMAB		
NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	NO REPORTA	NO REPORTA		SERIA	NIVOLUMAB	24/04/2017	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA y NIVOLUMAB		
NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	MASCULINO	NO REPORTA	63	SERIA	NIVOLUMAB	26/04/2017	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA y NIVOLUMAB		
NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	MASCULINO	NO REPORTA		SERIA	NIVOLUMAB	27/04/2017	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA y NIVOLUMAB		
NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	NO REPORTA	NO REPORTA		NO REPORTA	NIVOLUMAB	15/05/2017	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA y NIVOLUMAB		
NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	FEMENINO	AÑOS	58	NO SERIA	NIVOLUMAB	02/08/2017	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA y NIVOLUMAB		
NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	MASCULINO	AÑOS	41	NO SERIA	NIVOLUMAB	17/08/2017	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA y NIVOLUMAB		
NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	NO REPORTA	INDETERMINADO		SERIA	NIVOLUMAB	08/09/2017	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA y NIVOLUMAB		
NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	MASCULINO	AÑOS	77	SERIA	NIVOLUMAB	11/09/2017	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA y NIVOLUMAB		
NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	SIN INFORMACIÓN	INDETERMINADO	NO CLASIFICADO	NO SERIA	NIVOLUMAB	09/10/2017	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA y NIVOLUMAB		
NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA	FEMENINO	AÑOS	54	NO SERIA	NIVOLUMAB	10/10/2017	NEOPLASIA MALIGNA AGRAVADA y NIVOLUMAB		
INFECCION POR PSEUDOMONAS	FEMENINO	INDETERMINADO	12	SERIA	TOBRAMICINA	07/07/2017	INFECCION POR PSEUDOMONAS y TOBRAMICINA	No	INVIMA 2016M-0017173 e INVIMA 2016M-0004669-R1
INFECCION POR PSEUDOMONAS	MASCULINO	INDETERMINADO	17	SERIA	TOBRAMICINA	17/08/2017	INFECCION POR PSEUDOMONAS y TOBRAMICINA		
INFECCION POR PSEUDOMONAS	FEMENINO	INDETERMINADO	12	SERIA	TOBRAMICINA	10/10/2017	INFECCION POR PSEUDOMONAS y TOBRAMICINA		

ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	AÑOS	24	SERIA	FINGOLIMOD	20/05/2016	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD	No	INVIMA 2016M-0012592-R1
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	NO REPORTA	53	NO REPORTA	FINGOLIMOD	08/05/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	MASCULINO	NO REPORTA	27	NO REPORTA	FINGOLIMOD	17/05/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	MASCULINO	NO REPORTA	22	NO REPORTA	FINGOLIMOD	26/05/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	INDETERMINADO	35	NO SERIA	FINGOLIMOD	06/06/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	AÑOS	51	NO SERIA	FINGOLIMOD	12/06/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	INDETERMINADO	53	NO SERIA	FINGOLIMOD	14/06/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	MASCULINO	INDETERMINADO	37	NO SERIA	FINGOLIMOD	23/06/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	INDETERMINADO	47	NO SERIA	FINGOLIMOD	27/06/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	INDETERMINADO	46	NO SERIA	FINGOLIMOD	28/06/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	AÑOS	33	NO SERIA	FINGOLIMOD	07/07/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	INDETERMINADO	53	SERIA	FINGOLIMOD	17/07/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	INDETERMINADO	37	NO SERIA	FINGOLIMOD	17/07/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	INDETERMINADO	40	SERIA	FINGOLIMOD	17/07/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	INDETERMINADO	43	SERIA	FINGOLIMOD	24/07/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	INDETERMINADO	35	NO SERIA	FINGOLIMOD	01/08/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	MASCULINO	INDETERMINADO	27	NO SERIA	FINGOLIMOD	14/08/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	MASCULINO	INDETERMINADO	52	SERIA	FINGOLIMOD	23/08/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	INDETERMINADO	35	NO SERIA	FINGOLIMOD	01/09/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	INDETERMINADO	37	NO SERIA	FINGOLIMOD	05/09/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	INDETERMINADO	30	NO SERIA	FINGOLIMOD	02/10/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		
ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA	FEMENINO	INDETERMINADO	52	SERIA	FINGOLIMOD	10/10/2017	ESCLEROSIS MULTIPLE RECAIDA y FINGOLIMOD		

HEMOLISIS	FEMENINO	AÑOS	27	SERIA	ECULIZUMAB	11/07/2016	HEMOLISIS y ECULIZUMAB	No	INVIMA 2017M-0012634-R1
HEMOLISIS	FEMENINO	NO REPORTA	NO REPORTA	SERIA	ECULIZUMAB	11/07/2016	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	FEMENINO	AÑOS	27	NO SERIA	ECULIZUMAB	12/07/2016	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	MASCULINO	AÑOS	38	SERIA	ECULIZUMAB	26/07/2016	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	FEMENINO	AÑOS	44	SERIA	ECULIZUMAB	18/08/2016	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	MASCULINO	AÑOS	41	SERIA	ECULIZUMAB	26/08/2016	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	MASCULINO	AÑOS	38	SERIA	ECULIZUMAB	26/08/2016	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	MASCULINO	AÑOS	56	SERIA	ECULIZUMAB	27/09/2016	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	FEMENINO	AÑOS	33	SERIA	ECULIZUMAB	18/10/2016	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	FEMENINO	AÑOS	47	SERIA	ECULIZUMAB	26/01/2017	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	MASCULINO	AÑOS	22	SERIA	ECULIZUMAB	22/02/2017	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	FEMENINO	AÑOS	34	SERIA	ECULIZUMAB	23/03/2017	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	FEMENINO	NO REPORTA		NO REPORTA	ECULIZUMAB	08/05/2017	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	FEMENINO	AÑOS	30	NO SERIA	ECULIZUMAB	15/06/2017	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	FEMENINO	AÑOS	49	SERIA	ECULIZUMAB	25/08/2017	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	MASCULINO	AÑOS	42	NO SERIA	ECULIZUMAB	01/09/2017	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	FEMENINO	AÑOS	19	NO SERIA	ECULIZUMAB	31/10/2017	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	FEMENINO	AÑOS	53	SERIA	ECULIZUMAB	31/10/2017	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		
HEMOLISIS	MASCULINO	AÑOS	43	NO SERIA	ECULIZUMAB	31/10/2017	HEMOLISIS y ECULIZUMAB		

MIELOFIBROSIS	MASCULINO	AÑOS	10	SERIA	RUXOLITINIB	25/09/2015	MIELOFIBROSIS y RUXOLITINIB	No	INVIMA 2016M-0017400 e INVIMA 2018M-0014177-R1
MIELOFIBROSIS	FEMENINO	AÑOS	74	SERIA	RUXOLITINIB	29/09/2015	MIELOFIBROSIS y RUXOLITINIB		
MIELOFIBROSIS	MASCULINO	AÑOS	55	NO SERIA	RUXOLITINIB	13/10/2015	MIELOFIBROSIS y RUXOLITINIB		
MIELOFIBROSIS	MASCULINO	AÑOS	71	SERIA	RUXOLITINIB	30/10/2015	MIELOFIBROSIS y RUXOLITINIB		
MIELOFIBROSIS	FEMENINO	AÑOS	53	SERIA	RUXOLITINIB	19/11/2015	MIELOFIBROSIS y RUXOLITINIB		
MIELOFIBROSIS	FEMENINO	AÑOS	70	SERIA	RUXOLITINIB	25/01/2016	MIELOFIBROSIS y RUXOLITINIB		
MIELOFIBROSIS	FEMENINO	NO REPORTA	65	SERIA	RUXOLITINIB	26/10/2016	MIELOFIBROSIS y RUXOLITINIB		
MIELOFIBROSIS	FEMENINO	NO REPORTA	71	SERIA	RUXOLITINIB	20/01/2017	MIELOFIBROSIS y RUXOLITINIB		
MIELOFIBROSIS	FEMENINO	NO REPORTA	76	SERIA	RUXOLITINIB	26/01/2017	MIELOFIBROSIS y RUXOLITINIB		
endocarditis infecciosa	NO REPORTA	NO REPORTA	65	NO SERIA	DIACERREINA	30/12/2015	endocarditis infecciosa y DIACERREINA	No	INVIMA 2017M-0017955 e INVIMA 2017M-0017551
endocarditis infecciosa	NO REPORTA	NO REPORTA	58	NO SERIA	DIACERREINA	30/12/2015	endocarditis infecciosa y DIACERREINA		
HEPATITIS CRONICA ACTIVA	MASCULINO	AÑOS	62	SERIA	ASUNAPREVIR	07/10/2016	HEPATITIS CRONICA ACTIVA y ASUNAPREVIR	No	INVIMA 2015M-0016103
HEPATITIS CRONICA ACTIVA	MASCULINO	AÑOS	62	SERIA	ASUNAPREVIR	17/10/2016	HEPATITIS CRONICA ACTIVA y ASUNAPREVIR		
HEPATITIS CRONICA ACTIVA	FEMENINO	AÑOS	71	SERIA	ASUNAPREVIR	24/10/2016	HEPATITIS CRONICA ACTIVA y ASUNAPREVIR		
HEPATITIS CRONICA ACTIVA	MASCULINO	AÑOS	57	SERIA	ASUNAPREVIR	25/01/2017	HEPATITIS CRONICA ACTIVA y ASUNAPREVIR		
HEPATITIS CRONICA ACTIVA	FEMENINO	AÑOS	77	SERIA	ASUNAPREVIR	15/02/2017	HEPATITIS CRONICA ACTIVA y ASUNAPREVIR		
HEPATITIS CRONICA ACTIVA	MASCULINO	AÑOS	57	SERIA	ASUNAPREVIR	22/02/2017	HEPATITIS CRONICA ACTIVA y ASUNAPREVIR		



*Anexo 3. Artículo de investigación original.*

## **IDENTIFICACIÓN DE SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA POR ANÁLISIS DE DESPROPORCIONALIDAD DE REPORTE EN COLOMBIA ENTRE 2012 – 2017**

### **IDENTIFICATION OF SIGNS IN PHARMACOVIGILANCE BY ANALYSIS OF DISPROPORTIONALITY OF REPORTS IN COLOMBIA BETWEEN THE YEARS 2012 TO 2017**

María P. Pardo-Rodríguez<sup>1</sup> y Juan S. Sabogal-Carmona<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de Química Farmacéutica – U.D.C.A. Contacto: [maripardo@udca.edu.co](mailto:maripardo@udca.edu.co)

<sup>2</sup>Químico Farmacéutico U.N. Msc. Toxicología. Contacto: [jusabogal@udca.edu.co](mailto:jusabogal@udca.edu.co)

#### **RESUMEN**

El objetivo es identificar señales en farmacovigilancia por análisis de desproporcionalidad de reportes de reacciones adversas asociadas al uso de medicamentos en Colombia entre 2012 – 2017 y proponer una aproximación matemática para priorizar las señales identificadas. Se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo, basado en la técnica de minería de datos (*Data Mining*), tomando como información de referencia aquella contenida en la base de datos abiertos del Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones (MINTIC) de Colombia, correspondiente con la actualización del 6 de diciembre de 2017. Los registros fueron sometidos a depuración a través de la eliminación de registros que se consideraron repetidos teniendo en cuenta las variables de Fecha Reporte, Ciudad, Edad y

Sexo. Posteriormente, se utilizó minería de datos a través de los métodos de Razón de Notificación Proporcional (PPR) y Razón de Ventajas (ROR); se identificó como señal potencial todo PPR mayor de 4 y ROR mayor de 3, además se consideraron aquellas parejas fármaco-evento adverso con más de 2 reportes, aquellas que cumplieron con tales criterios fueron revisadas en el registro sanitario Invima para determinar si son esperadas en nuestro país. Se propuso una aproximación matemática que tiene en cuenta el número de reportes recibidos para la señal identificada, la seriedad de los casos y la afectación sobre población vulnerable (menores de 5 años), de tal forma que se evalúen prioritariamente las señales identificadas, dado que estas deben continuar su proceso, conforme se contempla en la guía de administración de señales. Finalmente, se obtuvieron un total de 9.399 potenciales señales, de las cuales 15 se identificaron con mayor desproporción en el reporte. Se procedió a calcular el Índice de Priorización (IPS) de las mismas y los resultados de este cálculo permitieron proponer la priorización en la gestión de las siguientes 10: Belatacept e Infarto Renal, Cabergolina y Craniopharyngioma, Agalsidasa Alfa y Colinérgico Síndrome, Tobramicina e Infección por Pseudomonas, Asunaprevir y Hepatitis Crónica Activa, Ruxolitinib y Mielofibrosis, Eculizumab y Hemolisis, Nivolumab y Neoplasia Maligna Agravada, Fingolimod y Esclerosis Múltiple Recaída, Treprostinilo y Vientre Dolor.

**Palabras Clave:** Farmacovigilancia, Señales, Identificación, Priorización.

## **ABSTRACT**

The objective is to identify pharmacovigilance signals by analyzing the disproportionality of reports of adverse reactions associated with the use of drugs in Colombia between 2012 and 2017 and proposing a mathematical approach to prioritize the signals identified. A descriptive and retrospective study was carried out, based on the data mining technique, taking as reference information that contained in the open database of the Ministry of Information and Communication Technologies (MINTIC) of Colombia, corresponding with the update of December 6, 2017. The records were subjected to debugging through the elimination of records that were considered repeated taking into account the variables of Report Date, City, Age and Sex. Subsequently, data mining was used through the methods of Proportional Notification Reason (PPR) and Reason of Advantages (ROR); potential PRR greater than 4 and ROR greater than 3 was identified as a potential signal. In addition, adverse drug-event couples with more than 2 reports were considered; those that met these criteria were reviewed in the Invima health registry to determine if they are expected in our country. A mathematical approach was proposed that takes into account the number of reports received for the signal identified, the seriousness of the cases and the impact on the vulnerable population (under 5 years old), in such a way that the identified signals are evaluated as a priority, given that they must continue their process, as contemplated in the signal management guide. Finally, a total of 9,399 potential signals were obtained, of which 15 were identified with greater disproportion in the report. We proceeded to calculate the Priority Index (IPS) of the same and the results of this calculation allowed to propose the prioritization in the management of the following 10: Belatacept and Renal Infarction,



Cabergoline and Craniopharyngioma, Agalsidase Alpha and Cholinergic Syndrome, Tobramycin and Infection by Pseudomonas, Asunaprevir and Active Chronic Hepatitis, Ruxolitinib and Myelofibrosis, Eculizumab and Hemolysis, Nivolumab and Aggravated Malignant Neoplasia, Fingolimod and Relapsed Multiple Sclerosis, Treprostinil and Belly Pain.

**Key Words:** Pharmacovigilance, Signals, Identification, Prioritization.

## INTRODUCCIÓN

La gran oferta de medicamentos en el mercado, el hecho de que cada día sean más asequibles, su indispensable utilidad como herramienta terapéutica y la inversión de la industria farmacéutica en su publicidad, son factores que han promovido cada vez más el uso de medicamentos por parte de la población mundial (1).

Sin embargo, y pese a todos los grandes beneficios que puede traer consigo el uso de medicamentos (incluso aun cuando se hace de forma adecuada y responsable), no se

puede obviar el hecho de que estos también tienen la capacidad de causar efectos perjudiciales en quienes los consumen (2). Por esta razón, se considera esencial la realización de estudios de seguridad de medicamentos que permitan establecer una relación oportuna entre el beneficio que trae consigo la utilización de los mismos versus los riesgos que puedan generar los mismos (3), además de contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, y mejorar la calidad de los servicios asistenciales en salud (4,5), a través de la identificación,

validación y evaluación de reacciones adversas a medicamentos (RAM), que permitan constituir posibles señales en farmacovigilancia a partir de la información contenida en bases de datos de reportes de sospechas de eventos adversos y/o reacciones adversas asociadas al uso de medicamentos (6).

En el presente trabajo se muestran los resultados de un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo basado en la técnica de minería de datos, realizado con información contenida en la base de datos de eventos adversos a medicamentos reportados en Colombia entre enero del 2012 y octubre del 2017, publicada por el Invima en la plataforma de datos abiertos disponible en: [www.datos.gov.co](http://www.datos.gov.co), actualizado el 6 de diciembre de 2017; utilizando minado de datos a

través de los métodos de Razón de Notificación Proporcional (PRR) y Razón de Ventajas (ROR), con el propósito de identificar señales potenciales que posteriormente fueron revisadas en el respectivo registro sanitario Invima para determinar si son o no esperadas en Colombia. Finalmente, se propuso una aproximación matemática que permitió evaluar prioritariamente las señales identificadas, con el objetivo final de contemplar cambios en la información de seguridad de estos medicamentos.

## **MÉTODOS**

Se efectuó el análisis de la información contenida en la base de datos de eventos adversos a medicamentos reportados en Colombia entre enero/2012 y octubre/2017, publicada por el Invima en la plataforma de datos abiertos disponible en: [www.datos.gov.co](http://www.datos.gov.co), actualizado el

6 de diciembre de 2017. Los 166.760 registros de eventos adversos fueron sometidos a depuración a través de la eliminación de registros repetidos, considerando que el mismo evento adverso para el fármaco sospechoso era reportado en la misma fecha, sexo, edad y ciudad, quedando 52.535 pares fármaco - evento adverso. Se utilizó minería de datos a través de los métodos de Razón de Notificación Proporcional (Proportional Reporting Ratio - PRR) (7-10) y Razón de Ventajas (Reporting Odds Ratio -ROR) (11), haciendo uso de una tabla de contingencia 2x2, la cual se muestra a continuación:

**Tabla 1.** Tabla de contingencia 2x2 utilizada para la identificación de potenciales señales en farmacovigilancia.

	Evento Adverso (R)	Todos los otros Eventos Adversos	
Medicamento (P)	A	B	A+B
Todos los otros Medicamentos	C	D	C+D
	A+C	B+D	N= A+B+C+D

**Tabla 2.** Ecuaciones aplicadas de métodos cuantitativos para la detección de señales en farmacovigilancia.

$PRR = \frac{A}{\frac{(A+B) \cdot C}{(C+D)}}$ <p>(Fuente: Hauben &amp; Zhou, 2003)</p>	$ROR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$ <p>(Fuente: van Puijenbroek, Diemont, &amp; van Grootheest, 2003)</p>
--	---

Se identificó como señal potencial todo PRR mayor de 4, ROR mayor de 3 y aquellos casos en los que se pudo verificar la existencia de al menos dos reportes de la relación fármaco - evento adverso. Las relaciones fármaco - evento adverso identificadas como señales potenciales fueron revisadas en el registro sanitario Invima para determinar si son esperadas en nuestro país. Se aplicó la fórmula de priorización propuesta, la cual contempla la seriedad de los

eventos adversos y la afectación sobre población vulnerable (menores de 5 años), independientemente del número de reportes para la señal identificada.

**Ecuación 1.** Propuesta de Índice de Priorización de la Señal (IPS).

$$IPS = \left( \frac{M + S}{R} \right)$$

En donde, R: Número de eventos adversos. S: Número de eventos adversos serios. M: Número de eventos adversos con menores de 5 años.

## RESULTADOS

Se identificaron un total de 9.399 relaciones fármaco – evento adverso como señales potenciales que cumplían los criterios contemplados en la metodología establecida. Fue posible evidenciar algunas desventajas de las aproximaciones cuantitativas utilizadas para la generación de

la señal, siendo la más frecuente, aquella relacionada con la aproximación matemática de estas, en la cual el denominador no puede tomar el valor de cero, lo cual traduce en que no se podrá identificar como señal cuando el evento adverso no se ha presentado con ningún otro fármaco, esto evidencia la necesidad de usar estrategias combinadas para la detección de señales.

Teniendo en cuenta el alto número de potenciales señales detectadas se considera importante que se aborden prioritariamente las mas significativas, para lo cual se diseñó el Índice de Priorización de la Señal (IPS), que otorga un mayor valor a las señales que contienen casos serios y con población menor a los cinco años, independientemente del número o la desproporción de los reportes. Las señales

identificadas con mayor desproporcionalidad de reporte pueden observarse en la **Tabla 3.**, manteniendo un orden en la información obtenida de acuerdo con el IPS calculado.

De esta forma, de las 15 señales identificadas con mayor desproporción en el reporte y posterior al cálculo del IPS, se propone que se priorice la gestión de las siguientes 10: Belatacept e Infarto Renal, Cabergolina y Craniopharyngioma, Agalsidasa Alfa y Colinérgico Síndrome, Tobramicina e Infección por Pseudomonas, Asunaprevir y Hepatitis Crónica Activa, Ruxolitinib y Mielofibrosis, Eculizumab y Hemolisis, Nivolumab y Neoplasia Maligna Agravada, Fingolimod y Esclerosis Múltiple Recaída, Treprostinilo y Vientre Dolor.

**Tabla 3.** Resultados del proceso de Minado de Datos para las primeras 15 señales identificadas según la desproporcionalidad del reporte y de la aplicación del IPS propuesto.

Núm.	Señal Identificada	Número de Reportes	PRR	ROR	IPS
1	Corifolitropina Alfa y Aborto	3	10383,067	N.A.	1
2	Belatacept e Infarto Renal	3	5839,0875	6312,446	1
3	Cabergolina y Craniopharyngioma	2	5661,6	5875,2075	1
4	Agalsidasa Alfa y Colinérgico Síndrome	2	5462,8772	5661,4909	1
5	Tobramicina e Infección por Pseudomonas	3	2595,3167	2883,5741	1
6	Asunaprevir y Hepatitis Crónica Activa	6	1241,9282	1326,5369	1
7	Ruxolitinib y Mielofibrosis	9	1959,7374	1984,8137	0,89
8	Eculizumab y Hemolisis	19	2453,5428	2575,5279	0,68
9	Nivolumab y Neoplasia Maligna Agravada	14	2991,6731	3240,8958	0,64
10	Fingolimod y Esclerosis Múltiple Recaída	22	1907,107	2031,8056	0,27
11	Treprostinilo y Vientre Dolor	2	13541,391	14830,952	0
12	Timolol Combinaciones y Oftalmoplejia	2	10739,31	11534,741	0
13	Polimixina B y Parestesia Peribucal	4	8414,8649	8895,6571	0
14	Tamoxifeno y Pólipo de Cuello Uterino	2	5560,4643	5766,3704	0
15	Diacereina y Endocarditis Infecciosa	2	1442,1019	N.A.	0

Se requiere de esta forma continuar la evaluación con cada una de las señales identificadas

con el objetivo final de contemplar cambios en la información de seguridad de estos medicamentos, incluyendo estas reacciones adversas en su etiquetado o generando estrategias de comunicación y minimización del riesgo.

El presente trabajo demuestra la factibilidad de realizar minería de datos para la identificación de las señales, aplicable a los servicios farmacéuticos, generando una propuesta viable para priorizar el abordaje de acuerdo con el proceso de administración de la señal (12).

### **DISCUSIÓN**

Fue posible la identificación de algunas desventajas de los métodos cuantitativos utilizados (PRR y ROR) para la generación de la señal, siendo la más frecuente aquella relacionada con la aproximación matemática de estas, en la cual el denominador

no puede tomar el valor de cero porque al hacerlo no se podrá identificar como señal cuando el evento adverso no se ha presentado con ningún otro fármaco; también puede haber riesgo de generar una falsa señal en los casos en los que hay poca cantidad de eventos adversos sospechosos. Esto evidencia la necesidad de usar estrategias combinadas para la detección de señales, con el fin de hacer el proceso más específico y sensible, y de hacer un análisis más profundo, pero a la vez menos dispendioso, al identificar virtualmente las asociaciones fármaco - evento adverso y hacerlo por medio de una configuración que permita tener un mayor orden e incurrir en otros campos como la evaluación de otro tipo de interacciones que puedan estar afectando la farmacoterapia del paciente.

Finalmente, implementar una combinación de métodos cuantitativos permite evitar (aunque no en su totalidad) los sesgos que puedan presentarse y que puedan tener repercusiones en la obtención de resultados idóneos que permitan detectar adecuadamente una potencial señal en farmacovigilancia.

Es importante mencionar que no se aplicó ninguna acción complementaria para dar manejo a los datos faltantes en los registros obtenidos de la base de datos consultada, realizando los análisis estadísticos única y exclusivamente considerando la información disponible. Cabe resaltar esta situación ya que los vacíos informativos pudieron haber tenido repercusión directa sobre los resultados obtenidos, más específicamente en lo que respecta al sistema de priorización propuesto, ya que se evidenciaron datos faltantes en

los registros, sobre todo aquellos correspondientes a las edades de los pacientes. De aquí la importancia de promover la cultura del reporte de eventos adversos en la población y de hacerlo de la manera adecuada.

Respecto a estos métodos de análisis de desproporcionalidad, se deben considerar como una herramienta complementaria (más no sustituyente) para fortalecer los programas integrales de farmacovigilancia, que permitan hacer la detección de señales basados en múltiples enfoques y conjuntos de datos, mejorando el rendimiento de todo el proceso.

Con el sistema de priorización propuesto se logró catalogar las potenciales señales en farmacovigilancia identificadas de acuerdo a su impacto en la salud pública, considerando la seriedad del evento adverso y la

población afectada. Esto difiere de la metodología implementada por el Invima, ya que esta entidad establece un procedimiento distinto, en el cual, primero se priorizan las potenciales señales en farmacovigilancia identificadas de acuerdo al cumplimiento o no de unos criterios establecidos con base en los métodos cuantitativos empleados (PRR, ROR y BCPNN) y un mínimo número de reportes de eventos adversos. Posteriormente, catalogan las potenciales señales de acuerdo a su impacto en salud pública con el fin de priorizar su estudio, de acuerdo a los siguientes criterios: la seriedad del evento adverso, la población afectada, el evento adverso y la novedad de la reacción adversa sospechada; todo esto con el fin de garantizar que los eventos de alto riesgo sean los primeros en ser investigados.

Sin embargo, se considera que el índice de priorización propuesto es adecuado para catalogar las potenciales señales identificadas acorde al impacto que estas tienen en la salud pública y sirve de base para desarrollar un sistema más elaborado para la priorización de las mismas, que además pueda ser aplicado en situaciones reales y cotidianas.

Por último, es importante mencionar que aunque se demostró la utilidad del método de minado de datos para la identificación de señales en farmacovigilancia, con los registros obtenidos de los eventos adversos reportados al Invima en la plataforma de datos abiertos del Gobierno de Colombia, se encontraron limitaciones a los métodos de desproporcionalidad de reportes utilizados, lo cual permite establecer que se requiere



combinar con otras estrategias para la identificación de señales en farmacovigilancia.

El presente trabajo demuestra la factibilidad de realizar el minado de datos para la identificación de las señales, aplicable a los servicios farmacéuticos, generando una propuesta viable para priorizar el abordaje de acuerdo con el proceso de administración de la señal. Adicionalmente, se evidenció la necesidad de continuar con el proceso de análisis y evaluación de cada una de las señales en farmacovigilancia identificadas, con el fin de poder proponer una estrategia efectiva para dar el manejo adecuado a cada uno de los casos respectivamente.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no cuentan con ningún conflicto de interés para la presente investigación.

**Agradecimientos:** A la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A. por brindar los espacios para el desarrollo de este tipo de investigaciones, y por proporcionar aulas prácticas y apoyo de docentes idóneos, que permitan adquirir los conocimientos necesarios para la consecución de estos estudios.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sabogal Carmona, J. S., Díaz Rodríguez, E. A., & Espinosa Espinosa, I. I. (2013). Fundamentos de farmacovigilancia: Bases para la implementación y el fortalecimiento de programas institucionales de farmacovigilancia (1ª ed.). Bogotá D.C.: Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D. C. Obtenido de [http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img\\_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS\\_FARMACOVIG.pdf](http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS_FARMACOVIG.pdf)

2. K Morales, M., Ruiz, I., Morgado, C., & González, X. (2002). Farmacovigilancia en Chile y el mundo. *Revista chilena de infectología*, 19, S42-S45. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182002019100008>
3. K Armijo, J., & González Ruiz, M. (2001). Estudios de seguridad de medicamentos: Métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. En A. García, L. Gandía, & S. Equipo de Diseño La Luna de Madrid (Ed.), *EL ENSAYO CLINICO EN ESPAÑA* (págs. 161-164). Madrid: FARMAINDUSTRIA. Obtenido de [http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma\\_1031.pdf](http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_1031.pdf)
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2004). *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos — La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. Ginebra: WHO. Obtenido de [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68862/1/WHO\\_EDM\\_2004.8\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68862/1/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf)
5. Laporte, J.-R. (1993). *Farmacovigilancia en el hospital*. En J.-R. Laporte, & G. Tognoni, *Principios de epidemiología del medicamento* (2ª ed., págs. 219-229). Barcelona: Masson. Obtenido de [https://www.researchgate.net/publication/265079259\\_Farmacovigilancia\\_en\\_el\\_hospital](https://www.researchgate.net/publication/265079259_Farmacovigilancia_en_el_hospital)
6. K Roldan, J. (Septiembre de 2016). *Farmacovigilancia: Datos sobre el estado actual de esta disciplina en Chile*. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(5), 585-593. doi:10.1016/j.rmcl.2016.09.003
7. Giezen Aukje K. Mantel-Teeuwisse, Ronald H.B. Meyboom, Sabine M.J.M. Straus, Hubert G.M. Leufkens & Toine C. G. Mapping the Safety Profile of Biologicals A Disproportionality Analysis Using the WHO Adverse Drug Reaction Database, *VigiBase. Drug Saf* 2010, 33 (10): 865-878

8. Antoine Pariente, Amelie Daveluy, Anne Larivière-Bernard, Ghada Miremont Salame, Bernard Begaud & Nicholas Moore. Effect of Date of Drug Marketing on Disproportionality Measures in Pharmacovigilance: The Example of Suicide with SSRIs Using Data from the UKMHRA. *Drug Safety* 2009, 32 (5): 441-447
9. H el ene Th eophile, Joan-Ramon Laporte, Nicholas Moore, Karin-Latry & Bernard Begaud. The Case-Population Study Design An Analysis of its Application in Pharmacovigilance. *Drug Saf* 2011, 34 (10): 861-868
10. Puijenbroek E., Grootheest K., Diemont W., Leufkens H. & Egberts A. Determinants of signal selection in a spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2001, 52 (5): 579-586
11. Puijenbroek E., Diemont W. & Grootheest K. Application of Quantitative Signal Detection in the Dutch Spontaneous Reporting System for Adverse. *Drug Safety* 2003, 26 (5): 293-301
12. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX - Signal management (Rev 1). Octubre 2017. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/10/WC500236408.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236408.pdf)