



Curso acreditado por la
S.E.F.H.



sani-red



4

FORMACIÓN CONTINUADA PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

FORMACIÓN CONTINUADA

PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

ESTUDIOS POST-AUTORIZACIÓN DE
ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

GESTIÓN EN FARMACIA HOSPITALARIA

HEMODERIVADOS: ACTUALIZACIÓN

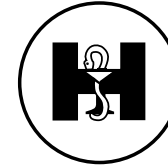
LUCES Y SOMBRAS
DE LA NEUROPROTECCIÓN
EN LA ISQUEMIA CEREBRAL

4



sani-red





Curso acreditado por la
S.E.F.H.



sani-red



FORMACIÓN CONTINUADA

PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

ESTUDIOS POST-AUTORIZACIÓN DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

Francisco J. de Abajo

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Agencia Española del Medicamento

GESTIÓN EN FARMACIA HOSPITALARIA

Víctor Napal Lecumberri

Jefe del Servicio de Farmacia
Hospital de Navarra

HEMODERIVADOS: ACTUALIZACIÓN

Carlota Bernal

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron

Ramón Jódar

Servicio de Farmacia, C.S.U. de Bellvitge. Barcelona

J. Bruno Montoro

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron

LUCES Y SOMBRAS DE LA NEUROPROTECCIÓN EN LA ISQUEMIA CEREBRAL

José Castillo

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario
Universidad de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela, España



Nápoles, 222-224
08013 Barcelona
Tel. 93 208 15 60
Fax 93 476 05 80

Dirección

José M^a Suñé Arbussá
Elvira Bel Prieto

Diseño gráfico

Estudi de Publicitat LP

Impresión

Gráficas Jurado

Edición llevada a cabo
gracias a la
colaboración de



D.L.B.

FORMACIÓN CONTINUADA

PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

4.1

ESTUDIOS POST-AUTORIZACIÓN DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

Francisco J. de Abajo

División de
Farmacoepidemiología
y Farmacovigilancia
Agencia Española
del Medicamento



sani-red



1. Introducción

2. Objetivos de los estudios post-autorización

3. Aspectos metodológicos

3.1. Bases epidemiológicas

3.1.1. Medidas de frecuencia

3.1.2. Medidas de asociación

3.1.3. Precisión y validez de las medidas de la asociación

3.1.4. De la asociación a la causalidad

3.2. Tipos de estudios según su diseño

3.2.1. Estudios de cohorte

3.2.2. Estudios de casos y controles

3.2.3. Estudios de corte transversal

3.3. Fuentes de información

3.3.1. Bases de datos sanitarias informatizadas

4. Aspectos éticos

5. Aspectos legales

Bibliografía

Glosario

Anexo 1- Estructura del protocolo de un estudio post-autorización

1. Introducción

El desarrollo clínico de los medicamentos culmina con la autorización de su comercialización por parte de las autoridades sanitarias. El titular de la autorización de comercialización ha debido demostrar entonces, según exige la Ley del Medicamento, que el medicamento es eficaz, seguro y de calidad. La eficacia y la seguridad de los medicamentos se evalúa de forma fundamental a través de los ensayos clínicos realizados durante las fases I, II y III del desarrollo clínico. Debido a la limitada validez externa de los ensayos clínicos, se acepta que la eficacia y la seguridad que en ellos se establece no es garantía de que el medicamento sea efectivo y plenamente seguro durante su uso en la práctica clínica habitual. El tipo de población a la que se destina y el uso mismo del medicamento (dosis, duración, interacciones) pueden diferir respecto de las condiciones en las que se evaluó la eficacia en los ensayos clínicos y modificar de forma sustancial el rendimiento del medicamento en condiciones reales de uso, tanto en sus beneficios como en sus efectos adversos. Por otra parte, una mayor población expuesta y un mayor tiempo de seguimiento permiten detectar entonces problemas de seguridad que no han podido ser reconocidos durante el desarrollo clínico.

Por todo lo antedicho se entiende la

necesidad de continuar el estudio de los efectos del medicamento en su fase de post-comercialización, o fase IV. Este tipo de estudios han recibido múltiples nombres, a veces guiados por el objetivo mismo del estudio, otras por su diseño, lo cual deparaba significados bien diferentes entre unos y otros (ver glosario). Hoy día se prefiere la denominación genérica de *estudio post-autorización* para todos ellos, con independencia de su objetivo o de su diseño. Se define como cualquier estudio realizado con medicamentos según las condiciones de su ficha técnica autorizada o bien en condiciones normales de uso. Un estudio post-autorización puede, por tanto, adoptar la forma de un **ensayo clínico** si las intervenciones que se van a probar se asignan aleatoriamente por el investigador, pero lo más común es que los **estudios post-autorización** sean estudios observacionales, es decir, aquellos en los que el investigador no interviene en la asignación de las intervenciones a los grupos de estudio. En la reciente Directiva europea 2001/20/CE de ensayos clínicos se utiliza el nombre de “ensayo no intervencional” para designar a todo aquel estudio que no sea ensayo clínico, por tanto, a todos los estudios observacionales. Tal denominación, sin embargo, no es muy afortunada dado que parece internamente contradictoria (si es “ensayo” no puede ser “no intervencional”), por lo que sugiero desde estas líneas denominarlo más propiamente como “estudio no

intervencionista” (así es como aparece en el glosario).

2. Objetivos de los Estudios Post-autorización

El objetivo general de los estudios post-autorización es conocer los efectos beneficiosos y perjudiciales de los medicamentos, así como las características relacionadas con su utilización en las condiciones habituales de la práctica clínica con el fin de completar la información obtenida durante el desarrollo clínico y contribuir a su mejor utilización. Los ensayos que pretenden conocer la eficacia de un medicamento en una nueva indicación no son evidentemente estudios post-autorización.

Más concretamente, los estudios post-autorización pueden realizarse con alguno de los siguientes fines:

- Determinar la efectividad de los fármacos, es decir sus efectos beneficiosos en las condiciones de la práctica clínica habitual, así como los factores modificadores de la misma, tales como el incumplimiento terapéutico, la polimedicación, la gravedad de la enfermedad o los factores relacionados con el estilo de vida. En este sentido, pueden plantearse estudios cuyo objetivo sea conocer los efectos farmacológicos en la población general o en subpoblaciones especiales (ancianos, pacientes con enfermedades subyacentes), o su efectividad en comparación con diferentes opciones terapéuticas.

- Identificar y cuantificar los efectos adversos no conocidos antes de la autorización del medicamento, e identificar los posibles factores de riesgo. Con frecuencia, esto sólo podrá estudiarse con precisión en grupos amplios de población y durante tiempos de observación prolongados.

- Obtener nueva información sobre los patrones de utilización de medicamentos (dosis, vías de administración, duración del tratamiento, utilización apropiada).

- Conocer los efectos de las intervenciones sanitarias desde la perspectiva de los pacientes: efecto de los fármacos sobre la calidad de vida de los pacientes o satisfacción de estos últimos con los tratamientos recibidos, entre otros.

- Valorar su eficiencia, es decir la relación entre los resultados sanitarios y los recursos empleados, utilizando para ello análisis farmacoeconómicos, tales como los de coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o comparación de costes.

3. Aspectos metodológicos

3.1. Bases epidemiológicas

Los estudios se hacen, en general, para probar relaciones de causa-efecto entre factores y enfermedades de interés. Lo que se pretende, básicamente, es conocer si en presencia de dichos factores la frecuencia de la enfermedad aumenta (hay una asociación

positiva entre el factor y la enfermedad), disminuye (asociación negativa) o no se modifica (no hay asociación). Se entiende, por tanto, que lo básico es “contar”: medir la frecuencia de la enfermedad en presencia y en ausencia del factor de interés, calcular el grado de asociación entre ambos, evaluar la precisión de la medida (errores estadísticos) y evaluar su validez (posibles errores sistemáticos o sesgos). Finalmente, con toda la información disponible, se debe hacer una evaluación de la relación de causalidad: la modificación de la frecuencia de la enfermedad Y en presencia del factor X está realmente causada por el factor X, o puede ser explicada por otros factores? Vayamos, pues, desgranando cada uno de estos elementos.

3.1.1. Medidas de frecuencia

Las medidas básicas de frecuencia son la incidencia (I), que mide la “velocidad” de aparición de una enfermedad y la prevalencia (Pr) que indica el “depósito” de enfermedad en una población determinada en un momento dado. Se puede hablar de dos tipos de incidencia, según que el tiempo se considere o no parte de la propia medida.

Incidencia acumulada (IA): Se define como la proporción de personas que desarrolla la enfermedad a lo largo de un periodo determinado de tiempo. Más explícitamente sería el número de casos nuevos (x) detectados a lo largo de un

periodo de observación determinado dividido por la población al inicio del estudio ($P_{t=0}$, población a tiempo cero). El tiempo no está incorporado a la medida y es necesario añadirlo para poderla interpretar. Su valor mínimo es 0 y su valor máximo es 1. Es la medida de frecuencia propia de los estudios de cohorte cerrados, que trabajan con poblaciones fijas (ver más adelante). Ejemplo: 100 pacientes son observados durante 1 año y durante este tiempo 10 desarrollan la enfermedad de interés, la IA es, por tanto, del 10 por ciento en 1 año.

$$IA = \frac{x}{P_{t=0}}$$

Tasa de incidencia (TI) (Densidad de incidencia): Número de casos nuevos detectados a lo largo del periodo de observación partido por el sumatorio de los tiempos de observación de cada uno de los sujetos que conforman el estudio. El denominador no es simplemente el número personas, como en la IA, sino la suma de los tiempos de observación de cada una de las personas expresado en días, meses, años, etc. El denominador, en definitiva, está constituido por unidades de tiempo, o mejor, en unidades tiempo-persona (años-persona, meses-persona, etc.). No es una proporción como la IA y por tanto es más difícil de interpretar (su valor máximo no es 1 sino $+\infty$). Es la medida de frecuencia

propia de los estudios de cohorte abiertos que trabajan con poblaciones dinámicas (ver más adelante). Ejemplo: en una población de 100 personas, en donde 50 se han observado durante 6 meses (25 años-persona), 15 durante 1 año (15 años-persona), 20 durante 2 años (40 años-persona) y 15 durante 3 años (45 años-persona), se ha detectado que 10 personas han desarrollado la enfermedad, luego su TI sería de 10/125 años-persona, o si se quiere expresar de otro modo fijando el denominador en cifras redondas, 8 por 100 años-persona.

$$TI = \frac{x}{\sum t}$$

Prevalencia (Pr): Proporción de una población que tiene una enfermedad en un momento dado. En el numerador incluimos todos los casos, tanto los de nuevo diagnóstico como los ya conocidos y en el denominador el número de personas observadas en ese instante. Es una medida puntual, estática, fotográfica. Siguiendo con las metáforas: si la incidencia fuera el caudal de un río, la prevalencia sería el embalse donde se remansa. La prevalencia depende, por tanto, de la incidencia y de la duración de la enfermedad. Es una medida de escaso valor para la investigación de las causas de las enfermedades, en cambio tiene una gran importancia para la planificación sanitaria (por ejemplo, para los proveedores de servicios psiquiátricos interesa más conocer la prevalencia de la esquizofrenia que su incidencia, siendo, como es,

un trastorno que requiere una atención de por vida).

$$Pr = \frac{\text{Casos existentes a tiempo } t}{\text{Población observada a tiempo } t}$$

Odds: Medida de frecuencia sin traducción clara al español (a veces se traduce por “ventaja”) que indica cuán frecuente es la presencia de un determinado rasgo o acontecimiento frente a su ausencia en una población dada. Matemáticamente se expresa como la razón entre la probabilidad de un acontecimiento (p) dividido por su complementario (1-p). Cuando el acontecimiento es infrecuente (es decir, $p \leq 0,1$), se puede apreciar como el odds se aproxima a la incidencia acumulada o a la prevalencia (según estemos tomando casos incidentes o casos prevalentes), pero no es una proporción dado que el numerador no está incluido en el denominador y su valor máximo puede superar el 1, de hecho es $+\infty$.

Ejemplo: si en una población de 100 personas, 10 desarrollan la enfermedad de interés, el odds de dicha enfermedad sería de 10/90 o de 1/9 (la IA sería de 1/10).

$$\text{Odds} = \frac{p}{1 - p}$$

Otras medidas. En determinados estudios post-autorización se utilizan algunas variables como instrumentos de medida que no tienen que ver tanto con la frecuencia de la enfermedad como con la satisfacción del indi-

viduo, su calidad de vida, el consumo de recursos sanitarios y su impacto económico, etc. Esto ocurre en los estudios de un área que se ha dado en denominar “investigación de resultados en salud” (ver glosario). Describir estas variables o instrumentos de medida excede el ámbito del presente artículo y se remite al lector interesado a libros específicos citados en la bibliografía (Badía, 2000; Sacristán, Badía y Rovira, 1995).

3.1.2. Medidas de asociación

Las medidas de frecuencia constituyen el paso necesario para establecer una posible asociación entre el factor y la enfermedad. Para ello es necesario manejar dos medidas de frecuencia: la de los expuestos (que identificaremos por el subíndice 1) y la de los no-expuestos (que identificaremos por el subíndice 0). Se puede operar matemáticamente con estas dos medidas de frecuencia para obtener una medida de asociación que nos permita interpretar la asociación en un solo paso.

Efecto absoluto (EA) o riesgo atribuible (RA): Es la diferencia entre dos medidas de incidencia ($EA \text{ ó } RA = I_1 - I_0$). Por ejemplo, si la IA_1 (léase: incidencia acumulada entre los expuestos) es de 0,10 (ó 10%) en 1 año de observación y la IA_0 (incidencia acumulada entre los no-expuestos) es de 0,05 en 1 año de observación, el efecto absoluto o riesgo

atribuible al factor sería de +0,05 en 1 año de observación. Es decir, sería la parte de incidencia entre los expuestos atribuible al factor dado que se ha restado la parte de incidencia que ocurriría igualmente en ausencia del factor (incidencia basal). Por tanto, si entre los expuestos la incidencia acumulada en 1 año es del 10%, el riesgo o el efecto atribuible al factor sería del 5%; el otro 5% sería debido a otras causas. Esto mismo se puede realizar también con la tasa de incidencia. Algunos consideran inapropiado utilizar las palabras efecto o riesgo para describir esta medida porque implícitamente ambas asumen que existe una relación de causalidad siendo precisamente eso lo que se está evaluando. Como alternativa proponen utilizar el término “diferencia de incidencias”, pero el uso ha consagrado los dos primeros términos.

Riesgo relativo (RR): Es la razón entre dos medidas de incidencia ($RR = I_1 / I_0$) y señala el número de veces que se incrementa o disminuye la incidencia de la enfermedad en presencia de un factor respecto a su ausencia. Cuando el RR es de 1 indica que la frecuencia de la enfermedad es indiferente a la presencia del factor y, por tanto, que no hay asociación entre el factor y la enfermedad. Cuando es superior a 1 indica que la frecuencia de la enfermedad aumenta con la presencia del factor (sería, pues, un factor de riesgo) y cuando es inferior a 1 indica que la presencia del factor

protege de la enfermedad (factor de protección). El recorrido del RR es asimétrico, como se puede apreciar, ya que oscila entre 0 y $+\infty$ y su valor nulo es 1. Su escala es multiplicativa. El logaritmo del RR, en cambio, se mueve en una escala aditiva y su recorrido oscila entre $-\infty$ y $+\infty$, con un valor nulo de 0. Esta conversión logarítmica se utiliza, por ejemplo, para calcular los extremos del intervalo de confianza del RR estimado.

Odds ratio (o razón de ventaja) (OR): Es la razón entre dos odds ($OR = Odds_1 / Odds_0$). Como el RR, el OR indica el número de veces que aumenta o disminuye la frecuencia (medida como odds) del rasgo o acontecimiento de interés en presencia de un factor respecto a su ausencia. El OR se interpreta de forma similar al RR: su valor nulo es 1 y su recorrido de 0 a $+\infty$. Cuando el acontecimiento o la enfermedad es infrecuente ($< 0,1$) el OR se aproxima al RR, dado que el odds se aproxima a la IA, como hemos mencionado anteriormente.

	Casos	No casos
Expuestos	x_1	y_1
No expuestos	x_0	y_0

$$Odds_1 = x_1 / y_1$$

$$Odds_0 = x_0 / y_0$$

$$OR = \frac{x_1 / y_1}{x_0 / y_0} = \frac{x_1 \cdot y_0}{x_0 \cdot y_1}$$

Obsérvese que también se podrían calcular los odds de la exposición entre los casos (x_1 / x_0) y entre los no-casos (y_1 / y_0). El OR, no obstante, sería el mismo: la razón de los productos cruzados ($x_1 \cdot y_0 / x_0 \cdot y_1$). El OR se puede estimar para estudios de cohorte y estudios de corte transversal, pero donde más utilidad tiene es en los estudios de casos y controles ya que es la única medida de asociación que se puede medir directamente en ellos. Efectivamente, en este último tipo de estudios no es posible medir directamente incidencias, dado que no disponemos del denominador, pero aún así es posible calcular el OR y, si los controles se han seleccionado adecuadamente, se puede demostrar que ese OR es una estimación no sesgada del RR, sin tener que hacer asunciones de enfermedad infrecuente (ver más adelante). El OR tienen además, otra característica interesante: es la medida de asociación que proporciona uno de los tipos de análisis multivariante más utilizado: la regresión logística múltiple.

3.1.3. Precisión y validez de las medidas de la asociación

Habitualmente no es posible trabajar con la población entera de individuos a la que nos interesaría aplicar los resultados de una investigación. Lo normal es trabajar con una pequeña fracción de dicha población, lo que se conoce como “muestra”. De acuerdo con la forma en que se dispongan los individuos que integran las muestras se obtienen los diferentes tipos de estudios o diseños, como

más adelante veremos. Trabajar con muestras no tiene por qué ser un grave problema, pero hay que pagar un precio: el error de muestreo, un error que depende de la influencia del azar (por eso también se llama error aleatorio) y que en términos prácticos se traduce en la imprecisión de las estimaciones. Cuanto más pequeña es la muestra, mayor es la posibilidad de que el azar explique el resultado, mayor es el posible error de muestreo y, en consecuencia, mayor es la imprecisión. El otro factor que influye en la precisión es la variabilidad del parámetro que estamos midiendo: mayor variabilidad, mayor posibilidad de que el azar influya, mayor imprecisión. La precisión de las estimaciones, por tanto, es la manera que tenemos de cuantificar el posible error debido al azar.

El error aleatorio viene medido en las pruebas de significación estadística por el valor de la "p". Si una estimación tiene una $p < 0,05$ indica que la probabilidad de que, en ausencia de sesgos y factores de confusión, dicho resultado sea explicado por el azar es muy baja: sólo en 5 estudios de 100 que hiciéramos el resultado podría ser explicado por el azar. El problema de la famosa "p" es que no refleja la influencia del tamaño de la muestra: un RR puede ser clínicamente irrelevante (por ejemplo, $RR=1,10$), pero estadísticamente significativo si la muestra es muy grande; y al contrario, un RR importante ($RR=5,20$)

puede no alcanzar la significación estadística debido a que la muestra es pequeña. Para tener una idea de cómo el tamaño de la muestra está afectando a los resultados, es decir, cuán precisa es la medida, es fundamental calcular el intervalo de confianza (IC) de la estimación puntual para un nivel de seguridad dado (habitualmente 95%). Cuanto más estrecho sea dicho intervalo, más precisa será la medida, lo que refleja que la muestra es suficientemente grande. Por otra parte, también se deduce que cuanto menor sea la asociación que se busca, más precisión se necesitará para detectarla, lo cual es equivalente a decir que se requerirá un mayor tamaño muestral.

El intervalo de confianza nos indica el intervalo de valores en el que se encontrará el valor del parámetro estimado (el RR, por ejemplo) en la población de la que deriva la muestra en la que se ha hecho el estudio, con un grado razonable de confianza (más exactamente se interpreta como que el valor poblacional estaría incluido en el 95% de los intervalos generados si el mismo estudio lo hiciéramos infinitas veces). Siguiendo con el razonamiento: si el IC95% del RR o del OR no incluye el 1, que es el valor nulo, el resultado se interpreta como estadísticamente significativo ($p < 0,05$; es decir, la probabilidad de que el azar explicara que hay una asociación sería muy baja; dicho de otra manera: la hipótesis de no asociación se refutaría).

El investigador sólo posee un arma para luchar contra la imprecisión: el tamaño muestral, de ahí que su predeterminación sea un paso necesario en todo estudio, aunque este aspecto esté también condicionado por los recursos de los que se puedan disponer y por las propias limitaciones de la fuente de información. El cálculo del tamaño muestral requiere fijar los errores estadísticos tolerables (normalmente un error α , o error por falso positivo, de 0,05 y un error β , o error por falso negativo, de 0,20), el efecto que se quiere detectar (el RR, o el OR) y finalmente la variabilidad subyacente esperable y que viene dada por la frecuencia de la variable de interés (la exposición en los estudios de casos y controles, o la enfermedad en los estudios de cohorte) en el grupo control. Las estimaciones estadísticas de precisión o de significación asumen que el estudio carece de errores sistemáticos y que el único error posible es el aleatorio. La precisión, por tanto, está supeditada a la validez.

La *validez* de la estimación se relaciona inversamente con la presencia de errores sistemáticos: sesgos y factores de confusión. De forma muy general, los sesgos se clasifican en sesgos de selección y de información. Los sesgos de selección ocurren cuando el procedimiento empleado para obtener los grupos de comparación introduce diferencias entre ambos que distorsionan la medida de asociación. Los sesgos de información aparecen cuando las diferencias entre los grupos de comparación son debidas a los procedimientos de obtención de la información, por ejemplo cuando en los estudios de casos y

controles se hace más énfasis en la obtención de los datos sobre exposiciones previas en los casos que en los controles. Finalmente, se dice que un factor es de confusión cuando se asocia simultáneamente con la exposición y con la enfermedad, de tal manera que podemos atribuir a la exposición (al medicamento) una asociación espúrea con la enfermedad cuando en realidad el responsable es un tercer factor (piense el lector en la siguiente broma: la cama es el lugar más peligroso del mundo, porque es donde muere más gente; resulta evidente que la cama no causa la muerte pero se asocia fuertemente a la muerte a través de un tercer factor que es la enfermedad de los sujetos creando la ilusión de una asociación donde no la hay). En farmacoepidemiología la llamada confusión por indicación es una de las más difíciles de resolver. Resulta de la prescripción selectiva de los medicamentos en función de factores de riesgo de la enfermedad de interés. Por ejemplo, cuando se quiere estudiar si el uso de dosis altas de bloqueantes de canales de calcio como agentes antihipertensivos se asocia a infarto agudo de miocardio, habrá que valorar en qué medida el uso de dosis elevadas se debe a una mayor gravedad del cuadro hipertensivo y, por tanto, en qué grado la posible asociación positiva entre las dosis altas y el infarto pueda, en realidad, deberse en todo o en parte a que dichos pacientes tienen una hipertensión más grave y por ello más riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio.

Los sesgos de selección e información no suelen poderse corregir en el análisis de los

datos, por lo que un cuidadoso diseño del estudio será la mejor manera de prevenirlos. La distorsión que introducen los factores de confusión, en cambio, suele poderse corregir o ajustar en el análisis (mediante análisis estratificados o análisis multivariantes), claro está, si se conocen y si se ha recogido la información necesaria.

3.1.4. De la asociación a la causalidad

Una vez que las medidas de asociación (vgr. RR, OR o riesgo atribuible) se consideran suficientemente válidas y precisas el siguiente paso es considerar si dicha asociación es de tipo causal. Para ello, deberá tenerse en cuenta toda la información disponible y valorar los resultados del estudio en su contexto. Los parámetros que apoyan la relación causal son los siguientes:

- **Fuerza de la asociación:** Cuanto mayor sea la magnitud de la asociación (es decir, más alejados del valor nulo estén las estimaciones de OR o RR) menor será la posibilidad de que el hallazgo sea debido a otros factores.
- **Plausibilidad o coherencia biológica:** La relación causal cobrará fuerza si existe algún mecanismo biológico que la explique.
- **Consistencia con los resultados de otros trabajos:** La existencia de resultados similares en otros estudios reali-

zados en diferentes poblaciones, apoyaría la relación causal.

- **Secuencia temporal:** La causa tiene que preceder al efecto. Aunque parece obvio, en ocasiones esto no es tan fácil de establecer, especialmente en los estudios de casos y controles (de aquí la importancia de determinar apropiadamente el día índice).
- **Relación dosis-respuesta:** El riesgo aumenta con una exposición más intensa (sólo válido, naturalmente, para efectos dosis-dependientes).

3.2. Tipos de estudios según su diseño

Existen dos tipos generales de estudios epidemiológicos: los estudios experimentales y los estudios observacionales. La característica fundamental que los diferencia es la intervención del investigador en la asignación de la exposición de interés. En los primeros el investigador interviene activamente, creando situaciones artificiales, que espontáneamente no ocurrirían, de ahí el calificativo de experimental. En los segundos, el investigador no interviene y su actuación se limita a observar y medir las variables de interés en una situación espontánea o natural que él no ha condicionado o alterado.

El prototipo de estudio experimental es el ensayo clínico aleatorizado o

controlado, en el que las intervenciones se asignan a los individuos que participan en la investigación de forma aleatoria. La asignación aleatoria es la técnica más eficaz conocida para luchar contra los factores de confusión y los sesgos de selección: siempre que el número de sujetos de investigación sea suficientemente grande, la asignación aleatoria de las intervenciones tiende a producir grupos de comparación homogéneos, asegurando una gran validez interna. La posibilidad de intervenir permite, a su vez, introducir otro tipo de técnicas como las de enmascaramiento que redundan en una mayor validez. Es la gran fortaleza de los ensayos clínicos aleatorizados y la razón por la cual se han impuesto como herramienta fundamental para evaluar la eficacia de los medicamentos durante el desarrollo clínico. Los estudios post-autorización pueden adoptar este diseño, pero presentan dos inconvenientes: 1) si la muestra que se requiere es muy grande puede ser poco eficiente hacer un ensayo clínico aleatorizado, y 2) la validez externa de los ensayos clínicos aleatorizados, es decir, la posibilidad de extrapolar los resultados del ensayo a la práctica clínica habitual, puede ser baja: el hecho mismo de la intervención impide observar el efecto de los medicamentos en las condiciones reales de uso. Por estas razones, y salvo que existan factores de confusión de difícil ajuste, en especial, la confusión por indicación, los estudios observacionales se suelen preferir para evaluar la seguridad y la efectividad de los medicamentos, aunque esto naturalmente es objeto de polémica, especialmente en lo concerniente a la efectividad. Una vía inter-

media que se ha propugnado es la de los llamados ensayos clínicos pragmáticos: son ensayos clínicos porque la asignación de los tratamientos es aleatoria, pero a partir de ahí se actúa como si fuera un estudio observacional. El lector interesado puede encontrar una discusión detallada del valor de los estudios experimentales respecto a los observacionales en un debate citado en bibliografía (Carné, Badía y Roset, 2000).

Los estudios observacionales pueden clasificarse en controlados o no controlados, en función de que presenten o no un grupo de referencia. A los primeros se les llama también analíticos y a los segundos descriptivos. En la tabla 1 se relacionan los diferentes tipos. Desde un punto de vista científico, los estudios observacionales de más interés son los controlados o analíticos. Hay dos grandes tipos atendiendo al criterio de selección de los pacientes: los estudios de cohorte y los de casos y controles. A continuación se describen a grandes rasgos las características principales de cada uno de ellos.

3.2.1. Estudios de cohorte

Los pacientes se seleccionan en función de que reciban (expuestos) o no (no expuestos, grupo control, o grupo de referencia) el medicamento objeto de estudio. Los estudios de cohorte deberán tener al menos un grupo de comparación apropiado. Salvo excepciones, los estudios de seguimiento sin grupo control no permiten extraer conclusiones científicamente válidas.

Tabla 1. Tipos de estudios epidemiológicos

Estudios experimentales

- Ensayo clínico aleatorizado
- Estudio de intervención comunitaria*

Estudios observacionales

Controlados (o analíticos)

- Estudio de cohorte (o de cohortes)
- Estudio de casos y controles (o caso-control)
- Estudio caso-cruzado*
- Estudio caso-cohorte*

No controlados (o descriptivos)

- Series de casos (registro de enfermedades)
- Series de expuestos
(estudios de seguimiento de expuestos sin grupo control)
- Estudio de corte transversal
(transversales o de prevalencia)*

Estudios ecológicos*

* En estos estudios la unidad de análisis no son los individuos sino los grupos poblacionales.

* Estos estudios se suelen considerar una variedad de los estudios de casos y controles.

* Los estudios de corte transversal también podrían ser considerados como controlados cuando la exposición cuyo efecto se desea medir es un rasgo invariable en el tiempo (el grupo sanguíneo, por ejemplo).

La población estudiada debe ser lo más representativa posible de la población general de usuarios. Los criterios de selección, por tanto, se suelen limitar a las indicaciones y contraindicaciones establecidas en la ficha técnica, o bien a las condiciones normales de uso. El tiempo de seguimiento y el número de

pacientes tendrá que ajustarse y justificarse en función de los objetivos que se deseen alcanzar. Cuando el objetivo sea detectar reacciones adversas no conocidas se deberá tener en cuenta que en general habrá que multiplicar varias veces la exposición tiempo-persona de todo el desarrollo clínico para

tener posibilidades reales de alcanzar dicho objetivo.

Los estudios de cohorte pueden ser **prospectivos** o **retrospectivos** en función del momento en el que intervenga el investigador en relación con la aparición del acontecimiento clínico de interés. Si su entrada en escena precede al acontecimiento será prospectivo, si es posterior será retrospectivo. En estos últimos se suelen utilizar registros en papel o informáticos, mientras que en los primeros lo habitual es utilizar la entrevista personal como fuente principal de información. Si se elige un diseño prospectivo habrá de tenerse muy presente que el estudio no debe influir en la práctica médica habitual, de lo contrario no sería observacional.

Los estudios de cohorte se pueden clasificar también en función de que utilicen poblaciones fijas o poblaciones dinámicas. En el primer caso se habla de *estudio de cohorte cerrado* y consiste en dos grupos de individuos paralelos, uno de expuestos y otro de no-expuestos, que son seguidos desde un punto definido de comienzo hasta un punto definido final; la composición de las dos cohortes no varía y el tiempo de seguimiento es el mismo para toda la población observada, salvo muerte, abandono, o desarrollo del acontecimiento de interés. Su medida de frecuencia característica es la incidencia acumulada. En un estudio de *cohorte abierto*, en cambio, la composición del grupo puede variar con el tiempo, cada persona contribuye con un periodo de observación propio, el cual puede ser muy diferente de unas personas a

otras; se permite que los pacientes puedan entrar o salir de la cohorte, de hecho se permite que una misma persona puede estar ora en la cohorte de expuestos, ora en la cohorte de no expuestos, de tal modo que puede contribuir tiempo-persona a los denominadores de las medidas de incidencia de los dos grupos (lo cual es perfectamente válido siempre que la exposición previa no condicione el resultado en la exposición subsiguiente). Su medida de frecuencia es la tasa de incidencia.

Los estudios de cohorte permiten estudiar más de un acontecimiento clínico, lo cual es una gran ventaja. Sin embargo, el trabajo de campo que precisan es costoso y son poco eficientes para investigar acontecimientos clínicos infrecuentes, salvo que se utilicen bases de datos automatizadas como fuente de información. Tampoco suelen ser apropiados para investigar aquellos acontecimientos clínicos que aparecen tras periodos de exposición o de inducción muy prolongados. Un problema metodológico importante, especialmente en los estudios de cohorte cerrados, son las pérdidas de los pacientes a lo largo del seguimiento; pérdidas superiores a un 30% pueden ser suficientes para invalidar el estudio, a menos que se demuestre que la razón de las pérdidas no está relacionada con los efectos de la exposición al medicamento. Naturalmente, cuanto más largo sea el período de observación más frecuentes serán las pérdidas. Este diseño será el recomendable para el estudio de acontecimientos clínicos relativamente frecuentes que aparezcan tras una exposición corta al medicamento o también en el caso de que la prevalencia

Ejemplo 1: un estudio de cohorte

Se desea estimar la incidencia de lesión hepática aguda en los pacientes expuestos a amoxicilina-clavulánico y compararla con la que aparece en los expuestos a amoxicilina. Para ello se realiza un estudio de cohorte abierto. Como fuente de información se utiliza la base de datos *General Practice Research Database*, GPRD, en la que unos 2.000 médicos de atención primaria del Reino Unido registran diagnósticos, prescripciones y otros datos de la historia clínica de sus pacientes ($\approx 4.000.000$ pacientes). La cohorte la constituyen todos los pacientes que reciben amoxicilina o amoxicilina-clavulánico en un periodo de dos años, analizándose cuántos de ellos sufrieron un trastorno hepático (según criterios establecidos) en el periodo comprendido entre el inicio del tratamiento y 45 días después de finalizado. En el caso de prescripciones consecutivas, se toma como referencia la última de ellas. La incidencia y el riesgo relativo obtenidos fueron los siguientes:

	Nº casos	Nº pacientes*	Nº Prescripciones	Incidencia x 10,000 prescripciones* (IC95%)	R R (IC95%)
Amoxicilina	14	360.333	513.590	0,3 (0,2-0,5)	1
Amoxicilina-Clavulánico	21	93.433	120.987	1,7 (1,1-2,7)	6,3 (3,2-12,7)

*Algunos pacientes pueden ser los mismos, pero en diferentes periodos

*El número de prescripciones se toma como indicador de la exposición tiempo-persona (1 prescripción es equivalente a 14 días de tratamiento)

Los resultados muestran que los pacientes en tratamiento con amoxicilina-clavulánico tienen 6 veces más riesgo de daño hepático que los pacientes en tratamiento con amoxicilina. También se identifica que el RR aumenta en pacientes mayores de 65 años y con el tratamiento prolongado, lo que sugiere que ambos son factores que modifican el efecto (factores de riesgo de la asociación), aunque la imprecisión de dichas medidas es ostensible, al ser la muestra más pequeña (los intervalos de confianza son muy amplios). Cuando ambos factores se combinan la incidencia de daño hepático en pacientes tratados con amoxicilina-clavulánico aumenta a 1 caso por cada 1.000 prescripciones.

Ejemplo 1: un estudio de cohorte (continuación)

		Amoxicilina-clavulánico		Amoxicilina		RR (IC95%)*
		Nº casos	Tasa de incidencia x 10.000 prescripciones (IC95%)	Nº casos	Tasa de Incidencia x 10.000 prescripciones (IC95%)	
Edad (años)	10-64	12	1,3 (0,7-2,3)	11	0,3 (0,2-0,5)	4,8 (2,1-11,1)
	65-79	9	3,2 (1,7-6,1)	3	0,3 (0,1-0,9)	10,8 (3,1-49,4)
Duración tratamiento (Prescripciones)	1	16	1,5 (0,9-2,4)	12	0,3 (0,1-0,4)	5,7 (2,7-12,4)
	2-4	5	5,0 (2,1-11,7)	2	0,6 (0,2-2,1)	8,5 (1,7-63,6)

* El ajuste por sexo y uso de otros medicamentos hepatotóxicos no modifica prácticamente los resultados

Obsérvese que el uso de bases de datos permitió una aproximación de tipo cohorte que hubiera sido inviable en un estudio tradicional debido al gran número de pacientes incluidos.

Referencia

García Rodríguez LA, Stricker BH, Zimmerman MD. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. Arch Intern Med 1996; 156: 1327-1332.

de uso del medicamento sea baja (porque en este caso la alternativa que es el estudio de casos y controles sería muy poco eficiente). No obstante, el uso de bases de datos como fuente de información ha ampliado notablemente sus posibilidades (véase ejemplo 1).

Los estudios de cohorte permiten estimar de forma directa tanto medidas de asociación (riesgo relativo, RR) como de frecuencia (incidencia). También es posible estimar el riesgo atribuible, medida que tiene un gran interés desde el punto de vista de la salud pública.

En estudios de cohorte el análisis estadístico convencional (comparación simple de incidencias) es normalmente insuficiente. Se deben adoptar técnicas de análisis que tengan en cuenta la variable tiempo y el ajuste por factores de confusión, como la regresión de Poisson o la regresión de Cox. En ocasiones puede resultar más eficiente realizar un análisis de casos y controles anidado en la cohorte. Los casos serían los mismos y los controles serían una muestra aleatoria de la experiencia tiempo-persona de la cohorte.

3.2.2. Estudios de casos y controles

En este tipo de estudios, los pacientes son seleccionados según que presenten o no una enfermedad determinada. Los casos son pacientes con la enfermedad y los controles pacientes selec-

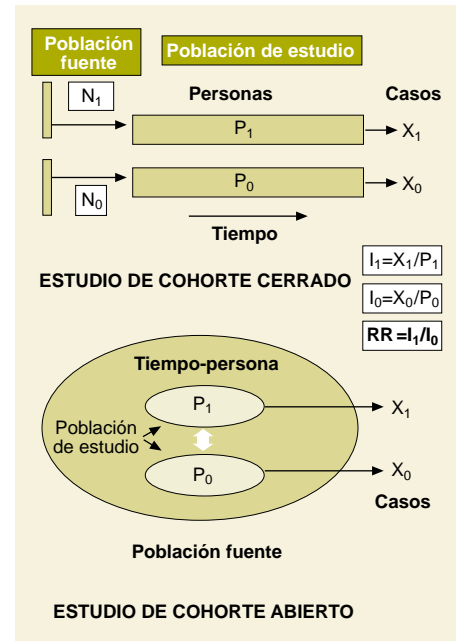


Figura 1. Estudios de cohorte

cionados aleatoriamente de la misma población fuente de la que surgen los casos y que no presentan la enfermedad en el momento de su selección. En ambos grupos se estudia la exposición a los medicamentos de interés en un intervalo de tiempo (ventana de exposición) previo al inicio de la enfermedad (día índice) para los casos o un día aleatorio para los controles (salvo cuando estén apareados con los casos, situación en la que el día índice del caso sirve como día índice de sus controles). La determinación del día índice y de la ventana de exposición es crucial, y debe obedecer a criterios clínicos y epidemiológicos.

La exposición previa a los medicamentos, se puede obtener mediante entrevistas al paciente a través de un cuestionario estructurado o bien a través de la revisión de su historia clínica. El método de obtención de dicha información deberá ser en todo igual en los casos que en los controles, para evitar sesgos de información.

Este diseño es especialmente útil cuando se quiere estudiar acontecimientos clínicos poco frecuentes o que requieren periodos largos de exposición o inducción para producirse, ya que se garantiza la inclusión de un número de casos suficientes sin que la muestra tenga que ser muy grande, como ocurriría si se eligiera un diseño de tipo cohorte. Por ejemplo, en el estudio de la relación entre el cáncer vaginal de células claras en mujeres jóvenes y su exposición intraútero a dietilestilbestrol (es decir, cuando eran fetos), bastó un estudio de 8 casos y 32 controles; de los 8 casos, 7 habían estado expuestas a dietilestilbestrol, mientras que no se identificó dicha exposición para ninguno de los controles. Otra ventaja de los estudios de casos y controles es que permiten analizar la asociación de la enfermedad con diversos factores simultáneamente.

Su principal dificultad estriba en la selección adecuada del grupo control. Como se ha dicho los controles deben ser una muestra de la población fuente que da origen a los casos, pero lo difícil, a veces, es trasladar esta idea a un procedimiento operativo de selección. Es interesante comprobar que los estudios de casos y controles se pueden conceptualizar como un estudio de cohorte en el que la expe-

riencia de exposición tiempo-persona de los denominadores de incidencia se ha muestreado, es decir, se ha tomado una fracción f de la población en vez de haberla contabilizado en su totalidad. Si la fracción f es independiente de la exposición, es decir, f es la misma para P_1 que para P_0 , la distribución de la exposición entre los controles es representativa de la distribución de la exposición en la población fuente de la que derivan los casos (es decir, $P_1 f / P_0 f = P_1 / P_0$) y se puede hacer una estimación no sesgada del riesgo relativo en la población fuente sin conocer la incidencia en dicha población. En los estudios de casos y controles sólo se puede medir el *odds ratio* (OR), pero si los controles se han seleccionado de forma independiente de la exposición, lo cual es obvio cuando se hace un muestreo aleatorio de la población fuente, se demuestra fácilmente que el OR es una estimación no sesgada del RR.

$$RR = \frac{I_1}{I_0} = \frac{x_1/P_1}{x_0/P_0} = \frac{x_1/P_1 \cdot f}{x_0/P_0 \cdot f} = \frac{x_1/y_1}{x_0/y_0} = \frac{x_1 \cdot y_0}{x_0 \cdot y_1} = OR$$

Si los miembros de la población fuente están identificados individualmente, los controles se seleccionan de forma aleatoria de dicha población por muestreo simple o bien por muestreo estratificado por variables de apareamiento (fecha índice, sexo, edad, etc.). Es habitual designar a estos estudios como *estudios de casos y controles de base poblacional* o *base primaria*. Cuando la población fuente no está identificada individualmente, y por tanto, no se pueden extraer los controles de forma aleatoria de la misma, es necesario ejercer el criterio

médico y epidemiológico para seleccionar una o varias series de controles que cumplan el criterio de que el estado por el que resultan ser seleccionados se asuma como independiente de la exposición a los medicamentos objeto de estudio (es decir, que la fracción f sea la misma para los expuestos y los no expuestos). A estos estudios se les reconoce como *estudios de casos y controles de base secundaria*. Los estudios de casos y controles hospitalarios o de base hospitalaria son el ejemplo más común de esta estrategia: los controles son pacientes que ingresan en el mismo hospital que los casos pero por enfermedades que se supone no tienen relación con la exposición objeto de estudio. Obsérvese, no obstante, que el concepto subyacente es el mismo que en los de base poblacional: el investigador asume que la serie de controles seleccionada representa la distribución de la exposición de la población fuente. De cuán correcta sea esta asunción dependerá la validez del estudio. Con frecuencia se utiliza el término estudio de casos y controles anidado para referirse al primer tipo de estudio haciendo explícita la existencia de una cohorte primaria en la que anidan los casos y los controles. Pero en realidad todos los *estudios de casos y controles* deben considerarse conceptualmente anidados en una cohorte. Lo que ocurre es que unas veces la cohorte está perfectamente identificada y es accesible al investigador (el primer caso) y otras no (el segundo caso).

El número de controles por cada caso se selecciona en función sobre todo de lo que cueste recoger la información de los controles y los recursos de que se dispone. Normalmente se considera que a partir de 4 controles por cada caso la ganancia en precisión no compensa el esfuerzo de recogerlos, pero cuando el coste es pequeño, puede merecer la pena ampliar este número.

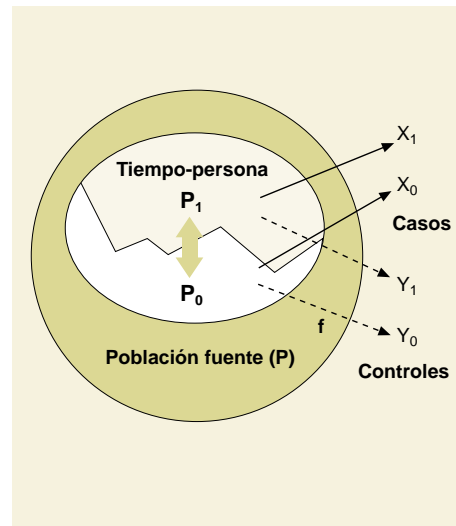


Figura 2. Estudio de casos y controles
 La población fuente de la que derivan los casos (P) estaría constituida por la suma de P_1 y P_0 .
 La fracción F sería una muestra de la experiencia tiempo-persona de P .
 El muestreo de P es independiente.
 Para los casos es lo mismo: el investigador los selecciona sin conocer la exposición

Los estudios de casos y controles pueden ser prospectivos o retrospectivos en función de que la investigación preceda o no a la aparición de los casos.

La vigilancia caso-control es un tipo de estrategia prospectiva en que se registran de forma sistemática casos de enfermedades graves que se sabe tienden a asociarse con medicamentos (agranulocitosis, anemia aplásica, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, malformaciones congénitas...) y sus correspondientes controles.

Como se deduce de la discusión precedente, los estudios de casos y controles, no permiten estimar medidas de frecuencia (incidencias) de forma directa, salvo que se conozca la fracción de muestreo y por tanto el denominador (lo cual solo es posible en estudios con una cohorte primaria identificada).

Ejemplo 2: Estudio de casos y controles de base hospitalaria

Con el fin de cuantificar la magnitud de la asociación entre tromboembolismo venoso y el uso de terapia hormonal de sustitución (THS) se realiza un estudio de casos y controles ya que el riesgo se presume pequeño. Se recogen todos los casos de tromboembolismo diagnosticados en mujeres de 45 a 64 años en los hospitales de una región determinada a lo largo de casi dos años ($n=103$); como controles se identifican mujeres ingresadas en los mismos hospitales con diagnósticos que no tienen ninguna relación con el uso de terapia hormonal sustitutiva: trastornos oculares, óticos, dermatológicos, respiratorios, etc. ($n=178$) Los controles se aparean con los casos por grupo de edad, distrito de procedencia y fecha de admisión ya que se piensa que estos factores pueden ser de confusión. Se entrevista en el hospital a todas las mujeres incluidas en el estudio, preguntando sobre su historia médica, uso de THS y otros fármacos tomados en los últimos tres meses. Se definen usuarias actuales de THS a las mujeres que refieren haber tomado esta medicación en el mes previo al ingreso (ventana de exposición). Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

	Casos	Controles crudo	O R (IC95%)	O R (IC95%) ajustado
No usuarias de THS*	59	134	1	1
Usuarias actuales de THS	44	44	3,0 (1,6-5,6)	3,5 (1,8-7,0)

* Mujeres que no han tomado THS en el último mes. Esta categoría es la que se utiliza como referencia (no expuestos)

El OR ajustado se obtiene al tener en cuenta en el análisis ciertos parámetros de los que se recogió información que podrían actuar como factores de confusión (índice de masa corporal, historia previa de varices, grupo socioeconómico). El riesgo de tromboembolismo se multiplica por tres en las pacientes que recibieron THS en el último mes. Dado que el IC95% no incluye el 1, la estimación del OR se considera estadísticamente significativa. En otros estudios se han obtenido resultados similares. A partir de datos de incidencia de tromboembolismo pulmonar en la población general (I_0) se estima que el riesgo atribuible a THS ($RA = I_1 - I_0 = [I_0 \sum OR] \bar{n} I_0$) oscila entre 1,6 y 2,3 casos por 10.000 mujeres por año.

Referencia

Daly E, Vessey MP, Hawkins MM et al. Risk of venous tromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996, 348: 977-80.

Ejemplo 3: Estudio de casos y controles de base poblacional.

En los últimos años, a través de los sistemas de notificación espontánea, se habían comunicado casos de asociación entre antidepresivos del grupo de los ISRS y trastornos hemorrágicos. En su mayoría correspondían a trastornos leves del tipo de equimosis, púrpura, epistaxis o prolongación del tiempo de hemorragia, pero también se habían notificado casos graves de hemorragia digestiva. Esta asociación se consideraba biológicamente plausible dado que la serotonina intraplaquetar juega un papel relevante en el proceso de agregación como respuesta a la lesión vascular y, estudios de farmacología clínica habían puesto de manifiesto que, debido a su mecanismo farmacológico, los ISRS, al cabo de varias semanas de tratamiento, reducían en más de un 90% la concentración de serotonina en el interior de las plaquetas. Era posible, por tanto, que esta depleción de serotonina produjera algún tipo de trastorno de la agregación que condujera, a su vez, a una hemorragia en personas susceptibles. Se precisaba, no obstante, confirmar la relación causal. Con tal fin se realizó un estudio de casos y controles utilizando los pacientes incluidos en la base de datos británica GPRD (ver ejemplo 1) como población fuente.

Como casos se tomaron pacientes con edad comprendida entre los 40 y los 79 años que presentaron un episodio de hemorragia digestiva alta (HDA). El día del diagnóstico se tomó como día índice. Como controles se utilizó una muestra de 10.000 pacientes seleccionados aleatoriamente de la población fuente que dio origen a los casos, tomando una fecha aleatoria como día índice. Se definió como "usuario actual" de antidepresivos al paciente en cuyo registro informático se incluía una prescripción cuyo suministro de medicamento llegara hasta el día índice o terminase en el período de 30 días anterior al día índice. Aquellos pacientes con prescripciones anteriores a este período se consideraron como "usuarios en el pasado" y aquellos sin constancia de una prescripción como "no usuarios". Los antidepresivos se clasificaron en función de su selectividad por el mecanismo de recaptación de serotonina. Para el análisis se utilizó un modelo de regresión logística múltiple incondicional en el que se incluyeron factores de confusión potenciales como sexo, edad, año del día índice, antecedentes de trastornos gastrointestinales, hábito tabáquico, y uso de AINE, aspirina, anticoagulantes y esteroides.

3.2.3. Estudios de corte transversal (estudios de prevalencia)

En este tipo de estudios tanto la exposición como la enfermedad se evalúan en el mismo momento. Las encuestas que se realizan a la población responden a este tipo de diseño. Sirven normalmente para conocer la distribución de una determinada variable en la población en un momento dado (su prevalencia), pero rara vez son útiles para establecer asociaciones entre la exposición a medica-

mentos y la ocurrencia de enfermedad. Los estudios de utilización de medicamentos adoptan a menudo este tipo de diseño.

3.3. Fuentes de información

Los estudios post-autorización pueden utilizar diversas fuentes de información, aunque la más comúnmente utilizada, en especial por las compañías farmacéuticas, es el propio médico que está a cargo de los pacientes que utilizan los

Ejemplo 3: Estudio de casos y controles de base poblacional (continuación).

	Casos (N=1.651)	Controles (N=10.000)	OR ajustado* (IC95%)
No uso	1.327	8.760	1
Uso actual			
ISRS #	52	95	3,0 (2,1-4,4)
INSR +	74	242	1,4 (1,1-1,9)
Otros \$	3	13	1,1 (0,3-4,0)
Uso en el pasado	191	865	1,2 (1,0-1,5)

* Ajustado por sexo, edad, año, antecedentes de trastorno gastrointestinal, tabaco, y uso de AINE, AAS, anticoagulantes y esteroides.

Inhibidores Selectivos (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, trazodona, clomipramina)

+ Inhibidores No-selectivos (amitriptilina, dotiepina, imipramina, lofepramina, doxepina)

\$ Otros (nortriptilina, protriptilina, desipramina, trimipramina, maprotilina, amoxapina, mianserina)

El uso de ISRS incrementó en 3 veces el riesgo de sufrir una HDA. El uso de antidepresivos no selectivos se asoció también a un incremento moderado del riesgo de HDA (OR= 1,4), en tanto que los antidepresivos selectivos de la recaptación de noradrenalina o aquellos que no afectan los mecanismos de recaptación (otros) no incrementaban el riesgo.

Referencia:

De Abajo FJ, García Rodríguez LA, Montero D. Association between selective reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999; 319: 1106-1109.

medicamentos objeto del estudio. Son los médicos que prescriben el medicamento los que se encargan de la selección y seguimiento de los pacientes. Los estudios de siembra o promocionales adoptan también esta estrategia, de ahí que con el abuso de este tipo de iniciativas por parte de las compañías farmacéuticas se haya llegado, desafortunadamente, a establecer una cuasi identificación entre estudios de fase IV o estudios de farmacovigilancia y este tipo de pseudoestudios. Por esta razón urge el establecimiento de un marco normativo que clari-

fique la situación y evite malentendidos.

Otras fuentes de información posibles pero escasamente utilizadas son los *farmacéuticos* de oficina de farmacia, las *historias clínicas*, o los propios *pacientes* contactados directamente por el equipo de investigadores (entrevistas personales, telefónicas...).

Las bases de datos sanitarias informatizadas constituyen una fuente de información en alza para estudios farmacoepidemiológicos, tanto de seguridad como de efectividad. Por

su importancia, especialmente para el futuro a medio y largo plazo, conviene dedicarles unas líneas más.

3.3.1. Bases de datos sanitarias informatizadas

El trabajo de campo que requieren los estudios observacionales en general consume muchos recursos (materiales y humanos) y mucho tiempo. La utilización de bases de datos informatizadas ha permitido mejorar la eficiencia de la recogida de información abaratando el coste de estos estudios y reduciendo el tiempo necesario para obtener resultados.

Las bases de datos sanitarias informatizadas recogen de forma sistemática información individualizada sobre el uso de recursos sanitarios de grandes grupos de población (prescripción de medicamentos, visitas ambulatorias, ingresos médicos con sus diagnósticos de alta). Los responsables de su gestión suelen ser compañías de seguros médicos, sistemas nacionales de salud o colectivos médicos. Esta información permite la identificación de cohortes de expuestos y no expuestos o bien de casos y controles. Al investigador se le proporciona siempre la información de forma anónima preservando de este modo la confidencialidad de los datos del paciente.

Existen dos tipos de sistemas: las bases de datos múltiples enlazadas por un

identificador personal único, y las bases de datos globales que registran todos los datos de un mismo paciente, y que generalmente son gestionadas por el médico de cabecera (la GPRD es el mejor ejemplo). Aunque, como cualquier herramienta, no carece de problemas, también permite superar otros, siendo el balance francamente favorable. Por ejemplo, la información sobre la exposición a los medicamentos con receta suele ser más completa y fiable que en los estudios tradicionales ya que lo que se registra en la base de datos es su prescripción o su dispensación en vez de confiar en la memoria del paciente. En cambio, no contienen información de los medicamentos que se consumen sin receta. Las bases de datos han permitido realizar estudios de cohorte con cientos de miles de individuos, algo realmente impensable con trabajos de campo (véase ejemplo 1). Por otra parte, simplifican de forma muy notable el procedimiento de selección de controles en los estudios de casos y controles. En España no hay ninguna base de datos que pueda utilizarse para hacer estudios epidemiológicos analíticos, pero hay un proyecto en marcha para conocer si una base de datos del tipo de la GPRD sería viable. El lector interesado puede dirigirse a <http://www.bifap.org>

4. Aspectos éticos

Los estudios post-autorización deben respetar los principios éticos, expresa-

dos a través de normas de actuación específicas, como la evaluación beneficio-riesgo, el consentimiento informado o la distribución equitativa de cargas y beneficios potenciales, al igual que los ensayos clínicos aleatorizados, aunque evidentemente los problemas que presentan son habitualmente menores, teniendo que ver sobre todo con la confidencialidad de la información. Un elemento central de la valoración ética de una investigación es que el estudio esté bien diseñado, pues las incomodidades y riesgos que sufren los pacientes no valen la pena si al final los datos no van a ser válidos. Los estudios post-autorización han de cumplir además el siguiente criterio: la realización del estudio no debe modificar innecesariamente los hábitos de prescripción del médico o de dispensación del farmacéutico (en caso de medicamentos que no requieran prescripción).

Todos los estudios post-autorización han de valorarse, pues, desde un punto de vista ético. De ahí que, salvo excepciones, todos deban ser sometidos, al menos, a la consideración de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

En los estudios en los que se requiera entrevistar al sujeto debe solicitarse su consentimiento informado que puede ser otorgado de forma oral ante testigo o por escrito. Si a lo largo del estudio se prevé realizar pruebas adicionales fuera de la práctica médica que supongan alguna molestia o riesgo sobreañadido, o bien se solicita del paciente información sensible (vgr. actividad sexual), el consentimiento informado debería otorgarse

por escrito. Cuando el estudio no precise la entrevista al paciente, sino que recoja la información de registros existentes, podría no ser necesario el consentimiento si se establece un procedimiento de disociación seguro entre la identidad del sujeto y los datos de salud (en estos casos la revisión por un CEIC tampoco sería estrictamente necesaria). Al menos, esta es la interpretación que cabe hacer de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal.

5. Aspectos legales

Actualmente existen en España tres marcos normativos diferentes, que pueden darse mayormente por complementarios, para los estudios post-autorización. La norma más antigua es la [Circular 18/90](#) que la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios publicó en 1990 a propuesta de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia. Con ella se pretendió esencialmente establecer una clara separación entre los estudios de fase IV con fines científicos de aquellos realizados con fines puramente promocionales y se sumaba a iniciativas similares que habían tenido lugar en el Reino Unido y Estados Unidos. Se establecieron unas medidas administrativas de carácter disuasorio sobre las compañías farmacéuticas y los profesionales sanitarios que tuvieron un impacto discreto.

El segundo marco normativo de los estudios post-autorización fue el [Real Decreto 561/93](#) sobre Ensayos Clínicos. Todo estudio que se considerara como "evaluación experimental"

entraba bajo la reglamentación del Real Decreto, habiéndose dejado muy laxa la definición de “evaluación experimental”: “aquel estudio en el que los sujetos sean asignados a uno u otro grupo de intervención terapéutica de forma aleatoria, o bien se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual”. Por tanto, todo estudio post-autorización que reuniera las características de ser prospectivo y de seguimiento, tuviera grupo control o no, tuviera o no asignación aleatoria, podría aplicársele la calificación de experimental y ser, por tanto, considerado desde un punto de vista administrativo, que no necesariamente metodológico, como un “ensayo clínico”. A dicha calificación podía apelar discrecionalmente la autoridad sanitaria.

Finalmente en enero del año 1999 el Committee on Proprietary Medicinal Products (CPMP) adoptó las **Directrices de Farmacovigilancia** del *Notice to Marketing Authorization Holders* (NTMAH) cuyo capítulo 5 se destinaba íntegramente a los estudios de seguridad post-autorización promovidos total o parcialmente por compañías farmacéuticas (estas directrices están actualmente recogidas en el Volumen 9 de las normas que regulan los productos farmacéuticos en la Unión Europea). Además de reconocer la necesidad de este tipo de estudios y de estimular su realización, dichas directrices establecieron unos cauces administrativos de

relación entre las compañías farmacéuticas y las autoridades reguladoras que quedaron recogidos después en la **Circular 4/2000** de la Agencia Española del Medicamento (AEM) (accesible en www.agemed.es). Son los siguientes:

«a)-Se recomienda discutir el protocolo del estudio con las autoridades reguladoras (técnicos de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (AEM)), y expertos independientes, en fases precoces del mismo.

b)-El protocolo del estudio, junto con el material informativo que se envía a los profesionales sanitarios, se presentará en la AEM, dirigido a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, al menos un mes antes del inicio previsto del estudio.

c)-La compañía comunicará la fecha efectiva de comienzo del estudio y enviará un informe de seguimiento cada seis meses, o antes si así se solicita. Asimismo la Compañía informará de forma inmediata sobre cualquier incidencia relevante (interrupción, modificación sustancial del protocolo...) que pueda producirse en el transcurso del estudio. Todas estas comunicaciones se presentarán en la AEM e irán dirigidas a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.

d)-Se cumplirán los requisitos de notificación de RA detectadas durante el estudio y establecidos en secciones precedentes.

e)-La compañía presentará en la AEM un informe final del estudio entre los tres y seis meses siguientes a su finalización. Dicho informe se dirigirá a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.

f)-Se recomienda que todos los protocolos de los estudios de seguridad post-autorización sean sometidos a la consideración de un Comité Ético de Investigación Clínica, siendo esto obligatorio cuando se solicita información de forma directa al paciente o se realizan pruebas adicionales fuera de la práctica clínica habitual, o bien cuando los tratamientos se asignen de forma sistemática.»

Las Directrices Europeas de Farmacovigilancia y la Circular 4/2000 han dejado no obstante varias cuestiones no resueltas y los estudios post-autorización siguen siendo una fuente de controversia. Por este motivo, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano decidió crear una Comisión Asesora que analizara la situación globalmente y propusiera medidas que permitieran evitar el uso promocional de estos estudios y promoviera un uso científico de los mismos (su informe está disponible en www.agemed.es). Al día de redactar estas líneas, se discute en dicho Comité una propuesta de

normativa que regule este tipo de estudios y que puede ver la luz en los primeros meses del 2002.

Con independencia de las normativas mencionadas, los estudios post-autorización deben cumplir la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE núm 298, de 14 de diciembre de 1999, pp. 43088-43099) que afecta entre otras cosas, a la confidencialidad de los datos de salud que se recojan y a la necesidad de solicitar el consentimiento informado, a menos que los datos estén disociados.

BIBLIOGRAFÍA

- Badía X (ed.).
La investigación de resultados en salud.
Edimac, Barcelona, 2000.
- Carné X, Badía X, Roset M.
Debate: Ensayos clínicos o estudios observacionales: ¿dónde nos lleva el futuro?. En: Avances en investigación de resultados en salud.
Edimac, Barcelona, 2001.
- Carvajal A (ed.).
Farmacoepidemiología.
Universidad de Valladolid, Valladolid, 1993.
- De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Palop R.
Análisis y gestión de riesgos en farmacovigilancia. Organización de la farmacovigilancia en España. En: García A, Gandía L, eds. **El ensayo clínico en España.**
Farmaindustria Serie Científica, Madrid, 2001.
- Elguero J, Pérez Gutthann S (ed.).
Bases de datos en farmacología y terapéutica.
Monografías Dr. Antonio Esteve (nº 18).
Ediciones Doyma, Barcelona, 1996.
- Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH (ed.).
Pharmacoepidemiology. An introduction.
Harvey Whitney Books. *Cincinnati, 1998.*
- Jick H, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S.
Principles of epidemiological research on adverse and beneficial drug effects.
Lancet 1998; 352: 1767-1770.
- Kaufman DW, Shapiro S.
Epidemiological assessment of drug-induced disease.
Lancet 2000; 356:1339-1343.
- Laporte JR, Tognoni G (ed.). **Principios de epide-**

miología del medicamento.
Editorial Masson-Salvat. Barcelona, 1993.

Rothman KJ.
Epidemiología Moderna.
Ediciones Díaz de Santos, S.A. Madrid, 1987.

Rothman KJ, Greenland S (ed.).
Modern epidemiology, 2nd ed.
Lippincott-Raven. *Philadelphia, 1998.*

Sacristán JA, Badía X, Rovira J (ed.).
Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos.
Editores Médicos SA. Madrid, 1995.

Strom BL (ed.).
Pharmacoepidemiology, 3rd edition.
John Wiley and Sons. *Chichester, 2000.*

Vallvé C.
Seguridad y medicamentos - reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas de la farmacovigilancia.
JR Prous, S.A. Barcelona, 1987.

Walker AM.
Observation and inference: an introduction to the methods of epidemiology.
Epidemiology Resources Inc.
Newton Lower Falls: 1991.

GLOSARIO

Efectividad: Capacidad de una intervención de producir efectos beneficiosos en las condiciones habituales de uso.

Eficacia: Capacidad de una intervención de producir efectos beneficiosos medidos en condiciones ideales de observación (ensayo clínico).

Eficiencia: Optimización de la relación entre los beneficios aportados por una intervención y los recursos utilizados.

Estudio post-autorización: Cualquier estudio realizado con medicamentos según las condiciones de su Ficha Técnica autorizada o bien en condiciones normales de uso.

Estudio de seguridad post-autorización: Es un estudio farmacoepidemiológico o un ensayo clínico realizado de acuerdo con la Ficha Técnica, con la finalidad de identificar o cuantificar un riesgo relacionado con la seguridad de un medicamento autorizado. Cualquier estudio en el que el número de pacientes reclutados o las características de los mismos (raza, factores de riesgo de desarrollar un problema de seguridad, etc.) permita ampliar significativamente los datos existentes sobre la seguridad del producto, puede considerarse un estudio de seguridad post-autorización.

Estudio de fase IV: El término "fase IV" suele utilizarse para referirse a estudios realizados tras la comercialización de un fármaco, ya sean observacionales o experimentales.

Estudio de farmacovigilancia: La farmacovigilancia es una actividad de salud pública encaminada a identificar reacciones adversas previamente desconocidas, cuantificar sus riesgos, evaluar su aceptabilidad social, establecer medidas reguladoras al respecto, informar a los profesionales sanitarios y al público y finalmente aplicar las medidas de prevención necesarias. Por tanto, cualquier estudio que aborde cualquiera de los aspectos enunciados se puede considerar un estudio de farmacovigilancia.

Estudio naturalista: Estudios que tienen como objetivo establecer los efectos de los fármacos, o las características de su utilización, en las condiciones habituales de la práctica clínica. Es importante señalar que el término naturalista se refiere al objetivo del estudio y no a su diseño, de tal forma que puede haber estudios naturalistas observacionales (los más frecuentes) y estudios naturalistas experimentales (por ejemplo, ensayos clínicos naturalistas). Los términos naturalista y pragmático pueden considerarse como sinónimos.

Estudio de utilización de medicamentos: Su objetivo general es conocer cuanto y cómo se utilizan los medicamentos por la población. Los primeros son conocidos a veces como estudios de utilización *cuantitativos* y los segundos estudios de utilización *cualitativos*. Un estudio de utilización puede analizar todas o algunas de las fases que van desde la oferta de medicamentos a su consumo pasando por la distribución, prescripción y dispensación. Los estudios de cumplimiento

en ocasiones se califican como de investigación de resultados en salud pero deberían ser considerados más propiamente como estudios de utilización de medicamentos.

Estudio de investigación de resultados en salud (health outcomes research): Se trata de un concepto poco definido, que ha sido incorporado al lenguaje traducido directamente del inglés. Estos estudios tratan de ir más allá de la medición de variables clínicas clásicas, siendo su objetivo determinar el impacto final de las intervenciones sanitarias, teniendo en cuenta tanto la experiencia del profesional como las preferencias de los pacientes. Incluirían los estudios de efectividad, impacto socioeconómico, calidad de vida, satisfacción de los pacientes con los cuidados sanitarios, etc.

Ensayo clínico: Toda investigación efectuada en seres humanos con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos y/o de detectar reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su inocuidad y/o su eficacia (definición dada en la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril).

Estudio observacional: a diferencia de los ensayos clínicos, que son el prototipo de estudios experimentales, los estudios observacionales se caracterizan porque el investigador observa los hechos sin alterarlos, es decir, no existe una asignación controlada del factor de estudio.

Estudio no intervencionista (“ensayo no intervencional”): Un estudio donde el medicamento es prescrito de la manera habitual de acuerdo a su ficha técnica. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica particular no se decide de antemano por un protocolo de ensayo sino que se inscribe dentro de la práctica clínica y la prescripción del medicamento está claramente separada de la decisión de incluir el paciente en el estudio. Ningún procedimiento diagnóstico o monitorización adicionales serán aplicados a los pacientes y se utilizará el método epidemiológico para el análisis de los datos recogidos (definición dada en la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril).

Anexo 1. Estructura del protocolo de un estudio de post-autorización

1. Resumen
 - Identificación del promotor y dirección
 - Título del estudio
 - Código del protocolo
 - Investigador principal y dirección
 - Centros donde se prevé realizar el estudio
 - CEIC que lo evalúa
 - Objetivo principal
 - Diseño
 - Enfermedad o trastorno en estudio
 - Datos de los medicamentos objeto de estudio
 - Población en estudio y número total de sujetos
 - Calendario
 2. Índice
 3. Información general
 - Código
 - Título
 - Datos sobre el promotor
 - Datos sobre los investigadores y colaboradores
 - Centros
 - Duración prevista
 4. Justificación del estudio
 5. Objetivos
 6. Fuente de información y ámbito
 7. Diseño del estudio
 - Definición de la población de estudio: criterios de selección
 - Periodo de observación
 - Descripción del tratamiento y definición de la exposición
 - Definición de los casos
 - Selección del grupo control
 - Predeterminación del tamaño muestral
 8. Variables e instrumentos de medida
 9. Análisis estadístico
 10. Aspectos éticos
 - Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación
 - Información y consentimiento
 - Confidencialidad de los datos
 - Interferencia con los hábitos de prescripción del médico
 11. Consideraciones prácticas
 - Plan de trabajo
 - Procedimientos de comunicación de reacciones adversas
 - Informes de seguimiento y final
 - Difusión de los resultados
- Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos
Anexo 2: Compromiso del investigador principal
Anexo 3: Ficha Técnica del medicamento investigado
Anexo 4: Hoja de información a los sujetos (si procede)
Anexo 5: Modelos de consentimiento informado (si procede)