

FARMACOEPIDEMIOLÓGIA

**FARMACOEPIDEMIOLOGÍA / Alfonso Carvajal García
- Pando (coordinador) ; Alfonso Carvajal ... (et al.) . - Valladolid :
Secretariado de Publicaciones, Universidad, D.L. 1993
162 p. ; 24 cm. - (Medicina ; 21)
ISBN 84-7762-303-1**

**1. MEDICAMENTOS - Consumo. I. Carvajal García-Pando,
Alfonso. II. Universidad de Valladolid, ed.
615.03**

FARMACOEPIDEMIOLÓGIA

Alfonso Carvajal García-Pando
(Coordinador)

Alfonso Carvajal

Ana Álvarez Requejo

Luis H. Martín Arias

Juan Ramón Prieto

Ana Sánchez

Alejandra García Ortiz

Eduard Diogene

Francisco J. de Abajo

Jesús Honorato

Fernando Rodríguez Artalejo

Juan del Rey Calero

Javier Álvarez González

Daniel Queipo

Carmen del Río

Alfonso Velasco Martín



SECRETARIADO DE PUBLICACIONES
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

© Los Autores, Valladolid, 1993
SECRETARIADO DE PUBLICACIONES
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ISBN : 84-7762-303-1
Dep. Legal : VA - 17/93

Diseño de cubierta : Luna Llena de Agosto.

Imprime : Gráficas Germinal Sdad. Coop. Ltda.

Prólogo

El origen de la preocupación por las consecuencias sociales del uso de los medicamentos es sin duda alguna tan antiguo como los propios medicamentos. El enfoque epidemiológico para estudiar algunas de esas consecuencias sociales supone el recurso a un método del que se dispone no hace mucho tiempo, y por lo tanto es un hecho reciente. Este enfoque epidemiológico del estudio de los fármacos ha tenido una notable influencia en la medicina y se puede decir que ha sido capaz de desterrar el principio de autoridad por el que se ha venido rigiendo ésta desde la noche de los tiempos. El papel de un fármaco o de un tratamiento en terapéutica no será el que le asigna «un maestro», sino el que viene determinado por los estudios encaminados a tal efecto. Habrá que fijarse pues en el rigor de tales estudios.

Nuestro interés por este enfoque epidemiológico ha estado suscitado sin duda por la actividad ejemplar que en este campo ha desarrollado la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Valle de Hebrón de Barcelona y que ha sido un gran estímulo para muchos farmacólogos españoles.

El libro que ahora editamos tiene su origen próximo en el curso de Farmacoepidemiología para postgraduados que se ha venido celebrando desde 1988 en la Universidad de Valladolid. En este curso han impartido docencia muchas de las personas que más han contribuido al desarrollo de la Farmacoepidemiología en nuestro país, algunos de los cuales colaboran como autores en este libro. Con él, no se pretende abogar por una asignatura, una asignación burocrática de saber; se trata, más bien, de una propuesta de encuentro en el estudio de los efectos de los fármacos en las poblaciones.

Alguien ha dicho que la farmacoepidemiología es una «actividad de gabinete» puesto que desde un despacho pueden elaborarse datos e incluso acceder a ellos a través de medios informáticos. Quizás haya algo de razón en tal afirmación, sin embargo, al final o al comienzo de todos los estudios están los datos mismos, sin su recogida impecable no habrá razón en ningún estudio.

Mi sincero agradecimiento a los autores por su esfuerzo y confianza.

A. Carvajal

Índice

	<u>Pág.</u>
1. Introducción a la farmacoepidemiología: concepto, historia, métodos y fuentes de datos. <i>Alfonso Carvajal</i>	11
2. La medida del riesgo asociado al uso de medicamentos. <i>Ana Álvarez Requejo</i>	25
3. Estudios de utilización de medicamentos. <i>Luis H. Martín Arias</i>	37
4. Farmacovigilancia. Concepto y métodos. <i>Alfonso Carvajal, Juan Ramón Prieto, Ana Sánchez y Alejandra García Ortíz</i>	49
5. Notificación voluntaria de reacciones adversas a los medicamentos. <i>Ana Sánchez, Alejandra García Ortíz y Alfonso Carvajal</i>	61
6. Estudios observacionales analíticos en la evaluación de los efectos de los fármacos en el hombre. <i>Eduard Diogene</i>	75
7. Fundamentos de los ensayos clínicos. <i>Francisco J. de Abajo</i>	83
8. Aspectos prácticos en el desarrollo de un ensayo clínico. <i>Jesús Honorato</i>	107
9. Meta-análisis. <i>Fernando Rodríguez Artalejo y Juan del Rey Calero</i>	117
10. Drogas de abuso. Epidemiología, legislación y política sobre drogas. <i>Javier Álvarez González, Daniel Queipo y Carmen del Río</i>	131
11. Oferta y selección de medicamentos. <i>Alfonso Velasco Martín</i>	145

Autores

Francisco J. de Abajo

Farmacólogo clínico. Área de Farmacología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Javier Álvarez González

Profesor Titular de Farmacología. Departamento de Biología Celular y Farmacología. Universidad de Valladolid.

Ana Álvarez Requejo

Técnico en Salud Pública. Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Junta de Castilla y León.

Alfonso Carvajal García-Pando

Profesor Titular de Farmacología. Departamento de Biología Celular y Farmacología. Universidad de Valladolid.

Eduard Diogene

Farmacólogo Clínico. Servicio de Farmacología Clínica. Ciudad Sanitaria Valle de Hebrón. Departamento de Farmacología y Psiquiatría. Universidad Autónoma de Barcelona.

Alejandra García Ortiz

Becaria de Investigación. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Valladolid.

Jesús Honorato

Catedrático de Farmacología. Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra.

Luis H. Martín Arias

Profesor Ayudante de Farmacología. Departamento de Biología Celular y Farmacología. Universidad de Valladolid.

Juan Ramón Prieto Recio

Estudiante de Medicina. Becario de Investigación. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Valladolid.

Daniel Queipo

Profesor ayudante. Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria. Universidad de Valladolid.

Juan del Rey Calero

Profesor de Medicina Preventiva y Salud Pública. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid.

Fernando Rodríguez Artalejo

Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid.

Ana Sánchez Sánchez

Becaria de Investigación. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Valladolid.

Carmen del Río

Profesora Asociada de Farmacología. Departamento de Biología Celular y Farmacología. Universidad de Valladolid.

Alfonso Velasco Martín

Catedrático de Farmacología. Departamento de Biología Celular y Farmacología. Universidad de Valladolid.

1. Introducción a la Farmacoepidemiología: Concepto, Historia, Métodos y Fuentes de Datos

A. Carvajal

1. Introducción
 - 1.1. El riesgo y su percepción
2. Concepto
 - 2.1. Farmacoepidemiología, acceso y formación
3. Historia
 - 3.1. El caso de la cinarizina
4. Método
 - 4.1. Inferencia causal
 - 4.2. Tamaño de las muestras
 - 4.3. Tipos de estudios
5. Fuentes de datos
 - 5.1. Fuentes de datos sobre reacciones adversas
 - 5.2. Fuentes de datos sobre población
6. ¿Para qué la farmacoepidemiología?

1. Introducción

Hablamos de epidemia cuando las enfermedades y sus manifestaciones aparecen con más frecuencia de lo habitual, afectando a grupos de personas que normalmente no eran afectados. Se puede decir, por tanto, que la alteración de la progresión normal en que se manifiestan esas enfermedades o dolencias origina las epidemias.

Las enfermedades infecciosas han constituido las epidemias por antonomasia: la tuberculosis, la fiebre tifoidea, la difteria, la viruela, entre otras muchas, son claros exponentes. Sin embargo, estas enfermedades han remitido o incluso desaparecido de nuestro medio —caso de la viruela— y han dado paso a otros problemas de salud que también se manifiestan con rasgos epidémicos, afectando a un gran número de personas. Así por tanto, y con el mismo sentido podemos hablar de las enfermedades cardiovasculares, los suicidios, las diferentes drogadicciones, los accidentes de tráfico, el cáncer... y, ¿por qué no?, de las reacciones adversas a medicamentos.

Las reacciones o efectos adversos a los medicamentos son manifestaciones no deseadas y no buscadas de los mismos que aparecen en el curso de un tratamiento. Estas reacciones están implícitas en la misma naturaleza de los medicamentos: se trata de moléculas extrañas al organismo, —xenobióticos—, puestas en contacto con un medio que puede, en consecuencia, verse alterado de muy distintas formas.

La exposición a un medicamento no siempre produce una reacción no deseada, sólo un pequeño porcentaje de personas experimentarán durante el curso de un tratamiento o en la toma ocasional de un fármaco ese tipo de manifestaciones. El porcentaje varía dependiendo del medicamento y de la persona que lo ingiera. El conocimiento detallado del tipo de reacciones adversas que puede aparecer asociado a cada medicamento, de los grupos de personas más susceptibles de padecerlas y de las frecuencias con que se manifiestan son, entre otros datos, de una gran utilidad para el médico cuando prescribe un fármaco a un paciente.

1.1. El riesgo y su percepción

La idea de que el progreso científico y tecnológico no siempre discurre en el sentido de procurar un mayor bienestar a las personas individuales y a los pueblos tiene, cada vez más, carta de naturaleza en nuestro medio. Se necesitaría en consecuencia, ejercer un control sobre las aplicaciones del conocimiento científico.

La percepción de los «efectos colaterales» del progreso son ciertamente desiguales, pero lo que son experiencias aisladas se pueden convertir en universales de la noche a la mañana. Es lo que ocurrió con el llamado «desastre de Chernobil» donde las consecuencias no respetaron fronteras y donde grandes poblaciones fueron afectadas directamente o se sintieron amenazadas. La fuerza del eco de Chernobil es tal, que hoy en día cualquier «incidente» como el ocurrido recientemente en la central atómica Leningrado en Sosnovi Bor (1) despierta el fantasma de aquella tragedia y exige garantías que ni se pedían ni se daban en otras épocas.

Los medicamentos también tuvieron su tragedia histórica a comienzos de los años sesenta, la llamada «tragedia de la talidomida». La talidomida se utilizaba como somnífero y para suprimir los vómitos en las mujeres embarazadas. Por ese tiempo, miles de niños en Europa y Japón nacieron con graves deformaciones en las manos y los brazos. En la mayor parte de los casos se pudo demostrar la exposición a esa medicación por parte de sus madres, durante el embarazo (2-4).

Tal vez, no sería abusar de los juicios de valor decir que nuestra sociedad no quiere aceptar riesgos innecesarios y que no participa del fatalismo que necesariamente hubo de presidir la vida en la caverna. Es cierto que como consecuencia del tráfico, uno de los exponentes de nuestro modo de vida actual, mueren muchas personas, pero no por eso dejamos de demandar mejores carreteras y automóviles más seguros.

Hablar de los medicamentos desde el punto de vista de su seguridad puede conducirnos a una magnificación del riesgo, aunque no es esto ni mucho menos lo que se pretende. Se ha dicho que si desapareciesen todos los medicamentos ganaríamos 37 minutos en nuestra esperanza de vida, pero por otra parte perderíamos 15 años que son el beneficio en que se estima nuestro arsenal terapéutico (5). Las cifras exactas del beneficio y el riesgo, en términos de unidades de tiempo de vida, que representan los medicamentos, son muy difíciles de estimar, pero probablemente las que se han dado ilustran con justicia el gran peso que representa el beneficio.

¿Por qué hablamos de epidemia cuando nos referimos a las reacciones adversas producidas por los medicamentos? Sencillamente, en un lapso de tiempo relativamente corto y en lo que concierne a nuestro país, los medicamentos han pasado de ser un bien escaso al que tenía acceso una pequeña parte de la población, a ser omnipresentes como desenlace de la mayor parte de los actos sanitarios en que interviene el médico, y ser consumidos por amplias capas de la población. Por otra parte, la disminución de la mortalidad ha contribuido a aumentar de forma relativa la población de mayor edad, que es la que más se medica por padecer obviamente más problemas de salud. Ese espectacular aumento del consumo de medicamentos en los últimos lustros podría explicar por sí solo la aparición de las reacciones adversas en forma de epidemia.

2. Concepto

Se puede definir la farmacoepidemiología como la ciencia que estudia el impacto de los fármacos en poblaciones humanas utilizando para ello el método epidemiológico. Resulta esta actividad de la conjunción de la farmacología clínica y de la epidemiología. La primera estudia los efectos de los fármacos en la especie humana, mientras que la epidemiología (del griego «epidemos», «por encima del pueblo») presta el método que le es propio y permite así conocer lo que ocurre con los medicamentos cuando son utilizados por grandes poblaciones.

Otra definición dada por Porta (6) es «la aplicación del conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológicos al estudio de los efectos (beneficiosos y adversos) y usos de los fármacos en poblaciones humanas».

Por distintas razones, a las que no sería ajena la reciente preocupación por la seguridad de los medicamentos y la exigencia de respuestas rápidas a esos problemas de seguridad cuando se presentan, la farmacoepidemiología se ha desarrollado a partir de la farmacovigilancia, y como actividad ligada a la etapa

posterior a la comercialización de los medicamentos (fase IV del desarrollo de los medicamentos). Podemos decir, que la farmacoepidemiología abarcaría, entre otras cosas, tanto la actividad de farmacovigilancia —tareas encaminadas a conocer la seguridad de los fármacos una vez comercializados— como los estudios de utilización de medicamentos, definidos estos últimos por la OMS como aquellos que «...comprenden la mercadotecnia, distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en una sociedad con especial énfasis en sus consecuencias sanitarias, sociales y económicas» (7). No obstante hay que decir, junto con otros autores (8), que los ensayos clínicos realizados previa a la comercialización de los fármacos o después de haber sido comercializados pueden ser considerados tanto por sus objetivos como por su método estudios propios de farmacoepidemiología.

Las contribuciones más características de la farmacoepidemiología, no obstante, se refieren fundamentalmente a la seguridad y al coste de los medicamentos. A veces los estudios que se realizan no identifican problemas relacionados con medicamentos concretos, considerándose también como una valiosa aportación, puesto que contribuye a subrayar la seguridad de una medicación (9).

Sobre el coste de los medicamentos existe una preocupación cada vez mayor (10), sin duda debida al hecho de que un mayor gasto en medicamentos no siempre acarrea una mejora en los indicadores de salud. En esa preocupación también hay que considerar el coste económico de las reacciones adversas (11).

La farmacoepidemiología surge en países desarrollados donde se afrontan problemas sanitarios muy alejados aún de los problemas de la mayor parte de la población mundial. En la comparación, antes mencionada, de la contribución de los medicamentos a la esperanza de vida en 15 años, y de los 37 minutos que se ganarían si éstos desaparecieran se aprecia por tanto la magnitud del riesgo que se quiere conocer y, en la medida de lo posible, soslayar.

2.1. Farmacoepidemiología, acceso y formación

Al campo de la farmacoepidemiología se ha accedido desde distintas especialidades y preparaciones, en general este acceso se ha producido desde los campos de la farmacología y la farmacia por un lado y desde la epidemiología y la bioestadística por otro. La exigencia de una formación específica ha hecho que aparezca una oferta cada vez más diversificada (12,13). La Universidad McGill en Montreal (Canadá) fue una de las pioneras en ofrecer distintos grados de cualificación en farmacoepidemiología (14). En nuestro medio puede adquirirse una cualificación de Maestría en Epidemiología en la Universidad Autónoma de Barcelona. También, y desde el año 1988, la Universidad de Valladolid imparte un curso de Farmacoepidemiología de tres créditos.

3. Historia

Aunque muchas de las actividades que se encuadran en el marco de lo que hoy llamamos farmacoepidemiología se venían realizando desde hace tiempo, la disciplina como tal se ha gestado y desarrollado en parte durante los años ochenta. Distintos artículos (15-17) recogen esta eclosión, señalando el primero de ellos (15), el carácter de nueva disciplina. La publicación de distintos libros sobre la materia (18-21), la edición de una revista cuyo título es precisamente «Farmacoepidemiología» y la constitución reciente de una sociedad científica a escala internacional hablarían por sí solas del enorme interés suscitado por este campo de la actividad investigadora. En la tabla 1 se muestra la evolución del número de citas que pueden encontrarse en el Medline cuando se utiliza como descriptor en cualquiera de los campos «pharmacoepidemiology».

Tabla 1. Número de trabajos recuperados en la base de datos Medline mediante el descriptor «pharmacoepidemiology»

años	número de trabajos
1983	0
1984	2
1985	1
1986	1
1987	8
1988	11
1989	6
1990	10
1991	11
1992	17

En España habría que señalar como impulsor de esta actividad la puesta en funcionamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia en 1982 (22).

3.1. El caso de la cinarizina

Si el origen de la alarma y la preocupación generales por la seguridad de los medicamentos hay que encontrarlo en la llamada «tragedia de la talidomida» anteriormente mencionada, en España cabe señalar como amplificador reciente de esa preocupación —aunque sin las connotaciones trágicas de aquella—, la controversia habida en relación con la cinarizina. La cinarizina y su congénere flunarizina poseen en su estructura molecular un anillo de piperazina, este anillo también forma parte de distintas sustancias que se utilizan en clínica como

neurolépticos. Desde el punto de vista farmacológico ambas sustancias se comportan como antagonistas del calcio, antiserotonínicas y antihistamínicas (23,24). La cinarizina se comercializó en España a finales de los años 60, en 1987 era el medicamento más prescrito con cargo a la Seguridad Social con más de cinco millones de envases vendidos (25). Poco tiempo después de su comercialización se publicó una serie de 11 casos de «síndrome parkinsoniano» en pacientes que tomaban cinarizina (26). Estas manifestaciones también fueron descritas con flunarizina (27). El Sistema Español de Farmacovigilancia en una valoración realizada en 1988, había recogido 86 notificaciones donde el fármaco sospechoso de haber producido alguna de las reacciones que se comunicaban era cinarizina; en 25 notificaciones el fármaco sospechoso era flunarizina y en 5 se trataba de ambas sustancias tomadas simultáneamente. En ellas se daba cuenta, entre otras cosas, de 70 pacientes que desarrollaron temblor o parkinsonismo mientras estuvieron expuestos a cinarizina (28). En uno de los casos no se había producido la recuperación después de un año de haberse suprimido la medicación.

La singularidad del caso de la cinarizina estriba en que entre sus indicaciones figuraba el «tratamiento a largo plazo de la insuficiencia arterial cerebral y periférica, incluyendo claudicación intermitente, dolor en reposo y trastornos vasoespásticos (ej: enfermedad de Raynaud)» (29) por lo que debido a los hábitos prescriptores en España los productos que contenían este principio activo figuraban entre los más prescritos en 1986. Por otra parte ésta indicación exigía periodos de exposición prolongados que, teniendo en cuenta la potencialidad del fármaco de inducir cuadros extrapiramidales, hacían que estos cuadros aparecieran en porcentajes significativos de personas tratadas.

El 2 de julio de 1987 la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, máximo órgano de carácter consultivo en materia de seguridad de medicamentos, a la vista de los diferentes estudios realizados, discutió y rechazó la propuesta de retirada del mercado de los preparados que contienen cinarizina (30). Finalmente, el 13 de abril de 1989, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia acordó proponer a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, la limitación de las indicaciones de los medicamentos que contienen cinarizina y flunarizina a las siguientes: «vértigos de origen central o periférico, trastornos del equilibrio, profilaxis de cefaleas vasculares y prevención del mareo cinético», e introducir en sus prospectos la advertencia de que pueden provocar cuadros de Parkinson (31).

La dimensión del problema, que puede calificarse sin ambages de problema de salud pública, junto con las vicisitudes de la discusión en el seno de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia hicieron que fuese tratado ampliamente por la prensa diaria (30-36) y por la llamada «prensa médica especializada» (37,38). The Lancet, aunque no en su versión en español, también se hizo eco de la polémica en un artículo titulado «Conflicto de intereses en la regulación de medicamentos» (39).

El ejemplo que representa el caso de la cinarizina ilustra sin duda el entorno en que se desenvuelve a veces la regulación de medicamentos. El título del artículo de The Lancet que se acaba de citar refleja fielmente dicho entorno. No obstante, ese conflicto de intereses no debe ser nunca un obstáculo para que las partes alcancen soluciones razonables.

4. Método

4.1. Inferencia causal

Para el establecimiento, por ejemplo, de una relación causal entre la exposición a un fármaco y la aparición de una reacción adversa se utiliza el método epidemiológico cuyo rasgo más característico es el estudio de los acontecimientos en las poblaciones frente al estudio en los individuos aislados.

La determinación de la causalidad resulta por lo general en farmacoepidemiología difícil de conseguir. Hill, en un trabajo ya clásico (40), propuso distintos aspectos a considerar para distinguir el carácter causal o no de una asociación:

1. Fuerza. Razón entre las incidencias en expuestos y no expuestos.
2. Consistencia. Observación repetida de una misma asociación en diferentes estudios.
3. Especificidad. Una causa produzca un único efecto.
4. Secuencia temporal. La causa ha de preceder al efecto.
5. Gradiente biológico. Se refiere a la presencia de una curva dosis-respuesta.
6. Plausibilidad. Existencia de acuerdo con los conocimientos biológicos.
7. Coherencia. Una interpretación de causa y efecto para una asociación no debe entrar en conflicto con lo que se sabe de la historia natural y la biología de la enfermedad.
8. Evidencia experimental. Pocas veces se puede obtener en poblaciones humanas.
9. Analogía. Una de las analogías que Hill ofrece es que si un fármaco puede causar malformaciones congénitas, quizás pueda hacerlo otro.

Hill admitía que: «Ninguno de mis nueve puntos de vista puede aportar evidencia incontestable a favor o contra la hipótesis de causa y efecto, y ninguno puede ser requerido como *sine qua non*».

4.2. Tamaño de la población

Tras la comercialización de los fármacos las poblaciones expuestas pueden ser muy amplias y por tanto pueden detectarse beneficios o riesgos que no fueron detectados previamente. La llamada «regla del tres» (41) nos da una idea del número de personas expuestas a una medicación que son necesarias para detectar efectos cuyas ocurrencias presentan distintas frecuencias (tabla 2).

Tabla 2. Incidencia de reacciones adversas y número de pacientes necesarios para su detección

incidencia de la reacción	número de pacientes expuestos *
1/100	300
1/500	1.500
1/1.000	3.000
1/5.000	15.000
1/10.000	30.000
1/50.000	150.000

* Número estimado para hallar la reacción con un 95% de posibilidades.

4.3. Tipos de estudios

Los tipos de estudios más representativos de la farmacoepidemiología son los llamados estudios observacionales (véase capítulo 6). En estos estudios el investigador aparentemente no introduce ninguna modificación en la población estudiada y por tanto las condiciones del estudio son las mismas que las condiciones reales (naturales) en que se desenvuelve el uso de los medicamentos. Frente a estos estudios, los experimentales, representados por el ensayo clínico, manipulan la realidad con el fin de crear las mismas condiciones basales en los grupos que se pretende comparar (véase capítulo 7).

Una pregunta que cabe hacerse y cuya contestación nos aproximaría a los tipos de estudios de los cuales se vale la farmacoepidemiología, sería la siguiente: ¿la farmacoepidemiología se sitúa definitivamente en el periodo postcomercialización (fase IV) y relacionada exclusivamente con la seguridad de los medicamentos?. Esto es lo que se desprende de la práctica que viene siendo habitual.

No obstante, algunas consideraciones plantean dudas al respecto y vienen a corroborar el hecho conocido de la dificultad de establecer fronteras a las disciplinas:

1. El ensayo clínico no sólo se realiza antes de la comercialización de los fármacos sino que también resulta frecuente su realización en la fase IV, tras su comercialización (42).
2. El ensayo clínico como tal no es ni mucho menos un estudio ajeno a la epidemiología sino que es considerado como el «estándar de oro» de los estudios epidemiológicos (43).
3. Cada vez más a los ensayos en fase III, anteriores a la comercialización les son exigidos que reproduzcan las condiciones reales del futuro uso de los fármacos (6,44).

4. La realidad indica que muchos de los grupos de investigadores que realizan estudios observacionales también realizan ensayos clínicos.

Las aportaciones de la farmacoepidemiología en el periodo anterior a la comercialización de los fármacos han sido revisadas recientemente por Guess (45).

5. Fuentes de Datos

Para la evaluación del riesgo asociado a un medicamento se necesita conocer, por una parte, el número de reacciones adversas o de acontecimientos que produce y, por otra, las poblaciones que utilizan esa medicación. Expresado de otra manera, el establecimiento de la incidencia exige el conocimiento de un numerador (número de reacciones) y de un denominador (población expuesta).

5.1. Fuentes de datos sobre reacciones adversas

Los datos sobre tipo y número de reacciones adversas producidas pueden provenir de numerosas fuentes. En el mejor de los casos, de estudios *ad hoc* en los que se conoce previamente la población expuesta. Frente a estos estudios se encontrarían los dispositivos estables de recogida de reacciones adversas. Estos dispositivos alimentan fuentes que cuentan con un mayor número de reacciones, pero generalmente no permiten conocer con seguridad ni el número exacto de reacciones que se producen, debido a la infranotificación (46,47), ni las poblaciones expuestas.

Otra fuente de datos para conocer las reacciones adversas que se producen sobre todo cuando estas tienen una gran influencia sobre el curso de la enfermedad, son las historias clínicas. Su principal inconveniente es la dificultad de acceso y búsqueda, y sobre todo la poca fiabilidad que ofrece la recogida de datos referentes a la medicación.

Los países que cuentan con sistemas estables de recogida de reacciones adversas suelen disponer de bases de datos accesibles a los investigadores, pero estas bases aun siendo de una gran utilidad para estudiar los problemas de seguridad de los medicamentos, en particular de aquellos que pueden resultar nuevos o desconocidos (alertas), adolecen de las insuficiencias que se han señalado, a saber: infranotificación y desconocimiento de las poblaciones expuestas.

Si la información que proviene de un buen sistema de notificación voluntaria puede combinarse con la información de dispensación de medicamentos, pueden hacerse estimaciones groseras de la incidencia de determinadas reacciones adversas. Estas estimaciones nunca serán tan precisas como las hechas a través de ensayos clínicos o de estudios específicos, pero servirán como una primera estimación de un problema potencial, lo que también ha sido denominado por Inman (48) como límite inferior a la incidencia. Para reacciones raras, de baja incidencia, esta será la única estimación posible (49).

En España desde el comienzo del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos en el año 1982, ha existido una base de datos que recogía reacciones adversas procedentes del Programa y de otras fuentes. Desde 1992, esta base (FEDRA, Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) forma parte del conjunto de bases de datos de medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGF y PS), y es accesible con autorización. En la actualidad FEDRA tiene más de 18.000 registros.

Puede resultar necesario para algunos estudios el conocimiento de la morbilidad y mortalidad de distintas enfermedades (incidencias basales), para lo que se dispone en nuestro medio de numerosas fuentes (50).

5.2. Fuentes de datos sobre población

En muchos de los estudios de farmacoepidemiología se desconoce la población expuesta —denominador—. Se pueden hacer estimaciones de esa población a partir del consumo de medicamentos (vease capítulo 3). La base de datos ECOM —consumo— (51) de la DGF y PS posee datos de ventas de medicamentos a la Seguridad Social. Según para qué tipo de medicamentos, a partir de estos datos se podrían hacer esas estimaciones.

6. ¿Para qué la farmacoepidemiología?

Independientemente de las incursiones presentes o futuras de la farmacoepidemiología en el periodo anterior a la comercialización de los fármacos, lo cierto es que la incertidumbre o el franco desconocimiento sobre algunos aspectos muy importantes de los fármacos al ser comercializados, exigirán acciones inmediatas que tendrán que ser abordadas por esta disciplina.

Entre las preguntas que cabe plantearse cuando un medicamento se pone en el mercado no solo se encuentran las referidas a la seguridad de los medicamentos, como por ejemplo efectos adversos de baja incidencia, riesgo en grupos especiales de pacientes, posible teratogenia, carcinogénesis, etc., sino también, otro tipo de preguntas que para ciertos medicamentos pueden resultar de gran importancia: ¿Cuál es su eficacia en situaciones reales (efectividad)?, ¿existen otras posibles indicaciones no previstas anteriormente?, ¿posee potencial de abuso?, ¿puede utilizarse como sustancia dopante?, ¿puede utilizarse en intoxicaciones voluntarias?, ¿cuál es su margen de seguridad en estos casos?, ¿se utiliza por parte del personal sanitario en la forma apropiada?... , estas y otras cuestiones, a veces nuevas, habrán de ser contestadas si queremos conocer el impacto que ejerce un determinado medicamento sobre la salud de las poblaciones.

Ahora bien, si queremos contestar de forma directa a la pregunta de ¿para qué la farmacoepidemiología?, tendremos que decir, y al margen de la afirmación genérica: «contribuir a un uso más racional de los medicamentos», que también pa-

ra adoptar medidas regulatorias. El número y el carácter de las medidas de este tipo que se adopten podrá ser utilizado en último extremo para conocer la repercusión de la farmacoepidemiología.

Bibliografía

1. Fernandez R. Fuga radioactiva en una central atómica rusa. *El País* 1992 Mar 25.
2. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 2:1358.
3. Lenz W. The thalidomide hypothesis: how it was found and tested. En: Kewitz H, Roots I, Voigt K, editores. *Epidemiological concepts in Clinical Pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag, 1987: 3-10.
4. Taussig HB. A study of the German outbreak of phocomelia. *JAMA* 1962; 180: 1106-14.
5. Heilmann K. The perception of drug risk. En: Burley D, Inman WHW editores. *Therapeutic risk. Perception, measurement, management*. Chichester: John Wiley & sons, 1988:6.
6. Porta MS, Hartzema AG. The contribution of epidemiology to the study of drugs. En: Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH, editores. *Pharmacoepidemiology: An introduction*. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 1991: 2-17.
7. WHO Expert Committee. The selection of essential drugs. Technical Report Series 615. Geneva: World Health Organization, 1977.
8. Strom BL. Integrating pharmacoepidemiology into the design and conduct of clinical trials. *J Clin Res Drug Dev* 1988; 2: 169.
9. Strom BL. What is pharmacoepidemiology?. In: Strom BL editor. *Pharmacoepidemiology*. New York: Churchill Livingstone, 1989: 3-12.
10. Eisenberg JM. New drugs and clinical economics: analysis of cost-effectiveness in the assessment of pharmaceutical innovations. *Rev Infect Dis* 1984; 6 (suppl 4): S905.
11. Morse ML, Leroy AA, Gaylord TA, Kellenberger T. Reducing drug therapy-induced hospitalization: impact of drug utilization review. *Drug Info J* 1982; 16: 199.
12. Porta MS, Carné X. Pharmacoepidemiology. En: Olsen J, Trichopoulos D, editores. *Teaching of epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1990.
13. Guess HA, Goldsmith CH, Henry D, Strom BL. Pharmacoepidemiology as a focus for clinical epidemiology in developing countries. *J Clin Epidemiol* 1991; 44 (suppl II). 101S-105S.
14. Spitzer WO. Drugs as determinants of health and disease in the population. An orientation to the bridge science of pharmacoepidemiology. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: P823-30.
15. Clark C. Pharmacoepidemiology. *Pharm int* 1986 (agosto): 186-88.
16. Strom BL, Tugwell P. Pharmacoepidemiology: Current status, prospects, and problems. *Ann Intern Med* 1990; 113: 179-181.
17. Lawson DH. Pharmacoepidemiology: a new discipline. *Br Med J* 1984; 289: 940-941.
18. Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. New York: Churchill Livingstone, 1989.
19. Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH editores. *Pharmacoepidemiology. An Introduction*. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 1991.

20. Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat, 1983.
21. Edlavitch SA. Proceedings of the 4th International Conference on Pharmacoepidemiology. Chicago: Lewis Publishers, 1990.
22. Laporte JR. Spain. En: Monitoring for Drug Safety 2nd ed. Inman WHW, editor. Lancaster: MTP Press. 1986: 143-152.
23. Peripheral vascular disease: cinnarizine et al. Drug Ther Bull 1981; 19: 27-28.
24. Holmes B, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Flunarizine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1984; 27: 6-44.
25. Díaz P, Benedí A. La prestación farmacéutica de la Seguridad Social en el periodo comprendido entre los años 1979 y 1987. Inf Ter Segur Soc 1987; 12: 52-58.
26. Martí Massó JF, Carrera N, de la Puente E. Posible parkinsonismo por cinnarizina. Med Clin 1985; 85:614-6.
27. Chouza C, Scaramelli A, Caamaño JL, De Medina O, Aljanati R, Romero S. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia and depression induced by flunarizine. Lancet 1986; ii:292.
28. Capellá D, Laporte JR, Castel JR, Tristán C, Cos A, Morales-Olivas FJ. Parkinsonism, tremor, and depression induced by cinnarizine and flunarizine. Br Med J 1988; 297:722-3.
29. Departamento Técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 87. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1987: 527.
30. Pérez Oliva M. El ex responsable de farmacovigilancia, vinculado a la empresa de los medicamentos que provocan Parkinson. El País 1989 Feb 14.
31. Pérez Oliva M. La Comisión de Farmacovigilancia limita el uso de dos fármacos que pueden provocar Parkinson. El País 1989 Abr 19.
32. Pérez Oliva M. El medicamento más recetado en la Seguridad Social es de eficacia dudosa y puede provocar Parkinson. El País 1989 Feb 11.
33. Comamala A. Fármacos (Cartas al Director). El País 1989 Mar 4.
34. Martí Massó J. Cinnarizina precisada (Cartas al Director). El País 1989 Mar 7.
35. Vigilar los fármacos (Editorial). El País 1989 Feb 25.
36. Pérez Oliva M. Una jungla en la botica. El País 1989 Feb 19.
37. El daño social sanitario de una información irresponsable (Editorial). Jano 1989; 36: 913.
38. Fármacos y responsabilidad informativa. Jano 1989; 36: 1069.
39. Spain. Conflict of interests in medicines regulation (Editorial). The Lancet 1989; 1 de abril:716-717.
40. Hill AB. The environment and disease: Association or causation?. Proc R Soc Med 1965; 58: 295-300.
41. Sackett DL, Haynes RB, Gent M, Taylor DW. Compliance. En: Inman WHW, editor. Monitoring for drug safety. 2nd ed. Lancaster: MTP Press Limited, 1986: 471-83.
42. Bell RL, Smith EO. Clinical trials in postmarketing surveillance of drugs. Controlled Clin Trials 1982; 3:61.

43. Strom BL. Study designs available for pharmacoepidemiology studies. En: Strom BL editor. Pharmacoepidemiology. New York: Churchill Livingstone, 1989.
44. Tognoni G, Franzosi MG. Entre el ensayo clínico y la epidemiología: superposiciones, límites e investigación. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat, 1983: 227-240.
45. Guess HA. Pharmacoepidemiology in pre-approval clinical trial safety monitoring. J Clin Epidemiol 1991; 44:851-857.
46. Inman WHW. Detection and investigation of drug safety problems. En: Gent M, Shigamatsu I, editores. Epidemiological issues en reported drug-induced illnesses. Ontario: McMaster University Library Press; 1976.
47. Inman WHW. Under-reporting of adverse drug reactions. Br Med J 1985; 290: 1355.
48. Inman WHW, Weber JCP. The United Kingdom. En: Inman WHW, editor. Monitoring for Drug Safety 2nd ed. Lancaster: MTP Press Limited, 1986: 34.
49. Wiholm BE, Olsson S. Spontaneous reporting systems outside the United States. En: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. New York: Churchill Livingstone, 1989.
50. Regidor E. Fuentes de información de mortalidad y morbilidad. Med Clin 1992; 99: 183-187.
51. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Bases de datos de medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Monografías técnicas 9. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989.

2. La medida del riesgo asociado al uso de medicamentos

A. Álvarez Requejo

1. El riesgo asociado al uso de medicamentos. Su naturaleza y cuantificación.
2. Medidas de frecuencia
 - 2.1. Incidencia
 - 2.2. Prevalencia
 - 2.3. El problema de la medida en notificación espontánea.
3. Medidas de asociación
 - 3.1. Riesgo relativo (RR) y odds ratio (OR)
 - 3.2. Riesgo atribuible (RA)
 - 3.3. Fracción etiológica del riesgo en los tratados (FET)
4. Influencia del tiempo en la estimación del riesgo

1. El riesgo asociado al uso de medicamentos. Su naturaleza y cuantificación

Las mismas propiedades que confieren a los medicamentos su actividad intrínseca específica, su potencial terapéutico y su capacidad para restaurar o mejorar la salud hacen que su utilización entrañe siempre la posibilidad, unas veces común otras remota, de provocar la aparición de efectos adversos indeseables de diversa gravedad y consideración.

La terapia farmacológica proporciona diariamente importantes beneficios a muchas personas y, sin embargo, ningún tratamiento con medicamentos está exento de riesgos. De este modo, todos los medicamentos eficaces conllevan algún riesgo de originar efectos indeseados.

Para complicar aún más el panorama, no existe una definición precisa y unánimemente aceptada de lo que constituye un efecto indeseado de un medicamento. Algunas definiciones, como la que considera bajo este término cualquier efecto indeseable provocado por un medicamento, son tan amplias que incluyen conceptos como sobredosis, abuso de fármacos o efectos adversos previsibles. Este enfoque extenso, que es útil para valorar en un análisis coste-beneficio su repercusión social, resulta inapropiado cuando se trata de determinar o estimar el riesgo asociado al uso de medicamentos con fines terapéuticos (1). Por ello es preciso adecuar la definición de efecto indeseado de un medicamento a los fines propios cuando se trata de estudiar sus consecuencias indeseables.

Por otra parte, el riesgo potencial de un medicamento es percibido de forma diferente de acuerdo con la situación, el interés principal y la perspectiva de los distintos sujetos que intervienen o evalúan un tratamiento. Así, para el médico prescriptor, y mucho más para el propio enfermo, es importante cualquier posible efecto inesperado y diferente de los fines previstos que pueda ocasionar el medicamento, de manera que cualquier acontecimiento que resulte inaceptable, ya sea para el médico o para el paciente, puede ser considerado como un efecto adverso.

El Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) define como *reacción adversa* a un medicamento «todo efecto perjudicial e indeseado que aparece con las dosis normalmente utilizadas en el hombre» (2), ya sea con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos, o bien para modificar una función fisiológica, e incluye en ella todas las dosis prescritas en la práctica clínica. Asimismo, se considera reacción inesperada aquella cuya naturaleza o gravedad no concuerda con la información farmacológica suministrada por el fabricante acerca del producto o en la autorización de comercialización, o bien que no es previsible de acuerdo con las características farmacológicas del medicamento. El Programa de la OMS también define con el término acontecimiento adverso «cualquier experiencia médica desfavorable que pudiera aparecer durante el tratamiento con un producto farmacéutico, sin que tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento».

El riesgo es una estimación compleja en la que intervienen tanto la probabilidad de aparición de un efecto adverso para la salud, como su gravedad (3). Es preciso tener en cuenta en esta definición ambos elementos: la verosimilitud o probabilidad de que ocurra el efecto adverso y la gravedad, es decir su magnitud. El riesgo puede ser calculado y expresado de diferentes maneras, según se obtenga de registros poblacionales sistemáticos (p.ej una base de datos, un sistema de farmacovigilancia que cubra una determinada población, etc.) o bien pueda ser estimado a partir de pruebas o modelos (como puede ser un ensayo clínico, un estudio epidemiológico específico, etc.).

Cuando se trata de determinar el riesgo asociado a la utilización de un medicamento, es necesario tratar de cuantificar de la manera más precisa posible su magnitud. La epidemiología en general (4), y la farmacoepidemiología dentro de su campo de interés (5,6), estudian la frecuencia, distribución y causas de las enfermedades, o de los efectos —ya sean beneficiosos o adversos— del uso

de medicamentos, en las poblaciones humanas. En farmacoepidemiología, las medidas de frecuencia permiten conocer los dos primeros aspectos, frecuencia y distribución de los efectos beneficiosos o adversos de los medicamentos, mientras que el estudio de las relaciones causales requiere el empleo de las medidas de asociación.

De esta manera, las medidas de frecuencia proporcionan una valiosa información para poder formular hipótesis acerca de la posible relación entre la exposición a un determinado factor de riesgo (medicamento) y la aparición de un efecto indeseado, mientras que las medidas de asociación permiten comprobar si de hecho existe tal relación causal.

2. Medidas de frecuencia

El elemento que especialmente caracteriza a la epidemiología, y la diferencia de otras disciplinas, en cuanto al estudio de la enfermedad es que ésta centra su atención en la medida de la ocurrencia de la enfermedad. Este enfoque cuantitativo es esencial, hasta el punto que Rothman (7) afirma que «la tarea fundamental de la investigación epidemiológica es cuantificar la ocurrencia de los procesos patológicos».

Así pues, la medida de la frecuencia con que aparece una determinada enfermedad o problema de salud es el primer, e insoslayable paso en el desarrollo de un estudio epidemiológico y, por lo tanto, en farmacoepidemiología es preciso cuantificar la ocurrencia de los efectos de los medicamentos. Además, la elección del tipo de medidas que se empleará depende de la clase de estudio que se trate de emprender y éstas a su vez condicionarán el posible análisis estadístico de los datos recogidos (8).

En términos generales, podemos considerar los siguientes tipos de medidas de frecuencia: número, proporción, razón y tasa (8,9,10).

La medida más sencilla es el simple recuento del número de casos o acontecimientos de una determinada categoría que han ocurrido.

Una *proporción* es la relación entre una clase y el total de las clases de una determinada variable. De manera que en esta medida el numerador está incluido en el denominador. Así, si de las 600 notificaciones de sospecha de reacciones adversas que recibe un centro de farmacovigilancia en un año, 480 proceden de la atención primaria, significa que la proporción de notificaciones de este origen es de $480/600 = 0,8$. Otra forma común de expresar las proporciones es como *porcentajes (%)*, multiplicando por 100. En el ejemplo anterior, diríamos que un 80% del total de notificaciones que llegan al centro procede de atención primaria.

Razón es la relación entre dos clases diferentes de una misma variable. Un ejemplo de uso común es la razón varones/mujeres, que es el cociente entre el número de personas de uno y otro sexo que integran una población.

A diferencia de las anteriores, una *tasa* es una medida dinámica que representa el potencial instantáneo de cambio de una variable (generalmente la enfermedad) por cada unidad de otra variable (que habitualmente es el tiempo) y en relación al tamaño de la población susceptible de sufrir ese cambio (es decir, enfermar o sufrir un efecto adverso de un medicamento).

Si tratamos de hacernos una idea del concepto de tasa, el ejemplo más cercano es el de la velocidad. Marchar a 90 km por hora no significa que durante una hora se haya mantenido una velocidad constante de 90 km, ni que hayamos recorrido o nos propongamos hacerlo 90 km en una hora. De la misma manera, una tasa siempre lleva implícita una medida de tiempo en el denominador, es decir proporciona una idea de la velocidad con que ocurre una enfermedad o proceso determinado en una población. La expresión matemática de una tasa es:

$$\text{Tasa} = \frac{\text{n}^\circ \text{ casos}}{\sum \text{personas-tiempo}}$$

En la que el denominador personas-tiempo (que puede ser personas-día o mes, año, etc.) representa la suma de períodos individuales de riesgo a que han estado sometidos los individuos de una comunidad.

2.1. Incidencia

Las medidas de frecuencia de uso más común en epidemiología entran dentro de dos grandes categorías: incidencia y prevalencia.

La incidencia cuantifica el número de nuevos sucesos o casos de enfermedad que surgen en una población susceptible durante un período de tiempo definido. En general, se diferencian dos tipos de medidas de incidencia: acumulada y densidad o fuerza de incidencia.

La *incidencia acumulada (I.A.)* mide la proporción de personas que enferman durante un cierto intervalo de tiempo, y se calcula de la siguiente manera:

$$\text{I.A.} = \frac{\text{n}^\circ \text{ casos nuevos en un período determinado}}{\text{población expuesta al riesgo}^*}$$

(*) = n° de sujetos susceptibles al inicio del período

De esta forma, la incidencia acumulada proporciona una estimación de la probabilidad o riesgo que tiene un individuo previamente sano de desarrollar una determinada enfermedad durante un período de tiempo definido. Esta es una

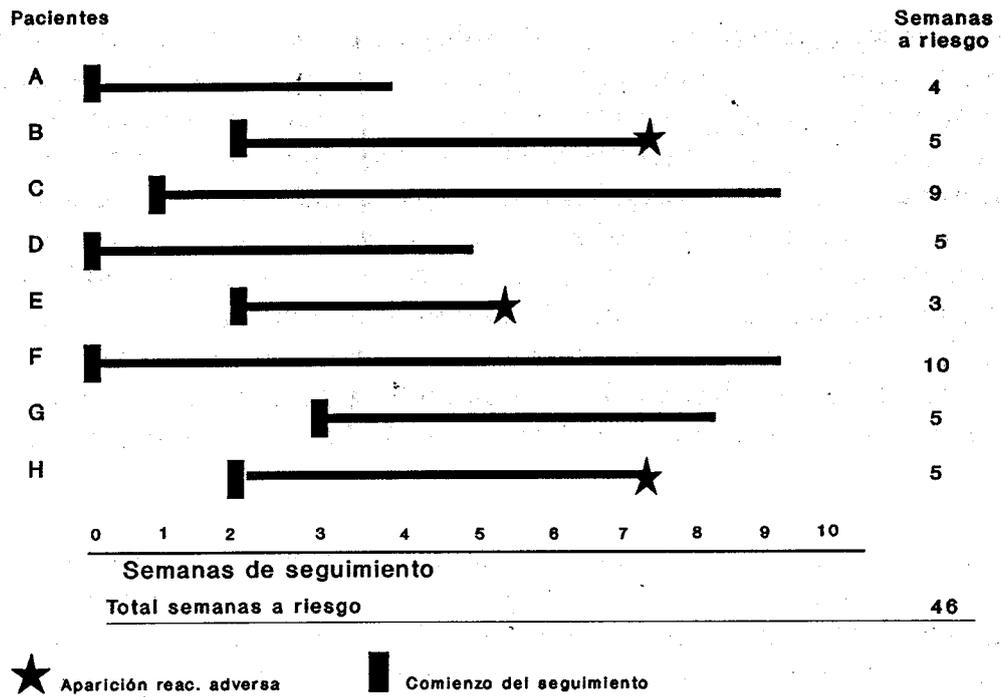
medida en general fácil de obtener y sencilla de calcular, y es la que tradicionalmente se ha considerado bajo la denominación «*tasa de incidencia*». Sin embargo, esta medida suele infraestimar el riesgo, ya que asume que todas y cada una de las personas que forman la población expuesta al comienzo del período de estudio han podido ser seguidas a lo largo de todo el tiempo que dure éste para establecer si han desarrollado o no el proceso en estudio, y por ello como denominador utiliza el número total de sujetos susceptibles al comienzo de la observación. Además, la denominación de tasa de incidencia para esta medida resulta impropia, de acuerdo con la definición antes mencionada de tasa, porque no tiene en cuenta el potencial instantáneo de pasar a la situación de caso, sino el hecho de llegar a serlo a lo largo de un período de tiempo más o menos prolongado.

Una estimación más precisa del impacto real que tiene la exposición a un factor de riesgo sobre una población es la medida que se conoce como *densidad de incidencia (D.I.)* o *tasa de incidencia persona-tiempo* o *fuerza de la morbilidad*, que mide la tasa instantánea de desarrollo de la enfermedad en una población, es decir el número de casos nuevos por unidad de población-tiempo. La formula que se emplea para el cálculo en este caso es:

$$\text{D.I.} = \frac{\text{n}^\circ \text{ casos nuevos en un período determinado}}{\text{n}^\circ \text{ personas-tiempo susceptibles}}$$

Ahora el denominador es la suma de los períodos concretos en que cada individuo se encuentra expuesto al riesgo o la suma del tiempo que cada sujeto permanece bajo observación y libre de la enfermedad. Así, la densidad de incidencia expresa la velocidad con que se produce una enfermedad o un efecto adverso a un medicamento en una población.

Quizá resulte más fácil comprender la diferencia entre uno y otro tipo de incidencia si recurrimos a un ejemplo simplificado. Supongamos que seguimos durante diez semanas a un grupo de ocho pacientes a los que se ha instaurado tratamiento con un nuevo tranquilizante, a fin de vigilar la posible aparición de efectos adversos neurológicos. La figura 1 resume la información recogida en cada caso. El enfermo A entró en el estudio la primera semana y se le pudo hacer seguimiento durante cuatro semanas hasta que fue perdido de vista, sin que durante este tiempo sufriese ningún efecto adverso. El paciente B entró en estudio a partir de la segunda semana y se le detectó una reacción neurológica en la semana 8ª, de manera que contribuyó al estudio con 5 semanas, y así sucesivamente con el resto de los pacientes. En la misma figura se presenta el cálculo de la incidencia acumulada (3,75 casos por cada 100 sujetos por semana) y la densidad de incidencia (6,52 casos/100 personas-semana), y se puede comprobar como la primera medida al considerar como denominador a los 8 pacientes durante las 10 semanas de duración del seguimiento obtiene una estimación menor de la incidencia que la segunda.

Cálculo

$$I.A. = \frac{3}{8 \times 10} = 0,037 \text{ casos/semana} = 3,75 \text{ por } 100 \text{ personas/semana}$$

$$D.I. = \frac{3}{46} = 0,065 \text{ casos/persona-semana} = 6,52 \text{ casos}/100 \text{ personas-semana}$$

Figura 1. Diferencias en el cálculo de la incidencias**2.2. Prevalencia**

La prevalencia cuantifica la proporción de individuos en una población que padecen una enfermedad en un momento determinado.

$$P = \frac{\text{n}^\circ \text{ total casos existentes en un momento determinado}}{\text{población total}}$$

A diferencia de la incidencia, que estima la probabilidad de llegar a enfermar o a sufrir un efecto adverso a lo largo de un período más o menos largo de tiempo, la prevalencia estima la probabilidad de que una persona esté enferma o padezca ese efecto en un momento dado, es decir cuantifica el riesgo de estar enfermo.

En sentido estricto, la prevalencia es una proporción no una tasa, ya que no tiene en cuenta la variación a lo largo del tiempo, sin embargo es común que se denomine tasa de prevalencia.

2.3. El problema de la medida en notificación espontánea

La notificación espontánea, el procedimiento de farmacovigilancia más conocido y utilizado en Europa, plantea grandes inconvenientes a la hora de cuantificar frecuencias, debido a dos problemas fundamentales: la subnotificación y el desconocimiento preciso del denominador (11).

La gran ventaja de la notificación espontánea es su carácter universal, es decir la vigilancia de toda una población de gran tamaño, lo que permite detectar efectos adversos raros, considerando como tales los que aparecen con una frecuencia de menos de 1 por cada 100.000 pacientes tratados (12). Frente a esta indiscutible capacidad, este sistema tiene serias limitaciones en cuanto a la estimación de la frecuencia, lo que hace muy difícil cuando no imposible cuantificar tasas de incidencia de reacciones adversas.

En primer lugar, con relación al numerador, a través de los sistemas de notificación espontánea sólo es posible llegar a detectar una parte del total de reacciones adversas que aparecen en la población. Esta *subnotificación* es constante y prácticamente ineludible, sin embargo su magnitud es muy variable. La proporción de casos que se notifica es muy irregular y depende tanto de la naturaleza del efecto adverso, como del tipo de medicamento y del tiempo que lleve en el mercado. En raras ocasiones, cuando se trata de una reacción muy grave, de aparición relativamente precoz, y con una sintomatología muy característica, es posible que el número de casos notificados se aproxime al que realmente se producen. Pero, no hay que perder de vista que, en general, la subnotificación es un fenómeno de gran magnitud y que la proporción de reacciones adversas que se notifican es muy baja.

Esta situación se conoce como el «*fenómeno iceberg*» de la notificación espontánea (11), ya que los casos de efectos adversos que se notifican al sistema de farmacovigilancia, que son los que se utilizan para estimar frecuencias y tomar decisiones administrativas respecto al uso autorizado de los medicamentos, no son más que una pequeña parte de los que detectan los profesionales sanitarios y éstos, a su vez, sólo representan una porción de los que en realidad ocurren.

En la subnotificación intervienen diversos factores más o menos interdependientes, con frecuencia difíciles de precisar y mucho más de modificar. Entre ellos, es posible identificar la dificultad del médico para llegar a relacionar el problema diagnosticado con un posible efecto adverso de un medicamento, el escaso hábito que tienen los médicos de anotar y comunicar las anomalías que detecten en el curso de los tratamientos con fármacos, la falta de tiempo y de medios ágiles de transmisión de la información, la disparidad en la percepción de la gravedad o banalidad del problema entre el prescriptor y la autoridad sanitaria, o la deficiencia de mecanismos de comunicación y suministro de información sobre medicamentos entre el notificador y el centro que recoge los datos.

Respecto al denominador, con los datos recogidos mediante notificación espontánea no es posible obtener información alguna sobre el número de personas que han recibido tratamiento con un fármaco (la población expuesta) en un

período de tiempo. Esta información, imprescindible para calcular la tasa de incidencia, puede estimarse, con distintos niveles de precisión, ya sea a partir de las cifras de ventas del laboratorio que comercializa el producto, o de los datos de recetas vendidas con cargo a la Seguridad Social, o incluso a partir de encuestas o estudios de consumo.

En conclusión, si bien la cuantificación de la incidencia a través de los sistemas de vigilancia mediante notificación espontánea resulta compleja, es posible, con mayor o menor precisión, aproximarse.

3. Medidas de asociación

Las medidas de asociación son el útil básico con que cuenta la epidemiología para verificar hipótesis sobre la posible asociación causal entre la exposición a un factor y el desarrollo de una enfermedad. Con estas medidas es posible cuantificar el riesgo, ya que comparan cuantitativamente las diferencias en la frecuencia de aparición del fenómeno en estudio entre expuestos y no expuestos.

La forma elemental de presentación de la información para el cálculo de las distintas medidas de asociación es la tabla dos por dos o tetracórica, que debe este nombre al hecho de que consta de dos filas y dos columnas en las que se agrupan los datos según esté presente o ausente la exposición al factor de riesgo y la aparición de la enfermedad. La tabla 1 sintetiza la forma y notación habitual de una tabla 2 x 2 y el significado del contenido de cada una de sus celdas.

Tabla 1. Presentación de datos en la tabla 2 x 2

	Efecto adverso		
	Sí (E+)	No (E-)	
Tratados (T+)	a	b	a + b
No tratados (T-)	c	d	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

3.1. Riesgo relativo (RR) y odds ratio (OR)

El riesgo relativo (RR) es una medida que estima la magnitud de la asociación entre exposición y enfermedad. Se define como la probabilidad de desarrollar la enfermedad en el grupo de expuestos al riesgo (tratados) en relación con la del grupo no expuesto y se cuantifica por la razón de las incidencias en cada uno de estos grupos, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$RR = \frac{I_t}{I_o} = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)}$$

Un riesgo relativo igual a la unidad significa que el tratamiento no supone riesgo alguno en la aparición de la enfermedad o efecto indeseable, es indiferente. Los valores próximos a 1, entre 0.5 y 2, indican respectivamente una protección o riesgo débil y han de valorarse cuidadosamente en el contexto de cada caso particular. Un RR por encima de 2 ha de ponernos sobre alerta, pues indica un riesgo fuerte de que el medicamento en estudio esté asociado causalmente con el efecto. La magnitud del riesgo es directamente proporcional al valor del RR. Por el contrario valores del RR inferiores a 0.5 indican que el tratamiento ejerce un efecto protector frente a la aparición de la enfermedad.

El RR es la medida de asociación por excelencia que se puede obtener en los estudios de cohorte (véase capítulo 6).

En los estudios caso-control no es posible calcular tasas de incidencia porque los sujetos que integran la población de estudio se escogen en función de que padezcan o no la enfermedad o problema en cuestión y no en virtud de la exposición. No obstante en esta situación es posible estimar una aproximación al riesgo relativo calculando si la razón expuestos/no expuestos es mayor en el grupo de casos o de controles. Esta medida se conoce en inglés con el nombre de *odds ratio*¹ (OR) y es posible obtener su valor mediante un sencillo cálculo en la tabla 2x2:

$$OR = \frac{a / c}{b / d} = \frac{a \times d}{c \times b}$$

Tanto RR como OR valoran, una vez descartado el posible efecto del azar, así como de los sesgos y factores de confusión, si una asociación puede ser causal.

3.2. Riesgo atribuible (RA)

Proporciona información sobre el efecto absoluto de la exposición o «exceso de riesgo» en los sujetos tratados comparados con los no tratados. También se conoce bajo la denominación Exceso de Riesgo (ER). Para su obtención se calcula la diferencia de la incidencia en expuestos menos la incidencia en no expuestos:

$$RA = I_t - I_o = \frac{a}{(a+b)} - \frac{c}{(c+d)}$$

(1) Es difícil encontrar un término en castellano que exprese el significado de *odds*, un vocablo tomado de la jerga de las apuestas, de uso muy extendido en el mundo anglosajón, que indica la magnitud de una probabilidad. La versión española del Diccionario de Epidemiología de Last (13), traduce el término como «razón de ventaja» o «cociente de productos cruzados», pero la mayoría de los textos respetan la denominación original en inglés, que tiene la ventaja de no introducir mayor confusión en la ya prolija y variopinta terminología en castellano.

Así, el riesgo atribuible cuantifica el riesgo de enfermar en el grupo de expuestos que se puede considerar directamente atribuible al tratamiento, ya que elimina el riesgo debido a otros factores distintos al medicamento que se está estudiando y que, en consecuencia, aparece también en los no expuestos (riesgo basal o de referencia). Esta medida asume que existe una relación causa-efecto entre exposición y enfermedad, pues en caso contrario su valor sería 0, y en la práctica tiene una extraordinaria importancia en salud pública porque permite estimar el impacto de una determinada exposición al cuantificar los casos que desaparecerían entre los expuestos si se eliminase ese factor.

3.3. Fracción etiológica del riesgo en los tratados (FET)

También conocida como porcentaje del riesgo atribuible (% RA) o porcentaje de tasa atribuible, esta medida expresa la proporción de casos entre los tratados imputable a la exposición y, por lo tanto, la proporción de enfermedad que podría prevenirse eliminando la exposición al medicamento en cuestión (retirada del mercado).

Para su cálculo se utiliza la fórmula:

$$FE_t (\% RA) = \frac{RA \times 100}{I_t} = \frac{(I_e - I_o) \times 100}{I_t}$$

4. Influencia del tiempo en la estimación del riesgo

El riesgo es la probabilidad de experimentar un acontecimiento indeseable por parte de un sujeto con unas determinadas características, lo que implica que pertenece a una cierta categoría de pacientes, y durante un período de tiempo definido (14).

En farmacoepidemiología, una buena parte de los estudios realizados son de tipo observacional (cohorte, casos y controles, transversales, etc), lo que implica que las estimaciones del riesgo obtenidas están sujetas a los sesgos y errores que estos diseños pueden inducir. El tiempo actúa como un especial factor modificador del efecto (15), es decir un factor que hace variar el riesgo relativo.

El riesgo de sufrir un efecto adverso no es constante a lo largo de todo el tiempo que el paciente está expuesto al tratamiento. Dependiendo del fármaco, de la reacción y de la duración del tratamiento, el riesgo presenta diversos patrones de evolución temporal. Así, puede ser muy elevado al comenzar el tratamiento y luego ir decreciendo, puede incrementarse con la duración del tratamiento, puede ser mayor al comienzo para mantenerse constante después, etc. Sin embargo, cuando se calcula el riesgo relativo se comparan personas expuestas (en las que riesgo puede variar a lo largo del tiempo) con no expuestas (en las que, obviamente, el riesgo es constante), con lo que este patrón temporal queda enmascarado. Por ello, una forma más precisa de conocer el riesgo es el estudio de la función de riesgo.

Bibliografía

1. Rogers AS. Unintended drug effects: identification and attribution. En: Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH, editores. *Pharmacoepidemiology, an introduction*. 2nd ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 1991: 64-74.
2. Organización Mundial de la Salud. *Vigilancia farmacológica internacional: función de los centros nacionales*. Informes Técnicos, 498. Ginebra: OMS, 1972.
3. Lowrance WW. A broad framework for confronting health risks. En: Horisberger B, Dinkel R, editores. *The perception and management of drug safety risks*. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 9-18.
4. MacMahon B, Pugh TF. *Principios y métodos de epidemiología*. 2ª ed. México: La Prensa Médica Mexicana, 1975.
5. Porta MS, Hartzema AG. The contribution of epidemiology to the study of drugs. En: Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH, editores. *Pharmacoepidemiology, an introduction*. 2nd ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 1991: 2-17.
6. Spitzer WO. Drugs as determinants of health and disease in the population: an orientation to the bridge science of pharmacoepidemiology. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:823-830.
7. Rothman KJ. *Epidemiología moderna*. Madrid: Díaz de Santos, 1987.
8. Álvarez-Dardet C, Bolúmar F, Porta Serra M. La medición de la frecuencia de la enfermedad. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 287-291.
9. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Boston: Little Brown and Co, 1987.
10. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research, principles and quantitative methods*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982.
11. Bégau B, editor. *Analyse d'incidence en pharmacovigilance: Application à la notification spontanée*. Bordeaux: Arme-Pharmacovigilance, 1991.
12. Inman WHW. La búsqueda de nuevos métodos de vigilancia post-comercialización: La monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción. En: Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Salvat, 1983.
13. Last JM. *Diccionario de epidemiología*. Barcelona: Salvat, 1986.
14. Abenhaim L, Moride Y. Le risque et sa mesure. En: Bégau B, editor. *Analyse d'incidence en pharmacovigilance*. Bordeaux: Arme-Pharmacovigilance, 1991: 87-96.
15. Suissa S. Statistical methods in pharmacoepidemiology: Principles in managing error. *Drug Safety* 1991; 6: 381-389.

3. Estudios de utilización de medicamentos

LH. Martín Arias

1. Introducción

1.1. El medicamento: el beneficio en relación al riesgo y al coste

1.2. Los estudios de utilización de medicamentos. Concepto

1.2.1. Tipos de estudios

2. Historia

3. Métodos de los estudios de utilización de medicamentos

3.1. Unidades de medida: dosis diaria definida

3.2. Parámetros de medida de la calidad

3.3. Bases de datos de consumo

1. Introducción

1.1. El medicamento: el beneficio en relación al riesgo y al coste

Los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) son trabajos propios de la farmacoepidemiología o epidemiología del medicamento, es decir de la disciplina que enfoca el estudio de los fármacos a partir de una perspectiva y un método epidemiológicos.

Si la farmacovigilancia se centra exclusivamente en la valoración del binomio beneficio/riesgo, los EUM abordan también (sin dejar de lado el binomio anterior, auténtica piedra angular de los estudios farmacoepidemiológicos) el estudio del binomio beneficio/coste.

¿Por qué incorporar este otro binomio?. Para intentar responder a esta cuestión es necesario, antes de nada, definir nuestro objeto de estudio, es decir los medicamentos. Ante todo, los medicamentos son objetos complejos, lugar de encuentro de múltiples factores e intereses, punto en el que se localizan diversas prácticas y actitudes sociales e individuales. Son una herramienta terapéutica, que en la actualidad llega a ser casi siempre esencial en todo acto médico. Pero no sólo son eso. La relación, en cierta forma problemática, médico-paciente, se articula en torno al medicamento, pues la demanda del paciente suele tener como objetivo, consciente o inconscientemente, la obtención de una prescripción concreta, como modo de lograr una respuesta sencilla, inmediata y objetiva a su problema. El médico, por su parte, puede responder a esa demanda de una forma también rápida y concreta mediante la prescripción de fármacos. De este modo una relación humana compleja, en la que un sujeto demanda a otro (casi siempre desde una posición de angustia o ansiedad por el propio cuerpo), puede fácilmente derivar en un intento de solución (provisional o definitiva) mediante el recurso al medicamento. Cualquier factor externo (y hay muchos: falta de tiempo, mala actitud del paciente, falta de motivación del médico, etc) que altere o deteriore esa relación, puede provocar una salida, muchas veces ficticia y forzada por las circunstancias, hacia la prescripción de fármacos.

El medicamento, además, trasciende el ámbito de la relación médico-paciente y forma parte de la cultura o civilización de una determinada sociedad. Las sustancias medicamentosas son, por tanto, un factor cultural que puede servir para estudiar de qué modo la salud y la enfermedad son gestionados dentro de una cultura. Entre los pueblos primitivos, en la Antigüedad Clásica, en la Edad Media o en el siglo XX el medicamento o, más ampliamente, las «drogas», han ocupado lugares muy diferentes en los modos de representación social de la salud y la enfermedad. Incluso en el siglo XX cabe señalar el cambio radical que ha supuesto su segunda mitad, quizás a partir de la II Guerra Mundial, sobre todo con la introducción, primero, de los antibióticos y, más adelante, de diversas vacunas. La penicilina, y otros antibióticos (así como las vacunas), han supuesto un cambio antropológico básico en el modo de percibir socialmente el uso y el significado de las sustancias o preparados que curan. A partir de un triunfo tan espectacular de la técnica humana sobre la enfermedad, en la sociedad moderna occidental se han desarrollado enormes expectativas, que muchas veces difícilmente pueden ser satisfechas.

Junto a todo lo mencionado hasta aquí el medicamento es, no lo olvidemos, un bien económico, pues cumple a la perfección la definición del mismo: ser deseado y escaso. Se trata de un bien económico que deviene en *objeto de consumo* con unas características propias que lo diferencian de otros, sobre todo el hecho de que el precio no sea un factor regulador, principalmente en un sistema sanitario como el nuestro en el que quién decide su consumo (el médico), quién lo realiza (el paciente) y quién lo paga en su totalidad o en una proporción significativa (la administración) sean personas o instituciones diferentes y muchas veces con intereses encontrados. Por eso los supuestos factores correctores del mercado (oferta/demanda), que se articulan en torno al precio, no actúan de la misma manera en el interior del mercado farmacéutico, de tal modo que se hace necesario (para impedir un crecimiento del gasto sanitario sin límites) la adopción de algún tipo de medida reguladora.

Y es que el medicamento también es, lo cual complica más su definición, un indicador sanitario, pero de carácter especial. Los indicadores sanitarios (médicos o camas hospitalarias por número de habitantes, por ejemplo) nos sirven para conocer en qué situación se encuentra el sistema sanitario de un país. Ahora bien, ¿un consumo elevado de medicamentos es un dato positivo o negativo?. En principio, y por una cuestión económica elemental, son las sociedades más desarrolladas y ricas las que más medicamentos consumen, con mucha diferencia. Pero, ¿hasta que punto esto es un indicador de que hay una buena situación sanitaria?. Dentro de nuestro propio país, en los años 70 se producía la paradoja de que las zonas más pobres y deprimidas presentaban o bien un patrón de consumo excesivo, el más alto de todo el país (era el caso de zonas con alto paro y baja renta per cápita como Melilla o las provincias de Cádiz y Huelva) o, por el contrario, el consumo más bajo (lo que ocurría en algunas provincias gallegas o en Zamora y Soria), considerando como parámetro de medida el coste medio por asegurado y mes (1).

En definitiva, la complejidad de ese objeto llamado medicamento hace que su estudio deba ser abordado desde una perspectiva pluridisciplinar, que debería movilizar a disciplinas tales como la sociología, la psicología, la antropología o la economía. En este ámbito, complejo, es donde puede jugar un papel esencial la farmacoepidemiología y, dentro de ella, los EUM, deberían intentar siempre poner las prácticas terapéuticas en relación al ya mencionado binomio beneficio/riesgo, pero sin olvidar los factores económicos, pues como los recursos son escasos (finitos) todo desvío de los mismos hacia el derroche o el uso no racional provoca una pérdida que, probablemente, implica la desatención de otros ámbitos preventivos o curativos.

¿Cómo se utilizan los medicamentos en una determinada sociedad?. Esta es la pregunta a la que tratan de responder los EUM.

1.2. Los estudios de utilización de medicamentos. Concepto

En la segunda mitad de nuestro siglo el uso masivo de antibióticos y vacunas produce una nueva actitud cultural ante el medicamento. Pero poco después un suceso marcaría los límites de esas expectativas, en cierta forma desmedidas: la llamada tragedia de la talidomida, que señaló el peligro que conlleva el uso de sustancias activas como son los medicamentos.

La OMS ha definido los EUM del siguiente modo: «Estudios que comprenden la mercadotecnia, distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en una sociedad con especial énfasis en sus consecuencias sanitarias, sociales y económicas». En la literatura de los EEUU se suele dar una definición más restringida: «Prescripción, dispensación e ingestión (o toma) de medicamentos» (2). Sin embargo en Europa es la definición de la OMS la que, por lo general, se tiene en cuenta, de tal modo que el objetivo final sea lograr una práctica terapéutica óptima o, en otras palabras, un uso racional de los medicamentos.

1.2.1. Tipos de estudios

Estudios sobre la oferta. En primer lugar cómo es esa oferta cuantitativa (excesiva, adecuada) y cualitativamente. Además, en este apartado habría que incluir la información que sobre los fármacos se ofrece a los médicos: Vademecum, propaganda de los laboratorios, revistas, etc; o a los pacientes o posibles pacientes: prospectos, prensa (3) y otros medios de comunicación.

Estudios sobre la prescripción. Cómo se realiza, qué factores influyen en ella, su calidad, etc.

— Estudios sobre cumplimiento de la prescripción. Este tipo de trabajos resultan esenciales, porque evidentemente no es lo mismo lo que se prescribe, o incluso lo que se compra o retira de la oficina de farmacia, que lo que luego se consume. Si no disponemos de datos al respecto podemos considerar de manera errónea que lo que se prescribe es el consumo. En este apartado cabría incluir también el análisis de los factores que influyen en el cumplimiento por parte del paciente (información facilitada, relación médico-paciente, etc).

— Estudios cuantitativos. También llamados «de consumo». Se trata de analizar ciertos parámetros que den una idea del uso cuantitativo de fármacos. En España los más utilizados, por lo que se refiere al consumo a través de la Seguridad Social, son: prestación farmacéutica en «pesetas constantes», porcentaje del gasto en medicamentos respecto al gasto sanitario total, número de recetas por habitante (o por asegurado) al año, precio medio por receta o número de medicamentos por receta.

— Estudios cualitativos. Son los más interesantes pues, finalmente, son los que ofrecen datos sobre la calidad de uso de los fármacos. Este tipo de trabajos debe abordar, en primer lugar, la elaboración de parámetros de medida de la calidad, lo que supone la creación de un «patrón de referencia» óptimo o estandarizado. Aquí se encuentra, como cabe deducir, uno de sus mayores problemas, porque ¿con qué criterios objetivos se puede elaborar dicho «patrón»? Por su interés trataremos esta cuestión detenidamente más adelante, en el apartado que hace referencia a los métodos.

2. Historia

Los estudios de utilización son relativamente recientes. Los primeros antecedentes se podrían situar en el comienzo de la década de los años 60, en relación con la tragedia de la talidomida: se ha señalado a Speiers como pionero de estos tipos de estudios (4), ya que en 1962 analizó en Escocia la ingesta de talidomida en las madres de niños con focomelia. Mediante un análisis de las prescripciones, que supuso la revisión de miles de recetas, Speiers demostró que se habían hecho prescripciones de talidomida para la mayoría de las madres de esos niños.

También fue pionero otro estudio, comenzado ese mismo año de 1962 en Irlanda del Norte, que se proponía analizar el uso de cloranfenicol (4). El traba-

jo demostró que era utilizado en exceso, estando implicado en dicha sobreutilización un grupo muy reducido y localizado de médicos que prescribían cloranfenicol muy a menudo, generalmente en forma de jarabes para el tratamiento de la tosferina. El estudio se repitió dos años después, obteniéndose resultados muy similares al anterior, a pesar de que los informes sobre riesgo de anemia aplásica en los tratamientos con cloranfenicol habían tenido una amplia difusión y se sabía que el uso de este medicamento no era aconsejable. La publicación de este estudio, en 1966, influyó en el hecho de que el entonces CSD (Committee on the Safety of Drugs) del Reino Unido publicara una nota de advertencia dirigida a los médicos sobre el riesgo de anemia aplásica asociada al cloranfenicol. Más adelante, y gracias a la introducción en 1966 en Irlanda del Norte de un sistema mecanizado para pagar a los farmacéuticos por los medicamentos dispensados, se pudo continuar con la realización de estudios sobre el uso del cloranfenicol y sobre la utilización de otros grupos de medicamentos, tales como hipnóticos o antidiabéticos orales.

Engel y Siderius realizaron el primer EUM de ámbito internacional, visitando seis países europeos entre 1966 y 1967 (4). El trabajo se realizó bajo el patrocinio de la OMS y sus resultados sirvieron para que dicha organización llevara a cabo un Simposium sobre Consumo de Medicamentos en Oslo, en el año 1969. En este Simposium se formó el «Drug Utilization Research Group» (DURG), en el que, desde entonces, participan investigadores de diversos países europeos.

Otro hito importante en el desarrollo histórico de los EUM fue la publicación, en 1975 en Noruega, por parte de la Norwegian Medicinal Depot, de unos estándares de referencia, las «dosis diarias definidas» de los medicamentos registrados en ese país y ordenados de acuerdo a la clasificación de la European Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA). En 1979 la Oficina Regional para Europa de la OMS publicó a su vez las líneas maestras para llevar a cabo EUM, bajo el nombre de «Studies in Drug Utilization», libro de referencia, desde entonces, para los trabajos sobre uso de medicamentos (5).

En los años 80 los EUM se han generalizado, tanto en España como en el resto de los países desarrollados. Generalmente estos estudios han sido de dos tipos (6):

— Los llevados a cabo por la propia administración sanitaria, como medida de un control de calidad, que podríamos definir como «externo». Estos han sido los primeros y, hasta hace poco, los más numerosos de los realizados en España. Los motivos son diversos: fácil acceso a las bases de datos (generalmente propiedad de la administración), interés por controlar la evolución del mercado, etc. Una gran proporción de estos trabajos suelen ser de tipo «cuantitativo» y se centran, casi exclusivamente, en la consideración del binomio «beneficio/coste».

— Aquellos que son realizados por profesionales sanitarios o por los propios médicos prescriptores como medio de control de calidad «interno». Tienen un gran interés y cada vez son más frecuentes en nuestro país. Sin embargo, los que se publican todavía suelen ser poco valorativos de la calidad del uso de medicamentos que describen. Un reto de los EUM es, en este sentido, pasar de los trabajos descriptivos a los analíticos.

3. Métodos de los estudios de utilización de medicamentos

En los estudios cualitativos, como se señaló anteriormente, se incluyen los encaminados a saber la «cantidad» de un determinado fármaco o grupo de fármacos que se consume y para los que se hace necesario el uso de unidades de medida. También se incluyen los estudios que valoran la «calidad» de ese consumo. Por último, habría que considerar las fuentes de información y las bases de datos.

3.1. Unidades de medida: dosis diaria definida

La unidad de medida fundamental en los EUM es la dosis diaria definida (DDD): «la dosis diaria media de un fármaco en su principal indicación» (7). No es una dosis recomendada sino tan sólo un valor medio establecido de forma arbitraria, en función de las recomendaciones de los libros de texto y de la experiencia acumulada con cada principio activo. La DDD de cada fármaco es establecida por el «Drug Utilization Research Group» de la oficina europea de la OMS. A partir de ahí se publican los listados con las DDD de muchos principios activos.

La DDD es, por tanto, una «unidad de comparación internacional», de enorme utilidad. Como unidad técnica de medida permite comparaciones entre distintas zonas geográficas y entre períodos de tiempo distintos, independientemente de variaciones en los precios y en la composición de las unidades.

El consumo de los distintos medicamentos se expresa mediante la llamada DHD (8): «DDD consumidas por 1.000 habitantes/día». El número de DHD será igual al número de unidades vendidas (UV) por el número de formas farmacéuticas por envase (FF/E) por la cantidad de producto en cada forma farmacéutica (C/FF), multiplicado por 1.000 habitantes y partido por la DDD del principio activo considerado multiplicada por el número de habitantes del país o la zona geográfica estudiada y por 365 días:

$$\text{Número de HDH} = \frac{\text{UV} \times \text{FF/E} \times \text{C/FF} \times 1.000 \text{ hab.}}{\text{DDD} \times \text{número de hab.} \times 365 \text{ días}}$$

Se presenta un ejemplo con datos reales:

* En España se dispensaron en el año 1984, con cargo a la Seguridad Social, 183.581 envases de «Minipres 1 mg, 60 tabletas» y 69.068 de «Minipres 2 mg, 60 tabletas». Teniendo en cuenta que estas eran las dos únicas presentaciones que contenían prazosín como principio activo y considerando el consumo a través de la Seguridad Social como el total, podemos calcular la DHD como sigue.

El consumo (considerándolo igual a lo dispensado) de prazosín durante 1984 en mg fue:

$$\begin{aligned} 183.581 \text{ envases} \times 60 \text{ tabletas} \times 1 \text{ mg} &= 11.014.860 \text{ mg} \\ 69.068 \text{ envases} \times 60 \text{ tabletas} \times 2 \text{ mg} &= 8.288.160 \text{ mg} \end{aligned}$$

Si tenemos en cuenta que la DDD del prazosín son 5 mg, y considerando la población total de España en 37.682.355 (censo de 1981), la DHD quedará:

$$\text{Número de DHD} = \frac{19.303.020 \text{ mg} \times 1.000 \text{ hab}}{5 \text{ mg} \times 37.682.355 \text{ hab.} \times 365 \text{ días}} = 0,28$$

Este resultado puede interpretarse de diferentes maneras:

- O bien que cada 1.000 habitantes utilizan 0,28 DDD de prazosín al día.
- O, también, que 0,28 habitantes de cada 1.000 (1 de cada 3571) fueron tratados con la DDD del prazosín.

Esto último puede expresarse, asimismo, como que 10.551 personas estuvieron expuestas diariamente y durante el año considerado a la DDD, obteniendo un dato que puede ser importante en farmacovigilancia ya que nos permite hacer estimaciones sobre incidencia con la fórmula:

número de RAM al prazosín durante 1984/población
expuesta al prazosín en 1984

El mayor interés de este tipo de parámetros estriba en que permite realizar comparaciones. Así, en Noruega durante 1984 el consumo de prazosín fue de 5,5 DDD/1.000 hab/día (9), significativamente superior al calculado para España, 0,28 DDD/1.000 hab/día.

Cuando, por cualquier motivo, no se pueden utilizar DDD, se suele recurrir al uso, como unidad de comparación, de las «unidades vendidas por 1.000 habitantes» (UV/1.000 hab.), sobre todo cuando se compara consumo de subgrupos terapéuticos (SGTP). En la figura 1 se presenta la evolución del consumo en España a través de la Seguridad Social de algunos subgrupos terapéuticos con datos de ventas a la SS (10).

Además de los aquí reseñados se han usado otros muchos indicadores del consumo de medicamentos: Coste Tratamiento Día (CTD), «el coste a precio de venta al público (PVP) de la dosis diaria definida de un principio activo» (9).

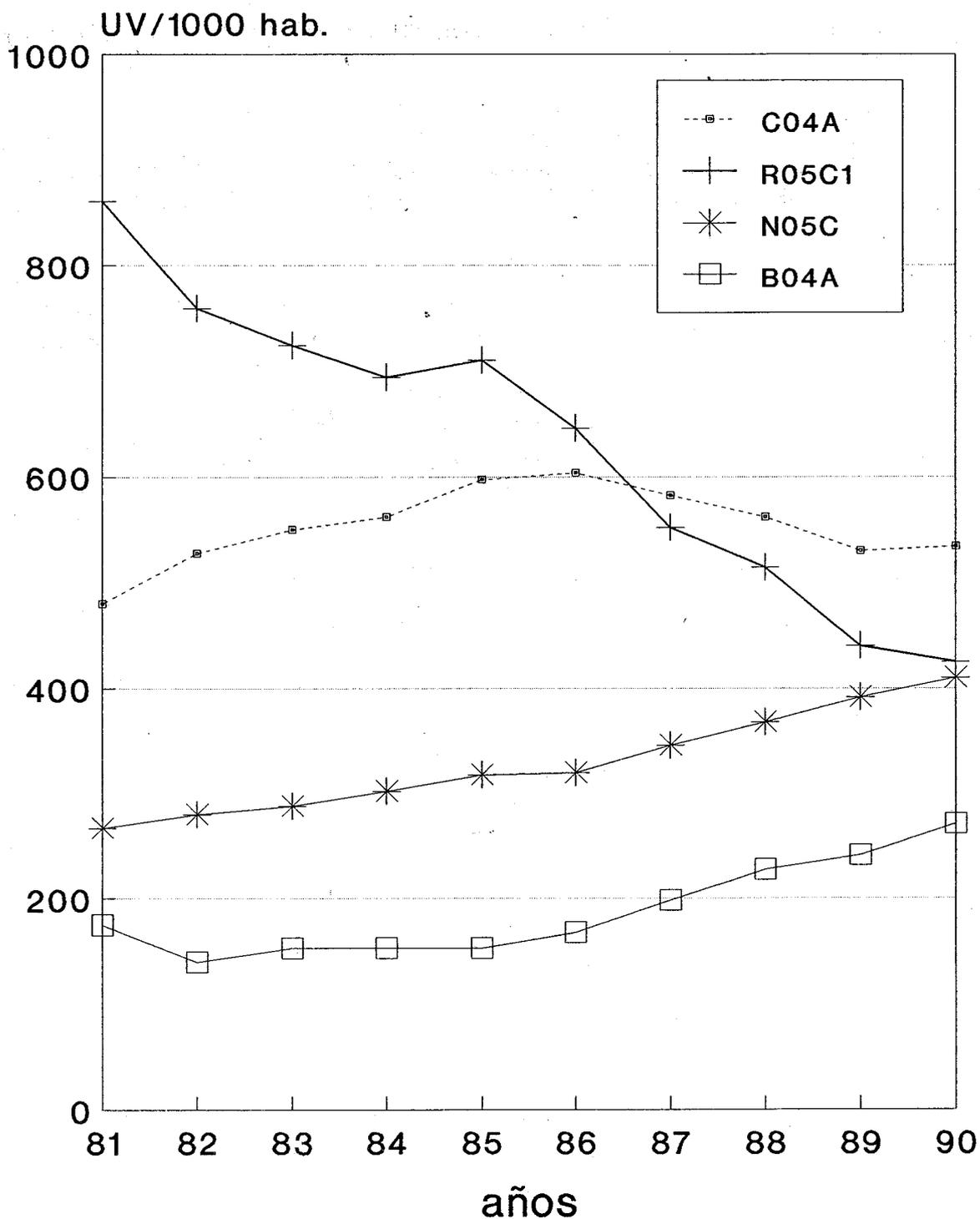


Figura 1. Evolución del consumo de vasodilatadores cerebrales (C04A) expectorantes con balsámicos y antiinfecciosos (R05C1), tranquilizantes (N05C) e hipolipemiantes (B04A).

El CTD sirve para comparar distintas especialidades de igual composición o diferentes especialidades con composición distinta pero que se utilizan para la misma indicación. Tiene interés, por tanto, en estudios sobre el binomio «beneficio/coste» y permite definir la eficiencia de medicamentos con igual eficacia.

3.2. Parámetros de medida de la calidad

Es ésta, como ya hemos señalado, una cuestión clave a la hora de realizar estudios cualitativos, que trasciendan la simple descripción de una situación y que entren, por tanto, a valorarla. Respecto a la «calidad» de un medicamento generalmente se tiene en cuenta lo siguiente (11,12):

1. El número de principios activos que contiene, partiendo de la base de que, en general y salvo contadas excepciones, es preferible un medicamento con un solo principio activo que combinaciones a dosis fijas. Además se suele considerar que cuanto mayor sea el número de principios activos en combinación peor será la «calidad» de la presentación. Estas apreciaciones se sustentan en diversas consideraciones: con las combinaciones se produce la práctica imposibilidad de individualizar los tratamientos; hay mayores riesgos de aparición de reacciones adversas y, por añadidura, sobre las combinaciones se posee muchos menos datos de eficacia, ya que metodológicamente resulta muy difícil realizar un ensayo clínico controlado con este tipo de productos (13).

2. Si el medicamento está incluido o no en determinadas recopilaciones o relaciones (lista de medicamentos esenciales de la OMS, formularios nacionales, ...).

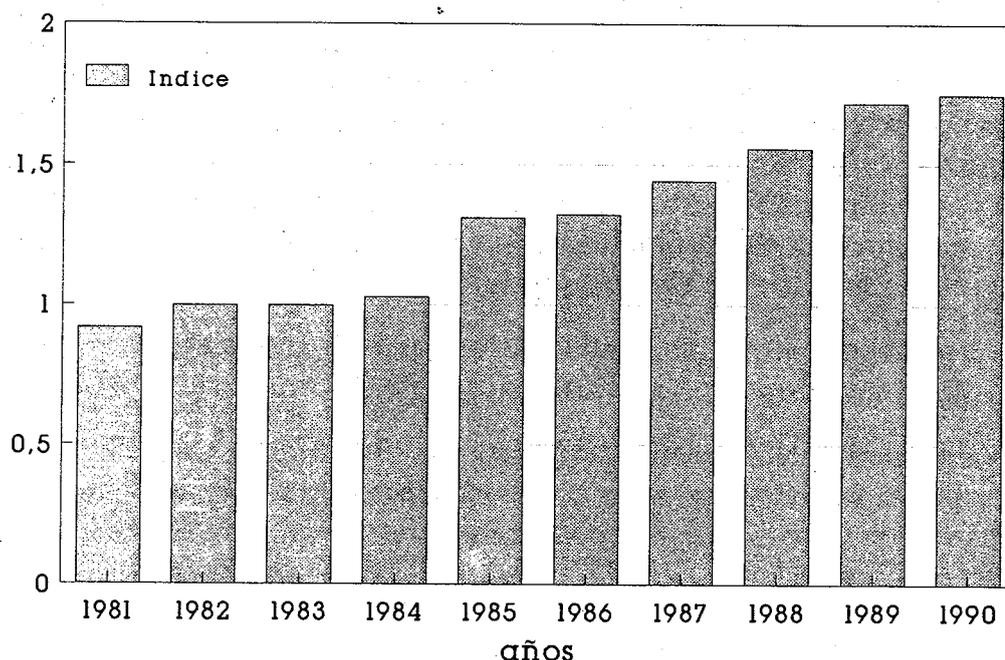
3. «Valor intrínseco» o «valor terapéutico». Habitualmente se considera que este valor puede ser: elevado, nulo o dudoso e intolerable. Para establecer estas categorías se tiene que actuar por consenso, en un grupo de expertos, los cuales se basarán en su experiencia, en lo que está descrito en la literatura y en lo aceptado por la comunidad científica internacional. Los criterios que han sido señalados (12) para delimitar las categorías arriba mencionadas son:

— Valor terapéutico elevado: el efecto terapéutico del fármaco considerado es obvio (por ejemplo, la insulina en el coma diabético o la vitamina B12 en la anemia perniciosa) o dicho fármaco posee eficacia terapéutica demostrada mediante ensayo clínico controlado (ECC). Hay que señalar que el valor terapéutico elevado es un parámetro independiente del binomio «beneficio/riesgo» (por ejemplo, el cloranfenicol tiene un valor terapéutico elevado en la fiebre tifoidea, pero su uso conlleva un riesgo también elevado). Además un fármaco con un valor intrínseco elevado puede ser mal utilizado, en indicaciones no correctas (por ejemplo amoxicilina en un cuadro catarral de origen vírico).

— Valor intrínseco dudoso o nulo: en esta categoría hay que incluir aquellos principios activos sobre los cuales no hay ECC que demuestren su eficacia, pero hay dudas al respecto y existe discusión en la literatura (por ejemplo: antidiabéticos orales) o bien simplemente no hay ECC que demuestren su eficacia, pero tampoco se tienen datos sobre un riesgo elevado asociado a su uso (por ejemplo, la dihidroergotoxina mesilato como sustancia utilizada en la llamada «insuficiencia vascular-cerebral» del anciano). En este grupo habría que incluir aquellas presentaciones que contienen un principio activo de valor terapéutico elevado en combinación con uno o varios fármacos que no añaden absolutamente nada en cuanto a eficacia, aunque tampoco añaden riesgo (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y vitamina C).

— Valor terapéutico o intrínseco inaceptable: todo fármaco que en cualquier circunstancia sea susceptible de producir más reacciones adversas que beneficio (por ejemplo, cinarizina como tratamiento de los síntomas de la demencia senil).

Se ha propuesto también un índice beneficio terapéutico probado/dudoso como indicador de la calidad del consumo farmacéutico, al relacionar el consumo en unidades vendidas de subgrupos catalogados como de eficacia probada con el generado por el consumo de medicamentos de eficacia no bien demostrada (14). En la figura 2 se presenta la evolución de este índice en los últimos años.



Elaborado a partir de los diez subgrupos más consumidos. Base de datos ECOM.

Figura 2. Evolución del índice beneficio probado/dudoso en España

3.3. Bases de datos de consumo

El uso de bases de datos en los EUM es esencial. El hecho de que en un país se puedan realizar buenos estudios de este tipo depende, en gran medida, de que estén a disposición de los investigadores buenas y completas bases de datos, que contengan información, generalmente sobre lo que se prescribe o, mucho más frecuentemente, sobre lo que se dispensa en las oficinas de farmacia. Bastante más difícil es el poder obtener datos sobre el consumo real de medicamentos, ya que resulta evidente que no todo lo que se dispensa es después utilizado.

Las bases de datos son fuentes de información que pueden depender de la Administración o bien tener un carácter privado; independientemente de esto, hay que considerar como una característica fundamental de las mismas la inclusión o no del diagnóstico, es decir el motivo de la prescripción. Hasta tal punto esto es importante que, en ocasiones, se clasifica a las bases de datos disponibles para realizar EUM según contengan o no datos sobre el diagnóstico. De este modo podemos decir que las más importantes del mundo son (2):

a) No incluyen el diagnóstico:

a.1. En los EEUU y Canadá: National Prescription Audit; US Pharmaceutical Market-Drugstores; US Pharmaceutical Market-Hospitals (estas tres son privadas y pertenecen a IMS America Ltd.) y Medicaid Management Information Systems.

a.2. En Europa: Swedish National Corporation of Pharmacies; Sweden's Prescription Survey; Sweden's County of Jämtland Project; Norwegian Medicinal Depot; United Kingdom's Prescription Pricing Authority y Bases de Datos de Medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo de España.

b) Que incluyen el diagnóstico:

b.1. En los EEUU y Canadá: National Disease and Therapeutic Index (privada, perteneciente a IMS America Ltd.); Kaiser Permanent Medical Plan; Group Health Cooperative of Puget Sound; COMPASS, DURbase y Saskatchewan Health Plan.

b.2. En Europa: Sweden's Diagnosis and Therapy Survey y Sweden's Community of Tierp Project.

Por lo que respecta a España, la situación es relativamente buena, ya que desde comienzos de los años 80 se dispone de diversas bases de datos (15) que recogen el consumo a través de la SS, el más importante en nuestro país, ya que supone alrededor de un 90% del total del consumo de medicamentos. A partir de los subproductos del proceso PE-29 (es decir, de la facturación mecanizada de recetas a la SS) se han puesto en marcha dos bases de datos desde 1981: ES-PES (por especialidades) y ECOM (datos de consumo). Los datos de los dos últimos años son accesibles en modo «on-line».

Además de estas dos bases de datos de la administración existe también una privada, dependiente de la ya mencionada IMS (International Marketing System), que es de uso exclusivo de la industria farmacéutica. Los datos se recogen mediante un sistema muestral: una muestra de 800 farmacias y otra de médicos (los cuales toman nota del motivo de la prescripción). Si bien esta fuente de información posee la ventaja de incluir datos sobre el diagnóstico, ofrece también la desventaja de que, al ser datos muestrales, son poco fiables para medicamentos de baja venta. Además, como ya hemos señalado son de difícil acceso, pues se trata de datos confidenciales de uso exclusivo para el suscriptor, siendo la suscripción cara y prácticamente restringida a la industria farmacéutica.

Bibliografía

1. Arranz L. Oferta de medicamentos y su consumo en la Seguridad Social. En: Laporte JR y Tognoni G, editores. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat, 1983: 92-95.
2. Lee D, Bergman U. Studies of Drug Utilization. En: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. New York: Churchill Livingstone, 1989: 259-274.
3. Carvajal A, González T, Manso E. Información sobre fármacos en la prensa diaria. Med Clin 1988; 90:607-610.

4. Walde O. The concept of drug utilization studies. En: Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW y Westerholm B, editores. Studies in drug utilization. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1979: 3-7.
5. Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW, Westerholm B. Studies in drug utilization: Methods and applications. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1979.
6. Arnau JM, Vallano A, Artigas R, Vallés JA, Agustí A, Colomé E et al. La investigación sobre la utilización de medicamentos en atención primaria en revistas nacionales. Atención Primaria 1991; 8(11): 934.
7. Tognoni G, Laporte JR. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat, 1983: 14.
8. García Iniesta A. Estudios de utilización de medicamentos en España y análisis de la situación farmacoterapéutica. En: Instituto Nacional de la Salud. Estudios de utilización de medicamentos. Madrid: Instituto Nacional de la Salud, 1988: 27-29.
9. Norwegian Medicinal Depot. The Drug Consumption in Norway 1981-1985. Oslo: Norwegian Medicinal Depot, 1986: 91.
10. Martín Arias LH. Estudio del consumo de medicamentos en Castilla y León y en España. 1981-1990. Tesis Doctoral, 28 de Septiembre. 1992. Universidad de Valladolid.
11. Arnau JM. Selección y estudios de utilización de medicamentos en atención primaria. Rev Farmacol Clín Exp 1990; 7 (2): 23-25.
12. Laporte JR, Porta M, Capellá D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. Br J Clin Pharmac 1983; 16: 301-304.
13. Laporte JR, Capellá D. El desarrollo de la farmacovigilancia en España. Inf Ter Segur Soc 1985; 9:131.
14. Carvajal A, Alvarez Requejo A, Martín Arias LH, Hernández Vecino RA. Evolución del gasto en medicamentos, por subgrupos terapéuticos, en Castilla y León. 1985-1988. En: Asociación de Economía de la Salud (editora). El Sistema Nacional de Salud de los 90. Valencia: Generalitat Valenciana, 1992: 585-598.
15. Ministerio de Sanidad y Consumo. Bases de datos de medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989.

4. Farmacovigilancia

A. Carvajal, JR. Prieto, A. Sánchez, A. García Ortíz

1. Introducción
 - 1.1. Farmacovigilancia
 - 1.2. Reacción adversa. Concepto y tipos
2. Desarrollo de medicamentos
 - 2.1. Periodo preclínico
 - 2.2. Periodo clínico
3. Métodos

1. Introducción

1.1. Farmacovigilancia

La palabra farmacovigilancia tiene indudables connotaciones policiales. Los orígenes de la introducción del término vigilancia en medicina o más propiamente en salud pública se remontan a los tiempos en que la policía velaba por el mantenimiento de las cuarentenas durante las epidemias.

En la actualidad la farmacovigilancia es una tarea de vigilancia epidemiológica de los fármacos una vez que han sido comercializados. Su articulación más clara como sistema de vigilancia epidemiológica está constituido por el Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos auspiciado por la OMS (ver capítulo siguiente).

La farmacovigilancia ha sido definida como «el conjunto de actividades que tienen por objeto identificar reacciones adversas previamente desconocidas, cuantificar sus riesgos, tomar medidas reguladoras al respecto e informar a los profesionales sanitarios y al público sobre estas cuestiones (1). Aunque esta actividad se sitúa después de la comercialización, no incluye todos los estudios que se realizan en este periodo.

Lejos de lo que pudiera pensarse la aprobación de un fármaco no significa que su relación beneficio/riesgo está establecida de manera definitiva: significa que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos adversos detectados hasta su aprobación son aceptables en relación al tipo de afección al que se destina el fármaco. De ahí que pueda decirse cuando un producto sale al mercado, que lo hace en «libertad condicional», queriendo significar que su destino dependerá de su comportamiento futuro.

1.2. Reacción adversa. Concepto y tipos

Aunque los sistemas de farmacovigilancia a través de los distintos métodos pueden detectar excepcionalmente efectos beneficiosos no detectados previamente, su intencionalidad es la detección de reacciones adversas.

La OMS ha propuesto una definición operativa de reacción adversa, según esta definición reacción adversa sería una respuesta «lesiva, no deseada y que se presenta a las dosis habitualmente utilizadas en la especie humana» (2).

Esta definición distingue así reacción adversa de otros conceptos que también están asociados a los medicamentos pero que poseen características distintas, tal es el caso de acontecimiento o intoxicación. Por acontecimiento se entiende «cualquier nuevo diagnóstico, cualquier motivo para que un paciente sea referido a un especialista u hospitalizado (intervención quirúrgica, accidente, embarazo), cualquier empeoramiento o mejoría inesperados, cualquier sospecha de reacción al fármaco o cualquier otra queja que sea considerada lo suficientemente importante como para ser recogida en la historia clínica del paciente» (3). La intoxicación está caracterizada por las dosis supraterapéuticas utilizadas.

Una de las clasificaciones (tabla 1) que se han propuesto para las reacciones adversas y que ha hecho fortuna, las divide en reacciones de tipo A, que son normales aunque aumentadas (del término inglés *augmented*) y las reacciones de tipo B, que son anormales o extrañas (*bizarre*) (4). Otros autores han añadido otros dos tipos, C, para las reacciones asociadas a tratamientos prolongados como la nefropatía analgésica, y D para carcinogénesis y teratogénesis (5).

Tabla 1. Características de las reacciones adversas según la clasificación de Rawlins y Thompson (1977).

	tipo A	tipo B
Mecanismo	conocido	desconocido
Predecible	sí	no
Dosis dependiente	sí	no
Incidencia	alta	baja
Mortalidad	baja	alta
Tratamiento	reducir dosis	retirar fármaco

La preocupación por las consecuencias del uso de los fármacos (su seguridad) se ha ido generando durante un periodo dilatado en el tiempo en el que se han acumulado experiencias de pequeñas y grandes tragedias asociadas a ese uso (tabla 2). Hoy en día resulta incuestionable que el beneficio que aportan los fármacos conlleva un precio: la posibilidad de aparición de una o varias reacciones adversas.

Tabla 2. Epidemias de reacciones adversas producidas por fármacos con graves consecuencias para las poblaciones expuestas.

año	fármaco	reacción	referencia
1880	cloroformo	depresión cardiaca	6-9
1922	arsenicales	necrosis hepática	10
1933	amidopirina	agranulocitosis	11
1923	cincofeno	ictericia y toxicidad hepática	12
1938	elixir de sulfanilamida	muerte	13-15
1954	Stalinon	elevación de la presión intracranial, secuelas neurológicas	16
1953	fenacetina	daño renal y uremia	17
1961	talidomida	malformaciones congénitas: amelia y focomelia	18-21
1967	isoproterenol en aerosol, preparados con dosis altas	muertes en asmáticos jóvenes	22-24
1970	clioquinol	neuropatía mielo-óptica subaguda	25-34
1974	practolol	síndrome oculo-mucocutáneo	35-40
1982	benoxaprofeno	reacciones hepáticas mortales	41-48
1983	zomepirac	reacciones anafilactoides mortales	49
1983	indometacina (forma de liberación lenta)	perforación intestinal	50-51
1972	dietilestilbestrol	adenocarcinoma de vagina en mujeres jóvenes	52-54

El primer libro monográfico sobre reacciones adversas se publicó en 1952 (55), ese mismo año el Council on Pharmacy and Chemistry de la American Medical Association estableció un dispositivo de recogida de discrasias sanguíneas producidas por fármacos; diez años más tarde, en 1962, la Food and Drug Administration (FDA) comienza en EE.UU a recoger de manera sistemática las sospechas de reacciones adversas producidas por fármacos (56).

Del interés que suscita en la actualidad la seguridad de los medicamentos, nos da idea el número de publicaciones dedicadas en exclusividad a ese aspecto de la medicación (tabla 3).

Tabla 3. Publicaciones periódicas cuyo tema monográfico son las reacciones adversas producidas por fármacos.

nacionales	extranjeras
Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha	Bulletin From Sadrac. Swedish Adverse Reactions Advisory Committee
Boletín del Centro de Farmacovigilancia del País Vasco	Bulletin of West Midlands Centre for Adverse Drug Reactions Reporting
Boletín de la Tarjeta Amarilla. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León	Adverse Reactions Newsletter
Boletín de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana	Australian Adverse Drug Reactions Bulletin
La Tarjeta Amarilla. Centro de Farmacovigilancia de Navarra	Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews
Boletín Informativo del Centro Regional de Farmacovigilancia de Cantabria	Adverse Drug Reactions Bulletin
Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Galicia	Clin-Alert
Boletín Informativo del Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura	Drug Safety
Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias	Information of Adverse Reactions to Drugs
Alerta de Farmacovigilancia. Boletín Terapéutico Andaluz	PEM News
Butlletí Groc	Reactions

2. Desarrollo de los medicamentos

El recorrido de las etapas del desarrollo de un medicamento nos permite identificar cuales son las insuficiencias inherentes a este proceso y como pueden condicionar el comportamiento posterior del fármaco.

Para hacer ese recorrido, podemos considerar a grandes rasgos dos etapas distintas, el desarrollo preclínico, donde el medicamento se valora en animales de laboratorio (de experimentación), y el desarrollo clínico (Kline=cama) donde la valoración se hace en humanos (57).

2.1. Periodo preclínico

En esta fase se realizan distintas valoraciones encaminadas a tener un producto con unas características físico-químicas acordes con el destino para el que ha sido concebido. Por lo que respecta a la seguridad de los medicamentos, durante este periodo se comienzan estudios de toxicidad en animales. La existencia de diferencias de especie en las respuestas a los fármacos es una limitación para que los resultados de las valoraciones hechas en animales de laboratorio puedan

ser aplicadas directamente y en su totalidad a la especie humana, sin embargo, es una primera aproximación de la que en ningún modo puede prescindirse. Por otra parte los animales resultan malos predictores para un buen número de síntomas que pueden aparecer con mucha frecuencia como manifestaciones no deseadas de los medicamentos cuando son utilizados en humanos: dolor de cabeza, mareo, picor, vértigo, debilidad, malestar, ...

Con los estudios de toxicidad aguda se valoran los efectos de dosis crecientes y únicas en los distintos órganos. De esta manera se determina la frontera entre dosis efectivas y dosis tóxicas. La toxicidad crónica también se observa con distintas dosis y por periodos que oscilan dependiendo del futuro destino del fármaco. Para administraciones indefinidas de un fármaco, se suelen utilizar valoraciones de 6 meses de duración.

Los resultados positivos en los estudios de mutagenicidad (58), valoración de cambios en el material genético de la progenie, rápidos de hacer en bacterias o en células humanas, pueden ser tenidos en cuenta como alertas tempranas de carcinogénesis por parte de la sustancia que se valore. Los estudios de carcinogénesis incluyen al menos dos especies, ratas y ratones, y la administración, a dosis siempre superiores a las que producen efectos farmacológicos, se prolonga durante toda la vida de los animales. No existe evidencia clara de que la ausencia de potencial carcinogénico en animales signifique lo mismo en humanos.

Los estudios para determinar la influencia sobre la fertilidad se alargan a veces hasta varias generaciones. En el caso de la valoración del potencial teratógeno de una sustancia, un resultado positivo tendría un valor predictivo limitado, aunque en la práctica significaría la prohibición de uso de la sustancia en mujeres embarazadas.

2.2. Periodo clínico

Cuando los estudios en animales han demostrado la eficacia del producto y la falta relativa de toxicidad, puede pensarse en la valoración en humanos.

Se distinguen clásicamente cuatro fases del desarrollo de un medicamento en la etapa clínica, tres anteriores a la comercialización y una cuarta posterior a la comercialización.

Fase I

La valoración del medicamento se hace sobre voluntarios sanos jóvenes y viejos. Se trata de dar las primeras dosis en humanos y se utilizan fracciones mucho más bajas (1/100-1/64) de las consideradas activas (59). Cuando se trata de sustancias que van a ser usadas como antitumorales o en el tratamiento del sida, la valoración se hace directamente en personas enfermas.

El objetivo de la fase I es el conocimiento de parámetros farmacocinéticos y la actividad farmacológica del nuevo producto, también conocer las dosis activas en humanos.

Fase II

Durante esta fase el producto se ensaya en personas enfermas buscando confirmar el beneficio que se pretende obtener, se estudian igualmente las dosis más adecuadas y sus variaciones. En esta fase se han distinguido dos partes, una fase II inicial y otra tardía, que de forma arbitraria están separadas por la revisión de los estudios de toxicidad crónica iniciados con antelación en animales. Si durante la fase II inicial se ha observado que el producto es eficaz y la revisión de los estudios de toxicidad en animales lo aconseja se continuará el ensayo con más pacientes (fase II tardía).

Fase III

Los estudios en fase III, constituidos por los ensayos clínicos controlados (ver capítulo 7), tratan de confirmar la eficacia en muestras representativas de las poblaciones en que va a ser usado el nuevo producto, y son el requisito previo para que este sea comercializado. Se pretende sobre todo con estos estudios conocer la eficacia del producto y en parte la toxicidad.

Los ensayos clínicos durante esta fase se suelen llevar a cabo en un número de pacientes que rara vez supera los 3000 (60). Se trata de pacientes que generalmente no presentan otras patologías salvo la que se pretende aliviar o curar con el fármaco que se ensaya y, no suelen tomar, por tanto, otras medicaciones. También, y por lo general, son excluidos niños, personas muy ancianas y mujeres embarazadas. Quizás la característica que mejor subraya las limitaciones de estos ensayos es la de darse en unas condiciones que no son similares a las futuras condiciones del uso real de los fármacos.

Generalmente la mayor parte de las legislaciones exigen seguridad y eficacia a los productos para que puedan ser comercializados. Una tercera cláusula de necesidad no suele ser exigida. Esta tercera cláusula estaría encaminada a evitar la salida al mercado de fármacos similares a otros ya existentes (fármacos «me too»).

Fase IV

Aunque todo el desarrollo preclínico y clínico hasta la comercialización tiene como objetivo introducir en terapéutica un producto eficaz y seguro, existirán interrogantes que serán aclarados con el uso en una mayor escala del nuevo producto. Eficacia comparada, efectividad, otras acciones beneficiosas no detectadas, reacciones adversas de baja incidencia o en grupos de pacientes con características especiales, reacciones adversas en personas expuestas durante periodos prolongados, usos no terapéuticos, todas ellas constituyen algunas de las interrogantes a las que habrá que dar contestación durante esta fase. La farmacovigilancia se limita a este respecto al estudio de la seguridad durante esta fase postcomercialización.

3. Métodos

Los métodos para establecer una relación de causalidad entre un fármaco y una reacción adversa pueden llegar a ser muy variados. Básicamente el problema puede abordarse desde una perspectiva epidemiológica (tabla 4) o desde planteamientos clínicos. Estos planteamientos exigen un estudio detallado de los casos individuales.

Tabla 4. Métodos en Farmacovigilancia, fuentes e información obtenida.

método	fuentes	información sobre reacciones adversas a los medicamentos
Análisis de estadísticas vitales ⁶¹	Registros de mortalidad y de morbilidad	Reacciones agudas y subagudas
Monitorización intensiva en pacientes hospitalizados ^{62,63}	Historias clínicas Entrevistas estructuradas	Reacciones agudas y subagudas
Notificación voluntaria (programa de la OMS)	Impresos diseñados específicamente («tarjeta amarilla»)	Reacciones no conocidas Reacciones de baja incidencia Vigilancia de todas las reacciones en todos los medicamentos
Vigilancia posterior a la comercialización (prescription event monitoring, PEM) ^{64,65}	Impresos diseñados específicamente Datos de ventas Prescripciones	Detección precoz Incidencia de reacciones en nuevos fármacos (orden 1/10000)
Estudios de cohorte	Historias clínicas Impresos diseñados específicamente	Datos de todos los acontecimientos de una población «expuesta» comparada con una «no expuesta»
Estudios caso-control	Historias clínicas Entrevistas estructuradas	Datos referentes a la exposición previa a un medicamento con una enfermedad infrecuente (casos) comparados con personas que no la presenten (controles)

Tomado de Laporte y Tognoni, editores (1983) (66)

La tabla 5 presenta una comparación de los métodos más importantes de detección de reacciones adversas a medicamentos (67).

Tabla 5. Comparación de las principales técnicas de detección de reacciones adversas a medicamentos.

	coste	sensibilidad (sesgos)	utilidad como indicador precoz	número de fármacos monitorizados	detección efectos a largo plazo
Cartas a revistas médicas	+	+	++++	+++	±
Estadísticas vitales	+	0	+++	++	+
Notificación voluntaria	++	++	+++	++++	±
Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados	++	+++	++	++	0
Estudios caso-control	++	+++	++	+++	+++
Estudios de cohorte	+++	++++	+	+	++
Record linkage	++++	++++	+	++++	++

En la génesis de un problema de farmacovigilancia, se suele encontrar lo que se conoce con el nombre de alerta. Una alerta es una información no confirmada que pone en relación a un fármaco con una determinada reacción. Pero la confirmación de una alerta, no es el único tipo de problema que puede presentarse dentro de este campo de actividad, otros problemas podrían ser la elección de un preparado en función de su menor riesgo, o la decisión de la intervención más adecuada en función del riesgo.

Bibliografía

1. Laporte JR. Reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia (editorial). *Med Clin* 1988; 92:536-38.
2. Comité de Expertos. International drug monitoring: the role of national centres. *Tech Rep Ser*, nº 498. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1972.
3. Inman WHW, Rawson NSB, Wilton LV. Prescription-event monitoring. En: *Monitoring for Drug Safety* 2nd ed. Inman WHW editor. Lancaster: MTP Press. 1986:213-235.
4. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1977:44.
5. Park BK, Coleman JW. The immunological basis of adverse drug reactions. A report on a Symposium held in Liverpool on 6th April 1988. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26:491-495.
6. Report of the committee appointed by the Royal Medical and Chirurgical Society to enquire into the uses and the physiological, therapeutical and toxic effects of chloroform. *Medical-Chirurgical Transactions* 1864; 47:323-442.
7. Annotation. Hyderabad Medical School. Chloroform inhalation. *Lancet* 1889; i:344.
8. Lawrie E, Brunton TL, Bomford G, Hakim RD. Report of the Second Hyderabad Chloroform Commission. *Lancet* 1890; i:149-59.

9. McKendrick JG, Coats J, Newman D. Report on the action of anesthetics. *Br Med J* 1880; 2:957-82.
10. Reports of the Salvarsan Committee. II Toxic effects following the employment of arsenobenzol preparations. Medical Research Council. London: HMSO, 1922.
11. Kracke RR, Parker FP. The etiology of granulopenia (agranulocytosis). *J Lab Clin Med* 1934; 119:799-818.
12. Worster-Drought C. Atophan poisoning. *Br Med J* 1923; 1:148-9.
13. Haag HB, Ambrose AM. Studies on the physiological effects of diethylene glycol. *J Pharmacol Exp Ther* 1937; 59:93.
14. Geiling EMK, Cannon PR. Pathologic effects of elixir of sulfanilamida (diethylene glycol) poisoning. *J Am Med Ass* 1938; 111:919-26.
15. Oettingen WF, Jirouch EA. The pharmacology of ethylene glycol and some of its derivatives in relation to their chemical constitution and physicochemical properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1931; 42:355-72.
16. Stalinon: a therapeutic disaster (editorial). *Br Med J* 1958; i:515.
17. Grimlund K. Phenacetin and renal damage at a Swedish factory. *Acta Med Scand* 1963; Suppl. 405:3-25.
18. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 2:1358.
19. Lenz W. The thalidomide hypothesis: how it was found and tested. En: Kewitz H, Roots I, Voigt K, editores. *Epidemiological concepts in Clinical Pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag, 1987: 3-10.
20. Taussig HB. A study of the German outbreak of phocomelia. *JAMA* 1962; 180: 1106-14.
21. Sjostrom H, Nilsson R. Thalidomide and the power of the drug companies. Middlesex: Penguin Books Ltd., 1972.
22. Fraser P, Doll R. Geographical variations in the epidemic of asthma deaths. *Brit J Prev Soc Med* 1971; 25: 34-6.
23. Stolley PD, Asthma mortality: why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105:883-890.
24. Stolley PD, Schinnar R. Association between asthma mortality and isoproterenol aerosols: a review. *Prevent Med* 1978; 7:519-538.
25. Grawitz PB. Nuevas orientaciones en la terapéutica de la amebiasis. *Semana Med* 1935; 42:525-9.
26. Barros E. Amebas y más amebas. *Semana Med* 1935; 42:907-8.
27. Gholz LM, Arons WL. Prophylaxis and therapy of amebiasis and shigellosis: iodochlorhydroxyquine. *Am J Trop Med Hyg* 1964; 13:396-401.
28. Berggren L, Hansson O. Treating acrodermatitis enteropathica. *Lancet* 1966; i:52.
29. Kono R. Introductory review of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) and its studies done by the SMON Research Commission. *Jap J Med Sci Biol* 1975; 28 (Suppl.):1-21.
30. Decision of the Tokyo District Court, 3 August, 1978. SMON patients vs. the State; Ciba-Geigy (Japan) Limited; Takeda Chemical Industries Limited; Tanabe Seiyaku Co. Ltd. et al. Organising Committee of the Kyoto International Conference Against Drug Induced Sufferings (KICADIS), Tokyo, 1979.
31. Tsubaki T, Honma Y, Hoshi M. Neurological syndrome associated with clioquinol. *Lancet* 1971; i: 696-7.

32. Katahira K, Teshima K, Sugisawa H. An international survey on the recent reports concerning intoxication with halogenated oxyquinoline derivatives and the regulations against their use. En: Soda T, editor. Drug-induced sufferings. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980:441-55.
33. Hansson O. Oxyquinoline intoxication outside Japan, its recognition and the scope of the problem. En: Soda T, editor. Drug-induced sufferings. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980:429-32.
34. Oakley GP. The neurotoxicity of the halogenated hydroxyquinolines. En: Soda T, editor. Drug-induced sufferings. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980:90-6.
35. Wright P. Skin reactions to practolol. *Br Med J* 1974; 2:560.
36. Wright P. Untoward effects associated with practolol administration: oculomucocutaneous syndrome. *Br Med J* 1975; 1:595-8.
37. Wright P. Ocular reactions to beta-blocking drugs. *Br Med J* 1975; 4:577.
38. Ismail SA. Practolol and the eye. *Br Med J* 1974; 4:104.
39. Felix RH, Ive FA. Skin reactions to practolol *Br Med J* 1974; 2:333.
40. Felix RH, Ive FA, Dahl MGC. Cutaneous and ocular reactions to practolol. *Br Med J* 1974; 4:321-4.
41. Halsey JP, Cardoe N. Benoxaprofen: side-effect profile in 300 patients. *Br Med J* 1982; 284:1365-8.
42. Larkin J, Pullar T, Mason D. Side effects of benoxaprofen. *Br Med J* 1982; 284:1784.
43. Marsden JR, Dahl MGC. Side effects of benoxaprofen. *Br Med J* 1982; 284:1782-3.
44. Wilkins MR, Scott DL, Farr M. Side effects of benoxaprofen. *Br Med J* 1982; 284:1782-3.
45. Firth H, Wilcock GK, Esiri M. Side effects of benoxaprofen. *Br Med J* 1982; 284:1784.
46. Goudie BM, Birnie GG, Watkinson G, Macsween RNM, Kissen LH, Cunningham NE. Jaundice associated with the use of benoxaprofen *Lancet* 1982; i: 959.
47. Prescott LF, Leslie PJ, Padfield P. Side effects of benoxaprofen. *Br Med J* 1982; 284:1783.
48. Taggart HMCA, Alderdice JM. Fatal cholestatic jaundice in elderly patients taking benoxaprofen. *Br Med J* 1982; 284:1372.
49. Paulus HE. FDA Arthritis Advisory Committee Meeting. *Arthritis Rheumatism* 1983; 26:1288-9.
50. Committee on Safety of Medicines. Osmosin (controlled release indomethacin. *Current Problems*, no 11. August 1983, London: Committee on Safety of Medicines.
51. Day TK. Intestinal perforation associated with osmotic slow release indomethacin capsules. *Br Med J* 1983; 287:1671-2.
52. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284: 878-881.
53. Herbst AL, Bern HA. Developmental effects of diethylstilbestrol (DES) in pregnancy. New York: Thieme-Stratton Inc., 1981.
54. Shapiro S, Slone D. The effects of exogenous female hormones on the fetus. *Epidemiol Rev* 1979; 1:110-123.

55. Meyler L. Side effects of drugs. Amsterdam: Elsevier, 1952.
56. Davies DM. History. In: Davies DM, editor. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 1991:1-4.
57. Anker SI, Warrington SJ. Research and development of new medicines. *J Int Med Res* 1989; 17:407-416.
58. Ames B, McCann J, Yamasaki E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian microsome mutagenicity test: *Mutat Res*, 1975; 31:347-364.
59. Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS): Safety Requirements for the first use of new drugs and diagnostic agents in man. A review of safety issues in early clinical trials of drugs. Geneva:CIOMS, 1983.
60. Lewis JA, Chilvers C. Post-marketing monitoring of drugs. *J R Soc Med* 1988; 78:874-877.
61. Stolley PD. Datos de morbilidad y mortalidad aplicados al estudio de los efectos indeseables producidos por drogas y medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat, 1983:133-145.
62. Lawson D. Intensive monitoring in hospitals -1: Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP). En: Inman WHW, editor. Monitoring for drug safety. Lancaster: MTP Press, 1980:213-240.
63. Moir DC. Intensive monitoring in hospitals -2: the Aberdeen-Dundee system. En: Inman WHW, editor. Monitoring for drug safety. Lancaster: MTP Press, 1980:241-252.
64. Finney DJ. The design and logic of a monitor of drug use. *J Cron Dis* 1965; 18:77-98.
65. Rawson NSB, Pearce GL, Inman WHW. Prescription-event monitoring: methodology and recent progress. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:509-522.
66. Tognoni G, Laporte JR. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat, 1983:7-8.
67. Laporte JR, Arnau JM. La detección de reacciones adversas por vigilancia intensiva de pacientes hospitalizados. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat, 1983:222.

5. Notificación voluntaria de reacciones adversas a los medicamentos

A. Sánchez, A. García Ortiz, A. Carvajal

1. Introducción
2. La tarjeta amarilla
 - 2.1. Qué notificar
 - 2.2. Origen de las notificaciones
 - 2.2.1. Médicos
 - 2.2.1.1. Atención primaria
 - 2.2.1.2. Atención hospitalaria
 - 2.2.2. Farmacéuticos
 - 2.2.3. Industria
 - 2.2.4. Publicaciones
 - 2.3. Evaluación de la tarjeta amarilla
3. Características del sistema de notificación voluntaria
4. Información de retorno
5. Sumario

1. Introducción

El sistema de notificación voluntaria de reacciones adversas es el método más universal de farmacovigilancia y consiste en la recogida y posterior comunicación de aquellas reacciones no deseadas que pueden aparecer tras el uso de los fármacos en humanos.

Tras el llamado «desastre de la talidomida» (1), los gobiernos de algunos países establecieron procedimientos para la recogida sistemática de información

sobre las reacciones adversas que podían producirse después de la administración de un fármaco. Fue a principios de 1960 cuando la Asamblea Mundial de la Salud estableció en sus resoluciones la creación de un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos (2,3). Entre 1961 y 1965, empezaron a surgir los primeros sistemas de notificación voluntaria en: Australia, Italia, Holanda, Nueva Zelanda, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos y la República Federal Alemana (4). En 1968 la Organización Mundial de la Salud (OMS) inició un proyecto piloto de recogida de notificaciones sobre reacciones adversas en diez países (5). La evaluación de esta experiencia llevó a la conclusión de la necesidad de establecer un sistema de monitorización permanente. En 1978, el gobierno sueco se ofreció como responsable del desarrollo y coordinación del programa internacional de notificación voluntaria, estableciendo su sede definitiva en Uppsala (6). En la actualidad el sistema está implantado en 33 países y se han recogido alrededor de un millón de notificaciones de efectos indeseables.

En España, el programa de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos fue iniciado a finales de 1982 por la División de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona; a lo largo de 1985, se incorporaron al programa las comunidades autónomas de Cantabria y Navarra, dentro ya de un proyecto de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (7). Actualmente participan diez centros regionales, otros cinco acreditados que están iniciando sus actividades (Aragón, Extremadura, Madrid, Murcia y la Rioja), dos comunidades autónomas, Asturias y Baleares, todavía no se han incorporado al sistema. El centro coordinador nacional a partir de 1992 se ubica en el Instituto de Salud Carlos III en Majadahonda (Madrid).

2. La Tarjeta Amarilla

La tarjeta amarilla es un impreso que recoge los datos mínimos necesarios para evaluar una sospecha de reacción adversa a un fármaco (Fig.1).

Los datos que se refieren al paciente son: nombre o número de historia clínica para localizar notificaciones repetidas; edad, que interesa para identificar grupos de riesgo y peso, útil para detectar casos de sobredosificación.

Referido al fármaco se solicita dosis diaria, vía de administración, tiempo de exposición del paciente al fármaco, y nombre de la especialidad, ante la posibilidad de reacciones adversas a excipientes o formas farmacéuticas; también el motivo de la prescripción ya que indica la patología de base que a veces puede contribuir a la aparición del efecto no deseado.

Acompañando a la descripción de la reacción se hace constar la fecha de inicio y final y el desenlace, datos que ayudan a valorar la gravedad del efecto adverso.

La tarjeta consta además de un apartado de observaciones en el que el médico puede añadir cualquier otro dato que él considere de interés.

Toda la información tanto del paciente como del notificador es confidencial.

CONFIDENCIAL

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE

Sexo Edad Peso (kg.)

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción).
(Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

FARMACO (S) * (Indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Véase nota 2)				

* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES	Fechas		Desenlace (P. ej. mortal, recuperado, secuelas. etc.)
	Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES

MEDICO QUE NOTIFICA

Nombre

Dirección

Población

Teléf.

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas

.....
Firma

...../...../.....
Fecha

Figura 1. Impreso para la notificación de reacciones adversas. Tarjeta Amarilla

2.1. Qué notificar

Se deben notificar todos los efectos adversos observados tras la administración de un medicamento en la asistencia hospitalaria y extrahospitalaria. De especial interés son las reacciones graves y las producidas por fármacos de reciente introducción en el mercado (Tabla 1).

Tabla 1. Qué notificar

Reacciones a fármacos de reciente introducción en terapéutica
Reacciones mortales
Reacciones que pongan en peligro la vida del paciente
Reacciones que provoquen ingreso hospitalario
Reacciones que alarguen la estancia hospitalaria
Reacciones que provoquen ausencia laboral o escolar
Malformaciones congénitas
Reacciones que produzcan efectos irreversibles

No hay que olvidar que se notifican sospechas. Siempre que el clínico haya manejado la hipótesis del medicamento como explicación a la aparición de una alteración, esta posibilidad puede notificarse. Es la manera de descubrir reacciones adversas previamente desconocidas.

2.2. Origen de las notificaciones

El hecho de que una reacción adversa se notifique depende de la sospecha por parte del médico prescriptor de la existencia de una relación entre la administración de un medicamento y la aparición de la reacción y su posterior comunicación a través de la tarjeta amarilla al centro de farmacovigilancia correspondiente. La organización de los programas nacionales de farmacovigilancia, en los distintos países, determina también las fuentes de notificación: médicos de hospital y de atención primaria en Australia, Nueva Zelanda, los países nórdicos, y el Reino Unido. Sólo médicos de hospital en Japón, Rumania y Yugoslavia. A través de la industria farmacéutica en la República Federal Alemana, Italia y Estados Unidos (8).

Hay países en los que el programa de notificación voluntaria incluye profesionales de la salud como enfermeras y farmacéuticos de oficina.

Un problema que podría originar la existencia de varias fuentes de notificación es la comunicación de un mismo caso en más de una ocasión.

2.2.1. Médicos

2.2.1.1. Atención primaria

El interés de la atención primaria como origen de notificaciones se debe al tipo de población que cubre, a la relación más continua y personal con los pacientes, al mejor estado de salud de éstos, a la menor frecuencia de politerapia y a que es el «nivel» donde se realizan los controles de las medicaciones o tratamientos establecidos por especialistas. Muchas veces son los primeros en observar una reacción adversa.

Las notificaciones de atención primaria se caracterizan por incluir pocos fármacos, además son medicamentos con un alto nivel de consumo. La mayoría de las comunicaciones son leves y no suelen ir acompañadas de analítica u otras exploraciones complementarias. Es fácil la comunicación con el notificador, lo que permite completar la información.

2.2.1.2. Atención hospitalaria

El hospital es una fuente importante de datos por la gravedad de las reacciones que aparecen, el seguimiento que se hace de los pacientes, el control de la medicación y las exploraciones complementarias que se realizan. Sin embargo es difícil conseguir una notificación fluida o habitual en este grupo de médicos (9).

Las notificaciones de hospital se caracterizan por referirse a pacientes en mal estado, con múltiples patologías, tratados con gran número de medicamentos, muchos de ellos de uso exclusivamente hospitalario. Son reacciones generalmente graves.

2.2.2. Farmacéuticos

En febrero de 1977 una orden ministerial estableció, dentro de las funciones del servicio de farmacia, labores de farmacovigilancia: «en estrecha colaboración con el personal médico mantener vigilancia y estudios continuos sobre los efectos adversos de los medicamentos». Posteriormente la Ley del Medicamento recoge también esta función (10). Hay además de estas razones «legales» una serie de razones profesionales que apoyan el interés del farmacéutico de hospital en las reacciones adversas a medicamentos: participa en la Comisión de Farmacia y Terapéutica y en el Comité de Ensayos Clínicos y realiza una dispensación, que le permite conocer individualizadamente los medicamentos prescritos (11).

En abril de 1990 la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) estableció una unidad de farmacovigilancia encargada de fomentar las actividades de farmacovigilancia en el hospital. Desde su origen hasta marzo de 1991 esta unidad ha recibido 424 tarjetas amarillas (12). Todas estas tarjetas son remitidas al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Los farmacéuticos de oficina de farmacia abarcan un campo no contemplado por otros profesionales, por su relación con un grupo de medicamentos que se despachan sin receta médica, por la automedicación y el uso de especialidades publicitarias (13).

Este colectivo puede encontrar dificultades para realizar una correcta descripción de la reacción adversa, lo que limita su participación en el programa de la tarjeta amarilla.

2.2.3. *Industria*

El artículo 57 de la Ley del Medicamento (14) implicaba por primera vez a los laboratorios fabricantes en las labores de farmacovigilancia: «Los fabricantes y titulares de autorizaciones sanitarias de medicamentos están también obligados a declarar a la Administración del Estado y a las Comunidades Autónomas que ostentan competencias de ejecución en materia de productos farmacéuticos los efectos inesperados o tóxicos de los que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que fabrican o comercializan».

En otros países, como Estados Unidos, la agencia reguladora (Food and Drug Administration, FDA), recibe la mayor parte de las notificaciones de los laboratorios farmacéuticos (15). Puede considerarse este aspecto como positivo ya que es una forma de responsabilizarse no sólo de las ventas, sino también de la seguridad de sus productos una vez introducidos en el mercado.

Hay que tener en cuenta que la industria puede recoger una gran cantidad de datos gracias a la red de visitadores médicos de que dispone y que se mantiene en contacto periódico con el médico (16). Una limitación de esta es que sólo recoge información de sus propios productos.

2.2.4. *Publicaciones*

Es frecuente que un médico, bien por la gravedad o por lo desconocido de una respuesta asociada a un fármaco, se decida a comunicar el caso a una revista médica en forma de «carta al director». Algunas de las reacciones más graves producidas por medicamentos han sido detectadas por este método; es el caso de la hepatotoxicidad provocada por benoxaprofeno (17) y del síndrome oculomucocutáneo por practolol (18). De hecho pueden considerarse las comunicaciones a revistas como el antecedente de la notificación voluntaria actual.

El mayor inconveniente de la publicación de cartas al director como fuente de información de reacciones adversas es el tiempo transcurrido desde que se detecta la reacción adversa hasta que esta llega a ser publicada, pueden transcurrir más de siete meses (19), un tiempo excesivo para efectos adversos graves o desconocidos hasta entonces.

El envío simultáneo de la tarjeta amarilla a los centros de farmacovigilancia, es la forma de garantizar, que reacciones que han sido consideradas lo suficientemente interesantes para su publicación, entren a formar parte de la base de datos de reacciones adversas y que puedan así ser contrastadas o estudiadas en la revisiones que se hagan.

Debe procurarse que estas comunicaciones contengan al menos un mínimo de información sobre la reacción adversa (20).

2.3. Evaluación de la Tarjeta Amarilla

Para la valoración de la gravedad y causalidad de una notificación se utilizan los algoritmos, que son el método para establecer una relación causal entre la administración del fármaco sospechoso y la aparición de la reacción adversa. En el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) se aplica el algoritmo de Karch-Lasagna (Tabla 2). La «secuencia temporal» es el tiempo razonable que debe haber entre la administración de un medicamento y la aparición de la reacción, puede establecerse para varios medicamentos notificados; se puede pensar en una interacción cuando existe una administración conjunta. El «conocimiento previo» es la forma de valorar si la reacción adversa está descrita en la literatura médico-farmacéutica, si aparecen sólo casos anecdóticos o si se trata de una reacción no conocida para el fármaco sospechoso. Una respuesta positiva a la pregunta de si existe mejoría tras la «retirada del fármaco» sospechoso, establece una mayor fuerza en la asociación entre fármaco y reacción. Cuando la reacción aparece tras administrar de nuevo el medicamento después de un período de lavado, se considera que ha habido una reexposición positiva, este hecho apoyaría también la relación causal. Es posible clasificar las reacciones según su relación causal: definida, probable, posible y condicionada.

Tabla 2. Evaluación de la relación causal entre reacción adversa y medicamento

criterios	clasificación de las reacciones			
	definida	probable	posible	condicionada
Secuencia temporal	Si	Si	Si	Si
Respuesta conocida	Si	Si	Si	No
Reacción mejora al retirar	Si	Si	Si o No	Si o No
Reacción reaparece al reexponer	Si	?	?	¿
Explicación causal alternativa	No	No	Si	No

Se anulan las notificaciones que no se pueden evaluar por falta de información, las producidas por dosis superiores a las terapéuticas o que no cumplen la definición de reacción adversa a medicamentos dada por la OMS (22). Quedan archivadas en el centro que las recibe.

3. Características del sistema de notificación voluntaria

El sistema de notificación voluntaria de reacciones adversas es el sistema de vigilancia postcomercialización más barato y sencillo. Los centros de recogida y evaluación de notificaciones pueden estar formados por un par de personas. El seguimiento de los fármacos se hace desde el momento de su comercialización hasta su retirada del mercado. Se notifican reacciones adversas sobre cualquier fármaco.

La notificación voluntaria no es un estudio experimental, es un estudio de tipo observacional. Esta característica le aleja de los problemas éticos que se plantean con los ensayos clínicos. Incluye a toda la población: niños, ancianos, pacientes hospitalizados, pacientes con varias enfermedades, pacientes con politerapia. No interfiere los hábitos de prescripción.

Una «alerta» es una notificación sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco. Esta relación es desconocida o está poco documentada. Normalmente se necesita más de una notificación para generar una alerta, aunque depende de la gravedad del acontecimiento adverso y la calidad de la información que se recoja en la notificación (23). Las «alertas» son el origen de las hipótesis en base a las cuales se realizan otros estudios de farmacovigilancia: casos y controles, cohortes, monitorización de un fármaco o de un grupo de pacientes.

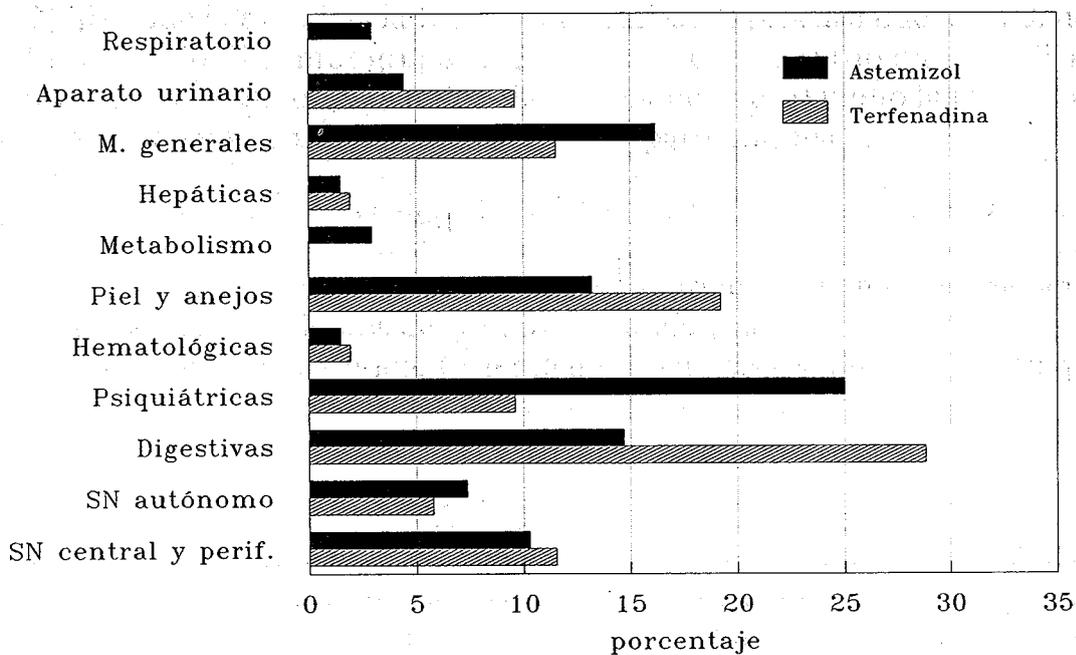
Esta es una de las principales funciones de un sistema de farmacovigilancia, ser capaz de detectar cualquier posible problema producido por un fármaco con la mayor rapidez posible (Tabla 3).

Tabla 3. Problemas detectados por el Sistema Español de Farmacovigilancia a través de la «Tarjeta Amarilla» (24)

fármaco	reacción
bendazac (Bendalina®)	hepatotoxicidad
Biostar® (crema)	quemaduras
bismuto (Mabogastrol®)	encefalopatía
cefazolina + cefazolina-dibencilamina (Daren®)	lesión en punto de aplicación
cincofeno (Uriartril®)	hepatotoxicidad
cinopacida (Arteripax®, Vasolande®)	agranulocitosis
cinarizina (Diclamina®, Stugerón® y otros)	parkinsonismo, temblor
citilona (Mucorex® y otros)	alteraciones del gusto
cleboprida (Clanzol®, Cleboril® y otros)	riesgo elevado de distonía aguda
droxicam (Drogelon®, Ferpan®, Ombolan®)	hepatotoxicidad
flunarizina (Flurpax®, Sibelium® y otros)	parkinsonismo, depresión, temblor
gangliósidos (Nevrotal®)	síndrome Guillain-Barré
glafenina (Osodent®, Glifanan® y otros)	hipersensibilidad, hepatotoxicidad
metasilicato de aluminio y magnesio (Alyma®)	poliuria, disuria

Una limitación de los sistemas de notificación voluntaria es la incapacidad para establecer incidencias de reacciones adversas; por la evidente falta de un denominador objetivo, personas expuestas al fármaco, así como por el numerador, reacciones notificadas, que no es real, ya que se notifican sólo una parte de las reacciones adversas que se producen (25). Existe un sesgo de notificación: se notifica más sobre productos nuevos o que están siendo sometidos a una amplia campaña publicitaria (26), se comunican más reacciones agudas, más fáciles de detectar que reacciones a largo plazo; la publicación de un caso en la sección de cartas al director provoca la comunicación de casos similares o de otras reacciones producidas por el mismo fármaco. Sin un cálculo de la incidencia no se puede determinar si una reacción adversa ocurre en la población, con más frecuencia tras la administración del medicamento que espontáneamente. Sin esta relación no podemos determinar la importancia clínica de una reacción (27). Es decir el origen de sus limitaciones es el mismo que el de sus ventajas, los datos se originan de forma no controlada y esto impide obtener de ellos datos exactos de tasas.

No obstante, es posible conseguir cálculos aproximados de incidencia con el cociente número de notificaciones/consumo de medicamentos. Otras posibilidades son el establecimiento de grupos de riesgo y la comparación de especialidades del mismo grupo farmacológico a partir de lo notificado (perfiles) (28) (Fig. 2).



Número de reacciones: astemizol, 68
terfenadina, 52. Datos del SEFV.

Figura 2. Antihistamínicos «no sedantes». Distribución de reacciones por órganos y sistemas

La tasa de notificación es muy variable a lo largo del año (Fig. 3). Pero quizá el problema más grave de la notificación voluntaria es la infranotificación (30). Esta puede llegar a ser tan grave que impida que la notificación voluntaria sea capaz de cumplir sus dos principales objetivos: detección de alertas y

Es responsabilidad de los centros de farmacovigilancia el dar a conocer el programa de la tarjeta amarilla (32), mediante campañas de divulgación, hojas informativas, envío periódico de tarjetas amarillas etc. Un hecho importante es el que los estudiantes de medicina conozcan en su período de formación el programa de notificación voluntaria.

Ya hemos comentado la importancia de la notificación de reacciones no conocidas previamente. Se comunican sospechas y como tales se consideran; conseguir desechar la idea de que si no está recogido en la bibliografía debe descartarse el medicamento como causa, supondría un avance para la calidad y efectividad de los sistemas de notificación voluntaria (Tabla 5).

Tabla 5. Características del sistema de notificación voluntaria

ventajas
Sencillez y bajo coste
Origen de alertas
Cubre a toda la población
Útil para detectar reacciones de baja incidencia
inconvenientes
La tasa de notificación no es constante
Infranotificación
No proporciona información sobre incidencia
Sesgos de notificación
Efecto «bola de nieve»
Difícil detección de reacciones adversas a largo plazo

4. Información de retorno

Una de las actividades encaminadas a disminuir la infranotificación es mantener una comunicación fluida y constante con los notificadores. La posibilidad de pedir un informe sobre la reacción adversa que se notifica sería una manera de establecer esta comunicación, también pueden enviarse de forma automática sin que el notificador lo solicite.

Se distribuyen entre los profesionales de la salud boletines informativos en los que se recogen revisiones sobre medicamentos o grupos farmacológicos, descripciones de reacciones adversas, funcionamiento de los centros, histogramas sobre la frecuencia de notificación, a partir de los datos recogidos.

La «farmacovigilancia activa» es el seguimiento personal de las notificaciones que pueden ser origen de una alerta o tienen especial interés clínico. Se realiza

una verdadera investigación que va más allá de completar la información recibida; a través de entrevistas personales con el notificador, con el paciente que ha sufrido la reacción adversa o buscando casos similares en los servicios hospitalarios.

5. Sumario

Un sistema de notificación voluntaria se puede ver como una recolección de comunicaciones, cuya procedencia, características y tamaño de la población expuesta al medicamento desconocemos.

Así es casi imposible establecer una relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento.

Sólo la aparición sucesiva de un número de sospechas, en un tiempo relativamente corto, para un medicamento en relación con una reacción adversa desconocida, apoyaría una relación si se cumplen los requisitos anteriormente expuestos.

La ausencia de un grupo control, la falta de denominador para el cálculo de incidencias, la infranotificación y las comunicaciones parciales, llevan a la necesidad de sistemas complementarios.

La notificación voluntaria es la mejor forma de detectar acontecimientos no frecuentes, cuando ocurren tras la comercialización de una nueva especialidad.

La notificación voluntaria es el único camino que puede detectar acontecimientos raros, para todos los medicamentos que existen en el mercado y durante todo el tiempo que permanecen en el mismo.

Las reacciones comunes pueden aconsejar la retirada del mercado del medicamento, mientras que las reacciones raras solo requieren precauciones médicas.

Bibliografía

1. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 2:1358.
2. WHA resolution 15,41. *Official Record. World Health Organization*, 118, 18, 1962.
3. WHA resolution 16,36. *Official Record. World Health Organization*, 127, 18, 1963.
4. Wiholm BE, Olson S. Spontaneous reporting systems outside The United States. En: Strom L, editor. *Pharmacoepidemiology*. New York: Churchill Livingstone 1989:119.
5. WHA resolution 23,13. *Official Record. World Health Organization*, 184, 7, 1970.
6. Laporte JR. Sistema de notificación espontánea de reacciones adversas. En: Laporte JR, Tognoni, editores. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Salvat, 1983: 160.
7. Laporte JR, Capellá D. El desarrollo de la farmacovigilancia en España. *Inf Ter Segur Soc* 1985; 7(9): 135.
8. Wiholm BE, Olson S. Spontaneous reporting systems outside The United States. En: Strom L, editores. *Pharmacoepidemiology*. New York: Churchill Livingstone 1989:122.

9. Armadans L, Carné X, Laporte JR. Detección de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario. Método y resultado. *Med Clin* 1988; 91: 124-7.
10. Ley del Medicamento 25/1990. Capítulo IV, art. 91, 2d.
11. Asociación Española de Farmacéuticos de Hospital. El Farmacéutico y la Farmacovigilancia en el hospital. Barcelona: AEFH, 1984.
12. Resumen del informe presentado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria a la Comisión Nacional de Farmacovigilancia. *Rev SEFH*, 1991; XV (56): 30-2.
13. Doncel JA. Farmacovigilancia para farmacéuticos. *El farmacéutico* 1991; 103: 62-74.
14. Ley del Medicamento 25/1990. Capítulo VI, art. 57, 2.
15. Tilson H. Risk in taking drugs. En: Melmon and Morrelli's, editores. *Clinical pharmacology: basic principles in therapeutics*. New York: McGraw Hill, 1992: 922.
16. Daufi L. Farmacovigilancia e industria farmacéutica en el marco de la futura ley del medicamento. Encuentro sobre la ley del medicamento, 1985. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1988.
17. Griffin JP. Medicines and the media. En: D'arcy PF, Griffin JP, editores. *Iatrogenic disease*. Oxford: Oxford University Press, 1986: 7-9.
18. Dukes MNG. Two decades of drug-induced disasters. En: D'arcy JP, Griffin JP, editores. *Iatrogenic disease*. Oxford: Oxford University Press, 1986: 23-4.
19. Laporte JR, Capellá D. La notificación de posibles reacciones adversas a medicamentos en publicaciones médicas (carta). *Med Clin* 1984; 83(11): 474.
20. Laporte JR, Lience E. Información mínima que deben contener las publicaciones sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin* 1991; 97: 56-7.
21. Karch F, Lasagna L. Evaluating adverse drug reactions. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 1976; 59: 204.
22. OMS (Comité de expertos). Vigilancia farmacológica internacional. Informe técnico 425, OMS 1986.
23. Fourteenth Annual Meeting of Representatives of National Centers participating in the WHO International Drug Monitoring Programme. Barcelona, 1992 sep.
24. Institut Catalá de Farmacología. *Butlletí Groc*. Vol 5 n° 1.
25. Griffin JP, Weber JCP. Voluntary systems of adverse reactions reporting. *Acute Poisoning Rev* 1986; 5: 23-55.
26. Sachs RM, Dieck GS. The feldene experience: a case study. En: Horisberger B, Dinkel R, editores. *The perception and management of drug safety risks*. Berlín: Springer-Verlag, 1989: 82.
27. Wiholm BE, Olson S. Spontaneous reporting systems outside The United States. En: Strom L, editor. *Pharmacoepidemiology*. New York: Churchill Livingstone, 1989:291.
28. Inman WHN, Weber JCP. The United Kingdom. En: Inman WHW, editor. *Monitoring for drug safety*. Lancaster: MTP press, 1986: 23.
29. Revilla F. Programa de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos en Castilla y León. «Tarjeta amarilla». Mayo 1986-Agosto 1991 (tesis). Valladolid: Univ. de Valladolid, 1992: 111.
30. Inman WHW. Under-reporting of adverse drug reactions (letter). *Br Med J* 1985; 290: 1355.
31. Inman WHN. Detection and investigation of drug safety problems. En: Gent M, Shig-matsu I, editores. *Epidemiological issues in reported drug-induced illnesses*. Honolulu, 1976. Ontario: McMaster University Library Press.
32. Rogers AS. FDA sponsored project to promote physician reporting of adverse drug events in Maryland 1985-88. *Clin Res. Practice and Drug Regulatory* 1990; 8: 29-43.

6. Estudios observacionales analíticos en la evaluación de los efectos de los fármacos en el hombre

E. Diogene

1. Introducción
2. Estudios caso-control
 - 2.1. Razonamiento
 - 2.2. Objetivos
 - 2.3. Precisión y errores debidos al azar
 - 2.4. Validez y errores sistemáticos.
 - 2.5. Estudios caso-control en la evaluación de patologías producidas por medicamentos
3. Estudios de cohortes

1. Introducción

Qué duda cabe que la observación de la historia natural de los fenómenos patológicos y su interpretación desde un punto de vista personal está al abasto de cualquier médico. Es más, el clínico tiene mucho en cuenta su acumulación de experiencia a la hora de establecer un diagnóstico y de decidirse por una determinada estrategia terapéutica. Lo hace incluso a veces en detrimento de los resultados procedentes de estudios epidemiológicos tan potentes para evaluar las relaciones de causalidad como son los ensayos clínicos controlados (1).

Actualmente existen cada vez menos dudas de que, en medicina, no basta con la experiencia personal para establecer relaciones entre causas y efectos ya sea en cuanto a la producción de enfermedades o en cuanto a la modificación de su historia natural mediante estrategias terapéuticas, ya sean de tipo farmacológico o no.

La Farmacología Clínica es una disciplina que, para promover un uso racional de los medicamentos, ha de dibujar con la mayor precisión posible un perfil de eficacia esperada de los medicamentos en relación a su perfil de riesgos. Para ello, se ha visto obligada a utilizar métodos que proceden de la epidemiología, y permiten la investigación de relaciones causales desde un punto de vista probabilístico utilizando razonamientos modernos frente a los caducos modelos deterministas (2-4).

Los estudios epidemiológicos analíticos constituyen ejercicios de medida de la magnitud del o los efectos de una o diferentes causas en una muestra determinada cuyos resultados, con las debidas limitaciones, pueden ser extrapolados a una población general de referencia que, en definitiva, es la tributaria de la intervención médica. El paradigma de los estudios epidemiológicos que investigan relaciones de causalidad lo constituyen los de tipo experimental en los que los investigadores fijan las condiciones en las que se va a llevar a cabo la investigación: son los ensayos clínicos controlados.

Sin embargo, no siempre es posible utilizar su metodología debido a razones logísticas, económicas e incluso, en ocasiones, éticas. Más aún, los ensayos clínicos controlados adolecen de una serie de limitaciones que obligan a adoptar estrategias de estudio diferentes, por ejemplo cuando se quiere investigar la causalidad de efectos de baja frecuencia o de efectos con tiempos de latencia largos. Algunos investigadores sugieren la realización de ensayos clínicos controlados amplios para paliar estas y otras limitaciones, como el hecho de que en los ensayos clínicos controlados clásicos las condiciones experimentales crean una situación diferente al contexto en el que se desarrolla la práctica médica habitual (5). Una alternativa para contrastar hipótesis causales la constituyen los estudios epidemiológicos observacionales analíticos en los que los investigadores únicamente siguen un determinado método que permite calcular un parámetro que mide la fuerza de la asociación entre efectos y factores causales respetando las condiciones habituales de la práctica médica: se trata de los estudios caso-control y de cohortes.

2. Estudios caso-control

Son estudios que permiten evaluar hipótesis causales en la producción de enfermedades entendiendo que existen asociaciones entre un efecto (enfermedad) y unos factores causales (factores de riesgo), que pueden estar relacionados o no entre sí. Esta asociación entre causa(s) y efecto puede ser examinada desde un punto de vista probabilístico, no determinista.

2.1. Razonamiento

Se trata de detectar el efecto (enfermedad) objeto de estudio e investigar los factores de riesgo asociados. Para ello, se selecciona una serie de pacientes que presentan la enfermedad a estudiar (casos) y se compara su exposición a determinados factores de riesgo con la que se detecta en otra serie de individuos que

se diferencian de los casos por no presentar la enfermedad estudiada (controles). Mediante este enfoque se puede estudiar la asociación de una enfermedad con diferentes factores de riesgo. Si los factores de riesgo son fármacos, entonces se puede explorar el papel que juegan los fármacos en la producción de una determinada enfermedad.

2.2. Objetivos

En sí, un estudio caso-control es un ejercicio de medición en el que lo que se pretende es obtener un parámetro de medida de la fuerza de la asociación entre una enfermedad determinada y uno o varios factores de riesgo (6). En concreto, su objetivo es la obtención de un estimador no sesgado de ese parámetro con el menor error posible. En castellano se denomina Razón de Ventajas y en inglés Odds Ratio (OR) a ese parámetro. Se considera que, en el caso de enfermedades poco frecuentes, el OR es un buen estimador del Riesgo Relativo que corren los individuos expuestos al fármaco de contraer la enfermedad investigada.

En la figura 1 se representa la típica tabla de contingencia, o tabla de 2 X 2, que se obtendría en un estudio caso-control en el que se buscara investigar la asociación entre una enfermedad (C) y la exposición a un factor de riesgo que fuese un fármaco (F) determinado.

	C	\bar{C}	
F	a	b	a+b
\bar{F}	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

Figura 1. Tabla de contingencia 2x2. F: expuesto al fármaco; \bar{F} : no expuesto al fármaco; C: caso; \bar{C} : control.

En la figura 2 se muestra el cálculo del OR: se puede ver que en su cálculo se establece la razón que, en el numerador, contempla la proporción comparativa de casos (a) entre individuos expuestos (a+b) y de controles (b) entre los individuos expuestos (a+b) y, en el denominador, contempla la proporción comparativa de casos (c) entre individuos no expuestos (c+d) y de controles (d) entre los individuos no expuestos (c+d).

	C	\bar{C}	
F	a	b	a+b
\bar{F}	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

Ventaja de la exposición (entre casos y controles): $\frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{b}{a+b}}$

Ventaja de la no exposición (entre casos y controles): $\frac{\frac{c}{c+d}}{\frac{d}{c+d}}$

Razón de ventajas (Odds Ratio-OR): $\frac{\frac{a}{a+b} \times \frac{a+b}{b}}{\frac{c}{c+d} \times \frac{c+d}{d}} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc} = OR$

Figura 2. Cálculo del OR.

Cuando el OR es igual a 1 la proporción de casos y controles entre los expuestos al fármaco es igual a la proporción de casos y controles no expuestos al fármaco, lo que sugiere que no existe asociación entre el fármaco y la enfermedad. Cuando el OR es superior a 1 se dice que existe una asociación entre fármaco y enfermedad tanto mayor cuanto mayor sea el OR. Caso de que el OR fuese inferior a 1 se dice que el fármaco presenta un efecto protector frente a la enfermedad estudiada.

Mediante este simple cálculo, se obtiene un valor que constituye un estimador del OR que se daría en la población de referencia. Es necesario, pues este es el fin de un estudio analítico y en ello reside su interés, calcular cual sería el OR en esta población de referencia. Ello se realiza calculando los límites de confianza del OR (habitualmente se calculan los límites de confianza al 95%) que nos dan una idea del valor del OR que obtendríamos en 95 estudios si realizásemos 100 estudios como el que hemos realizado.

Los objetivos de un estudio de estas características no se cumplirían si no se añade otro propósito: el de obtener un estimador del OR no sesgado, es decir con el menor error posible.

2.3. Precisión y errores debidos al azar

La reducción de los errores debidos al azar resulta en un aumento de la precisión del estudio. Esta reducción de los errores debidos al azar se puede obtener mediante dos medios: aumentando el tamaño del estudio y mejorando la eficiencia en la obtención de la información extraída de los individuos que entran en el estudio.

El tamaño del estudio puede ser calculado utilizando fórmulas basadas en las que se utilizan generalmente en estadística para el cálculo del tamaño de muestras (7). Estas fórmulas relacionan el tamaño del estudio con las siguientes variables:

- nivel de significación estadística (error de tipo I)
- probabilidad de detectar un efecto real (error de tipo II)
- magnitud de la asociación que se pretende detectar
- prevalencia de la enfermedad sin tener en cuenta la exposición al factor de riesgo que se investiga
- tamaño relativo de los grupos comparados (razón entre casos y controles).

Generalmente, aumentando el número de casos y de controles estudiados se aumenta la precisión del estudio.

La eficiencia de un estudio está en relación con la cantidad de información recogida para cada individuo incluido en el estudio. Esta cantidad de información puede ser aumentada mediante la utilización de diferentes técnicas de cuestionarios y entrevistas estructuradas o, en algunos casos, mediante la inclusión en los estudios de aquellas subpoblaciones que están en grado de facilitar datos más informativos excluyendo así a subpoblaciones que solamente pudiesen dar información de pobre calidad.

2.4. Validez y errores sistemáticos

La validez de un estudio caso-control tiene dos componentes: la validez interna, o validez de las inferencias hechas y referidas a los individuos que participan en el estudio, y la validez externa, o validez de las inferencias realizadas según un proceso de extrapolación de los resultados del estudio a la población general, formada por individuos que no han participado en el estudio. El hecho de que un estudio tenga validez interna es una condición sine qua non para que se pueda discutir de su validez externa. Sin embargo, hay que tener presente que los procesos de extrapolación de los resultados de un estudio a la población general no deben considerar únicamente cuestiones de validez interna.

Se dice que un estudio tiene validez interna cuando contiene pocos errores sistemáticos independientemente de que pueda contener errores debidos al azar. A los errores sistemáticos no debidos al azar se les denomina sesgos. Se puede definir como sesgo a aquel error que, en cualquier nivel de un proceso de inferencia, presenta una tendencia a producir resultados o conclusiones que difieran sistemáticamente de la verdad. Sackett ha descrito múltiples tipos de sesgos que pueden distorsionar las estimaciones realizadas en estudios caso-control (8). Se pueden identificar tres tipos principales de sesgos: el sesgo de selección, el sesgo de información y el sesgo debido a factores de confusión.

El sesgo de selección provoca una distorsión en la medición de la fuerza de la asociación que resulta de los procedimientos elegidos para seleccionar a los participantes en el estudio y que provoca que la estimación de la fuerza de la asociación en el estudio difiera de la que obtendría en la población de referencia.

El sesgo de selección se produce porque la relación entre la exposición al factor de riesgo y la enfermedad estudiada difiere entre los participantes en el estudio y los que teóricamente serían elegibles pero no fueron incluidos.

El sesgo de información es el que se produce al recoger de forma sistemáticamente errónea información sobre la enfermedad o sobre la exposición al factor de riesgo en una de las series de individuos del estudio, ya sean casos o controles. Un tipo de sesgo de información es el llamado sesgo de memoria que se produce cuando o bien los casos o bien los controles están en una mejor situación para recordar con mayor facilidad la exposición al factor de riesgo.

Los factores de confusión son factores de riesgo para la enfermedad estudiada que pueden presentar unos efectos que se mezclen con los del factor de riesgo estudiado. Para ser considerado un factor de riesgo como de confusión ha de estar asociado tanto con la enfermedad estudiada como con la exposición al factor de riesgo de interés.

Se pueden controlar los sesgos de selección y de información mediante medidas tomadas en el momento del diseño del estudio. Los sesgos debidos a los factores de confusión pueden ser controlados en la fase de análisis de los datos según diferentes técnicas (9, 10).

2.5. Estudios caso-control en la evaluación de patologías producidas por medicamentos

Un tipo específico de estudio caso-control es aquel que investiga las asociaciones entre fármacos y las patologías que pueden provocar. Al estudiar el papel etiológico de los fármacos en la producción de enfermedades, hay que tener bien presente que la exposición a medicamentos es claramente diferente de las exposiciones tradicionalmente evaluadas en los estudios caso-control (11).

La exposición a medicamentos se debe generalmente a la existencia de determinados síntomas o enfermedades. Por tanto, es especialmente importante con-

siderar si una enfermedad concreta para la cual se ha prescrito el fármaco puede estar en relación con la enfermedad que se está investigando. En este caso la indicación de la prescripción del fármaco podría ser considerada como un factor de confusión a la hora de evaluar la relación de causalidad.

Existen diferentes aspectos que merecen una atención particular en el momento de diseñar un estudio caso-control que tenga como objetivo evaluar la asociación entre una determinada patología y la exposición a ciertos fármacos.

La selección de los casos debería ser cuidadosa. Idealmente, éstos deberían ser portadores de una patología bien definida y que pudiese ser diagnosticada con exactitud. El curso de la enfermedad objeto de estudio no debería influir sobre la probabilidad de ser expuesto a los fármacos de interés. Además, los casos incluidos en el estudio deberían presentar una probabilidad razonable de haber sido producido por los fármacos estudiados. Finalmente se ha de ser especialmente escrupuloso en no incurrir en sesgos de selección y evitar escoger solamente aquellos casos de enfermedad para los cuales existan más sospechas de haber podido estar expuesto a ciertos fármacos.

Al seleccionar a los controles hay que pensar en escoger a una serie de individuos que sean comparables con los casos respecto a todas las variables a excepción del hecho de no presentar la enfermedad estudiada. De esta forma, los controles serán tan susceptibles como los casos de haber sido expuestos a los fármacos de interés. Con este objetivo en mente, habría que tomar la precaución de que el diseño del estudio no incluya en la serie de control subpoblaciones portadoras de una enfermedad asociada al uso de fármacos de interés para el estudio.

La determinación de la exposición a fármacos es un punto de especial importancia. El método para obtener información sobre la exposición a fármacos debería ser idéntico para los casos y los controles. La exposición de interés debería estar bien definida. En particular, se ha de recoger información fiable sobre la duración de la exposición y su relación temporal con la aparición de la supuesta patología asociada. La fuente de los datos ha de ser la misma para casos que para controles. Hay que mantener un estricto paralelismo en este aspecto: mismo cuestionario, misma entrevista estructurada, mismas condiciones de realización de la entrevista...

Finalmente, los factores de confusión juegan un papel relevante en este tipo de estudio. Las técnicas descritas para controlar los efectos de los factores de confusión son las mismas que las que se utilizan en otro tipo de estudios caso-control.

3. Estudios de cohortes

Los estudios de cohortes constituyen el segundo tipo de estudios epidemiológicos de carácter observacional y analítico. En ellos, a diferencia de lo que ocurre en los estudios caso-control, no se identifica a una serie de individuos que presenta una determinada patología y se la compara con otra serie de individuos que no presenta esa patología en cuanto a su exposición a diferentes fármacos.

En los estudios de cohortes, se identifica una serie de individuos que están expuestos a un fármaco de interés y se selecciona otra serie de individuos, que sirve de serie de control, compuesta por individuos que no están expuestos al fármaco de interés. De este modo se pueden obtener, al seguir a las dos series en el tiempo, tasas comparativas de aparición de diferentes patologías. Es posible entonces obtener un parámetro de medida de la fuerza de la asociación entre la exposición al fármaco y una determinada patología. En el caso de un estudio de cohortes, el objetivo principal del estudio es la obtención no sesgada de este parámetro de medida: el riesgo relativo (RR).

Los estudios de cohortes están sujetos, al igual que los estudios caso-control, al efecto de sesgos y de errores debidos al azar. Generalmente, los estudios de cohortes son más complejos y requieren un número más elevado de pacientes que los estudios de caso-control.

Bibliografía

1. Eccles M, Bradshaw C. Use of secondary prophylaxis against myocardial infarction in the north of England. *Br Med J* 1991; 302:91-2.
2. Maclure M. Popperian refutation in epidemiology. *Am J Epidemiol* 1985; 121:343-50.
3. Susser M. The logic of Sir Karl Popper and the practice of epidemiology. *Am J Epidemiol* 1986; 124:711-8.
4. Maclure M. On the logic and practice of epidemiology. *Am J Epidemiol* 1987; 126:554.
5. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials?. *Statistics in Medicine* 1984; 3:409-20.
6. Rothman KJ. Objectives of epidemiologic studies. En: Rothman KJ, ed. *Modern epidemiology*. Boston: Little, Brown and Company, 1986:77-98.
7. Schlesselman JJ. *Case control studies. Design, conduct, analysis*. New York: Oxford University Press, 1982.
8. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis*, 1979; 32:51-63.
9. Miettinen OS. Confounding and effect modification. *Am J Epidemiol* 1974; 100:350-3.
10. Mantel N, Haenzel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Nat Cancer Inst* 1959; 22:719-48.
11. Jick H, Vessey MP. Case control studies in the evaluation of drug-induced illness. *Am J Epidemiol* 1978; 107:1-7.

7. Fundamentos de los ensayos clínicos

FJ. de Abajo

1. Introducción: las tres dimensiones del ensayo clínico
2. Desarrollo histórico del ensayo clínico.
3. Definiciones del ensayo clínico
4. Tipos de ensayos clínicos
 - 4.1. Según la fase del desarrollo
 - 4.2. Según el diseño
 - 4.2.1. Ensayos clínicos no controlados
 - 4.2.2. Ensayos clínicos controlados
 - 4.3. Según el objetivo global
5. Arquitectura conceptual del ensayo clínico controlado
 - 5.1. Pilares básicos
 - 5.1.1. Control del error debido al azar: predeterminación del tamaño de la muestra
 - 5.1.2. Control de la heterogeneidad intergrupo: la randomización
 - 5.1.3. Control de la subjetividad: el enmascaramiento
 - 5.2. Elementos que dan forma al ensayo
 - 5.2.1. Planteamiento de una pregunta concreta
 - 5.2.2. Selección y definición del parámetro de evaluación principal
 - 5.2.3. Selección del control
 - 5.2.4. Selección del diseño
 - 5.2.5. Definición de la población elegible y previsión de factores que afectarán a la muestra final (criterios de pérdida)
 - 5.2.6. Análisis estadístico de los resultados
 - 5.2.7. Valoración de la repercusión clínica de los resultados

1. Introducción: Las tres dimensiones del ensayo clínico

Tiende a clasificarse a los ensayos clínicos entre los estudios epidemiológicos de tipo experimental. Se diferencian así de los estudios observacionales en que el investigador no se limita a contemplar lo que acontece, sino que fija las condiciones de observación, selecciona a los pacientes, asigna los tratamientos y modifica, en definitiva, el curso natural de la relación médico-paciente.

El carácter experimental del ensayo clínico, en el sentido ya definido, obliga al investigador a considerar, además de su dimensión metodológica o científica, una segunda dimensión tan importante como la primera: la ética. Ambas se encuentran íntimamente ligadas. Es tradicional decir que el primer postulado ético del ensayo clínico es su corrección científica. Sin embargo se debe tener presente que no todo lo científicamente correcto es ya por ello éticamente aceptable; de hecho los mayores conflictos pueden presentarse cuando la investigación promete resultados de gran repercusión social pero no respeta totalmente alguno de los principios éticos.

La tercera dimensión del ensayo clínico ha sido de más reciente adquisición y tuvo en la tragedia de la talidomina a su remoto impulsor. Conmocionado el mundo por este episodio y como medida de garantía adicional, las agencias reguladoras de los países occidentales comenzaron a exigir ensayos clínicos controlados como prueba de eficacia y seguridad para los fármacos antes de su comercialización. La enmienda Keufaver-Harris a la «*Food, Drugs and Cosmetics Act*», aprobada en 1962 por el congreso norteamericano, constituyó el primer precedente. Otros países seguirían el ejemplo. Descansaba así en los ensayos clínicos el peso mayor de la autorización de un medicamento. La posibilidad no demasiado remota de que los resultados de los ensayos clínicos no se ajustasen a la realidad por manipulación humana y condujera a una evaluación errónea, por engañosa, del medicamento, llevó a la administración norteamericana en los años setenta a establecer unos patrones de conducta, o procedimientos de trabajo sometidos a inspección, para todos los agentes involucrados en el ensayo clínico, que genéricamente se denominan Normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y que van destinadas fundamentalmente a asegurar la autenticidad de los datos. La Comunidad Europea recientemente ha aprobado sus propias normas de BPC (1) que son, por tanto, de aplicación en España. Vemos, pues, que la tercera dimensión del ensayo clínico, la capacidad de demostrar la autenticidad de los datos, es el precio que debe pagar por su bondad metodológica, por haber sido elegido como la prueba de oro del desarrollo clínico de un medicamento.

El ensayo clínico, por tanto, tiene que ser científicamente correcto, éticamente aceptable y sus datos y procedimientos verificables. Estas tres dimensiones se consideran hoy día necesarias para expresar la validez de un ensayo clínico. En este capítulo sólo nos vamos a ocupar de la primera (en realidad sólo de sus fundamentos), pero debe quedar claro que la corrección metodológica es un objetivo necesario pero no suficiente.

2. Desarrollo histórico del ensayo clínico

Es difícil saber cuál fue el primer ensayo clínico planeado de la historia. Muchos coinciden, no obstante, en señalar que tal vez fuera el que realizó James Lind, cirujano de la marina británica, en el año 1747, con el objetivo de averiguar el mejor tratamiento del escorbuto (2). Sobre su estudio dejó escrito lo siguiente:

«Cogí a 12 pacientes que iban a bordo del Salisbury. Seleccioné los casos más similares que pude... los coloqué juntos en un mismo lugar... y recibieron todos la misma dieta. A dos ordené que se les diera un cuarto de sidra al día. Otros dos tomaron 25 gotas de elixir de vitriolo.. Otros dos tomaron 2 cucharadas de vinagre... Dos recibieron agua de mar... Otros dos tomaron cada uno 2 naranjas y un limón cada día... Otros dos tomaron nuez moscada. Los mejores efectos y los más rápidos se vieron en aquellos que usaron naranjas y limones, uno de ellos se encontraba listo para trabajar a los 6 días.. el otro... fue asignado como enfermero de los demás enfermos».

En el experimento de Lind se encuentran algunos de los elementos básicos del ensayo clínico. A saber: 1) formuló una pregunta concreta a la que responder; 2) hizo que la experiencia fuera comparativa; 3) procuró que los individuos que formaban los distintos grupos fueran homogéneos; 4) fijó unas condiciones de observación similares para todos ellos y, finalmente, 5) midió la respuesta obtenida a los distintos tratamientos y los comparó entre sí.

En la primera mitad del siglo XIX Louis introduce el «método numérico» para evaluar distintos tratamientos comparando sus resultados. Ello, dice Louis, sólo puede hacerse «contando» (2). Con esta aportación aparentemente tan simple, Louis pone los cimientos de la Epidemiología y del ensayo clínico moderno. Siguiendo el método numérico, Lister demostraría años más tarde (1870) que la utilización de antisépticos reducía la mortalidad de las amputaciones en su práctica desde un 43% a un 15%.

En 1923 Fisher introduce el concepto de randomización, que inicialmente se aplica a la investigación agraria. Amberson y col (3) publican en 1931 un ensayo clínico sobre la eficacia de la sanocrisina en la tuberculosis pulmonar en el que se emplea por primera vez un método de asignación aleatoria, bien que rudimentario. El ensayo se realiza asimismo en condiciones de simple-ciego, pero no son los primeros en utilizar esta técnica; unos años antes, en 1927, Ferguson y col. (4) ya lo habían hecho en el estudio de una vacuna para el catarro común a la que se comparó con suero salino.

En 1946, dos años después del descubrimiento de la estreptomina por Waksman, el *Medical Research Council* británico planeó la realización de un ensayo clínico controlado para probar la eficacia de la estreptomina frente al tratamiento convencional en la tuberculosis pulmonar. En él se emplea por vez primera un método de randomización basado en una tabla de números aleatorios

y se enmascaran los códigos por medio de sobres cerrados. De este modo se consigue que la randomización sea ciega e impredecible, criterios fundamentales para valorar su corrección. Su artífice fue Sir Austin Bradford Hill, desde entonces considerado como el padre del ensayo clínico moderno. Los resultados del ensayo demostrando la eficacia de la estreptomycin salían a la luz en 1948 (5).

Dos años más tarde se publica, un nuevo ensayo clínico promovido por el *Medical Research Council* para explorar la eficacia de los antihistamínicos en el catarro común (6). Además de una randomización adecuada, este ensayo utiliza como control un placebo de similares características físicas a la del fármaco en estudio, al objeto de asegurarse que ni los pacientes ni los médicos participantes supieran qué tratamiento había sido administrado. Aunque esta técnica de doble-ciego se había empleado con anterioridad en diversos ensayos, sólo aquí se realiza acompañando a una asignación aleatoria correcta. Se finaliza así la arquitectura conceptual del ensayo clínico moderno. A partir de 1950 se introducen diversos refinamientos metodológicos pero los ensayos clínicos de hoy día reproducen esencialmente las características fijadas por Bradford Hill a finales de la década de los cuarenta.

De los pocos avances conceptuales que se producen desde 1950 en la metodología del ensayo clínico, tal vez debería destacarse la progresiva evolución de la cooperación, que se expresa en un avance considerable de los ensayos clínicos multicéntricos, y por otro, la evolución de la actitud pragmática en un intento de superar el gran reto de la validez externa de los resultados de los ensayos clínicos. Ambos factores han dado como resultado en la década de los ochenta a los grandes ensayos clínicos del tipo GISSI e ISIS, concebidos en su organización como estructuras de cooperación permanente (7).

Paralelamente al desarrollo de la dimensión metodológica fueron evolucionando también, aunque con bastantes años de diferencia, las otras dos dimensiones del ensayo clínico. En la tabla 1 aparecen reflejados los grandes hitos del desarrollo histórico del ensayo clínico desde una perspectiva global.

3. Definiciones del ensayo clínico

A falta de una definición de ensayo clínico aceptada universalmente, puede hablarse de una definición amplia y otra restringida. La definición amplia consideraría el ensayo clínico como «un experimento cuidadosa y éticamente diseñado con el fin de poder contestar a preguntas concretas formuladas previamente» (Bradford Hill). La definición de ensayo clínico de nuestra Ley del Medicamento de 1990 (8) pertenecería a este tipo: un ensayo clínico es «toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento mediante su administración o aplicación al hombre con alguno de estos fines: a) poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos sobre su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano, b) establecer su eficacia o para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada, c) conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.»

Tabla 1. Grandes hitos del desarrollo histórico del ensayo clínico en sus tres dimensiones. Primera dimensión: método; segunda dimensión: ética; tercera dimensión: autenticidad de los datos (Buena práctica clínica)

año	autor	acontecimiento
1747	Lind	Primer EC. Tratamiento del escorbuto (comienzo 1ª dimensión)
1834	Louis	Método numérico
1870	Lister	Ensayo clínico con «control histórico» sobre la eficacia de los antisépticos
1923	Fisher	Randomización (investigación agraria)
1927	Ferguson y col.	Técnica Simple ciego
1931	Amberson et al	Primer EC con una asignación aleatoria rudimentaria.
1947	Tribunal del Juicio de Nüremberg	Código de Nüremberg (comienzo 2ª dimensión)
1948	Hill (Medical Research Council)	Primer EC randomizado. Estreptomina en la tuberculosis
1950	Hill (MRC)	Primer EC randomizado y doble-ciego. Antihistamínicos en el catarro común
1962	Congreso Norteamericano	Enmienda Keufaver-Harris a la «Food, Drug and Cosmetics Act».
1964	Asamblea Médica Mundial	Código de Helsinki
1965	Beecher	Denuncia sobre EC no éticos en los EE.UU.
1977	FDA	Normas de Buena Práctica Clínica en los EE.UU. (comienzo 3ª dimensión)
1978	National Comission	Informe Belmont
1986	Peto et al Tognoni et al	Publicación de los grandes EC, ISIS-1 y GISSI
1990	Comité de Especialidades Farmacéuticas	Normas de BPC de la Comunidad Europea

La definición restringida consideraría que un ensayo clínico es «un estudio prospectivo en el que se compara el efecto y el valor de una intervención respecto a un control en seres humanos y en el que la asignación de sujetos a uno u otro grupo se hace de forma aleatoria» (9).

Las diferencias son obvias, mientras en el primer tipo entran los ensayos clínicos no controlados, propios de las fases iniciales del desarrollo de un medicamento, en la segunda sólo caben los ensayos clínicos controlados y randomizados propios de la fase III. Para la exposición que sigue se aceptará la definición amplia, admitiendo por tanto el reparto completo, por más que pensemos que el ensayo clínico controlado y randomizado, por su alto valor científico, sea el auténtico protagonista de nuestra historia.

4. Tipos de ensayos clínicos

Los ensayos clínicos se han clasificado de muy variadas formas atendiendo a criterios diversos. No es nuestra intención tratar con exhaustividad las distintas clasificaciones, más bien lo que nos interesa es aclarar conceptualmente la terminología al uso y evitar con ello confusiones. Con esta idea describiremos los tipos de ensayos clínicos según tres criterios de gran relevancia en la práctica: la fase de desarrollo del fármaco, el diseño del estudio, y el objetivo global de la investigación.

4.1. Según la fase de desarrollo

Cuando un fármaco supera con éxito la fase de investigación en animales, que incluye fundamentalmente las pruebas de actividad farmacológica, de farmacocinética y las pruebas de toxicidad adecuadas al tipo de fármaco y vía de administración, se inicia la investigación en seres humanos.

Por convenio internacional se divide el desarrollo clínico de un medicamento en cuatro fases de las cuales las tres primeras son previas a la comercialización del producto (véase tabla 2). Las razones de realizar el desarrollo de un fármaco en fases son tanto de tipo metodológico como ético. Sería inaceptable por ambas razones, por ejemplo, realizar un ensayo clínico randomizado, comparativo con la terapéutica estándar, con un fármaco del que no se hubiera establecido previamente la dosis presumiblemente más adecuada, o su intervalo de dosificación.

4.2. Según el diseño

En función del diseño cabe diferenciar dos grandes tipos de ensayos clínicos: los ensayos clínicos controlados y los ensayos clínicos no controlados.

Tabla 2. Tipos de ensayos clínicos según la fase de desarrollo del fármaco y sus características habituales.

	sujetos de investigación	tamaño de la muestra ⁽¹⁾	Criterios de selección	Objetivo	Diseño
<i>Fase I</i>	Voluntario sano ⁽²⁾	< 20	—	Farmacocinética Tolerabilidad (Farmacodinamia)	No controlados o controlados con placebo
<i>Fase II</i>	Pacientes	< 100	Restringidos	Dosis-respuesta Efic. preliminar	Controlados con placebo o terapéutica estándar
<i>Fase III</i>	Pacientes	< 1000	Amplios	Eficacia Seguridad	Controlados con placebo o con terapéutica estándar
<i>Fase IV⁽³⁾</i>	Pacientes	> 1000	Condiciones de autorización del medicamento	Efectividad Seguridad Eficiencia	Controlados con terapéutica estándar

- (1) El tamaño de la muestra debe calcularse para cada ensayo en función de su objetivo. Las cifras que aquí se dan son meramente orientativas.
- (2) Con fármacos muy tóxicos (vgr. anticancerosos) la fase I se hace directamente en pacientes ya que pueden obtener un beneficio directo de la investigación.
- (3) En esta fase, si el objeto del estudio es una nueva indicación o una nueva posología o, en definitiva unas condiciones de uso distintas a las autorizadas, debería producir las características de las fases previas. La fase IV de este modo podría subdividirse en fase IV.1, IV.2, IV.3 y IV propiamente dicha (19). A esta última harían referencia las características descritas en la tabla atribuibles a fase IV.

4.2.1. *Ensayos clínicos no controlados*

Poco hay que decir de ellos, sólo que en contadas ocasiones tienen justificación científica para evaluar el efecto de una intervención (al margen por tanto los estudios de farmacocinética) y deben considerarse como una excepción a la regla que habrá que justificar. Aparentemente, sólo tendrían utilidad para evaluar efectos cuando se combinaran una serie de circunstancias poco habituales: 1) que la evolución natural de la enfermedad fuese predecible en un porcentaje alto de los casos, 2) que careciera de tratamiento eficaz y 3) que la nueva intervención cambiara drásticamente dicha evolución. Como ejemplo válido pueden citarse los primeros experimentos realizados con penicilina.

4.2.2. *Ensayos clínicos controlados*

Los ensayos clínicos controlados son aquellos que incluyen al menos dos grupos de sujetos, en los que la asignación de los tratamientos se realiza al azar y cuya selección y seguimiento se ha hecho de forma simultánea (10). De acuerdo con esta definición, extraída de un glosario de términos sobre ensayos clínicos

elaborado por un grupo de expertos españoles, se asimila el término «controlado» al de «randomizado» e implícitamente se excluye la posibilidad de un «control histórico». La razón es simple: cuando en una evaluación experimental se considera necesario un grupo control, no hay alternativa científicamente válida a la asignación aleatoria (y por tanto simultánea) de las intervenciones (11). La definición no dice, sin embargo, que una de las intervenciones ensayada (que incluirían el «no tratamiento») debe tener resultados más o menos reconocidos o predecibles y por ello, sirve de control de las demás. Tal vez no sea estrictamente necesaria la aclaración porque si bien, en teoría, es posible concebir ensayos clínicos randomizados pero no controlados (por ejemplo, en el caso de que se asignaran aleatoriamente dos nuevos fármacos en fases iniciales de desarrollo para una enfermedad grave que no tuviera tratamiento reconocido, con el ánimo de seleccionar el mejor para fases posteriores), en la práctica apenas tienen lugar y, por tanto, parece válida conceptualmente la asimilación de los términos «controlado» y «randomizado».

Los ensayos clínicos con «controles históricos» (que con tanta frecuencia se han empleado en Medicina y especialmente en Cirugía) estarían a un nivel intermedio entre el ensayo clínico controlado y el ensayo clínico no controlado, aunque más cerca de este último. Puede haber situaciones especiales sin embargo en las que el «control histórico» sea el único control posible por razones metodológicas (vgr. enfermedad de muy baja frecuencia) o éticas. En cualquier caso debe tenerse presente que, al igual que los ensayos clínicos no controlados, suponen una excepción que debe justificarse adecuadamente. La realización de ensayos clínicos con control histórico puede complicar y hasta impedir, desde un punto de vista ético, la posibilidad de ulteriores ensayos clínicos controlados si los resultados sugieren «algún efecto», con el riesgo de adopción generalizada de intervenciones inútiles (farmacológicas, quirúrgicas o del tipo que fuesen).

El ensayo clínico controlado puede clasificarse a su vez, en función de su diseño, en cuatro tipos básicos: Paralelo, Cruzado, Factorial y Secuencial. El más común, sin duda, es el *ensayo clínico paralelo* o de grupos paralelos. En él dos o más grupos de pacientes son seguidos simultáneamente en el tiempo asignándose un sólo tratamiento a cada uno de ellos. El principal problema de este diseño es que los grupos pueden no resultar homogéneos para alguna variable importante a pesar de haber realizado una randomización correcta.

El *ensayo clínico cruzado* o de grupos cruzados pretende, precisamente, superar este inconveniente haciendo que cada sujeto sea su propio control; para ello los tratamientos sometidos a comparación se administran a todos los sujetos en períodos sucesivos equivalentes cuyo orden ha sido establecido aleatoriamente (ver figura 1). La ventaja fundamental de este diseño es la disminución del tamaño de la muestra necesario para detectar diferencias entre los tratamientos ensayados ya que, además de que cada paciente es «utilizado» dos veces, se reduce la variabilidad intergrupo.

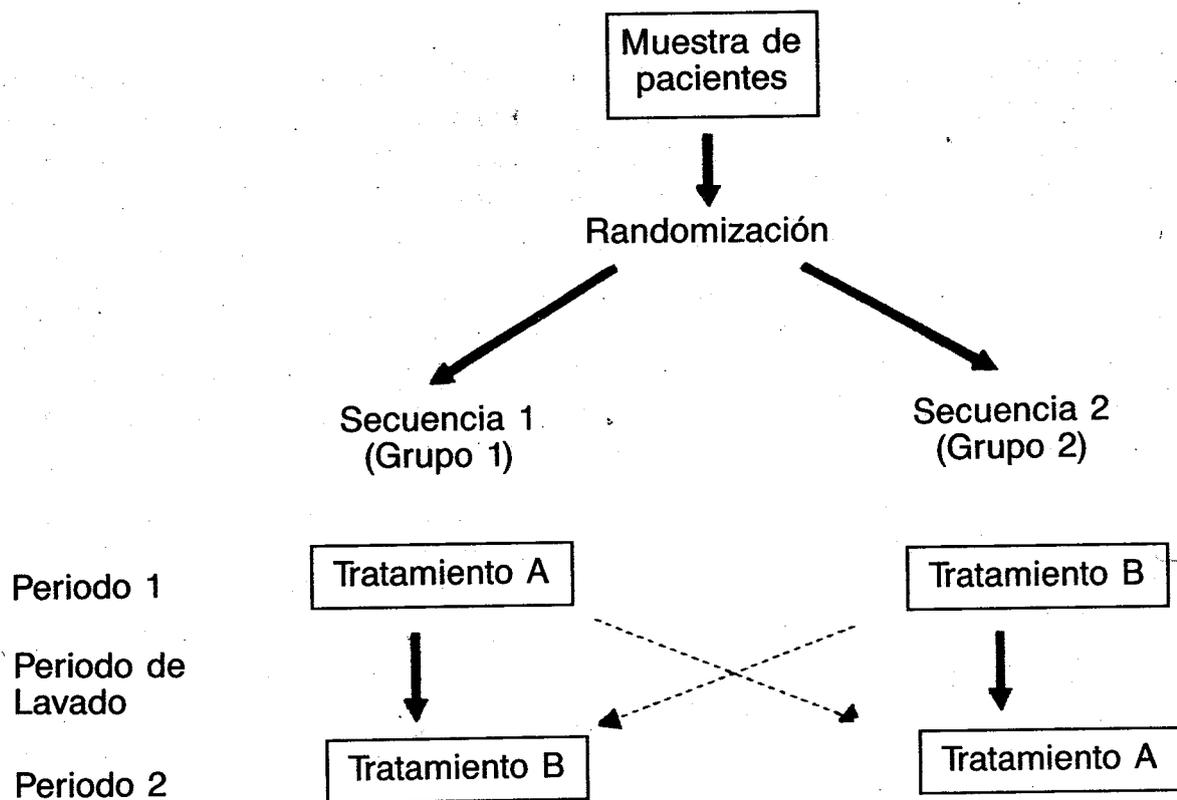


Figura 1. Diseño cruzado. Los resultados obtenidos en el tratamiento A se suman y se comparan con los del tratamiento B. Hay que descartar que haya un «efecto período» (cuando los resultados varían según el período, independientemente del tratamiento) y un «efecto secuencia» (cuando hay una interacción entre el período y el tratamiento).

Desgraciadamente los inconvenientes del diseño cruzado con frecuencia superan a sus ventajas. El principal de todos ellos es el llamado «efecto secuencia» o también «interacción período-intervención». Este efecto ocurre cuando, por las características de la enfermedad y/o de los tratamientos en estudio, haya diferencia entre la secuencia AB (primero tratamiento A y luego B) y la secuencia BA. A veces el efecto secuencia puede eliminarse con un período de lavado suficientemente prolongado (en el que no se administra ninguno de los tratamientos ensayados, sustituyéndolos habitualmente por un placebo), pero no siempre es una solución y puede plantear problemas éticos. El ejemplo tal vez más claro de un efecto secuencia sea cuando se compara un tratamiento que incide sobre la etiología de la enfermedad (A) con uno que sólo alivia los síntomas (B); como resulta evidente si se administra primero A y la enfermedad cura, el tratamiento B se beneficia de un efecto residual («*carry-over effect*») que no es atribuible a él. Como los casos habituales no suelen ser tan claros, la comprobación estadística de la ausencia de esta interacción es un elemento crítico en el análisis de los resultados de los ensayos clínicos cruzados. Debido, sin embargo, al escaso número de pacientes que suele haber en estos ensayos, se admite que las pruebas estadísticas no son lo suficientemente sensibles como para detectar interacciones importantes, razón por la que algunos autores destacados desaconsejan en general este tipo de diseño, a menos que haya evidencia, y la comunidad científica lo haya aceptado, de que es remota la posibilidad de un efecto secuencia (12).

Además del inconveniente señalado, los diseños cruzados presentan una serie de limitaciones obvias. Por ejemplo, sólo pueden utilizarse en enfermedades crónicas estables; la duración del tratamiento tiene que ser limitada y no pueden evaluarse variables irreversibles (vgr. mortalidad).

El *diseño secuencial* básicamente se ha concebido como un medio de conseguir la participación del mínimo número de pacientes necesario. Para ello, se analizan de forma intermitente (diseño secuencial por grupos) o continua (diseño secuencial continuo) las diferencias que se van observando entre grupos paralelos de tratamiento, dando por finalizado el ensayo cuando se exceden unos límites de significación estadística o de poder estadístico en caso de no encontrar diferencias significativas.

El ejemplo más ilustrativo de diseño secuencial continuo es aquel en que los pacientes entran al ensayo por parejas, siguiendo criterios de equiparamiento para formarlas («*matched pairs*»), y asignando los tratamientos de forma aleatoria. Si el resultado en el individuo asignado al tratamiento A es mejor para la variable elegida que el asignado al tratamiento B, se anotará una preferencia para el tratamiento A y así sucesivamente. El resultado final es una curva como la que aparece en la figura 2. El ensayo se interrumpe cuando la curva cruza los límites establecidos a priori. El uso del diseño secuencial continuo ha sido hasta la fecha muy limitado, y al parecer solo tendría verdadero valor en la detección precoz de diferencias muy considerables (11).

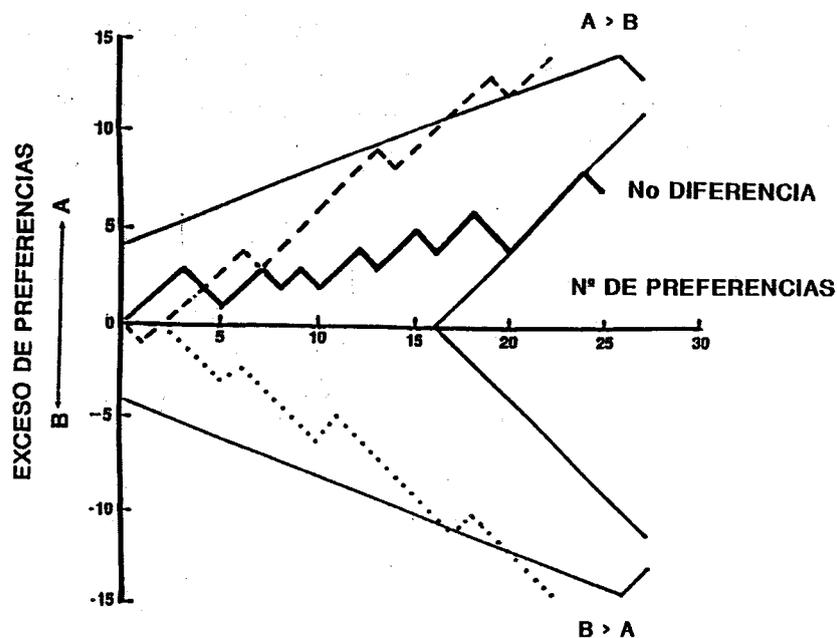


Figura 2. Diseño secuencial continuo para preferencias pareadas. El ensayo se interrumpirá cuando la curva de preferencias sobrepasa cualquiera de los límites establecidos. Cuando la curva cruza el límite superior hay evidencia de que el tratamiento A es mejor. El tratamiento B sería mejor si la curva sobrepasase el límite inferior. Si la curva excede los límites laterales indicaría que no hay diferencia clínicamente relevante entre los tratamientos.

En cambio, el diseño secuencial por grupos (11), que no es otra cosa que un ensayo clínico de grupos paralelos con análisis intermedios, se utiliza cada vez con más frecuencia, especialmente si el parámetro de evaluación es de los llamados

«fuertes» (vgr. mortalidad), ya que de este modo se reduce el número de pacientes expuestos al tratamiento de mejor eficacia. La fijación de los límites de significación para interrumpir el ensayo clínico debe tener presente el incremento de la probabilidad de falsos positivos (error alfa) con las repeticiones de las pruebas estadísticas y corregirse adecuadamente (ver tabla 3).

Tabla 3. Nivel de significación requerido para cada una de las pruebas de significación múltiple (dos colas). El nivel de significación global es de $\alpha=0.05$ ó $\alpha=0.01$; N indica el número de pruebas de significación.

N	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.01$
2	0.029	0.0056
3	0.022	0.0041
4	0.018	0.0033
5	0.016	0.0028
10	0.0106	0.0018
15	0.0086	0.0015
20	0.0075	0.0013

El *diseño factorial* ha adquirido recientemente relevancia por su empleo en los grandes ensayos clínicos ISIS-2 (13) y GISSI-2 (14). Se han concebido como un modo de reducir el tamaño de la muestra necesario cuando se desean comparar más de dos intervenciones. En la figura 3 se describe el procedimiento.

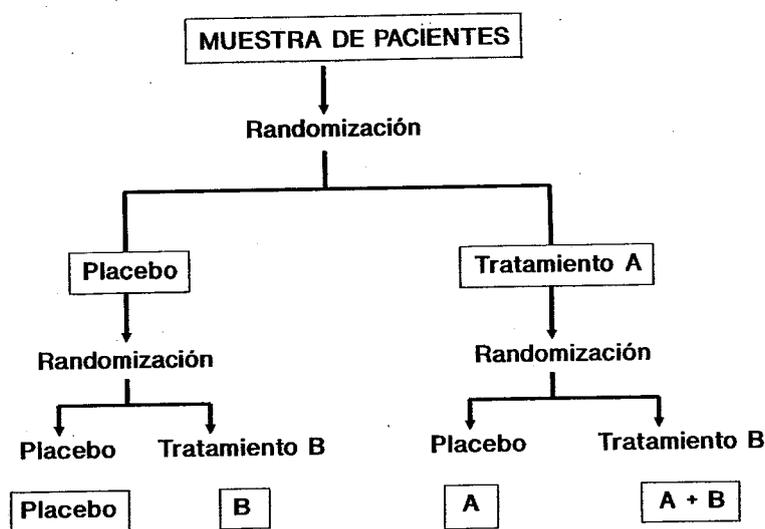


Figura 3. Diseño factorial. Se describe el caso más simple, en el que dos tratamientos se comparan frente a un control. Obsérvese que gracias a este diseño el 50% de los pacientes reciben el tratamiento A, 50% el tratamiento B y el 25% sólo placebo. Si se hubiera empleado un diseño paralelo tradicional se habrían creado tres grupos, cada uno con un 33% de los pacientes y hubiese sido imposible evaluar la interacción de los tratamiento A y B.

4.3. Según el objetivo global

La variedad de objetivos que se persiguen en investigación clínica, y particularmente en el desarrollo de medicamentos, pueden considerarse animados por dos tipos básicos de actitudes que Schwartz y Lellouch conceptualizaron en 1967 (15): la actitud explicativa y la pragmática. La primera iría encaminada a extraer conocimiento científico, obtener explicaciones biológicas, por ejemplo, como actúa un fármaco; mientras que la segunda intentaría resolver experimentalmente qué conducta es la más apropiada ante una situación clínica concreta, vgr. qué fármaco elegir. Los ensayos clínicos diseñados según el primer modo serían explicativos y pragmáticos si lo son del segundo. En la tabla 4 se describen las diferencias entre ambas actitudes sobre los distintos momentos de un ensayo clínico.

Tabla 4. Características diferenciales de los dos tipos de actitudes (pragmática y explicativa) en los diversos momentos de un ensayo clínico.

	pragmática	explicativa
Objetivo	Decidir la aplicación clínica de un tratamiento	Ganar conocimiento sobre un determinado tratamiento
Fase del Ensayo	III tardía, IV	I, II, III precoz
Criterios de selección	Laxos	Restringidos
Caract. de la muestra	Heterogénea, representativa de la futura población receptora del tratamiento	Homogénea representativa sólo de determinados subgrupos
Tamaño de la muestra	Grande*	Limitado
Parámetro de evaluación principal	De fuerte significado clínico y de interés para el paciente Ej. Mortalidad por todas las causas	De significado biológico Ej. Regresión tumoral o lisis de un trombo coronario.
Condiciones de desarrollo del estudio	Próximas a la práctica habitual	Distintas de la práctica habitual
Análisis de los datos	Por intención de tratar**	Puede considerar la exclusión de ciertos pacientes Ej. No elegibles randomizados; no cumplidores; retiradas por causas independientes al tratamiento

* Los ensayos de N=1, sin embargo, deben considerarse animados por una actitud pragmática.

** Esta modalidad de análisis no es específica de la actitud pragmática. Está básicamente destinada a evitar la introducción de sesgos, por lo que también podría utilizarse desde una perspectiva explicativa.

5. Arquitectura conceptual del ensayo clínico controlado

5.1. Pilares básicos

Los ensayos clínicos se hacen básicamente para detectar posibles diferencias entre el efecto de la intervención experimental y el efecto de la intervención control. Esta afirmación es tan cierta como que si el efecto de las dos intervenciones fuera exactamente igual jamás seríamos capaces de probar la igualdad y deberíamos conformarnos con concluir humildemente que no somos capaces de demostrar diferencias. Como afirma el Prof. J.L. Carrasco (16): «En el mundo de lo variable, la igualdad no se puede probar. La igualdad es un punto y compromete demasiado el asegurarla; la desigualdad es una zona, y compromete menos». En el desarrollo clínico de medicamentos, sin embargo, es frecuente ver que el interés del promotor de la investigación es demostrar que el nuevo fármaco B es al menos tan eficaz como el fármaco A (que suele ser el más vendido de su clase). Pero, perdida de antemano la batalla de la búsqueda de la igualdad, se opta por combatir en el frente de la búsqueda de la equivalencia, que aparece más bien como un concepto zonal, no puntual. El problema es, empero, arduo de resolver porque habría que ponerse de acuerdo en definir los márgenes de la equivalencia o, expresado de otro modo, de la «no diferencia clínicamente relevante».

Introducido este matiz, centrémonos ahora en la idea primera: los ensayos clínicos se hacen para detectar diferencias en el efecto de las intervenciones. Por lo dicho, se intuye que siempre o casi siempre las encontraremos. Pero estas diferencias pueden tener distintas causas que podemos agruparlas en cuatro categorías (17):

Categoría 1. Diferencias reales entre las intervenciones en estudio.

Categoría 2. Diferencias explicadas por el azar y que no hubieran aparecido o se habrían invertido de haber seleccionado otra muestra distinta de la misma población (error de muestreo).

Categoría 3. Diferencias explicadas por factores distintos de la intervención, que influyen en la variable evaluada, y que se han distribuido heterogéneamente entre un grupo y otro (grupos no homogéneos).

Categoría 4. Diferencias atribuibles a influencias subjetivas tanto del paciente como del investigador sobre la variable en estudio, condicionadas por las expectativas generadas por la propia investigación en uno y otro, y que operarían de distinto modo en cada grupo, generalmente por diferencias en el manejo de los pacientes o en la evaluación misma de la variable.

Obviamente con el ensayo clínico lo que se pretende es detectar únicamente las diferencias reales. Para poder asegurar razonablemente que las diferencias encontradas pertenecen a la categoría 1 es necesario evitar o, al menos, controlar las posibles diferencias debidas a las causas de las categorías 2, 3 y 4.

5.1.1. Control del error debido al azar: predeterminación del tamaño de la muestra.

El control de las diferencias debidas a la categoría 2, el error debido al azar o error de muestreo, se consigue mediante un tamaño de muestra adecuado al objetivo del ensayo, que habrá que estimar previamente. Una muestra insuficiente hace baldía la investigación y, por tanto, injustificables los riesgos e incomodidades a que se someten los pacientes, creando sólo confusión. Por el contrario, una muestra excesiva, además de añadir complejidad al desarrollo del ensayo, expone a un número de enfermos a recibir innecesariamente un tratamiento de inferior eficacia (en el caso de que se demuestren diferencias reales). La fijación de un tamaño de muestra arbitrario o infundado ha sido un defecto frecuente en los ensayos clínicos hasta hace poco (18), especialmente en nuestro país (19), pero poco a poco tienden a superarse. Los elementos necesarios para predeterminar la muestra, así como las ecuaciones más frecuentemente utilizadas se recogen en la tabla 5.

Tabla 5. Elementos a considerar en la predeterminación del tamaño de la muestra de un ensayo clínico controlado, según que el parámetro de evaluación principal sea una variable discreta o continua.

variable discreta	variable continua
1. Diferencia de proporciones que se busca ⁽¹⁾ $d = P_E - P_C$	1. Diferencia de medias que se busca ⁽¹⁾ $d = m_E - m_C$
2. Frecuencia esperable en el grupo control ⁽²⁾ (P_C)	2. Desviación estándar esperable en el grupo control ⁽²⁾ (S_C)
3. Error alfa ⁽³⁾	3. Error alfa ⁽³⁾
4. Error beta ⁽⁴⁾	4. Error beta ⁽⁴⁾
$n = \frac{P_C (100 - P_C) + P_E (100 - P_E)}{d^2} \times f(\alpha, \beta)$	$n = \frac{2 S_C^2}{d^2} \times f(\alpha, \beta)$

(1) La diferencia debe ser clínicamente relevante

(2) Este dato se obtiene habitualmente de un estudio piloto, o bien se extrae de la literatura.

(3) Error que se comete al afirmar que hay diferencia, no habiéndola en realidad (prevalece la hipótesis nula). Es el error por falso positivo. Habitualmente se acepta un error alfa = 0.05.

(4) Error que se comete al afirmar que no hay diferencia, cuando ésta existe en realidad (prevalece la hipótesis alternativa). Es el error por falso negativo. Habitualmente se acepta un error beta \leq 0.20.

Nota: En las ecuaciones, n indica el número de pacientes por cada grupo para una prueba de hipótesis de dos colas. El factor $f(\alpha, \beta)$ es función de los valores de alfa y beta.

Por ejemplo:

$$f(\alpha, \beta) = 7.9 (\alpha = 0.05; \beta = 0.2)$$

$$f(\alpha, \beta) = 10.5 (\alpha = 0.05; \beta = 0.1)$$

$$f(\alpha, \beta) = 13 (\alpha = 0.05; \beta = 0.05)$$

La predeterminación de la muestra debe hacerse en base al parámetro de evaluación principal. Sin embargo, conviene también realizar estimaciones de la muestra en base a parámetros secundarios, para escoger el tamaño que mejor responda a las preguntas del ensayo y sea compatible con la operatividad del mismo. En cualquier caso el tamaño seleccionado nunca será menor que el estimado para el parámetro principal.

5.1.2. *Control de la heterogeneidad intergrupo: la randomización.*

En la categoría 3 se han clasificado las diferencias debidas a heterogeneidad en variables pronósticas distintas de la intervención. Puede decirse que cuando tal heterogeneidad se identifica, es todavía posible corregirla en la fase de análisis de resultados, es cierto; pero no hay que olvidar que puede darse heterogeneidad entre variables pronósticas desconocidas para el investigador, siendo de todo punto incontrolable en el análisis. Sólo hay una forma racional de afrontar el problema: la asignación aleatoria de las intervenciones. El azar actúa aquí como el juez más equitativo a la hora de repartir la muestra seleccionada entre los grupos de estudio. Debe subrayarse que la randomización no asegura la homogeneidad pero tiende a producirla. Esta tendencia es tanto más marcada cuanto mayor es la muestra.

Uno de los grandes méritos de la randomización es que consigue controlar el sesgo de selección del investigador: la tendencia consciente o inconsciente a asignar los «mejores» pacientes a la intervención que despierta en él mayores expectativas. Esto explica que los ensayos no randomizados hayan obtenido generalmente mejores resultados para la intervención experimental que los randomizados. En una revisión de más de un centenar de ensayos clínicos sobre tratamientos para la prevención secundaria del infarto de miocardio Chalmers y col. (20) encontraron que en el 71% de los ensayos no randomizados los resultados favorecían el tratamiento experimental mientras que sólo en el 51% de los ensayos randomizados se llegaba a esa conclusión. Una forma de sesgo de selección es la llamada «confusión por indicación» que hace generalmente inservibles a los estudios observacionales para la evaluación de la eficacia de los tratamientos (21).

Algunos investigadores utilizan procedimientos de asignación sistemáticos convencidos de estar haciendo una randomización correcta (22). Por ejemplo, cuando se distribuye a los pacientes en función de la fecha de su nacimiento, o la fecha de consulta o se realiza una asignación alternante (primer paciente tratamiento A, segundo tratamiento B, tercero tratamiento A, cuarto tratamiento B, etc.). Ciertamente es que en este tipo de procedimientos interviene el azar pero de un modo incompleto; se condiciona la asignación de forma sistemática a una variable, cuyos valores pueden tener efectivamente una relación aleatoria con la variable en estudio, pero no hay forma de asegurarlo. Otro problema de la asignación sistemática es que deja oportunidad a la intervención del investigador en la selección de los pacientes ya que incluso cuando la fórmula de asignación es ciega para él, podrá predecirlo toda vez que se descubra el código. Por ambas razones,

los procedimientos de asignación sistemática no son aconsejables y, desde luego, no pueden considerarse procedimientos de randomización. En éstos, la asignación de cada paciente individual es absolutamente aleatoria, y por tanto no está ligada a ninguna característica del paciente o ajena a él.

El método de asignación aleatoria más simple consiste en la utilización de una tabla de números aleatorios. Por ejemplo, si se trata de asignar dos tratamientos A y B, se puede establecer la siguiente fórmula de asignación: cuando aparezcan los números 0, 1, 2, 3 ó 4 se asignará el tratamiento A y cuando aparezcan los números 5, 6, 7, 8 ó 9 se asignará el tratamiento B. Se puede empezar por cualquier fila o columna de la tabla. Este procedimiento se llama de randomización simple y su mayor problema es que puede generar desequilibrios importantes en el número de pacientes asignados a uno u otro tratamiento, lo cual es tanto más probable cuanto menor es la muestra. Así, cuando el número total de pacientes es de 10, existe una probabilidad de 0.05 de que se produzca un desequilibrio tan extremo como 2 pacientes asignados a un grupo y 8 al otro (2:8); en cambio, cuando la muestra es de 100 el desequilibrio más extremo con una probabilidad 0.05 es de 40:60, que no es bueno pero es más tolerable (11). Este problema se puede evitar de dos modos: 1) mediante la randomización por bloques permutados o 2) por medio del método de la moneda cargada. El primer método consiste básicamente en asignar a cada número aleatorio no ya un tratamiento, A o B, sino un bloque de tratamientos que necesariamente ha de ser múltiplo de los tratamientos posibles y que contiene el mismo número de unos y de otros (por ejemplo AABB si es un bloque de cuatro). Cada una de las permutaciones que admite el bloque se asigna a un número. Siguiendo el ejemplo, AABB para el 1; ABAB para el 2; ABBA para el 3 ... y BAAB para el 6 y se desprecian los números 7, 8, 9 y 0 (existen también tablas especiales de bloques permutados de números aleatorios). El segundo método consiste en ir corrigiendo los desequilibrios de la randomización simple otorgando más probabilidades al tratamiento menos favorecido.

La randomización tiende a crear grupos comparables, ya lo hemos dicho, pero no asegura la homogeneidad. Por esta razón cuando se conoce la existencia de uno o dos factores pronósticos de gran influencia sobre la variable de evaluación puede ser interesante hacer una randomización estratificada, esto es, separada para cada uno de los estratos formados por los valores o combinación de valores de las variables pronósticas. La minimización es un método de estratificación sofisticado que pretende reducir al mínimo las heterogeneidades en varios factores pronósticos, corrigiéndolas a medida que se produce la selección de los pacientes (para más detalles sobre los tipos de randomización véase Galende y Tristán (23) y Pocock (11).

5.1.3. Control de la subjetividad: el enmascaramiento

Las diferencias de la categoría 4 se deberían a fenómenos subjetivos del paciente, como el bien conocido efecto placebo, o del propio investigador, que puede manejar o evaluar de distinto modo a los pacientes según sean de un grupo

u otro. La forma de evitar estas interferencias no es otra que enmascarando los tratamientos para que, de haber fenómenos subjetivos que influyan en el efecto o en su evaluación —cosa inevitable por otra parte—, se asegure al menos que su influencia se repartirá equitativamente entre los grupos de estudio.

Cuando el enmascaramiento afecta sólo al paciente se habla de ensayos a simple ciego y, cuando afecta a paciente e investigador, de ensayos a doble-cego. Cabe la posibilidad de que haya incluso un triple-cego cuando la persona que monitoriza el estudio o incluso la que realiza el análisis estadístico desconoce la asignación de los tratamientos. Por el contrario, cuando no hay enmascaramiento el ensayo recibe el nombre de abierto. Debe advertirse que incluso en este caso el proceso de randomización debe ser ciego e impredecible para que sea correcto. A veces resulta imposible enmascarar los tratamientos, por ejemplo cuando se compara un medicamento con una intervención quirúrgica. Sin embargo en estos casos cabe aún la posibilidad de que la evaluación la haga un tercero.

Para que el enmascaramiento resulte eficaz, los preparados farmacéuticos a comparar deben tener las mismas características físicas (envase y etiquetado, tamaño de la forma farmacéutica, color, sabor y olor). Si la vía de administración o el intervalo entre dosis difieren, todavía es posible conseguir un adecuado enmascaramiento utilizando la técnica «*double-dummy*» o doble-enmascaramiento, que consiste en utilizar placebos iguales al medicamento de comparación para compensar las tomas o igualar la vía de administración.

El enmascaramiento es especialmente importante cuando el parámetro de evaluación es una variable subjetiva (dolor, apetito, ansiedad, etc.). En estos casos probablemente no baste con asegurarse de antemano que el enmascaramiento es adecuado, puede ser necesario comprobarlo a lo largo del ensayo, por ejemplo mediante una encuesta a los pacientes y a los investigadores. Esta aproximación ha sido hasta ahora excepcional, pero las pocas veces en que se ha hecho los resultados han sido inquietantes. Moscucci y col. (24) al terminar un ensayo clínico controlado, doble-cego, de fenilpropanolamina frente a placebo en el tratamiento de la obesidad, hicieron una encuesta a los pacientes en la que se preguntaba a qué grupo creían haber sido asignados. El 74% de los pacientes que recibieron placebo adivinaron correctamente su grupo. Cuando los resultados del ensayo se reanalizaron en función del preparado que creían haber recibido, se obtuvieron los sorprendentes resultados que se ofrecen en la tabla 6. Los pacientes que recibieron placebo pero creían haber recibido el tratamiento activo perdieron el mismo peso que los que habían recibido medicación pero creyeron recibir placebo; adicionalmente tuvieron menos dificultad en seguir la dieta y presentaron más efectos adversos (ii). La fuerza de los efectos placebo y nocebo y la necesidad de distribuirlos equitativamente con un buen enmascaramiento es patente en este ensayo.

Habiendo analizado el posible origen de las diferencias podemos concluir que los tres pilares básicos del ensayo clínico controlado son la predeterminación del tamaño de la muestra, la randomización y el enmascaramiento. Naturalmente con este solo armazón no hay ensayo clínico y sobre él hay que añadir otros elementos, también muy importantes, para que el ensayo tome forma. Es lo que vamos a tratar a continuación.

Tabla 6. Pérdida de peso y dificultad para seguir la dieta según el tratamiento realmente asignado y el que cree el paciente que le ha sido asignado (24).

tratamiento real	creencia	pérdida de peso (kg.)	dificultad* en la dieta	pacientes con efectos adversos
Medicación	Medicación	5.7 ± 2.5 +	44.7 ± 29.7 +	82.3%
	Placebo	3.4 ± 3.2	55.6 ± 23.4 +	47.8%
Placebo	Medicación	3.8 ± 3.6 +	41.5 ± 28.2 +	70.0%
	Placebo	2.1 ± 2.9	76.4 ± 25.8	35.7%

Los datos se expresan como la media ± DE

* 0, muy fácil; 100, muy difícil

+ Significativamente mayor que el placebo-placebo (P < 0.05)

5.2. Elementos que dan forma al ensayo

Es bien sabido que la investigación clínica, probablemente más que la básica, requiere una gran disciplina metodológica. El investigador no puede eludir a la hora de diseñar un ensayo clínico controlado ninguno de los tres pilares básicos antes expuestos (con la posible excepción del enmascaramiento), por más que quiera ser original. La creatividad, la imaginación tiene que dirigirla a otros elementos que son los que finalmente darán forma y armonía al ensayo. Elementos por los que, además, se recordará la investigación en caso de que ofrezca resultados interesantes. En la tabla 7 se encuentran agrupados los más importantes junto a los tres pilares básicos, conformando así lo que podríamos llamar el Decálogo del Ensayo Clínico Controlado. Vamos a revisarlos brevemente.

Tabla 7. Decálogo del Ensayo Clínico Controlado

1. Planteamiento de una pregunta concreta.
2. Selección y definición de los parámetros de evaluación principal y secundarios
3. Selección del Control
4. Selección del tipo de Diseño.
5. Definición de la población elegible y previsión de factores que afectarán a la muestra final (criterios de pérdidas).
6. Predeterminación del tamaño muestral.
7. Randomización.
8. Proceso de evaluación de la respuesta. Enmascaramiento.
9. Análisis estadístico de los resultados.
10. Valoración de la repercusión clínica de los resultados.

5.2.1. Planteamiento de una pregunta concreta

Es la base del ensayo clínico y sin la cual sobra todo lo demás. Decía con agudeza John Tukey que «una respuesta aproximada a un problema bien formulado es mucho más valiosa que una respuesta exacta a un problema aproximado».

5.2.2. Selección y definición del parámetro de evaluación principal.

Un parámetro de evaluación será tanto más valioso cuanto más objetivo y relevante sea, bien entendido que, en cualquier caso deberá estar ajustado al problema planteado. La mortalidad es un parámetro objetivo y relevante, pero inadecuado como parámetro de evaluación de un antiulceroso. Por otra parte la relevancia del parámetro puede ser interpretada desde un punto de vista explicativo (la cifra de lípidos para un fármaco que se desea saber si es un hipolipemiante) o desde un punto de vista pragmático (la supervivencia, el número de hospitalizaciones, incidencia de reinfarto, calidad de vida, para ese mismo fármaco si se comprueba que es un buen hipolipemiante). El punto de vista pragmático se identifica o debe tender a identificarse con el del paciente.

5.2.3. Selección del control

Para saber si un tratamiento es eficaz y seguro, el mejor control desde un punto de vista estrictamente científico será un placebo. Con ello se quiere decir que las limitaciones al uso del placebo como control en una investigación siempre vendrán del lado de la ética. El Colegio Americano de Gastroenterología (25) ha intentado tipificar las situaciones en las que se podría considerar éticamente aceptable la utilización de un placebo. Son las siguientes: a) cuando no existe un tratamiento de referencia de eficacia probada o se asocia con una frecuencia elevada de efectos adversos (o éstos son de una gravedad inaceptable habría que añadir); b) el placebo puede ser eficaz, o c) la patología en estudio tiene poco impacto sobre el estado general del paciente.

5.2.4. Selección del diseño

Los criterios fundamentales para seleccionar el diseño son la enfermedad de la que se trate, el parámetro de evaluación elegido, tipo y número de tratamientos a evaluar y muestra necesaria (véase apartado de diseño para un mayor detalle).

5.2.5. *Definición de la población elegible y previsión de factores que afectarán a la muestra final (criterios de pérdida)*

Aunque la actitud con que se afronta el ensayo clínico, sea pragmática o explicativa, afecta prácticamente a todos los momentos del mismo, probablemente sea en este punto donde más se hace notar.

Las características de la población elegible son, o mejor deberían ser, las de la población general a la que se desea extrapolar los resultados del ensayo. Por tanto, cuanto más amplios y laxos los criterios de elegibilidad (de inclusión y exclusión) más generalizables serán los resultados.

La muestra de pacientes elegibles puede resultar constreñida cuantitativa y cualitativamente por una serie de factores reductores que actúan antes de la randomización y después de la misma. En función del momento en que se produzcan, las pérdidas suelen clasificarse en dos tipos: pérdidas prerandomización y pérdidas postrandomización. Los factores más importantes que condicionan las pérdidas prerandomización son la negación del consentimiento por parte del paciente y las reservas, generalmente éticas, de los médicos y/o investigadores a incluir determinados pacientes elegibles (26). Como puede suponerse, si las pérdidas por una u otra razón son importantes y tienen relación con la enfermedad en estudio, se afectará considerablemente la validez externa del ensayo. Para evaluar este extremo se ha propuesto llevar un registro de los pacientes elegibles finalmente no randomizados y si es posible realizar un seguimiento de los mismos. Desgraciadamente esta sugerencia ha tenido de momento escaso eco entre promotores e investigadores (26).

Si las pérdidas prerandomización afectan a la validez externa del ensayo, las pérdidas postrandomización afectan a su validez interna y pueden crear una gran incertidumbre. En la medida de lo posible debe tratarse de tipificar de antemano las posibles pérdidas (pacientes no elegibles incluidos, abandono de los pacientes, retirada del paciente por el investigador). El análisis por intención de tratar, que considera a todos los pacientes randomizados acaben o no el ensayo, se ha propuesto como medio de evitar posibles sesgos derivados de las pérdidas postrandomización. Se trata de una medida pragmática y conservadora, necesaria naturalmente en los ensayos pragmáticos, pero casi inevitable también en los explicativos (al menos como complemento) para una correcta interpretación de los resultados.

5.2.6. *Análisis estadísticos de los resultados*

Como puede suponerse las soluciones a este apartado no son específicas de los ensayos clínicos. Por otra parte, sería imposible resolverlo en pocas palabras por lo que se remite al lector a los buenos libros que al respecto existen (9, 11, 17, 27). Como meros apuntes sirvan, no obstante, las siguientes ideas:

— La randomización no garantiza grupos comparables, razón por la que uno de los primeros cometidos del análisis debe ser comprobar si los grupos son o no homogéneos en las variables demográficas y clínicas relevantes.

— Las pruebas de hipótesis o de significación deben ser apropiadas al tipo de variable (continua o discreta) (tabla 8). Con frecuencia se convierten en numéricas variables que son discretas (por ejemplo 0:respuesta nula, 1:respuesta moderada, 2:respuesta buena, 3:respuesta muy buena); pero ello no faculta al investigador a utilizar pruebas de significación paramétricas que son propias de variables continuas (27).

Tabla 8. Pruebas de significación adecuadas al tipo variable.

	tipo de variable	descripción	pruebas de significación para comparación de muestras
Discreta	Escala Nominal o de Clasificación (Ej. vivo/muerto)	Frecuencia o Proporción Riesgo Relativo Curva de supervivencia	Prueba de la Chi al cuadrado Prueba Logrank
	Escala Ordinal o de Rango (Ej. Bueno/Regular/Malo)	Frecuencia Mediana (intervalo) Percentiles Moda	Pruebas no paramétricas (Chi al cuadrado, Prueba de los signos, Wilcoxon, Mann-Whitney)
Continúa	Escala de Intervalo (Ej. Temperatura)	Media \pm DE Mediana (intervalo) Frecuencia	Pruebas paramétricas (t de Student, Análisis de la Varianza) y no paramétricas
	Escala de Razón (Ej. Peso)		

— Cada vez hay mayor tendencia a expresar los resultados, ya sean medidas de concentración, de frecuencia, de asociación, o de correlación, con la estimación de su intervalo de confianza (generalmente para un 95% de seguridad), acompañando a la probabilidad de error alfa (la bien conocida P) (28). Asimismo, se prefiere dar siempre el valor de la P independientemente del nivel de significación que se haya fijado.

— Si, a pesar de haber realizado una estimación correcta de la muestra, las diferencias encontradas no fueran significativas debe calcularse a posteriori el poder estadístico del ensayo. El intervalo de confianza es una guía inestimable para evaluar los resultados de un ensayo clínico negativo (29).

— El análisis por subgrupos no previsto puede generar hipótesis de trabajo interesantes, pero como con toda hipótesis generada por los datos no deben extraerse conclusiones de ella (28).

5.2.7. Valoración de la repercusión clínica de los resultados

Como complemento del apartado anterior debe advertirse que una diferencia estadísticamente significativa no implica necesariamente relevancia clínica. Son conceptos completamente distintos que la falta de criterio a veces confunde.

Supuesto que el ensayo clínico tenga validez interna, el investigador tiene como labor importante la de definir a qué tipo de población serían extrapolables los resultados del ensayo, y si es posible, el lugar que ocuparía el tratamiento evaluado en el esquema terapéutico prevalente en su momento.

Agradecimientos

El autor desea agradecer a la Dra. M.A. Serrano-Castro sus oportunos comentarios y a M. Navalmoral su paciente e inestimable ayuda en la mecanografía del texto y en la confección de las tablas y figuras.

Bibliografía

1. CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products. Good Clinical Practice for Trial on Medicinal Products in the European Community. *Pharmacol Toxicol* 1990; 67:361-372.
2. Bull, JP. The historical development of clinical therapeutic trials. *J Chron Dis* 1959; 10:218-248.
3. Amberson JB, McMahan BT, Pinner M. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberculosis* 1931; 24:401-435.
4. Ferguson FR, Davey AFC, Topley WWC. The value of mixed vaccines in the prevention of the common cold. *J Hyg* 1927; 26:98-109.
5. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1948; ii:769-782.
6. Medical Research Council. Clinical trial of antihistaminic drugs in the prevention and treatment of the common cold. *Br. Med J* 1950; ii:425-429.
7. Abajo F, Adin J. Los grandes ensayos clínicos - la evolución de la actitud pragmática y la cooperación en investigación clínica. *Jano*; 1992 (en prensa).
8. Ley 25/1990, de 20 de Noviembre, del Medicamento. BOE del 22 de Diciembre de 1990.
9. Friedman LM, Furberg CD, De Mets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*, 2nd Edition. Littleton: PSG. Publishing Company INC, 1985.
10. Grupo de Trabajo de Terminología. Glosario de términos de ensayos clínicos. En: García-Alonso F, Bakke OM. *Metodología del Ensayo Clínico*. Monografía Dr. Antonio Esteve nº11. Barcelona: Ediciones Doyma; 1991.
11. Pocock SJ. *Clinical Trials. A Practical Approach*. New York: John Wiley; 1983.
12. Wood JR, Williams JG, Travel M. The two-period crossover design in medical research. *Ann Intern Med* 1989; 110:560-566.

13. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2:349-360.
14. GISSI. GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus non heparin among 12.490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336:65-75.
15. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trial. *J Chron Dis* 1967; 20:637-648.
16. Carrasco JL. El razonamiento estadístico en la investigación clínica. En: *Ensayos clínicos en España (1982-1988)*. Monografía Técnica nº 17. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid; 1990.
17. Colton T. *Statistics in Medicine*. Boston: Little Brown; 1974.
18. Freiman JA, Chalmers TC, Smith H, Kuebler RR. The importance of beta, the type II error, and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial survey of 71 «Negative» trials. *N Engl J Med* 1978; 299:690-694.
19. Carcas A. *Desarrollo de un Registro de Ensayos Clínicos*. Tesis Doctoral UAM; 1992.
20. Chalmers TC, Celno P, Sacks HS, Smith H. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl Med* 1983; 309:1358-1361.
21. Porta M, Hartzema AG. The contribution of epidemiology to the study of drugs. En: Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH. *Pharmacoepidemiology —an Introduction—* 2nd Edition. Cincinnati Harvey Whitney Books Company; 1991.
22. García-Alonso F, Avendaño C, Galende I, Tristan C. Publicación de ensayos clínicos y rigor metodológico. *Med clin (Barc)* 1991; 96:38.
23. Galende I, Tristan C. Problemas prácticos en un ensayo clínico (II). En: García-Alonso F, Bakke OM. *Metodología del Ensayo Clínico*. Monografías Dr. Antonio Esteve nº11. Barcelona: Ed Doyma; 1991.
24. Moscucci M, Byrne L, Weintraub M, Cox C. Blinding, unblinding, and the placebo effect: an analysis of patients' guesses of treatment assignment in a double-blind clinical trial. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 259-265.
25. The ACG Committee on FDA related matters. Placebos in clinical trials of peptic ulcer. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 469-474.
26. Abajo FJ, Serrano-Castro MA. Problemas prácticos en un ensayo clínico (I). En: García-Alonso F, Bakke OM. *Metodología del Ensayo Clínico*. Monografía Dr. Antonio Esteve nº11. Barcelona: Ed Doyma; 1991.
27. Siegel S. *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. New York: McGraw-Hill; 1956.
28. Pocock SJ. Current issues in the design and interpretation of clinical trials. *Br Med J* 1985; 290: 39-42.
29. Detsky AS, Sackett DL. When was a «negative» clinical trial big enough. How many patients you needed depends on what you found. *Arch Intern Med* 1985; 145: 709-712.

8. Aspectos prácticos en el desarrollo de un ensayo clínico

J. Honorato

1. Introducción
2. Partes del protocolo

1. Introducción

La realización práctica de un ensayo clínico implica numerosos aspectos de complejidad variable, sin embargo, está suficientemente comprobado que la piedra angular sobre la que descansa la viabilidad de cualquier trabajo de este tipo reside en disponer de un buen protocolo de estudio.

Un buen protocolo de ensayo clínico no solamente garantiza su categoría científica, orientada hacia la consecución de unos objetivos interesantes y fundamentados, sino que también respalda los aspectos éticos sobre los que debe apoyarse cualquier tipo de investigación clínica. Pero además, de estos dos apartados primordiales, un buen protocolo, y esto es lo que nos ocupa aquí, facilita la realización práctica del ensayo clínico de tal manera que simplemente con seguirlo al pie de la letra se tiene garantizada la seriedad y categoría científica del ensayo.

Expresado de esta manera parece que es fácil la realización del ensayo clínico una vez que se dispone de protocolo, sin embargo no siempre es así y en el transcurso de la ejecución de un estudio clínico pueden aparecer diversos problemas, la mayor parte de las veces solucionables pero en algunas ocasiones insalvables.

Como resulta imposible analizar las infinitas circunstancias que pueden complicar la realización de los innumerables protocolos de estudio que se pueden plantear hemos optado por exponer aquí un ensayo clínico muy sencillo e ir desglosando los items más importantes de los 23 que según la legislación española (1,2) deben integrar todo protocolo de ensayo clínico.

Es evidente que un grupo farmacológico suele tener, como uno de los parámetros que definen su importancia, el de la frecuencia de aparición de las enfermedades para las que está indicada su utilización. Es por esto por lo que vamos a considerar un ensayo clínico con fármacos antihipertensivos dado que la hipertensión arterial afecta según los últimos estudios epidemiológicos a no menos de un 20% de los españoles mayores de 40 años.

¿Cuáles son los problemas más importantes que plantean los fármacos antihipertensivos aparte de su eficacia que por supuesto es la primordial?. Pues son varios los problemas: uno es la producción de reacciones adversas, otro es la utilización de posologías adecuadas, otro es su indicación durante largos periodos de tiempo, etc. Pero hay un problema muy interesante por el que fracasan la mayor parte de los tratamientos antihipertensivos y es el del incumplimiento por parte de los pacientes de las pautas posológicas, lo que se ha venido en llamar la falta de fijación al tratamiento.

Son muy variadas las causas por las que un paciente no sigue un tratamiento farmacológico pero quizá las dos más frecuentes son la aparición de reacciones adversas y la complejidad de la posología con varias administraciones al día. Ambas circunstancias se magnifican en el tratamiento de la hipertensión arterial ya que un paciente hipertenso suele encontrarse bien hasta que inicia el tratamiento y este suele ser muy prolongado.

Por todo ello, aparte de la eficacia, es muy interesante estudiar en un fármaco antihipertensivo la producción de reacciones adversas y si puede ser suficiente una sola administración al día para mantener al paciente compensado.

Sobre estas bases vamos a desglosar el protocolo de un supuesto ensayo clínico con un fármaco antihipertensivo al que llamaremos fármaco X, siguiendo el modelo marcado por la legislación española que como ya señalamos se compone de 23 apartados.

2. Apartados del protocolo

1. Determinación genérica del producto. Composición y entidad elaboradora de las muestras

Es un apartado muy técnico y que no encierra ninguna dificultad especial. Deben figurar en él la fórmula del producto a estudiar la formulación galénica que se va a emplear, p. ej. comprimidos de 20 mg y quien elabora las muestras tanto de los fármacos activos como, eventualmente, del placebo que se va a utilizar.

También pueden figurar en este apartado alguna información adicional como si el fármaco está ya comercializado en otros países o si se están haciendo ensayos clínicos en otras latitudes.

2. Título del protocolo

Es esencial que reúna las 5 «C» típicas: corto, conciso, comprensible, concreto y completo. No es tarea fácil conseguir un buen título pero debe ser lo más pequeño posible dando una idea completa de lo que se va a hacer.

Ej.: Estudio controlado frente a placebo, doble ciego, comparativo de la eficacia antihipertensiva del fármaco X en el tratamiento de pacientes sometidos a monitorización ambulatoria de la tensión arterial.

Como puede verse no es un título demasiado largo pero se mencionan en él muchas cosas importantes: el tipo de pacientes, la metodología a seguir (controlado, doble ciego), los objetivos a alcanzar (estudio de la eficacia) y algún aspecto técnico (monitorización continua).

3. Laboratorio, entidad o persona promotora o patrocinadora del ensayo

Suele figurar en este apartado una casa farmacéutica que propone el ensayo clínico, su dirección, y el nombre del técnico responsable del control de las muestras a evaluar que es la persona a la que hay que recurrir en el caso de surgir algún problema galénico con los fármacos objetos del ensayo.

4. Técnicos responsables de la monitorización

Es un ítem importante ya que debe citar al médico que por parte de la entidad promotora va a seguir de cerca la realización del estudio. Cualquier problema que surja debe ponerse en su conocimiento y en sentido contrario el monitor debe controlar los aspectos prácticos de ejecución del estudio y la calidad con que se está llevando a cabo.

En el caso de los ensayos clínicos multicéntricos que se hacen en varias naciones simultáneamente, suele existir la figura de un monitor internacional que coordina y controla su realización.

5. Razón de ser del estudio

Suele ser un amplio apartado en el que se explican varios conceptos. Se cita el valor terapéutico del grupo farmacológico al que pertenece la sustancia a estudiar, que inconvenientes presentan los medicamentos que se vienen utilizando y por el contrario que ventajas se espera alcanzar con el nuevo. Es frecuente explicar en este apartado algunos conocimientos que se hayan adquirido en estudios previos sobre el fármaco objeto del ensayo y fundamentar sobre ellos las conclusiones a las que se pretende llegar o algunos aspectos metodológicos.

En el ejemplo que nos ocupa se puede explicar el nivel al que actúa el fármaco X sobre la cadena de acontecimientos fisiopatológicos que representa la hipertensión arterial. Qué información se ha obtenido en modelos experimentales y en estudios previos en fase I y fase II puesto que en este caso se trata de una fase III. La ventaja que representa el que este fármaco tenga que administrarse una vez al día porque tiene la vida media más larga que otros de su grupo, etc.

También se puede explicar algún aspecto de la metodología a seguir, justificando, por ejemplo, la utilización de una monitorización continua de la hipertensión arterial en base a que las determinaciones múltiples permiten conocer a que horas tiene el paciente más elevada su tensión arterial. Incluso se puede llegar a la conclusión de que a determinadas horas, por la noche en general, las cifras tensionales del paciente pueden ser muy bajas y ello puede ayudar a determinar exactamente a que hora es más conveniente administrar el fármaco y cuanto tiempo dura de forma práctica su acción. También puede servir la monitorización continua para establecer o descartar una supuesta correlación entre las cifras de tensión arterial del paciente y la aparición de reacciones adversas.

6. Objetivos del proyecto

Deben de reunir las 4 «P» típicas: pocos, posibles, precisos y prácticos. En el ejemplo que hemos puesto el objetivo principal pudiera ser evaluar la reducción cuantitativa y porcentual de las cifras tensionales lograda por una dosis única diaria del fármaco X en comparación con placebo.

Pueden señalarse también objetivos secundarios, pero en todo caso ya puede ser discutible el que puedan alcanzarse como por ejemplo hacer una valoración de la tolerancia o del cumplimiento.

7. Centros y servicios donde se propone realizar el ensayo

Pueden ser varios, en el caso del ensayo multicéntrico o puede ser uno solo, por ejemplo Servicio de Farmacología Clínica de la Clínica Universitaria de Navarra.

8. Investigador responsable y colaborador

Se cita en este apartado al clínico que va a llevar a cabo de forma práctica el estudio pero también suelen figurar dos o tres médicos más que van a participar con él en el reclutamiento de pacientes o en cualquier otro aspecto práctico del estudio.

9. Comité de ensayos clínicos. Composición

Es un apartado muy sencillo. Todo protocolo de ensayo clínico debe ser aprobado por un Comité ético debidamente autorizado y los hospitales en que se realizan este tipo de estudios disponen de él.

10. Tipo de ensayo clínico

Se refiere a la fase de investigación en que se encuentra el fármaco y a la clase de ensayo. En el ejemplo que hemos puesto podría tratarse de un ensayo en fase III.

11. Definición de sujetos experimentales y testigos. Número y selección de pacientes. Criterios de inclusión y exclusión

Se trata de un apartado trascendental ya que en él se explicitan las características más definitorias de los pacientes que van a ser incluidos, por ejemplo: se incluirán en el estudio un total de 30 pacientes que reúnan los siguientes criterios: edad 21 años, ambos sexos, pacientes con hipertensión arterial esencial con cifras de diastólica superior a 95 mmHg e inferior a 120 mmHg determinada en dos controles separados por un período de entrada durante el que serán tratados con placebo, pacientes sin repercusión orgánica de la hipertensión arterial y que otorguen libremente y por escrito su consentimiento informado a participar en el estudio.

Criterios de exclusión: hipertensión arterial secundaria, insuficiencia cardíaca, arritmias, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, imposibilidad de monitorización ambulatoria de la tensión arterial, presencia de patología concomitante grave o que requiera cualquier tipo de medicación con efectos cardiovasculares y mujeres embarazadas o en las que exista posibilidad de gestación durante el ensayo.

Como puede comprobarse los criterios de inclusión definen qué pacientes pueden entrar en el estudio y los criterios de exclusión se refieren a cuales son los pacientes que reuniendo los criterios de inclusión no pueden entrar en el estudio. Los criterios de exclusión suelen estar condicionados por la seguridad del paciente (mujeres gestantes, arritmias, etc.) o por circunstancias que enmascaren o modifiquen el efecto del fármaco o impidan una correcta valoración de su eficacia (hipertensión arterial secundaria, insuficiencia renal, imposibilidad de monitorización, etc.).

12. Criterios de valoración clínica y evaluación o enjuiciamiento

Normalmente en este punto se especifican de antemano cuales son los parámetros que se van a valorar, cual tiene que ser el rango en que se muevan para considerar que el fármaco es eficaz o no y como se va a llevar a cabo el análisis de los resultados. Por ejemplo: se valorará la disminución de las cifras tensionales

en mmHg después del tratamiento con placebo o con 20 mg del fármaco X durante 2, 4 y 6 semanas. Análisis intragrupo e intergrupo. Efectos de la medicación sobre la presión arterial media diaria y análisis fraccionado de los diferentes momentos del día.

Es decir, se van a comparar las cifras tensionales de los enfermos de cada grupo a las 2, 4 y 6 semanas de tratamiento con las cifras que tenían en la semana 0 antes de empezar el tratamiento. También se van a comparar las cifras tensionales en las semanas 0, 2, 4 y 6 del grupo tratado con placebo con las cifras tensionales en esos mismos momentos de los pacientes tratados con el fármaco X. Igualmente se valorará la evolución de la tensión arterial a lo largo de las distintas horas del día en ambos grupos para poder llegar a conocer el tiempo de duración de acción del fármaco activo.

También se cita en este apartado qué método de randomización se seguirá. Es decir, de que forma se va a asignar un paciente en el momento de entrar en el estudio a uno u otro grupo de tratamiento. Dado que es un doble ciego el paciente, según el orden en que vaya entrando en el estudio, irá asignado a un grupo A o B sin que ni el investigador ni el mismo paciente conozcan si el grupo A es el que va a ser tratado con placebo o sustancia activa e igualmente sucederá con el grupo B.

13. Especificación de los procesos patológicos

Es una definición de la enfermedad que va a ser tratada, por ejemplo: hipertensión arterial esencial con cifras de tensión diastólica en decúbito supino comprendidas entre 95 y 120 mmHg.

14 y 15. Normas generales y particulares para los investigadores, personal auxiliar y para el propio paciente

Estos apartados están constituidos por normas de actuación práctica para los investigadores, personal auxiliar y para el propio paciente que interviene en el estudio.

16. Definición del tratamiento a seguir. Tratamientos concomitantes

Se especifican los grupos de tratamiento y la forma en que iniciarán y seguirán la terapéutica. Por ejemplo: se establecerá un período de entrada de 2 semanas de duración durante el cual se efectuarán controles semanales. Durante esta fase los pacientes recibirán un comprimido de placebo idéntico a un comprimido de 20 mg del fármaco X en una única toma por la mañana antes del desayuno.

Una vez completado este período de entrada con placebo, los pacientes que reúnan los criterios de inclusión especificados y no presente ningún criterio de exclusión se asignarán randomizadamente a 2 grupos del tratamiento, cada uno de los cuales recibirá diariamente la medicación en una única toma por la mañana antes del desayuno.

El período de tratamiento se prolongará durante 6 semanas.

No se autorizarán medicaciones vasoactivas o antihipertensivas concomitantes durante el desarrollo del estudio. Los tratamientos antihipertensivos previos deberán retirarse gradualmente durante la fase de entrada con placebo.

17. Duración proyectada. Desarrollo del estudio. Control del mismo

Se cita el tiempo que parece prudente para llevar a cabo el estudio. Esto tiene la finalidad de que el investigador no se eternice en la ejecución del trabajo. También se explican en este punto los detalles prácticos de su desarrollo. Por ejemplo: los pacientes que inicialmente se consideran adecuados para su participación en el ensayo, entrarán en la fase de iniciación con placebo durante la cual se retirarán progresivamente las posibles medicaciones antihipertensivas previas. Durante este período de dos semanas de duración deberán efectuarse al menos dos controles tensionales esfigomanométricos. Los pacientes en los que se compruebe una presión arterial diastólica en decúbito superior a 95 mmHg e inferior a 120 mmHg en dos controles separados se programarán para monitorización de las cifras tensionales y frecuencia cardíaca durante 24 horas seguidas. Coincidiendo con la colocación del monitor deberá efectuarse un control por ambos métodos: esfigomanométrico y dispositivo automático. Una vez colocado el monitor, el paciente se citará nuevamente a las 24 horas para la entrega del registro y nuevo control con esfigomanómetro y dispositivo automático.

Una vez completada la evaluación basal los pacientes se asignarán randomizadamente a uno de estos dos grupos de tratamiento, el grupo placebo recibirá un comprimido de placebo de 20 mg del fármaco X en una única toma por la mañana antes del desayuno.

El grupo medicación activa recibirá un comprimido de 20 mg de fármaco activo en una única toma por la mañana antes del desayuno.

Los controles de presión arterial con el método esfigomanométrico y de frecuencia cardíaca se efectuarán con una periodicidad quincenal. A la sexta semana de tratamiento se colocará nuevamente el dispositivo de monitorización ambulatoria de la presión arterial y frecuencia cardíaca. Al igual que lo pautado en el control basal la duración de la monitorización será de 24 horas después de las cuales se citará al paciente para entrega del registro y nuevo control de presión arterial con el método esfigomanométrico y con el dispositivo automático.

18. Efectos indeseados

Suelen citarse en este apartado: la necesidad de interrogar al paciente sobre la posible aparición de reacciones adversas, el establecimiento de una relación de causalidad, qué actuaciones se han seguido ante la reacción adversa y se insiste también en la obligación de comunicar este tipo de eventos al Comité de

Ensayos Clínicos, al monitor y a las autoridades sanitarias. Por ejemplo: «los investigadores deberán registrar cualquier posible efecto indeseado aparecido en el transcurso del ensayo. Se establecerá un juicio de relación causal en la siguiente forma: relación con el tratamiento altamente probable, probable, posible, condicional, dudosa, evidencia insuficiente».

Deberá explicarse la actuación seguida ante la aparición de la reacción adversa en los siguientes términos: ninguna, interrupción temporal del tratamiento, interrupción definitiva, reducción de la dosis, tratamiento médico del efecto indeseado, otras. Se marcará igualmente la intensidad de la reacción adversa en tres categorías: ligera, moderada, grave.

De igual modo cuando se trata de efectos indeseados graves el investigador deberá comunicarlos con la máxima prontitud al Comité de Ensayos Clínicos y al monitor del estudio quienes a su vez se encargarán de cursar la debida notificación a las autoridades sanitarias.

El investigador dispondrá de sobres cerrados conteniendo la clave individual del tratamiento que está recibiendo cada paciente.

Estos sobres tan sólo deberán abrirse en caso de reacción adversa grave. La apertura del sobre llevará implícita la retirada del paciente del estudio. Todos los sobres deberán ser entregados al promotor al finalizar el ensayo.

19. Parámetros clínicos y analíticos

Se suele citar en este apartado los parámetros fundamentales que se van a valorar en el estudio con vistas a alcanzar los objetivos previstos. Igualmente deben citarse las circunstancias y detalles en los que deben ser obtenidos estos parámetros.

Por ejemplo, en el caso que nos ocupa: presión arterial, todas las determinaciones de presión arterial pautadas en los distintos controles clínicos durante la fase de entrada con placebo y en el transcurso del ensayo clínico propiamente dicho se efectuarán en posición de decúbito supino después de 5 minutos de reposo y en bipedestación al cabo de 2 minutos en esta posición. Como criterios de presión arterial sistólica y diastólica se utilizarán la fase I y la fase V de Korotkoff.

En la monitorización se obtendrán las medias horarias de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca durante las 24 horas. El monitor ambulatorio se programará para registro automático de los parámetros cada 20 minutos.

Frecuencia cardíaca: En cada uno de los controles pautados se determinará la frecuencia cardíaca mediante palpación de la arteria radial durante 30 s.

Parámetros analíticos: Al completar el período de entrada con placebo y siempre que el paciente sea susceptible de inclusión en el ensayo clínico se efectuarán: electrocardiograma standard de 12 derivaciones, radiografía anteroposterior de tórax y control analítico hematológico y bioquímico. La analítica hematológica y bioquímica se repetirá nuevamente al finalizar el período de tratamiento

y constará de: recuento eritrocitario, recuento leucocitario, hemoglobina, hematocrito, SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina, gamma GPT, creatinina, ionograma en sangre, ácido úrico y glucosa sanguínea.

20. Hoja individual de registro de datos

Se trata de un cuaderno impreso en el cual está programada la recogida de todos los datos que se solicitan en el protocolo. La ejecución de este cuaderno de recogida de datos es fundamental y lleva consigo una problemática demasiado extensa en la que no podemos entrar en este momento pero resulta también uno de los pilares fundamentales para llevar a cabo el trabajo con garantías de eficacia. En todo caso este cuaderno de recogida de datos debe acompañar siempre al protocolo de estudio para su aprobación.

21. Análisis y tratamiento de datos

Deben marcarse en este apartado no sólo los datos que se van a utilizar para alcanzar los objetivos previstos sino también los métodos estadísticos que se aplicarán con objeto de que estos métodos no vengán condicionados por la recogida previa de datos.

22. Información básica del producto

Suele ser un apartado muy extenso en el cual se citan todos los datos importantes que se han obtenido durante la fase de estudio experimental e incluso en el caso que nos ocupa, los datos que se hayan obtenido durante las fases I y II de estudio clínico del preparado.

23. Dispositivos de seguridad y confidencialidad

Se citan en este apartado las recomendaciones éticas que es preciso seguir para llevar a cabo cualquier estudio y sobre cuya aplicación debe comprometerse por escrito el investigador principal.

Por ejemplo, en el caso que nos ocupa, podría quedar de esta manera: el ensayo se llevará a cabo respetando las recomendaciones establecidas en la declaración de Helsinki, revisada en la conferencia de Tokio y de acuerdo con los requerimientos especificados en la legislación vigente (2).

El investigador se compromete a guardar secreto en relación con cualquier posible confidencial que el promotor pudiera darle a conocer.

En conjunto estos serían los 23 items de los que debe constar cualquier protocolo de ensayo clínico según la legislación española. Como muy bien puede entreverse cada uno de los apartados que componen este conjunto requiere un análisis mucho más profundo de la mera citación que hemos hecho de este capítulo. Bien pudiera decirse que cada uno de los apartados requeriría por lo menos la extensión que hemos dedicado aquí a todo su conjunto, pero es preciso recordar en definitiva que el establecimiento de un buen protocolo clínico es no sólo ser el primer paso importante a realizar para llevar a cabo un ensayo clínico sino que además constituye posiblemente el aspecto más importante para llevar a buen puerto su ejecución.

Bibliografía

1. Real Decreto 944/1978, de 14 de Abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales.
2. Orden de 3 de Agosto de 1982 por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos. BOE nº 192: 20754.

9. Meta-análisis

F. Rodríguez Artalejo, J. Rey Calero

1. ¿Qué es el meta-análisis?
2. ¿Para qué sirve el meta-análisis?
3. ¿Cómo se realiza un meta-análisis?
4. Evaluación de la calidad de un meta-análisis
5. ¿Cuándo está indicado un meta-análisis?

1. ¿Qué es el meta-análisis?

El método científico («ciencia») es el instrumento más sofisticado desarrollado por el hombre para el conocimiento o comprensión de los fenómenos que ocurren en el mundo que le rodea. Estos fenómenos abarcan todas sus áreas de interés o preocupación como la psicología, la sociología, la política, la física, la química, la biomedicina, incluyendo la evaluación de la eficacia y seguridad de medicamentos, etc... En estos campos el paradigma del método científico es el abordaje experimental y los abordajes observacionales basados en el primero.

A pesar de la importante capacidad demostrativa de ambos abordajes, rara vez un sólo estudio demuestra suficientemente una determinada hipótesis. Por ello, y por otras razones, cada vez es más frecuente realizar varios, incluso muchos, estudios sobre el mismo tema. Entonces es habitual encontrarse que:

a) Hay importantes diferencias en la calidad de los estudios realizados. Por tanto no se les puede conceder el mismo valor o capacidad demostrativa.

b) Algunos estudios carecen de tamaño muestral suficiente para aceptar o rechazar una hipótesis. Por tanto son inconcluyentes.

c) A veces, los resultados de dichos estudios son inconsistentes o incluso contradictorios. Por tanto, no sabemos por cual de los dos lados de una misma hipótesis (aceptarla o rechazarla) hemos de decantarnos.

Estas situaciones son típicas o muy frecuentes en áreas de investigación muy dinámicas y relevantes socialmente como la evaluación de medicamentos.

Ante ello el investigador o el responsable de la toma de decisiones debe intentar hacerse una idea clara de lo que realmente se sabe sobre una hipótesis. Para ello existen varios procedimientos de evaluación crítica primero, y resumen posterior, de la información disponible. Entre ellos se encuentran:

a) La revisión clásica, «narrativa», de la literatura científica. Es un ejercicio cualitativo y subjetivo sobre el valor de las evidencias hasta ahora reunidas sobre una determinada hipótesis. Son ejemplos de las mismas las «Introducciones» a la mayoría de los trabajos de investigación o los artículos de Revisión de muchas revistas científicas. No necesariamente han de llegar a una conclusión o juicio definitivo, y suelen reflejar la opinión de unos pocos expertos.

b) Las «Conferencias o Reuniones de Consenso» (1,2). Son reuniones de expertos y de representantes de la opinión pública en las que se debaten las evidencias disponibles sobre un tema controvertido, que implique generalmente la aplicación de tecnologías médicas a la resolución de problemas de salud concretos. Dichas reuniones suelen terminar con la formulación de protocolos clínicos o recomendaciones de Salud Pública. Son actividades que se iniciaron hace dos décadas en Estados Unidos y han llegado recientemente a Europa y a nuestro país (2,3).

c) El meta-análisis. Es una técnica que revisa y evalúa críticamente estudios científicos previos y combina estadísticamente sus resultados.

Lo distintivo de esta técnica es que:

- a) Se trata de un trabajo de investigación.
- b) Tiene carácter esencialmente objetivo.
- c) Proporciona nuevos datos para verificar hipótesis de trabajo.

En resumen, el meta-análisis es un abordaje científico observacional, en el que él es a los estudios publicados lo mismo que uno de dichos estudios a los sujetos o individuos estudiados.

2. ¿Para qué sirve el meta-análisis?

En concreto esta técnica tal como veremos más adelante, tiene varios objetivos:

a) Combinar estadísticamente los resultados de varios estudios previos, obteniendo un nuevo resultado que refleja más fielmente la realidad. Este nuevo resultado (media, riesgo relativo, porcentaje, riesgo atribuible etc.) suele ser un valor central de los resultados de estudios previos.

b) Mejorar la precisión de dichos resultados y por tanto aumentar la información en torno al mismo o alcanzar la significación estadística.

c) Resolver la controversia presente cuando los resultados de estudios previos son inconsistentes.

d) Verificar hipótesis nuevas, no planteadas en los estudios previos.

Los beneficios de esta técnica se han hecho cada vez más patentes, según el número de estudios sobre una misma hipótesis ha aumentado enormemente y se han hecho más acuciantes los problemas de interpretación de los mismos. Por ello el número de meta-análisis publicados ha aumentado también en los últimos años, siguiendo una progresión casi geométrica.

Los primeros abordajes meta-analíticos se publicaron en la década de los 50 y 60, en el campo de la psicología y pedagogía. Son disciplinas donde predominan los estudios observacionales y donde los resultados de los mismos son con frecuencia inconsistentes. No es de extrañar, por tanto, que surgiera aquí esta técnica. Posteriormente se extendió al campo de la biomedicina, especialmente a los ensayos clínicos que evalúan medicamentos. Sólo más recientemente ha alcanzado a los estudios epidemiológicos observacionales. Este retraso en llegar al campo de la epidemiología se ha debido a las dificultades metodológicas existentes para combinar estudios sobre una misma hipótesis realizados con metodologías de diseño y análisis de datos muy diferentes (frente a la relativa uniformidad de los ensayos clínicos).

3. ¿Cómo se realiza un meta-análisis?

Como todo estudio científico, el meta-análisis se inicia con la redacción de un protocolo al que se atenderán estrictamente los investigadores durante su realización.

Este protocolo deberá contener información al menos sobre los siguientes aspectos:

a) Formulación de hipótesis de trabajo o de preguntas a responder con el estudio a realizar. Su verificación o respuesta constituyen los objetivos del meta-análisis de forma similar a como ocurre con cualquier otro proyecto científico.

b) Búsqueda de artículos o trabajos que proporcionen información sobre dichas hipótesis. Los artículos encontrados constituirán el material del meta-análisis.

La búsqueda de artículos se realizará de forma:

b.1. Automatizada

- CD-ROM
- MEDLINE en directo
- etc.

b.2. Manual, a partir de

- Index Medicus
- Current Contents
- Excerpta Médica
- Iowa Drug Information Service
- Citas indirectas
- etc.

b.3. Comunicaciones personales.

Los procedimientos de búsqueda son en la actualidad poco costosos y están económica y técnicamente al alcance de cualquier investigador. Existen además numerosas revisiones (4,5) que acercan estas técnicas a los profesionales sanitarios.

Lo más importante a destacar es que no es conveniente concentrarse sólo en las búsquedas automatizadas de la literatura pues no suelen aportar más allá de dos tercios de las citas relevantes (6,7). Por ello es conveniente la consulta manual a fuentes alternativas, revisar las referencias de los artículos ya encontrados (citas secundarias) y consultar a expertos en el campo. Obviamente la correcta formulación de la hipótesis de trabajo hará más fácil la búsqueda.

c) Criterios de selección de los trabajos a incluir en el meta-análisis y procedimientos de evaluación de los mismos.

Habitualmente se restringen las características de los estudios a incluir en el meta-análisis a aquellos que aseguran una misma capacidad demostrativa (sólo ensayos clínicos, o sólo estudios observacionales por ejemplo), un mismo rigor metodológico (sólo ensayos clínicos controlados randomizados y doble ciego, por ejemplo), los mismos criterios de inclusión o exclusión de sujetos, o la misma pauta terapéutica del medicamento a evaluar.

Con ello se persigue:

1º) Asegurar la validez de los resultados del meta-análisis, al incluir sólo estudios de cierta calidad.

2º) Lograr la posterior combinabilidad de los resultados de los diferentes estudios al tener metodologías similares de diseño y análisis de los resultados.

Generalmente se utilizan técnicas estándar de evaluación de la calidad de los estudios (en concreto ensayos clínicos) (8,9). La técnica de Chalmers y col.(8) puntúa los méritos metodológicos de los estudios y excluye del meta-análisis aquellos que no alcanzan una puntuación mínima. Esta técnica se concentra especialmente en el análisis de tres elementos de un ensayo clínico:

- a) El diseño
- b) El análisis de los resultados
- c) La presentación de los resultados.

Sin embargo, no puntúa o da el mismo valor a todos los elementos del ensayo clínico. Se valora especialmente el llamado «cuádruple enmascaramiento o ciego»: de la randomización, del médico y de los enfermos en cuanto al tratamiento administrado y de los médicos en cuanto a los resultados que progresivamente se van obteniendo con el estudio. Finalmente, es importante destacar que la evaluación de los artículos debe realizarse de forma «ciega» a la identidad de sus autores o de la revista en que han sido publicados. Se trata de evitar un sesgo de «prestigio» por parte de los mismos. Se puede conseguir fotocopiando la publicación original de manera selectiva, evitando o suprimiendo dicha información en la reproducción.

d) Recogida, descripción y resumen de la información a partir de los estudios seleccionados.

Deben elaborarse unos formularios de recogida de datos específicos para el meta-análisis en cuestión. Estos formularios recogerán información que permita:

a) Comparar las características metodológicas de los estudios a meta-analizar e informar, por tanto, de su combinabilidad. Este será el primer aspecto a tratar en el apartado de RESULTADOS del meta-análisis.

b) Facilitar el análisis automatizado de los datos.

Muchas veces, por razones de comodidad, se reúnen en un sólo formulario los aspectos de evaluación de los ensayos clínicos (tratados en el apartado anterior) y la recogida de información a meta-analizar. Tanto se hagan juntos o por separado, el formulario a elaborar debe reunir las características metodológicas apropiadas de un buen cuestionario (10,11).

e) Método(s) de combinación de resultados de diferentes estudios.

Es la esencia del meta-análisis. Se trata de métodos asentados en la teoría estadístico-epidemiológica, en concreto en el análisis estratificado formulado por Mantel y Haenszel (12).

Básicamente se dispone de dos grandes tipos de métodos:

e.1. Métodos gráficos

- Representación de límites de confianza de los resultados de los diferentes estudios.
- Bandas de solapamiento de los límites de confianza (13)
- Método «Odd man out» (14)

e.2. Métodos no gráficos

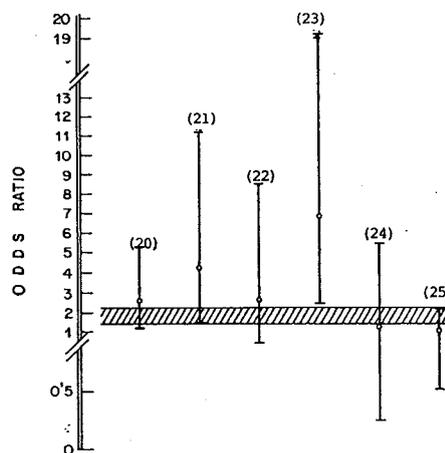
- Variables cualitativas
 - * Técnica de Yusuf, Peto y col (15).
 - * Técnica de Dersimonian y Laird (16).
- Variables cuantitativas
 - * Técnicas de combinación de medias («effect size») (17).
 - * Test de los signos (18,19).
 - * Análisis de regresión (18).

Los métodos gráficos suelen ser los métodos con los que se inicia el meta-análisis propiamente dicho. La representación gráfica de los resultados de los estudios a combinar junto con sus respectivos intervalos de confianza nos informa de la magnitud y precisión de los resultados acerca de una hipótesis en el conjunto de los estudios seleccionados y, sobre todo, acerca de su combinabilidad. Si todos los estudios han llegado a resultados similares, ésta será una condición casi necesaria para combinar sus resultados, pues no tiene mucho sentido reunir en un solo valor, casi siempre central como hacen los métodos que posteriormente veremos, aquellos resultados que son inconsistentes o incluso contradictorios. Estos hechos se ponen fácilmente de manifiesto mediante métodos gráficos, que además pueden complementarse con el trazado de bandas de solapamiento de todos, o de todos menos uno («odd man out»), de los límites de confianza.

La figura 1 presenta el análisis gráfico de los resultados de 6 estudios (en este ejemplo, de casos y controles) sobre la relación entre la exposición materna a benzodiazepinas (BZ) y la aparición de hendiduras orales y labio leporino (HP ± LL) en sus hijos en el momento del parto (13). La representación gráfica de los estimadores de efecto (Odds Ratios) y de sus intervalos de confianza pone de manifiesto, entre otros hechos, los siguientes:

a) La enorme imprecisión de dichos estimadores, posiblemente debido a insuficiencias de tamaño muestral. Son por tanto estudios que no consiguen verificar ni rechazar la hipótesis de asociación entre benzodiazepinas y hendiduras orales al ser sus intervalos de confianza compatibles, en muchos casos, con ambas posibilidades.

b) A pesar de ello la mayoría de los estudios tienden a presentar resultados relativamente homogéneos, por tener la mayor parte de su intervalo de confianza por encima del valor 1. Son estudios razonablemente combinables. Posiblemente la reunión de sus resultados en un nuevo valor, dotado de mayor precisión, permitiría verificar de forma más concluyente la hipótesis.



El número sobre los intervalos de confianza de cada estudio es la cita bibliográfica del mismo.

Figura 1. Representación gráfica de los resultados (OR e intervalo de confianza) de 6 estudios de casos y controles sobre la relación entre ingesta de benzodiazepinas y aparición de hendiduras orales. Incluye además una banda de solapamiento de los intervalos de confianza

Esta misma información la proporciona de forma más clara la banda de solapamiento de los intervalos de confianza, trazada al hacer pasar una línea por el más reducido de los límites superiores de los intervalos de confianza y por el más elevado de los límites inferiores de dichos intervalos. Se postula además que el «verdadero» valor del Odds Ratio que mide el efecto de las Benzodiazepinas sobre la aparición de hendiduras orales se encontraría en el interior de dicha banda de solapamiento. Este «verdadero» valor del Odds Ratio será estimado posteriormente por métodos no gráficos.

Finalmente el método gráfico «Odd Man Out» supone la creación de bandas de solapamiento de intervalos de confianza que excluyen los límites superior e inferior del intervalo(s) de confianza más extremo. Proporciona esencialmente la misma información que las bandas de solapamiento descritas pero presentan propiedades estadísticas más deseables.

En relación a los métodos no gráficos, describiremos sólo los restringidos a la combinación de resultados expresados en forma de variables cualitativas, porque los «end-points» o resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos, incluidos los ensayos clínicos que evalúan medicamentos suelen expresarse en forma de variables cualitativas (Ej. éxito o fracaso).

En cualquier caso se presentan las citas donde el lector interesado podrá consultar los pormenores de cada método.

Los dos métodos más conocidos para el meta-análisis de resultados cualitativos, el de Yusuf y Peto (15), y el de Dersimonian y Laird (16), derivan de técnicas clásicas para el análisis y combinación de resultados procedentes de múltiples tablas de 2 x 2 (12). Ambos métodos proporcionan un estimador central del efecto de una variable sobre otra, que resulta de una media ponderada de los estimadores de efecto en cada tabla 2 x 2. El peso utilizado para el cálculo de dicha medida es aproximadamente inversamente proporcional a la varianza de los resultados de cada tabla (26). Este estimador central (global o combinado) resultará sólo del análisis de los resultados entre los grupos de comparación (por ejemplo tratados y no tratados) en cada tabla de contingencia, no buscándose en ningún caso la comparación entre sujetos de distintas tablas. En el caso del meta-análisis cada tabla de 2 x 2 presenta los resultados de un artículo o trabajo sobre el tema en cuestión.

Los métodos de Yusuf y Peto, y el de Dersimonian y Laird son similares. Sin embargo presentan pequeñas diferencias entre sí:

a) El primero obtiene un estimador central en forma de Odds Ratio, mientras el segundo lo hace en forma de Riesgo Atribuible (diferencia de riesgo).

b) El primero sólo tiene en cuenta la varianza dentro de cada estudio (o tabla de 2 x 2) mientras que el segundo tiene en cuenta además la varianza entre estudios. En este hecho subyace una filosofía diferente entre ambos métodos. En el primero se considera que todos los artículos o trabajos a meta-analizar son muestras de una misma población de artículos y proporcionan por tanto estimadores de un único efecto verdadero. Las diferencias en sus resultados obedecen

a errores en su propia realización (variabilidad intraestudio). En el segundo método, se asume que cada artículo procede de una población diferente, cuyo efecto varía entre sí. Las diferencias en los resultados de los diferentes estudios obedecen, por tanto, a errores en la realización de los estudios (variabilidad intraestudio), y al hecho de proceder de diferentes poblaciones (variabilidad interestudio).

La varianza estimada por cada método se utiliza para el cálculo de los intervalos de confianza del estimador central obtenido en el meta-análisis; por ello los estimadores calculados por el método de Dersimonian y Laird son teóricamente más imprecisos (tienen intervalos de confianza mayores, al ser también mayor su varianza). Finalmente, existen también pruebas estadísticas para analizar la homogeneidad y por tanto la combinabilidad de los diferentes estudios. Recordemos que el estudio de dicha homogeneidad es un paso previo a la combinación de sus resultados, ya que como hemos comentado no tiene sentido reunir estudios con resultados no consistentes. Estas pruebas se basan también en las varianzas de los diferentes trabajos a meta-analizar y consisten en la comparación de la varianza de cada estudio uno a uno con la varianza total del conjunto de los estudios. Al ser ésta mayor en el método de Dersimonian y Laird que en el de Yusuf y Peto, es más difícil alcanzar la significación estadística en el de Dersimonian y Laird. Es una propiedad a destacar ya que este tipo de pruebas son quizás demasiado conservadoras, es decir tienen poco poder para demostrar la significación estadística. En cualquier caso, está también el juicio del investigador para juzgar la idoneidad de combinar los resultados de diferentes estudios, al margen del resultado del test de homogeneidad.

Por último y una vez hecha la comparación entre los dos métodos, vamos a presentar más detenidamente el método de Yusuf y Peto, por ser el más extendido.

La figura 2 presenta una tabla de contingencia (o de 2 x 2) con los resultados teóricos de un ensayo clínico en el que se compara los resultados (éxito o fracaso) de un tratamiento entre los sujetos tratados y no tratados con el medicamento en cuestión. En un meta-análisis dispondríamos de tantas tablas de contingencias como artículos o trabajos quisieramos combinar.

	Exito	Fracaso	
Tratado	O_1	M_0	
No Tratado		M_1	
	N_0	N_1	T

Observados O_i

Esperados $E_i = (N_0 \times M_0)/T$

$V = (N_0 \times N_1 \times M_1 \times M_0)/T^2 \times (T-1)$

Figura 2. Tabla de contingencia con los resultados teóricos de un ensayo clínico

Cuando se utiliza el método de Yusuf y Peto, para cada estudio se compara el número de casos tratados en los que se obtiene éxito terapéutico (O_i) con los que sería de esperar (E_i) si no hubiera asociación entre administración del medicamento y éxito terapéutico. Si se cumpliera esta hipótesis, ($O_i - E_i$) diferiría de cero sólo por azar, V sería la varianza de dicha diferencia (figura 2) y la raíz cuadrada de V su error estándar. Si en cambio el tratamiento y el éxito terapéutico estuvieran asociados, ($O_i - E_i$) tendrían valor positivo (tendría valor negativo si el tratamiento aumentara la frecuencia de fracasos terapéuticos) y sería más grande a mayor fuerza de la asociación. Es posible que en algún estudio de los revisados ($O_i - E_i$) no alcance la significación estadística por ser pequeño en relación a su varianza. Sin embargo cuando se suman las diferencias ($O_i - E_i$) para todos los estudios considerados

$(O-E)T = \sum_{i=1}^k (O_i - E_i)$ y se divide por la suma de las varianzas de todos los estudios (Varianza total $VT = \sum_{i=1}^k V_i$), es más probable que la razón $(O-E)T/VT$ nos permita comprobar como significativa una asociación que no alcanzaba la significación en los estudios considerados individualmente. En esto se basa el método de Yusuf y Peto.

En la práctica una vez se demuestra que no existen diferencias significativas entre los Odds Ratios de los diferentes estudios, es posible calcular un Odds Ratio combinado (ORC), su significación estadística y su intervalo de confianza (ICORC) a lo largo de todas las tablas de 2 x 2 (estudios) consideradas. La tabla 1 presenta las fórmulas computacionales del test de homogeneidad, del ORC, de su significación estadística y de su ICORC.

Tabla 1. Fórmulas computacionales en la técnica de Yusuf y Peto¹⁵

<i>Test de Homogeneidad /Heterogeneidad</i>	<i>Intervalo de confianza 95% del Odds Ratio Combinado</i>
$\sum_{i=1}^k [(O_i - E_i)^2 / V_i] - [(O-E)T]^2 / VT$	$\exp [(O - E) T / VT \pm 1,96 / VT]$
$\sim \chi^2_{k-1}$	
<i>k = n° de estudios</i>	
<i>Odds Ratio Combinado</i>	<i>NOTA:</i>
$\exp [(O - E) T / VT]$	$(O-E)T = \sum_{i=1}^k (O_i - E_i)$
<i>Significación del Odds Ratio Combinado</i>	$VT = \sum_{i=1}^k V_i$
$[(O - E) T]^2 / VT$	
$\sim \chi^2_1$	

Los resultados de la aplicación de este método al meta-análisis de los trabajos que estudian la relación entre Benzodiazepinas y hendiduras orales se presentan en la tabla 2 (13). Asimismo la tabla plantea una disposición de los datos que facilita su análisis con calculadora manual.

Tabla 2. Meta-análisis de todos los estudios publicados sobre la asociación BZ - LL±HP

autores	cita bibliografía	datos básicos de los estudios			cálculos meta-analíticos	
		expuestos/casos	expuestos/controles	OR	O - E	varianza de O
Pinilla et al	20	8/450	53/7601	2,6	4,59	3,20
Safra et al	21	7/42	9/220	4,1	4,44	2,03
Saxen et al	22	11/232	4/230	2,8	3,47	3,64
Aarskog	23	7/99	4/362	6,8	4,64	1,82
Czeizel	24	20/413	37/843	1,1	1,26	12,02
Rosemberg et al	25	10/430	54/2421	1,0	0,35	8,02

χ^2 heterogeneidad = 28,22, p 0.001; ORC = 1,84; χ^2 para ORCE = 11,08, p 0.001; ICORC_{95%} = 1,29 - 2,63

Fruto de este método se llega a:

1º Un ORC de 1,84. Este valor supone un estimador global de la relación entre benzodicepinas y hendiduras orales, que teóricamente es más fiel a la realidad que los estimadores obtenidos en los estudios.

2º Un ORC más preciso (con menor intervalo de confianza) que los estimadores obtenidos por los estudios individuales.

3º Se ha resuelto la controversia existente sobre la hipótesis en estudio (recordemos que no todos los estudios individuales presentan OR estadísticamente significativos, y por tanto unos estudios verifican la hipótesis mientras otros no lo consiguen) decantándonos a favor de que existe un riesgo pequeño, pero real, de padecer hendiduras orales entre los hijos de madres que tomaron benzodicepinas en el embarazo.

¡De esta forma se ponen de manifiesto las ventajas de la técnica!

Por último acabaremos la descripción del método con tres consideraciones:

a) Todos los cálculos descritos son muy simples; pueden realizarse con calculadora manual, en un ordenador personal con una simple hoja de cálculo electrónico o, por último con programas específicos de manejo muy sencillo que empiezan a aparecer en el mercado.

b) Los resultados del método son tan buenos como lo son los datos de partida. En este sentido, la valoración de la calidad de los artículos utilizados (comentada en apartados anteriores) y el análisis de las diferencias en la misma de unos estudios a otros son requisitos básicos de un buen meta-análisis. Es de destacar que en el ejemplo desarrollado se le ha dado importancia similar (excepto la derivada del diferente tamaño muestral) al artículo de Rosemberg y col (25), que siendo el de mayor rigor metodológico presenta un resultado negativo, y a los otros cinco restantes. Quizás por eso el resultado del meta-análisis sugiere una relación positiva entre este fármaco y malformación congénita.

c) A pesar de que el test de homogeneidad alcanza la significación estadística, ha prevalecido el juicio del investigador, sustentado por el análisis gráfico antes comentado, de que las diferencias en los resultados de los diferentes estudios no impedían lógicamente su combinación.

4. Evaluación de la calidad de un meta-análisis

Vimos antes como un meta-análisis es tan bueno como lo son los estudios que combina. Sin embargo un trabajo de investigación no es bueno sólo por sus materiales sino también por sus métodos. Recientemente se han elaborado protocolos de evaluación de los meta-análisis, similares a los protocolos de evaluación de los ensayos clínicos que antes citamos. El más conocido es el elaborado por Sacks y col (27). Para este autor los requisitos que ha de cumplir un buen meta-análisis son los siguientes:

a) En cuanto al diseño:

- Ha de tener un protocolo explícito.
- La búsqueda de artículos no sólo ha de ser automatizada.
- Debe contener una lista de los artículos seleccionados y de los excluidos, y explicar los motivos.
- Debe describir cuidadosamente los criterios de inclusión y exclusión de los enfermos en los ensayos clínicos utilizados, así como sus criterios diagnósticos y la pauta terapéutica.

b) En cuanto a la combinabilidad de los estudios:

- Debe explicitar los criterios utilizados para decidir que los trabajos eran razonablemente combinables.
- Ha de incluir un test de homogeneidad o hacer alusión al mismo.

c) En cuanto al control de sesgos potenciales:

- La selección de los artículos debe hacerse por la calidad de sus métodos y no por el valor de sus resultados. La valoración ha de hacerse de forma ciega a los autores y a la revista de publicación.
- Debe medirse o controlarse el error del observador que recoge los datos.
- Debe incluir información sobre el patrocinador del meta-análisis.

d) En cuanto al análisis:

- Debe utilizar métodos generalmente aceptados de combinación de resultados (como los descritos anteriormente).
- Debe incluir estimaciones de error tipo I, y si el resultado es negativo de error tipo II (28).
- Debe dotar de intervalos de confianza al estimador global calculado.

e) En cuanto al análisis de sensibilidad:

Se entiende por análisis de sensibilidad el procedimiento que estudia las variaciones en los resultados de nuestro meta-análisis ante pequeñas modificaciones de los datos de partida. Informa, por tanto, de la robustez de nuestros resultados.

- Debe incluir una evaluación (por los métodos ya vistos) de la calidad de los ensayos clínicos de partida.
- Debe realizar el análisis de los datos por varios métodos y comparar sus resultados.
- Debe tener en cuenta un posible sesgo de no inclusión de artículos relevantes para el meta-análisis (29).

f) En cuanto a la aplicación de los resultados:

- El meta-análisis debe incluir una discusión crítica de su metodología y resultados, y debe intentar llegar a una conclusión clara, con posibilidades de aplicación en la clínica.

5. ¿Cuándo está indicado un meta-análisis?

Un meta-análisis nunca debe sustituir a un estudio bien diseñado y de tamaño muestral suficiente para responder a la pregunta que nos sea relevante. Hasta que se realice dicho estudio, un meta-análisis puede ser útil para resumir la información existente y favorecer la toma de decisiones. Sin embargo hay que ser cauto en la interpretación de sus resultados, a la vista de posibles sesgos en los trabajos originales o en el meta-análisis, y de la subjetividad presente de forma inevitable en algunas fases de su realización.

A pesar de ello el futuro nos depara un aumento espectacular en la realización de esta técnica. Quizás empiece a realizarse a partir de los datos crudos de diferentes estudios y no sólo a partir de las tablas y datos aparecidos en las revistas científicas. Ello puede mejorar su calidad, al ser una situación intermedia entre un meta-análisis «clásico» y un estudio multicéntrico. En cualquier caso, hay que estar preparado para revisarlos e interpretarlos críticamente.

Bibliografía

1. Jacoby I. The Consensus Development Program of the National Institutes of Health: Current Practices and Historical Perspectives. *Int J Tech Assess in Health Care* 1985; 1:420-432.
2. Banegas JR. Las Conferencias de Consenso llegan a nuestro país. Un instrumento racional para la evaluación y difusión de tecnologías médicas. *Rev San Hig Púb (Madr)* 1989; 63:7-14.
3. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR. Acuerdo para el control de la colesterolemia en España. *Med Clin (Barc)* 1989; 93:778-780.

4. Villanova L, Cruells R. La moderna documentación en medicina: informática y telecomunicaciones al servicio del profesional de salud. *Jano* 1985; 652-M: 59-72.
5. Weaver RH. AMAS'S drug information data base: program capabilities and opportunities for clinical pharmacy. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18:62-64.
6. Tran ZV, Weltman A. Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight: a meta-analysis. *JAMA* 1985; 254:919-924.
7. Dickersin K, Hewitt P, Mutch L, Chalmers I, Chalmers TC. Perusing the literature: comparison of MEDLINE searching with a perinatal clinical trials database. *Control Clin Trials* 1985; 6:306-317.
8. Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials* 1981; 2:31-49.
9. Dersimonian R, Charette LJ, McPeck B, Mosteller F. Reporting on methods in clinical trials. *N Engl J Med* 1982; 306:1332-1337.
10. Abramson JH. *Survey Methods in Community Medicine*. Churchill Livingstone. Londres, 1984.
11. König R. *Tratado de Sociología Empírica*. Ed Tecnos. Madrid, 1983.
12. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *JNCI* 1959; 22:719-148.
13. Rodríguez Artalejo F, Martín Moreno JM, Rodríguez Artalejo C, Domínguez Rojas V y Rey Calero J. Benzodicepinas y hendiduras orales: «el final de una controversia». *Med Clin (Barc)* 1987; 89:778-781.
14. Walker AM, Martín Moreno JM, Rodríguez Artalejo F. Odd Man Out: a graphical approach to meta-analysis. *Am J Publ Health* 1988; 78:961-968.
15. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335-371.
16. Dersimonian R and Laird N. *Meta-analysis in clinical trials*. *Control Clin Trials* 1986; 7:177-188.
17. Hunter JE, Schmith FL and Jackson GB. *Meta-analysis: cumulating research findings across studies*. Sage USA, 1982.
18. Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical methods*, 7th ed Ames (Iowa): Iowa State University Press, 1980.
19. Abajo FJ de, Lopo CR. Los inhibidores de la enzima conversiva en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica: un meta-análisis de los ensayos clínicos controlados con placebo. *Med Clin (Barc)* 1988; 91:249-255.
20. Rodríguez Pinilla E, Salvador Peral J, García Alonso F, Martínez Frías ML. Relación entre la ingesta de benzodicepinas en el embarazo y la aparición de hendiduras orales en el recién nacido: un estudio caso-control. *Med Clin (Barc)* 1986; 87:741-743.
21. Safra MJ, Oakley GP Jr. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet* 1975; 2:478-480.
22. Saxen I, Saxen L. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975; 2:498.
23. Aarskog D. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975; 2:921.

24. Czeizel A. Diazepam, phenytoin and etiology of cleft lip and /or cleft palate. *Lancet* 1976; 1:810.
25. Rosemberg L, Mitchell AA, Parsells JL, Pashagan M, Lonik C, Shapiro S. Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med*, 1983; 309:1282-1285.
26. Rey Calero J. Método Epidemiológico y Salud de la Comunidad. Interamericana. McGraw-Hill. Madrid, 1989:192.
27. Jacks MS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA y Chalmers TC. Meta-analysis of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987; 316:450-455.
28. Freiman JA, Chalmers TC, Smith H et al. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 «negative» trials. *N Engl J Med* 1978; 299:690-694.
29. Chan SS, Sacks MS, Chalmers TC. The epidemiology of unpublished randomized control trials. *Clin Res* 1982; 30: 234. (abstract).

10. Drogas de abuso. Epidemiología, legislación y políticas sobre drogas

FJ. Álvarez, D. Queipo, MC. del Río

1. Introducción
2. Fuentes de información sobre el uso y abuso de drogas
 - 2.1. Datos indirectos
 - 2.2. Estudios epidemiológicos
3. El Sistema Estatal de Información sobre Toxicomanías (SEIT)
4. Legislación y políticas sobre drogas
 - 4.1. Las Naciones Unidas
 - 4.2. La Comunidad Europea
 - 4.3. España
 - 4.3.1. Las Drogas en la legislación Penal Española

1. Introducción

El uso de drogas ha sido habitual a lo largo de la historia de la humanidad y, probablemente, lo seguirá siendo. La presente 'epidemia' de uso de drogas 'ilegales' o de abuso comenzó en los años 60 principalmente en EE.UU, como un fenómeno de protesta y con un cierto carácter marginal. Sin embargo, a lo largo de estas dos últimas décadas, el fenómeno de abuso de drogas 'ilegales' se ha extendido a la mayoría de las culturas y afecta a amplios sectores de la sociedad. Es por ello que hoy en día el uso y abuso de drogas constituye un problema de enorme magnitud tanto a nivel médico-sanitario como económico, policial, jurídico y social.

Hay que señalar que en la mayoría de los países occidentales se presentan dos modelos de actitud según que las drogas sean consideradas «legales» o «institucionalizadas» (alcohol y tabaco) o «ilegales». Hecho este, en cierto grado, llamativo, pues en definitiva los costes médico-sanitarios, económicos y sociales del tabaquismo y alcoholismo superan a los derivados del abuso de las denominadas drogas «ilegales». Por otra parte el criterio social de droga «legal» de estas sustancias da lugar a actitudes personales y sociales tolerantes con estas drogas. Además, el criterio social de droga 'legal' varía entre las culturas. Entre los países occidentales el alcohol es el prototipo de droga 'legal', mientras que en las culturas árabes, el cannabis es una droga 'legal', y no así el alcohol.

En nuestro país, el problema del uso y abuso de drogas 'ilegales' es un fenómeno relativamente reciente, siendo en la década de los años 80 cuando empezó a ser evidente el aumento en el uso y abuso de estas sustancias. Por otra parte, las drogas y drogodependencias constituyen uno de los temas que mayor atención ha suscitado a los medios de comunicación y a la población en general, considerando esta, que las drogodependencias son uno de los principales problemas que afectan a nuestra sociedad.

2. Fuentes de información sobre el uso y abuso de drogas

Estimaciones sobre la implantación del fenómeno del uso de drogas de abuso en un medio determinado puede obtenerse a partir de varios métodos indirectos, entre los que cabe señalar, entre otros, los métodos inferenciales (estimación a partir de la mortalidad, el método de captura y recaptura, el Heroin Problem Index de Person, etc), las técnicas nominativas (que pretenden identificar a partir de las personas en tratamiento a otros drogodependientes con los que el sistema de atención no mantiene contacto), y los indicadores indirectos. Estos últimos se considera que son los sistemas más adecuados para estimar la prevalencia ya que, entre otras ventajas, tienen en cuenta a la población oculta. En el caso de las drogodependencias se acepta que la magnitud del abuso de drogas puede ser estimado a través de ciertas manifestaciones asociadas al mismo (1).

Hay que distinguir entre indicadores de incidencia (por ejemplo, el año del primer consumo entre los drogodependientes, la edad media de los drogodependientes en tratamiento, etc.), e indicadores de prevalencia (tales como el número anual de fallecidos por sobredosis, número de drogodependientes que inician tratamiento, test de orina positivos en detenidos, etc.) (1).

De las fuentes de información de que disponemos en nuestro país, tres son las principales: datos indirectos, los estudios epidemiológicos y el SEIT (Sistema Estatal de Información sobre Toxicomanías), a los cuales haremos especial referencia presentando una visión crítica de los mismos.

2.1. Datos indirectos

Como fuentes de información sobre drogas se puede recurrir a multitud de datos indirectos. Nosotros haremos aquí referencia al análisis de la cantidad de droga incautada y al número de personas detenidas «presuntamente» por tráfico de drogas.

Estas fuentes presentan unas ciertas limitaciones en cuanto a su escasa fiabilidad, pues es obvio que sólo una parte de la droga es incautada, al igual que sólo una parte de los «presuntos» traficantes de drogas son detenidos. Por ello, un aumento o descenso en estas cifras puede relacionarse, al menos en una gran parte, con una mayor o menor actuación de los organismos públicos encargados de dichas funciones. Aún a pesar de dichas limitaciones, también hay que tener en cuenta que una mayor presencia de droga en un determinado territorio se asocia con una mayor probabilidad de «detectar» alijos de drogas o detener a «presuntos» traficantes.

Los datos disponibles indican que ha sido aumentado de manera progresiva el número de personas detenidas por 'presunto' tráfico de drogas: 1970, 1249 detenidos; 1975, 2939; 1980, 9166; 1985, 12863; 1986, 19203; 1987, 25454; 1988, 27920, y en 1989, 27407 detenidos. Asimismo, se ha ido incrementando la cantidad de droga aprehendida. Las cifras para 1980, 1985 y 1989 son para la heroína de 6.1, 253 y 712.9 kg respectivamente, para la cocaína de 58.1, 303 y 1852 kg, y para los derivados del cáñamo de 11156, 47933 y 64225 kg (2,3).

2.2. Estudios epidemiológicos

La información obtenida a partir de estudios epidemiológicos tiene una mayor fiabilidad, siempre y cuando los estudios se basen en un correcto diseño y se utilicen cuestionarios, a ser posible, validados. En los últimos años se ha producido en nuestro país una «epidemia» de estudios epidemiológicos sobre esta materia. Sin embargo, en algunos casos la metodología empleada es al menos discutible, o se basan en muestras muy reducidas.

Por otra parte, los estudios epidemiológicos no son sólo difíciles de diseñar, sino también difíciles de llevar a cabo y requieren un gran soporte económico. Aún cuando es interesante y necesario realizar estudios en diversos tipos de poblaciones (población general versus colectivos muy específicos), debe tenerse en cuenta que cuanto más específica sea la población objeto del estudio, más limitaciones existirán a la hora de «extrapolar» dichos datos a la población general. En este sentido, son escasos los estudios realizados en amplios sectores de la población de nuestro país. Por último, los estudios epidemiológicos deben tener continuidad en el tiempo, a fin de poder evaluar los cambios en las tendencias a lo largo de los años.

El uso de drogas se suele analizar en distintos momentos: en «alguna ocasión», «último año» o «seis meses», y «último mes» En la Tabla 1 se presenta la prevalencia de uso (no-médico, no-legal) de las distintas drogas en la población

de Castilla y León (14-70 años) en 1989. El cannabis es la droga más frecuentemente consumida, seguida de la cocaína y anfetaminas, mientras que el consumo de inhalables es mínimo en nuestro medio.

Tabla 1. Consumo de drogas en la población de Castilla y León.

	'alguna ocasión'			'último año'			'último mes'		
	total	varón	mujer	total	varón	mujer	total	varón	mujer
Cáñamo	30.0	37.8	22.0 ^c	13.6	18.1	8.9 ^c	7.8	10.4	5.1 ^c
Anfetaminas	5.2	7.4	2.9 ^c	2.1	2.5	1.7	1.2	1.4	0.9
Tranquilizantes	1.1	2.0	0.2 ^c	0.5	0.9	— ^b	0.4	0.7	— ^b
Opiáceos	1.5	2.7	0.2 ^c	0.5	0.9	0.1 ^b	0.4	0.7	0.1 ^a
Cocaína	5.4	8.1	2.8 ^c	2.9	4.3	1.4 ^c	1.6	2.3	0.8 ^b
Alucinógenos	2.4	4.1	0.6 ^c	0.9	1.4	0.4 ^b	0.4	0.6	0.2
Inhalantes	0.4	0.9	— ^b	0.2	0.5	—	0.1	0.2	—

Los resultados se presentan en porcentajes. Chi-cuadrado comparando varones y mujeres, ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.01$, ^c $p < 0.001$

La población objeto del estudio fue la comprendida entre 14 y 70 años, y el estudio se realizó en 1989. tomado de Álvarez y cols., 1992.

Por otra parte, el uso de drogas en «alguna ocasión» es más frecuente entre los varones (Tabla 1), entre los más jóvenes (18-29 años), entre solteros y entre aquellos sin ocupación fija (en paro, trabajo ocasional, y entre los que refieren no hacer nada). Otros factores como el nivel de estudios se asocia de distinta manera al uso de drogas. Las anfetaminas, cocaína y alucinógenos son más frecuentemente consumidos por aquellos con estudios universitarios, mientras que los tranquilizantes, opiáceos e inhalables lo son por aquellos sin estudios.

En la Tabla 2 se presenta la prevalencia del uso de drogas observado en varios estudios epidemiológicos realizados en nuestro país a lo largo de los años 80. Como puede apreciarse en dicha tabla, las cifras de consumo de las distintas drogas difiere en mayor o menor medida entre los distintos estudios, lo cual es lógico debido al propio carácter fluctuante del consumo de drogas y al tiempo transcurrido entre los diferentes estudios. Otros factores, como el rango de edad de las poblaciones, o las características de la propia población (nivel regional, estatal, etc), contribuyen a explicar y matizar las diferencias y los cambios observados. En dichos estudios puede observarse que el cannabis es la droga más frecuentemente consumida, ocupando la siguiente posición las sustancias estimulantes como anfetaminas y cocaína.

Tabla 2. Prevalencia del consumo de drogas en 'alguna ocasión' observado en distintos estudios realizados en España.

Año del estudio	nacional				Castilla y León	
	1980	1984	1986	1984	1987	1989
Rango de edad	>15	>12	16-65	15-29	14-30	14-70
Referencia	1	2	3	4	5	6
Cáñamo	20.0	21.3	24.4	43.1	28.5	30.0
Anfetaminas	6.1	10.3	8.1	6.1	4.3	5.2
Tranquilizantes	13.5	30.9	15.2	1.4	2.1	1.1
Opiáceos	2.0*	3.7	3.2	2.3	1.0	1.5
Cocaína	3.5	3.7	5.6	4.2	2.6	5.4
Alucinógenos	5.3	4.4	4.8	4.8	2.6	2.4
Inhalantes	—	2.0	2.0	0.3	0.8	0.4

Los resultados se presentan en porcentajes. *, consumo de heroína.

Referencias, 1, EDIS-CÁRITAS ESPAÑOLA, 1981; 2, Navarro y cols., 1985; 3, EDIS, 1987; 4, Zarraga, 1985; 5, Álvarez y cols., 1989; 6, Álvarez y cols., 1992.

Un caso particular que ilustra la importancia del diseño del estudio y de las cuestiones metodológicas en los resultados obtenidos, lo constituye el uso de los tranquilizantes. Es conocido que en la actualidad la gran mayoría de sustancias «tranquilizantes» consumidas son las benzodiacepinas, tanto con fines médicos como no médicos (4). En algunos estudios se optó por evaluar el uso de «tranquilizantes» e «hipnóticos», mientras que en otros a todas estas sustancias se las etiquetó como «tranquilizantes», a fin de facilitar la comprensión por parte de los encuestados.

Las diferencias tan notorias observadas en relación al uso de «tranquilizantes» en nuestro país (Tabla 2) se debe a que en algunos estudios se encuestó sobre el uso no-médico, no-legal de estos fármacos (5-7), mientras que en otros, en realidad se evalúa sobre el uso médico y no médico de estas sustancias (8-10). Así, en dichos estudios el médico es la fuente de obtención de la droga para el 75% de los que consumen tranquilizantes y para el 84% de los que consumen hipnóticos. Ello contribuye a explicar las diferencias observadas, pero también tiene importantes consecuencias, pues en parte se está confundiendo el uso de un agente psicoterapéutico bajo control sanitario (aún cuando este no sea correctamente prescrito, o siendo el paciente dependiente de la sustancia en cuestión), con su uso abusivo. Ello supone interpretar erróneamente, al menos en parte, algunos criterios básicos en relación con las drogas de abuso (11).

Con el fin de analizar con mayor precisión las pautas del consumo de drogas, aquellos que han consumido estas sustancias durante el último mes se han clasificado como consumidores «ocasionales» o «habituales» (según que la

frecuencia de uso de la droga sea menor a dos veces por semana, o dos o más veces por semana, respectivamente), presentando estos últimos una mayor probabilidad de generar cuadros de drogodependencia.

En la Tabla 3 se presenta la prevalencia de consumidores 'habituales' y 'ocasionales' entre la población de Castilla y León. El cannabis es la droga más frecuente consumida de manera habitual (2.8%), seguida con idéntica prevalencia (0.3%) por el uso habitual de anfetaminas, cocaína y opiáceos. El consumo habitual de sustancias es más frecuente entre los varones (aunque en muchos casos las diferencias no son significativas). Salvo en el caso de los opiáceos, es mayor el porcentaje de consumidores ocasionales que habituales (Tabla 3). En la Tabla 4 se presentan la prevalencia de uso habitual y ocasional de drogas en nuestro país observado en distintos estudios epidemiológicos, encontrándose cifras ya más homogéneas que cuando se analiza el consumo en alguna ocasión.

Tabla 3. Consumo 'habitual' y 'ocasional' de drogas en Castilla y León.

	consumo de drogas en el 'último mes'					
	'ocasional*'			'habitual**'		
	total	varón	mujer	total	varón	mujer
Cáñamo	5.0	6.2	3.8 ^b	2.8	4.5	1.4 ^c
Anfetaminas	0.9	1.0	0.7	0.3	0.4	0.2
Tranquilizantes	0.3	0.6	— ^a	0.1	0.2	—
Opiáceos	0.1	0.2	—	0.3	0.5	0.1
Cocaína	1.3	1.8	0.8	0.3	0.6	0.1
Alucinógenos	0.3	0.6	0.2	0.1	0.1	0.1
Inhalantes	0.1	0.2	—	—	—	—

Los resultados se presentan en porcentajes. Chi-cuadrado comparando varones y mujeres, ^ap<0.05, ^bp<0.01, ^cp<0,001

* consumidores 'ocasionales', aquellos que consumen la droga con una frecuencia menor a dos veces por semana. ** consumidores 'habituales', aquellos que consumen la droga con una frecuencia de dos o más veces por semana.

Tomado de Álvarez y cols., (1992).

A través de los estudios epidemiológicos se puede obtener información sobre la población general, desde aquellas que las consumen de manera habitual hasta las que no las consumen o lo han hecho o hacen con carácter esporádico, y además permite evaluar y conocer, entre otros muchos aspectos, las actitudes, creencias, opiniones, etc. de la población ante el fenómeno de la drogas.

Tabla 4. Prevalencia del consumo 'habitual' de drogas observado en distintos estudios realizados en España.

	nacional		Castilla y León	
	1984	1986	1987	1989
Año de estudio	>12	16-65	14-30	14-70
Rango de edad	1	2	3	4
Referencia				
Cáñamo	6.1	3.8	3.5	2.8
Anfetaminas	1.9	0.6	0.3	0.3
Tranquilizantes	8.5	1.7	0.05	0.1
Opiáceos	0.9	0.4	0.05	0.3
Cocaína	0.3	0.2	—	0.3
Alucinógenos	0.08	0.1	0.1	0.1
Inhalantes	0.07	0.0	—	—

Los resultados se presentan en porcentajes.

Referencias, 1, Navarro y cols., 1985; 2, EDIS, 1987; 3, Alvarez y cols., 1989; 4, Alvarez y cols., 1992.

3. Sistema Estatal de Información sobre Toxicomanías (SEIT)

El SEIT es un programa de vigilancia epidemiológica sobre el abuso de drogas, y en particular opiáceos y cocaína. Es un sistema de información desarrollado por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, y se basa en la utilización de indicadores indirectos recogidos en el marco de un sistema de notificación. Se han seleccionado como indicadores indirectos tres: (i) número de personas que inician tratamiento por dependencia a opiáceos y/o cocaína, (ii) número de urgencias relacionadas con los opiáceos y/o cocaína, y (iii) número de fallecimientos por muerte aguda directamente relacionada con el consumo de opiáceos y/o cocaína (12).

El SEIT se ha diseñado para obtener datos a escala nacional sobre las evoluciones temporales y espaciales del consumo de opiáceos y cocaína, a fin de orientar la planificación de las actividades en el área de las drogodependencias.

Los indicadores elegidos para el SEIT son similares a los utilizados en EE.UU por los programas Client Oriented Data Acquisition Process y Drug Use Warning Network. El SEIT tiene como finalidad conocer el valor anual de los indicadores propuestos a fin de poder seguir las tendencias de consumo. Por dicho motivo no se ha elegido un sistema acumulativo de drogodependientes como es el caso del Home Office Index of Addicts del Reino Unido y el Central Registry of Drug Abuse de Hong Kong.

Los datos de los tres primeros años de funcionamiento del SEIT muestran un incremento del número de casos del indicador «inicio de tratamiento por dependencia a opiáceos y/o cocaína» (1987, 10338 casos; 1988, 16481 casos; 1989, 18752 casos) y «urgencias relacionadas con los opiáceos y/o cocaína» (1987, 3066 casos; 1988, 11737 casos; 1989, 15144 casos). Su perfil en relación a una serie de variables socio-demográficas y características de las drogas consumidas se presenta en las tablas 5 y 6.

Tabla 5. Características generales del total de los casos que han iniciado tratamiento por consumo de opiáceos y/o cocaína. SEIT 1987-1989.

	1987	1988	1989
NÚMERO DE INICIOS DE TRATAMIENTOS NOTIFICADOS	10338	16481	18752
DROGA PRINCIPAL QUE MOTIVA EL TRATAMIENTO			
— Heroína	97,1%	97,1%	96,5%
— Metadona	0,4%	0,1%	0,1%
— Otros opiáceos	0,6%	1,1%	1,2%
— Cocaína	1,9%	1,7%	2,2%
SEXO			
— Varones	80,5%	81,0%	81,3%
— Mujeres	19,5%	19,0%	18,7%
EDAD MEDIA	24,9	25,4	25,7
EDAD MEDIA DE INICIO DEL CONSUMO	19,7	19,8	19,8
NÚMERO MEDIO DE AÑOS DE CONSUMO	5,1	5,6	5,8

Tomado del Plan Nacional Sobre Drogas (1989, 1990)

Tabla 6.— Características generales de los casos notificados por episodios de urgencias debidos al consumo de opiáceos y/o cocaína. SEIT 1987-1989

	1987	1988	1989
NÚMERO DE EPISODIOS	3066	11737	15144
EDAD	24,1	24,9	25,3
SEXO			
— Varones	80,2%	79,0%	80,0%
— Mujeres	19,8%	21,0%	20,0%
DROGA PRINCIPAL			
— Heroína	98,7%	96,6%	95,7%
— Metadona	0,1%	0,1%	0,2%
— Otros opiáceos	0,4%	2,0%	2,5%
— Cocaína	0,8%	1,2%	1,7%
MOTIVO DE CONSULTA			
— Sobredosis	6,3%	6,7%	7,0%
— Reacciones indeseables	3,9%	4,6%	4,2%
— Síndrome de abstinencia	56,5%	31,3%	30,1%
— Problema orgánico	25,7%	36,0%	38,4%
— Problema psicopatológico	7,5%	5,8%	5,2%
— Otros	0,1%	15,7%	15,0%
CONDICIÓN LEGAL			
— No detenido	72,7%	77,9%	83,4%
— Detenido	27,3%	22,1%	16,6%

Tomado del Plan Nacional Sobre Drogas (1989, 1990)

Sin embargo, dichos datos deben ser analizados con cautela. En primer lugar, el SEIT se ha venido implantando en las distintas Comunidades Autónomas desde su instauración en 1987, por lo que el mayor número de casos notificados se debe también a un mayor número de centros notificadores. Aún así, una de las mayores limitaciones del SEIT es hasta ahora su cobertura, aún escasa, especialmente para los indicadores urgencias y sobre todo en relación al indicador mortalidad el cual está aún escasamente implantado. En relación al indicador urgencias, los datos obtenidos a través del SEIT se ha realizado de manera activa (mediante revisión retrospectiva de las historias de los servicios de urgencias hospitalarias) y pasiva (notificación realizada por el personal de los servicios y centros de urgencias). En el año 1988, 7851 urgencias fueron detectadas de forma activa y 3886 de forma pasiva (13).

Otra limitación del SEIT es que sólo recoge información en relación a los opiáceos y cocaína. Parece lógico, que el SEIT se extienda a otras drogas aparte de las citadas. El SEIT es definido por la propia administración como un sistema de vigilancia epidemiológica. Sin embargo, los datos completos del SEIT de 1989, se publicaron a finales de 1990. Dicho sistema se ocupa de las personas drogodependientes, si bien no analiza ni entra en contacto con otros colectivos que utilizan estas sustancias con mayor o menor frecuencia y no entran en contacto con la red asistencial.

El indicador «tratamiento» se basa en un sistema de registro anual de casos a nivel autonómico y de notificación de casos a nivel estatal. Los episodios ocurridos en un mismo individuo durante el mismo año son eliminados. No incluye los inicios de tratamiento realizados en drogodependientes hospitalizados. El indicador urgencias se realiza en los centros hospitalarios seleccionados y se basa en un sistema de notificación de episodios (es decir un mismo individuo puede sufrir a lo largo de un año varios episodios). Dicho sistema presenta la ventaja de hacer innecesaria la identificación de la persona, si bien no está exento de limitaciones (14). Por ejemplo, la estimación de la prevalencia es difícil y se precisa realizar estudios especiales dirigidos a analizar la validez interna y externa. El indicador mortalidad incluye el número anual de fallecimientos provocados por opiáceos y cocaína, considerándose solamente aquellos casos en los que el abuso de drogas ha sido la única causa determinante de la muerte. La fuente de información de dicho indicador es doble, a través de los Médicos Forenses y a través del Instituto Nacional de Toxicología.

En relación al indicador mortalidad, en la Memoria del Plan Nacional sobre Drogas de 1988 se indicaba que el número de personas fallecidas en relación al consumo de drogas en España era de 202 en 1986, 181 en 1987 y 272 en 1988. En la memoria de 1989 se presenta un estudio descriptivo y retrospectivo realizado en seis ciudades españolas, siendo el número de muertes para los años anteriormente citados de 163, 234, 337 y de 455 para 1989.

Aún cuando el SEIT presenta limitaciones, tanto por el propio diseño del sistema, como derivadas de su implantación, el SEIT es un sistema útil ya que proporciona de manera continuada información sobre los problemas derivados del abuso de opiáceos y cocaína.

La conjunción de la información obtenida a partir del SEIT y de los estudios epidemiológicos, y otras fuentes, permiten obtener una aproximación al estado de las drogodependencias en nuestro país, así como analizar sus tendencias evolutivas.

4. Legislación y políticas sobre drogas

Las políticas que siguen los distintos países son diversas, si bien todas ellas comparten un mismo objetivo: la reducción de la oferta y la disminución de la demanda de droga (15). Como ejemplos del amplio abanico de opciones políticas, hay que señalar la política de criminalización a ultranza de las conductas relativas al tráfico y consumo de drogas —plan antidroga del presidente de EE.UU, George Bush—, hasta la propuesta de liberalización y despenalización del consumo de droga de reciente discusión principalmente en algunos países del norte de Europa. Estas diferentes políticas se deben a la inexistencia de una normativa estratégica clara y eficaz con la que se consiga el objetivo antes señalado.

Por otra parte, se da el contrasentido de penalizar la venta y no la compra, de castigar la oferta y no la demanda (15), situación ésta que precisa clarificarse. Ya que parece existir una tendencia generalizada a criminalizar el tráfico de drogas (disminución de la oferta), parece cada vez más factible el que la posesión de drogas sea también penalizada (disminución de la demanda), aspecto éste sometido a controversia y sobre el que los países mantienen diferentes políticas. Por otra parte, en relación a la posesión de drogas (pequeñas cantidades), se mantienen en ocasiones distintas políticas según se considere para el consumo o para financiar, a través del tráfico, el propio consumo.

El análisis de las distintas estrategias normativas se expondrá, de manera sucinta, desde tres perspectivas: las Naciones Unidas, los Países Europeos y el caso de España. Por último se considerará la legislación sobre drogas en el Código Penal Español.

4.1. Las Naciones Unidas

En 1961 en Viena se llevó a cabo la primera convención sobre 'estupefacientes', en la que se establecieron las bases para controlar la producción y el consumo de opio y sus derivados ('estupefacientes'), siendo ratificado por España en 1966.

Hoy en día es evidente que dicha convención fue muy restrictiva al incluir sólo a los estupefacientes, dejando olvidadas al resto de drogas de abuso. Por ello, 10 años después, Viena 1971, se realiza una nueva convención en la que se establecieron medidas de control riguroso sobre la producción, fabricación, distribución y disponibilidad de sustancias psicótropas, tanto para el consumo interior como para su exportación. España ratificó dicho convenio en 1973.

Por último, en 1988 en Viena se lleva a cabo una nueva convención en la que se realizan importantes avances en relación a las de 1961 y 1971. En primer lugar, se orienta a los países a tipificar como delito ciertos actos, y aborda el problema del blanqueo del producto o bienes. En segundo lugar, se hace referencia a la regulación de los aspectos económicos de la represión del tráfico ilegal (medidas económicas cautelares), y en tercer lugar resalta la importancia del instrumento jurídico de la extradición. Por último, hay que señalar que la convención de 1988 apunta la conveniencia de considerar el consumo de drogas como delito.

4.2. La Comunidad Europea

Las políticas normativas sobre drogas en los países de la Europa occidental difieren marcadamente entre ellos, implicando en mayor o menor medida al derecho Penal (criminalizando o no el consumo de drogas). Por otra parte, en algunos países la política antidroga está en revisión. Todo ello explica que dentro de la Comunidad Europea se haya avanzado poco en este campo, y que sólo recientemente haya sido mayor la preocupación por este tema dentro de los órganos políticos europeos.

Desde la convención de Viena de 1988 de Naciones Unidas, es competencia de la Comunidad Europea el control de la producción y comercio de las sustancias químicas 'precursores' que se utilizan en la fabricación de drogas ilegales.

De entre los grupos europeos relacionados con las drogodependencias hay que señalar, entre otros, el Grupo Trevi (cuyo fin es «impermeabilizar» las fronteras de Europa y favorecer la colaboración entre los sistemas policial y judicial) y el Grupo Pompidou del Consejo de Europa, creado en 1971 y al que España se incorporó en 1984.

4.3. España

Los antecedentes del desarrollo de una política antidroga en nuestro país son muy recientes. Los primeros intentos datan de 1973 cuando el Gobierno constituyó una Comisión Ministerial encargada de elaborar un informe sobre los problemas derivados del consumo de droga. En 1978 se crea con carácter permanente una Comisión Interministerial para el estudio de los problemas derivados del consumo de drogas.

El 24 de julio de 1985 el Gobierno aprueba el Plan Nacional sobre Drogas, que nace con el fin de establecer los criterios de planificación y las medidas prioritarias que han de desarrollar las administraciones Central, Autonómica y Local, así como el sistema de coordinación y cooperación que haga posible su efectividad. En el Plan Nacional sobre Drogas se establecen de forma general los criterios y orientaciones para desarrollar programas asistenciales, preventivos y de reinserción (16).

4.3.1. *Las Drogas en la legislación Penal Española*

Las Normas Penales relativas a las drogas de abuso están contenidas fundamentalmente en el artículo 344 del Código Penal, encuadrado dentro de los delitos contra la salud pública. Dicho artículo ha sufrido diversas innovaciones y modificaciones con el fin de adaptarse, por una parte, a los convenios internacionales y a las normas de rango superior (la Constitución), y por otra, al aumento y diversidad de problemas derivados del fenómeno de la droga.

Es con la reforma del Código Penal en 1971 cuando por primera vez se tipifica expresamente en el artículo 344 el tráfico ilícito de drogas con todas sus actividades punibles, el uso ilegal y la prescripción o despacho indebido. Uno de los principales problemas de interpretación surgió con el término 'tenencia', ya que originaba dudas de interpretación con respecto al drogodependiente que estaba en posesión de drogas cuando estas eran para su propio consumo. Aunque en algunas sentencias se interpretó el término de 'tenencia' en el sentido literal, en general, solo se estimó delictiva la tenencia preordenada al tráfico, y atípica la destinada al propio consumo, considerándose al consumidor un enfermo a quien procede deshabituarse y no penar (sentencia del Tribunal de 17 de Junio de 1981).

En 1983 con la Ley de Reforma Urgente y Parcial del Código Penal se produce una importante modificación del artículo 344, que en general suponía un tratamiento más benigno de los delitos contra la salud pública.

Entre las innovaciones introducidas podemos destacar, la despenalización del consumo, una diferenciación explícita de las drogas entre 'duras' y 'blandas' en atención al mayor o menor daño que causen a la salud, y una agravación específica de la pena en atención a que la cantidad poseída para traficar fuera de notoria importancia y que su difusión se realizara entre menores de 18 años, en centros docentes, comunidades militares y establecimientos penitenciarios.

Por último, en 1988 se produce una nueva reforma del Código Penal, en donde se introducen importantes incrementos de las penas, se acentúa las agravaciones específicas ya existentes relativas a las organizaciones dedicadas al tráfico de drogas, y propone una serie de medidas conducentes a despojar a los autores de los delitos de tráfico de drogas de todas cuantas ganancias obtenidas por medio de su comercio ilícito.

Es de destacar la introducción de un nuevo precepto, el artículo 93 bis, por el cual se admite la posibilidad de que el Juez o el Tribunal apliquen el beneficio de la remisión condicional de la pena a los condenados a penas de privación de libertad que no excedan de dos años y que hubieran cometido el hecho delictivo por motivo de su dependencia a drogas tóxicas, estupefacientes o sustancias psicotropas. Son exigidos como requisitos que no se trate de un reincidente o de persona que haya gozado con anterioridad del beneficio de la remisión, y que se certifique que el reo se encuentra deshabituado o en tratamiento. La inclusión de este nuevo artículo supone una razonable oferta de rehabilitación a los drogodependientes, a los cuales les es reconocida, de forma explícita, su condición de enfermos.

Bibliografía

1. Anónimo. El Sistema de Información sobre Toxicomanías. Boletín Epidemiológico de Castilla y León 1987; 3: 259-262.
2. Plan Nacional sobre Drogas. Memoria 1988. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 1989.
3. Plan Nacional sobre Drogas. Memoria 1989. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 1990.
4. Álvarez FJ, Carvajal A. Benzodiazepines use, misuse and abuse in Spain. First European Symposium of Pharmacovigilance 1990, Strasbourg (France), Abstract Book, 1990: 101.
5. Zarraga JL. Estudio sobre conocimiento y uso de drogas entre los jóvenes. Revista de Estudios de Juventud 1985; 17: 249-283.
6. Álvarez FJ, Queipo D, Del Rio MC, García, MC. Patterns of Drug Use by Young People in the Rural Community of Spain. Br J Addic 1989; 84: 647-652.
7. Álvarez FJ, Queipo D, Del Rio MC, García MC. Patterns of Drug Use in Castille and Leon (Spain). Br J Addic 1992; 87: 1153-1160.
8. EDIS. Drogodependencias. Madrid: UGT, 1987.
9. EDIS-Cáritas Española. La población Española ante las drogas. Documentación Social 1981; 42 :25-114.
10. Navarro J, Lorente S, Varo J, Roiz, M & Equipo de Investigación Sociológica. El consumo de drogas en España. Madrid: Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, Secretaría General para la Seguridad Social, Dirección General de Acción Social. Cruz Roja Española, 1985.
11. WHO Memorandum. Nomenclatura and classification of drug - and alcohol- related problems: (G. Edwards, A. Arif and R. Hodgson). Bulletin of the World Health Organization 1981; 59: 225-242.
12. Roca J, Anton JM. El Sistema Estatal de Información sobre Toxicomanías. Comunidad y Drogas 1987; 5/6: 9-38.
13. Ministerio de Sanidad y Consumo. Sistema Estatal de Información Sobre Toxicomanías -SEIT-. Informe 1988. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas, 1989.
14. Rootman I, Hughes PH. Abuse des drogues: systemes de notifications. OMS, Publication offset, n°55, 1983.
15. Solans M. La reducción de la oferta y la disminución de la demanda de droga. Política Exterior 1989; 3: 189-215.
16. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Nacional Sobre Drogas Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1985.

11. Oferta y selección de medicamentos

A. Velasco Martín

1. Introducción
 - 1.1. Definiciones previas
 - 1.2. Dispensación
2. Oferta de medicamentos
3. Selección de medicamentos
 - 3.1. Objetivos
 - 3.2. Etapas de la selección de medicamentos
 - 3.3. Selección de medicamentos a nivel internacional, nacional, y local
 - 3.3.1. Criterios de selección de medicamentos esenciales
 - 3.3.2. Pautas para seleccionar formas farmacéuticas
 - 3.3.3. Garantía de calidad
 - 3.3.4. Encuestas sobre utilización de medicamentos
 - 3.3.5. Actualización de las listas de medicamentos esenciales

1. Introducción

Dentro del contexto general de la Sanidad, el Sector Farmacéutico es, de todos los sectores económicos, uno de los más estudiados, al que se le han dedicado un copioso número de tesis doctorales y artículos y sobre el que ejerce la Administración un mayor control. Se ocupa de las especialidades farmacéuticas o medicamentos, las cuales a su vez, generan en su entorno una amplia serie de actividades industriales y comerciales que comprenden desde la investigación fundamental hasta su destino que es la administración a los seres humanos, pasando por las fases de fabricación, control, distribución, comercialización y dispensación.

El medicamento, eje central del Sector, es una sustancia o sustancias, simples o compuestas preparadas y dispuestas para su uso medicinal inmediato, tanto si proceden del reino vegetal o animal, como si se trata de agentes biológicos o productos sintéticos, dispuesto en envase uniforme y precintado, después de haber pasado las manipulaciones galénicas oportunas, los controles adecuados y haber sido inscrito en los Registros Farmacéuticos y autorizado, por consiguiente, por la Administración para ser dispensado al público.

El medicamento es un producto de la actividad industrial de un Sector Industrial fundamental en la economía de los países.

La razón, pues, de la existencia del medicamento y de su extraordinaria importancia es su propia finalidad, que no es otra que curar o prevenir las enfermedades.

Los medicamentos constituyen, por sí mismos, un bien de carácter sanitario y, a su alrededor, giran toda una serie de intereses económicos y sociales que es preciso contemplar y coordinar. Una importante singularidad es que a menudo el consumidor de medicamentos no es el enfermo, sino el médico que decide el tratamiento y escoge el medicamento para su paciente.

En la configuración más amplia de «producto farmacéutico» hemos de tener en cuenta los siguientes aspectos que interesa resaltar:

- Son productos industriales
- Fruto de la investigación y desarrollo
- Factores esenciales para la salud
- Representan un beneficio social
- Están controlados administrativamente en todo el mundo

Estos criterios determinan, de hecho, industrialmente hablando, la propia peculiaridad del Sector Farmacéutico que comprende dos subsectores muy diferenciados, ya que dentro de la producción de medicamentos hay que distinguir dos fases según el nivel tecnológico requerido:

— La elaboración de principios activos, basada en una moderna tecnología relacionada con la identificación, formulación, purificación y síntesis de nuevos fármacos.

— La elaboración y preparación final de los productos farmacéuticos (especialidades) en forma apta para ser dispensadas, lo que implica un nivel tecnológico competitivamente más bajo.

Esta división no es tan simple como se plantea, puesto que muchas empresas e industrias del Sector combinan ambas actividades, lo que se llama empresas integradas, habiendo industrias del grupo primero que producen principios activos para su autoconsumo y no tienen representatividad en el comercio o mercado general de los mismos.

De ahí las dificultades que entraña el análisis sectorial en profundidad, puesto que siempre se vuelve sobre los temas estudiados por la mezcla que existe en el Sector y las diferenciaciones que no se pueden establecer de forma clara. La investigación es básica para el segundo subsector, pero se halla a caballo entre ambos, puesto que las posibles sustancias investigadas han de pasar, también, por procesos tecnológicos de fabricación para llegar a la posterior investigación profunda.

1.1. Definiciones previas.

Principio activo: Sustancia que tiene actividad farmacológica y que, tras una serie de operaciones galénicas, se transforma en medicamento.

Primera materia: Producto químico que después de una serie de procesos se transforma en sustancia terapéuticamente activa.

Producto intermedio: Sustancia procedente de la transformación de una primera materia, que puede o no tener actividad farmacológica, pero que es susceptible de transformarse en principio activo.

Cadenas laterales: Sustancias químicas que se hacen reaccionar con núcleos químicos fundamentales de primeras materias y que confieren a éstas unas cualidades terapéuticas especiales.

Otra definición de «principio activo», que engloba todos los procesos, podría ser la siguiente: bienes intermedios del proceso fabricación de medicamentos. Dado que constituyen un «input» para algunas empresas, —las que se dedican exclusivamente a la elaboración final de las especialidades farmacéuticas—, se denominan, a veces, de forma impropia, materias primas. Esta denominación es errónea y puede inducir a confusión, pues no se trata de sustancias simples obtenidas por medio de procesos primarios, —como sería el hierro, la madera, etc.—, sino que son sustancias que han sido elaboradas a través de procesos de alta tecnología y que prácticamente solo requieren sencillos procesos de dosificación y envasado para convertirse en productos finales o especialidades aptas para el consumo. Su producción, a diferencia de lo que normalmente se denominan materias primas, puede estar limitada por derechos y patentes, o simplemente, por la complicada tecnología que requiere su elaboración.

Especialidades: Constituyen el «output» final de la industria, elaborado y presentado tal y como llega al consumidor. Una especialidad tiene distintas presentaciones, según sea su forma galénica, dosis, tamaño, etc. La especialidad se identifica, en general, con un nombre comercial o marca.

Esta distinción tiene mucha importancia si reparamos en que el primer tipo de producción está concentrado en un número reducido de países y, en ellos, incluso en bajo número de empresas o industrias, «centro» y, sólo la actividad final, aparece en los países capitalistas periféricos.

1.2. Dispensación

El derecho a la asistencia farmacéutica consiste en la correcta prescripción del medicamento por el médico y en la adecuada dispensación de las especialidades, fórmulas magistrales, efectos y accesorios por el farmacéutico. Para hacer posible un consumo razonable, es necesario que las especialidades, efectos y accesorios existentes sean adecuados en su número, en sus dosis, en sus tamaños y en sus precios y tengan la seguridad y eficiencia hoy exigibles. La correcta prescripción supone una no menos correcta oferta promovida mediante la debida información científica sobre los medicamentos y su relación con la patología.

La adecuada dispensación presupone un conocimiento de lo que son la especialidad farmacéutica, la fórmula magistral, el efecto y el accesorio, en sí mismos, entre sí y en su relación con el enfermo, sin excluir la dimensión económica. La dispensación por el farmacéutico se ha de realizar a través de una red de servicios farmacéuticos, accesibles y racionalmente distribuidos en las tres líneas de la asistencia sanitaria, ubicados en las Farmacias, los Centros de Salud y los Hospitales.

No se olvide que la calidad del servicio farmacéutico está garantizada por la presencia y la actuación personal de los farmacéuticos. Esto requiere una formación que debe ser compensada adecuadamente, lo cual puede encarecer el medicamento y una limitación geográfica y en el tiempo de los lugares de la distribución. Por ello en algunos países se venden algunos medicamentos de droguería, drugs-stores, etc sin farmacia (USA). En España el número de farmacias y de farmacéuticos ha ido aumentando en los últimos años. En 1941 había 6.830 farmacias; en 1961, 10.410; en 1970, 12.296 y en 1975 unas 14.000; lo que representa aproximadamente, 40 farmacias por 100.000 habitantes, pero la distribución no es homogénea, pues como el resto de la Administración Sanitaria está más concentrada en las ciudades. En España, según datos del Consejo Oficial de Farmacéuticos, en el último trimestre del año 1991 había 37.000 farmacéuticos y 18.031 oficinas de farmacia. La tabla 1 expone el número de farmacias en varios países de la CEE y en la tabla 2 la situación de la regulación de oficinas de farmacia en alguno de estos países.

Tabla 1. Número de farmacias en países de la CEE

país	número de farmacias
Alemania	20.100
Bélgica	5.217
Dinamarca	304
España	18.250
Grecia	7.500
Irlanda	1.109
Italia	16.322
Luxemburgo	76
Países Bajos	1.453
Portugal	2.848
Reino Unido	12.275

Tabla 2. Situación de la regulación de farmacias en la CEE

país	dispensación exclusiva de todos los medicamentos	requisitos para nueva apertura	número real de habitantes por farmacia
Alemania RFA	No	libre desde 1986	3.950
Bélgica*	Sí	regulada 300 h/f	1.900
Dinamarca	Sí	regulada 15.000 h/f	16.830
España	Sí	regulada 4.000 h/f	2.130
Francia	Sí	regulada 3.000 h/f	2.530
Grecia	Sí	regulada -----	1.360
Holanda	No	libre	10.200
Irlanda*	No	libre	3.100
Italia	Sí	regulada -----	3.520
Luxemburgo	Sí	regulada -----	4.790
Portugal	Sí	regulada 6.000 h/f	4.170
Reino Unido	No	libre	4.670

h/f = habitantes por farmacia

* países donde el farmacéutico tiene el monopolio de la titularidad pero la propiedad es libre. Santos B. ¿Mas oficinas de farmacia en España?. Salud 2000 1992; 35: 12-14.

La información que el farmacéutico titular de oficina de farmacia pueda dar al público, merece ciertas consideraciones por ser tema de polémica. En algunos trabajos, la población encuestada no cree que sea labor del titular de farmacia el informarles acerca de los productos adecuados para sus dolencias, como reflejan los datos de las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Frecuencia con que la gente acude a los farmacéuticos para informarse sobre algún medicamento adecuado para sus dolencias.

frecuencia	porcentaje de población
Muchas veces	2,3
Bastantes veces	11,0
Raras veces	34,1
Nunca	52,6

Tabla 4. Frecuencia con que los farmacéuticos informan a su cliente sobre específicos.

frecuencia	porcentaje de farmacéuticos
Muy frecuentemente	8,8
Frecuentemente	24,6
A veces	54,5
Nunca	12,3

En consecuencia, se puede afirmar que esta modalidad por la que el profano llega al conocimiento sobre medicamentos, no está muy difundida. A este respecto, es de interés el ver que los sectores más familiarizados con la problemática de las farmacias son aquéllos que consideran que el acto farmacéutico no se limita exclusivamente a la dispensación. En el polo opuesto de esta opinión, se sitúan los médicos y hospitales (tabla 5).

Tabla 5. Proporción de personas en alguna forma relacionadas con la asistencia sanitaria, que se pronuncian en qué consiste el acto farmacéutico.

el acto farmacéutico consiste en:	A	B	C	D	E
La sola dispensación de medicamentos	3,8	11,6	20,4	39,3	46,7
Dispensación y orientación sobre el uso de medicamentos	28,3	23,8	23,4	21,5	22,4
Dispensación, orientación e información	67,1	61,6	55,2	36,6	29,1
Otra respuesta	0,8	—	1,0	2,6	1,8

A: Porcentaje de farmacéuticos con oficina de farmacia

B: Porcentaje de responsables de centros de distribución de medicamentos

C: Porcentaje de responsables de laboratorios farmacéuticos

D: Porcentaje de médicos.

E: Porcentaje de responsables de hospitales.

2. Oferta de medicamentos

Hacia 1978 había en España unas 20.000 presentaciones de medicamentos diferentes. Hacia comienzo de los años 90 este número se ha reducido a aproximadamente nueve mil especialidades farmacéuticas (9783 a 31 de Diciembre de 1986. Base de datos Espes) y cada año se introducen aproximadamente 125 nuevas especialidades. En estudios relativamente recientes se ha establecido que aproximadamente un 35,7 por ciento de las especialidades existentes tienen un valor terapéutico escaso, nulo o inaceptable en base a las evidencias científicas actuales. Por otra parte en determinados grupos o subgrupos terapéuticos existe un elevado número de principios activos (benzodiazepinas, bloqueantes de adrenoceptores beta, antibióticos beta lactámicos de espectro ampliado tipo ampicilina-amoxicilina, etc). De los principios activos nuevos comercializados entre los años 1981-1986, el 2,3 por ciento representó una novedad terapéutica excepcional; el 10,2 por ciento, una novedad terapéutica importante; el 22,2 por ciento aportó algún tipo de mejora y el 65,3 por ciento no aportó ningún tipo de mejora. Existen otros países como Alemania e Italia que tienen un número de especialidades comprendido entre 20.000-23.000. Francia, Reino Unido y Grecia tienen alrededor de 8.500; mientras que los países nórdicos como Suecia y Noruega que nacionalizan la distribución de medicamentos sólo tienen 2.200 especialidades.

Esta reducción importante del número de especialidades farmacéuticas en España se debe a los cambios de legislación introducidos a partir de 31 de Diciembre de 1976 (B.O.E del 13 de Enero de 1977) en el que con carácter transitorio quedaba suspendida la admisión de nuevas solicitudes de Registro de especialidades farmacéuticas que no tengan una trascendencia excepcional para la salud. Se cita la principal Legislación en relación con la ordenación del Sector farmacéutico y especialmente lo que hace referencia al Registro de Especialidades Farmacéuticas.

Independientemente de la Ley Orgánica de Sanidad que es el marco legal supremo, el Registro Farmacéutico sigue rigiéndose por textos, algunos anteriores a la Ley, de los cuales hemos seleccionado los más importantes y que podríamos clasificar como sigue:

LEY 14/1986 DE 25 DE ABRIL O LEY GENERAL DE SANIDAD

Organización y competencias de la Administración

- * Real Decreto 1943/1986, de 19 de Septiembre
- Real Decreto 10/1988, de 8 de Enero

Registro especialidades farmacéuticas

- Decreto 2464/1963, de 10 de Agosto
- * Decreto 1416/1973, de 10 de Mayo
- Real Decreto 3152/1977, de 7 de Noviembre
- Órdenes de 1 de Diciembre de 1983
- * Real Decreto 424/1988 de 29 de Abril

Registro especialidades farmacéuticas publicitarias

- Real Decreto 2730/1981, de 19 de Octubre
- Orden de 17 de Septiembre de 1982
- Orden de 16 de Julio de 1986
- Orden de 23 de Octubre de 1987

LEY DEL MEDICAMENTO

(Ley 25/1990 de 20 Diciembre; B.O.E de 22 de Diciembre de 1990, Título II. Capítulo II De la Evaluación. Registro. y Condiciones de dispensación de las Especialidades Farmacéuticas).

Se comentan los diferentes capítulos mencionados, haciendo hincapié en los textos fundamentales.

a) Organización y competencias de la Administración

El Registro de Especialidades Farmacéuticas solía depender del Ministerio de Gobernación a través de la Dirección General de Sanidad que disponía de una única Subdirección (Ley de Bases de Sanidad 1944). La intensificación de la actividad administrativa sobre los temas sociales y sanitarios que necesitaban una creciente atención justificó la creación de un Ministerio de Trabajo, Sanidad y Seguridad Social y finalmente por el R.D. 428/1981 de 13 de marzo la constitución del Ministerio de Sanidad y Consumo.

En el seno del Ministerio funcionan 7 Direcciones Generales de las cuales una se encarga, entre otras misiones, del Registro. Se trata de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Paralelamente al desarrollo de los Organismos responsables de los temas sanitarios, se produce un cambio en el reparto de funciones, en cuanto a Registro de Especialidades Farmacéuticas se refiere, y que tiene su base en la Ley de Sanidad.

En el Centro Nacional de Farmacobiología se realizaban todos los expedientes de evaluación de medicamentos —se resolvía y se dictaminaba—. La situación ha cambiado con la creación del Instituto de Salud Carlos III y con la reorganización del Ministerio de Sanidad y Consumo establecidas por la Ley General de Sanidad y el Real Decreto 1943/1986, de 19 de septiembre, que, por un lado, integran el Centro Nacional de Farmacobiología en aquél Instituto y, por otro, efectúan un nuevo reparto de responsabilidades con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

En la evaluación de medicamentos y productos sanitarios corresponderá al Centro Nacional de Farmacobiología los importantes aspectos analíticoexperimentales. A la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios las demás dimensiones de la evaluación y, singularmente, la revisión de la evaluación clínica de los productos y la homologación de la información sobre indicaciones, reacciones adversas, etc.

La responsabilidad de las decisiones finales seguirá correspondiendo a la Dirección General de Farmacia. Así, ambos órganos realizarán tareas técnicas y el proceso de adopción de decisiones se ajustará a una división del trabajo eficaz, integrándose tramitación, resolución y responsabilidad.

Todos estos cambios en la Administración Sanitaria tuvieron una repercusión en la legislación sobre el Registro y modificaron su proceso como veremos más adelante.

b) Registro de especialidades farmacéuticas

La normativa básica sobre especialidades farmacéuticas y su registro es el Decreto de 10 de Agosto 1963 que confería a la Administración una actividad puramente revisora.

La publicación del Decreto 1416/1973 de 10 de Mayo supuso una alteración sustancial del procedimiento, aumentando el nivel de exigencias a cumplir, provocando una mejora de la calidad de los preparados que se presentaban a Registro. Después de la publicación de la Resolución de 15 de Diciembre 1973 que regulaba las asociaciones de medicamentos a dosis fijas, introduciendo los primeros criterios de eficacia, la evolución hacia un registro de «tipo comunitario» fue muy rápida.

En 1976 se ordena, provisionalmente, la suspensión de la admisión de nuevas especialidades farmacéuticas y se anuncia la creación de un nuevo sistema. El Real Decreto 3152/1977, de 7 de Noviembre, actualmente en vigor, estableció los siguientes criterios sobre acceso al Registro.

1.— Se admite la inscripción de las especialidades que supongan «innovación terapéutica trascendental», siempre y cuando no existan registradas otras similares. Estas especialidades se tramitan con preferencia a las demás.

2.— Se admiten también a registro las especialidades que representen ventajas sustanciales de orden terapéutico, aunque existan otras similares ya existentes.

3.— Las especialidades que no cumplan los requisitos anteriores se incluyen en un tercer grupo cuyo número total de inscripciones, dice el Real Decreto, se contingentará anualmente, marcando, además, un techo de seis especialidades por empresa si forman parte de la misma línea terapéutica o de dos si pertenecen a líneas terapéuticas distintas.

La Orden de 1 de Diciembre de 1983 clarificó estos criterios y las Ordenes Ministeriales de 1 de Diciembre de 1983 y 19 de Abril de 1984 fijaron para 1984 y 1985 el número máximo de autorizaciones posibles correspondientes al tercer grupo.

La publicación del Decreto 424/1988 de 29 de Abril es un paso decisivo hacia la «europeización» del Registro. Representa un avance positivo en la legislación en la medida en que hace desaparecer obstáculos muy importantes en clara discrepancia con las Directivas Farmacéuticas comunitarias tales como límites en el acceso al Registro y la exigencia de fabricar un primer lote previo a la fabricación. Establece unos plazos de resolución espectacularmente reducidos cuyo cumplimiento dependerá de la agilidad de la nueva estructura del Ministerio.

No se dispone todavía de experiencia práctica sobre este procedimiento.

3. Selección de medicamentos

Se entiende por selección de medicamentos un proceso continuo, multidisciplinario y participativo por el que se pretende asegurar la disponibilidad de los fármacos necesarios en un determinado nivel del sistema sanitario, en base a criterios de eficacia, seguridad, calidad y coste, así como el impulsar la utilización racional de los mismos.

3.1. Objetivos

Los objetivos de la selección de medicamentos son facilitar la elección crítica de fármacos, impulsando entre los profesionales sanitarios la adopción de los mismos criterios en los que se basa esta elección, promover la utilización racional de medicamentos y reducir el gasto farmacéutico, facilitando la asignación racional de recursos en sanidad.

3.2. Etapas en la selección de medicamentos

Estas actividades las debe asumir un Comité de Farmacia y Terapéutica (CFT) creado a tal efecto, principalmente por mediación del servicio de farmacia. Sin embargo, en los casos en que el proceso no se haya iniciado, el análisis de la realidad efectuado por este servicio puede suministrar los datos adecuados para evidenciar la necesidad de iniciación de aquél.

1. Fase cognoscitiva: Es la recolección y análisis de los datos, que permite conocer las necesidades de medicamentos en función de la patología tratada en el centro, los hábitos actuales de utilización de medicamentos e, incluso, aquellas condiciones que puedan influir o limitar la elección (condiciones de aprovisionamiento, almacenamiento, etc.).

Este paso no sólo es necesario en la fase inicial del proceso, sino que debe ser el feed-back constante que adapta sus objetivos intermedios y actividades a las necesidades y condiciones de cada momento, ya que, en la medida que ello suceda, la selección de medicamentos será más eficaz y mejor aceptada. En este sentido, debe entenderse como prácticamente solapables esta actividad y la de evaluación y seguimiento.

2. Elaboración de la Guía Farmacoterapéutica (GFT): Es la actividad tradicionalmente entendida como selección de medicamentos y por ello no es necesario insistir en la misma.

Por una parte, la forma concreta que deberá tomar la GFT o formulario ha sido ampliamente discutida y, en nuestra opinión, debe decidirse en función de las características y posibilidades del centro, pero también en función de la filosofía que el CFT adopte. La discusión debe estar centrada básicamente en si la GFT es un documento o listado administrativo o es, en sí mismo, un texto de información o culturización farmacológica.

Por otra parte, cabe señalar, si pretendemos que el proceso sea participativo y, por tanto, aceptado y asumido por el personal del centro, que la discusión en la elección de los principios activos sea lo más amplia posible o que, al menos, el personal conozca los argumentos positivos y negativos que se han barajado en el CFT al discutir la inclusión o no de un determinado principio activo en la GFT.

3. Establecimiento de normas de utilización de los fármacos incluidos: Estas normas son casi tan importantes como la propia lista de medicamentos seleccionados, ya que fijan los niveles de utilización de los fármacos con el fin de favorecer su elección y utilización más racional. Estas normas pueden ser el paso previo a la elaboración de protocolos de diagnóstico y tratamiento.

4. Información y formación: Es el complemento indispensable de las actividades anteriores para obtener un uso racional de los medicamentos en el centro. El ensayo de las vías más eficaces para que la información y la formación lleguen al destino deseado y se traduzcan en un mejor uso de los fármacos, plantea a los servicios de farmacia un reto no resuelto definitivamente y debe ser un punto al que se preste especial atención en la fase de evaluación.

5. Evaluación: Existen escasas referencias en la literatura sobre este punto específico que, sin embargo, tiene gran importancia. En base al método propuesto anteriormente y a los objetivos definidos para la selección de medicamentos, el CFT, basado en la iniciativa y capacidad ejecutora del servicio de farmacia, debería asumir, además de la tradicional creación de la GFT, las siguientes funciones:

a) Análisis permanente de las circunstancias de su ámbito de actuación y de la información terapéutica internacional, con el fin de mantener actualizada la GFT.

b) Elaboración de normas para las peticiones de inclusión de nuevos fármacos en la GFT, o de peticiones excepcionales de fármacos no incluidos en la misma.

c) Promoción del uso adecuado de los medicamentos incluidos en la GFT, mediante:

- Elaboración de normas de prescripción y administración.
- Promoción del uso de DCI. (Denominación Común Internacional)
- Facilitar información terapéutica completa sobre los medicamentos incluidos.
- Establecimiento de sistemas de información y formación continuada sobre los medicamentos.
- Formular la elaboración multidisciplinaria de protocolos de diagnósticos y tratamiento de estudios clínicos en los temas más controvertidos.
- Establecer sistemas de evaluación y seguimiento del impacto y cumplimiento de todo el proceso.

3.3. Selección de medicamentos a nivel internacional, nacional, y local

En la selección de Medicamentos a nivel Internacional destaca el uso de Medicamentos Esenciales promovido por la OMS.

El Comité de Expertos de la OMS en Uso de Medicamentos Esenciales se reunió en diciembre de 1984 para actualizar la lista modelo de medicamentos esenciales comprendida en el primer informe del Comité de Expertos (Serie de

Informes Técnicos de la OMS, n° 615, 1977; Información Terapéutica de la Seguridad Social 1978; 2 (5): 90-94), posteriormente revisada en otros dos informes del mismo Comité (Serie de Informes Técnicos, n° 641, 1979; Información Terapéutica de la Seguridad Social 1981; 5 (7): 131-153); y Serie de Informes Técnicos n° 685, 1983).

En la introducción del informe se da una explicación de la necesidad de estas listas, así como de sus características, y se puntualiza que la exclusión de un medicamento no significa su rechazo. Estas explicaciones, de alguna forma, vienen a contestar las críticas de que anteriormente fueron objeto.

En relación con el segundo informe, que fue el último publicado en esta revista, se han incluido nuevos apartados sobre: encuestas de utilización de medicamentos, garantía de calidad, investigación y desarrollo, medicamentos esenciales y atención primaria de salud, en el que se incluye una lista de 230 medicamentos para dicha atención, así como los factores que afectan a la composición de esta lista. Por último, se añade un apartado que trata de actividades de información y enseñanza sobre los medicamentos, indicando que es una condición indispensable para la debida utilización y la prescripción razonable; en este mismo apartado se destaca la función de los países en esta materia y también se relacionan los servicios complementarios de la OMS para facilitar la labor de reglamentación farmacológica de los distintos países como: hojas de datos sobre medicamentos esenciales, intercambio de información, boletines de medicamentos, denominaciones comunes internacionales, etc.

El Comité destaca las pautas siguientes, que fueron expuestas en el informe inicial:

1. La medida en que los diversos países apliquen sistemas o establezcan listas de medicamentos esenciales es una decisión de política nacional de cada país.
2. En lo que atañe a los servicios de salud de los países en desarrollo, la adquisición y el empleo sistematizados de los medicamentos esenciales ofrece muchas ventajas en cuanto a economía y eficacia. Sin embargo, el concepto de «listas de medicamentos esenciales» debe adaptarse a una diversidad de situaciones locales para que esas listas respondan a las verdaderas necesidades sanitarias de la mayoría de la población.
3. Hay razones convincentes para justificar que la OMS proponga listas de medicamentos esenciales, a modo de «orientación» o «modelo», con el fin de contribuir a resolver los problemas de los Estados Miembros cuyas necesidades de salud exceden con mucho de sus recursos y para los cuales puede ser difícil iniciar por sí mismos esa tarea.
4. Esas listas «modelo» o de «orientación» deben interpretarse como un intento de identificación provisional de un «núcleo común» de necesidades básicas, de aplicación y pertinencia universales. Cuanto más se aparten de ese núcleo las necesidades locales, mayor será la conveniencia de que las autoridades sanitarias o sectores específicos de los servicios de salud procedan a la adaptación de esas listas. Así pues, toda lista propuesta por la OMS debe tener por objeto

indicar un orden de prioridades en necesidades de medicamentos, en el bien entendido de que la exclusión de un medicamento no significa su rechazo. Una lista de medicamentos esenciales no quiere decir que los que no figuran en ella son inútiles, sino, simplemente, que en una situación determinada los medicamentos incluidos son los más necesarios para prestar asistencia de salud a la mayoría de la población, y que, por consiguiente, se debe disponer de ellos siempre en suficiente cantidad y en las formas farmacéuticas adecuadas.

5. La selección de medicamentos esenciales es un proceso continuo en el que se tienen en cuenta las modificaciones en el orden de prioridades de la salud pública y en las condiciones epidemiológicas, así como los adelantos en los conocimientos farmacológicos y farmacéuticos. La selección se deberá acompañar de una acción concomitante encaminada a informar al personal de salud y a darle formación teórica y práctica sobre el empleo adecuado de los medicamentos.

6. Finalmente, el programa de la OMS sobre medicamentos esenciales debe constituir un punto central para la práctica de investigaciones organizadas y sistemáticas en la materia. Así, el programa identificará planes de acción y de investigación en el plano nacional y en el internacional encaminados a satisfacer las necesidades básicas de salud de las poblaciones que actualmente no tienen acceso a las sustancias profilácticas y terapéuticas más indispensables.

Desde que se publicó, en 1977, el primer informe sobre selección de medicamentos esenciales, la utilidad del concepto de medicamento esencial se ha reconocido ampliamente. Este concepto ha aportado fundamentos de racionalidad, no sólo para la adquisición de medicamentos en escala nacional, sino también para identificar la necesidad específica de tales medicamentos en diversos planos del sistema de atención de salud. De hecho, en numerosos países en desarrollo se han seleccionado medicamentos esenciales de acuerdo con las necesidades existentes y, en algunos casos, los programas pertinentes se hallan en etapas avanzadas de ejecución.

Con el fin de que se logre que los programas de medicamentos esenciales se pongan en práctica del modo adecuado en el ámbito nacional, se recomiendan las siguientes medidas:

1) El punto inicial de todo programa es la formulación de una lista de medicamentos esenciales basada en las recomendaciones de un comité nacional. Integrarán ese comité personas competentes en medicina clínica, farmacología y farmacia, así como personal de salud de los centros periféricos.

2) Habrán de emplearse, cuando existan, las denominaciones comunes internacionales (genéricas) para las sustancias farmacéuticas y facilitar a las personas que recetan medicamentos un índice de denominaciones comunes y nombres comerciales.

3) Se deberá preparar información farmacológica concreta, precisa y completa para adjuntar a la lista de medicamentos esenciales.

4) Se habrá de asegurar la calidad de las preparaciones farmacéuticas, incluso su estabilidad y su biodisponibilidad, por medio de ensayos o reglamentos.

5) Las autoridades locales de salud deberán decidir el grado de competencia requerido para recetar medicamentos aislados o un grupo de medicamentos de una categoría terapéutica.

6) El buen resultado de todo el programa de medicamentos esenciales depende de una administración de los suministros, un almacenamiento y una distribución eficaces de estos productos en todas las etapas comprendidas entre el fabricante y el usuario. La intervención del gobierno puede ser conveniente para asegurar la disponibilidad de algunos medicamentos incluidos en la lista correspondiente, y quizá se necesiten ciertas disposiciones especiales para el almacenamiento y la distribución de productos cuya vida media sea corta o requieran refrigeración.

7) Es menester que las existencias de medicamentos se administren eficientemente con el fin de evitar desperdicios y garantizar la continuidad de los suministros. La política de adquisiciones habrá de basarse en registros detallados del consumo. En algunos casos se obtendrá mejor conocimiento de las necesidades reales por medio de estudios del ritmo de consumo de los medicamentos.

8) En ciertos casos conviene que se emprendan investigaciones clínicas y farmacéuticas para seleccionar un medicamento dado, según las condiciones locales.

3.3.1. Criterios de selección de medicamentos esenciales

Se entiende por medicamentos esenciales los que sirven para satisfacer las necesidades de atención de salud de la mayor parte de la población; por tanto, estos productos deberán hallarse disponibles en todo momento en las cantidades adecuadas y en las formas farmacéuticas que se requieran.

La selección de estos medicamentos depende de numerosos factores como el grado de prevalencia de ciertas enfermedades, los medios con que se cuente para la aplicación de los tratamientos, la capacitación y la experiencia del personal de que se disponga, los recursos financieros y diversos factores genéticos, demográficos y ambientales.

Sólo se seleccionarán medicamentos sobre los cuales se disponga de información adecuada y completa acerca de su eficacia e inocuidad, obtenida de los estudios clínicos apropiados, y de los que se conozcan los resultados de su uso general en establecimientos médicos de distintos tipos.

Cada medicamento seleccionado deberá hallarse disponible en formas farmacéuticas en que se pueda garantizar su calidad, incluso la biodisponibilidad; asimismo, deberá haberse determinado su estabilidad en las condiciones de almacenamiento y uso esperadas.

Cuando existan dos o más medicamentos con diversas semejanzas en los aspectos mencionados, la selección se hará mediante una comparación escrupulosa de su eficacia, inocuidad, calidad, precio y disponibilidad. Al comparar los

medicamentos se tendrá en cuenta el costo del tratamiento completo y no sólo el precio por unidad de cada producto. Algunas veces esta selección también puede verse afectada por otros factores, como las propiedades farmacocinéticas comparadas, o por consideraciones de índole local, como las relativas a la disponibilidad de fábricas y almacenes.

Hasta donde sea posible, la fórmula de los medicamentos esenciales se deberá componer de un solo fármaco. Los productos que contienen combinaciones en proporciones fijas únicamente son aceptables cuando la dosis de cada ingrediente se ajusta a las necesidades de una parte definida de la población, y se ha comprobado que su combinación aporta mayores beneficios que los compuestos solos administrados separadamente, en cuanto a efectos terapéuticos, inocuidad o cumplimiento del régimen prescrito.

3.3.2. Pautas para seleccionar formas farmacéuticas

El propósito de la selección de las formas farmacéuticas y las dosis de los medicamentos que se incluyen en la lista modelo ha sido proporcionar orientación a los países donde se desea uniformar o reducir en todo lo posible el número de preparados farmacéuticos de sus propias listas. Las formas farmacéuticas se seleccionaron, por norma, considerando su utilidad general y su plena disponibilidad en el plano internacional. En muchos casos se hizo una selección de conjuntos de preparados farmacéuticos, particularmente en formas sólidas. Se hizo notar que los comprimidos suelen ser menos costosos que las cápsulas, pero, si bien debe tenerse en cuenta el precio de los productos, la selección de éstos ha de basarse, asimismo, en consideraciones acerca de su farmacocinética, su biodisponibilidad, su estabilidad en las condiciones climáticas prevalecientes, la existencia de excipientes en las cantidades adecuadas y las preferencias locales reconocidas a través del tiempo.

En algunos casos, de los que son ejemplos el ácido acetilsalicílico y el paracetamol, en la lista modelo se indican potencias comprendidas dentro de ciertos límites, entre las que deben seleccionarse las más convenientes según la disponibilidad de los productos y las necesidades locales. Cuando no es indispensable usar dosis precisas se recomienda el empleo de comprimidos ranurados como una manera sencilla de hacer más variable la dosificación si así se requiere y para contar, cuando convenga, con dosis cómodas para niños. Las dosis y fórmulas pediátricas específicas se han incluido en esta lista sólo cuando lo han aconsejado circunstancias especiales. En general, las dosis se expresan en términos de una sal o un éster dados, aunque en ciertos casos, como el de la cloroquina, se han calculado de acuerdo con el procedimiento habitual, en términos de la fracción activa.

3.3.3. Garantía de calidad

La garantía de calidad de los medicamentos, incorporada a las prácticas adecuadas de elaboración y su vigilancia ulterior hasta el momento en que se utili-

zan los productos, constituye un aspecto de importancia extrema para todo programa de medicamentos esenciales.

La biodisponibilidad puede convertirse en un problema específico de importancia especial cuando los productos poseen escasa solubilidad o su índice terapéutico es estrecho. Por otra parte, las fórmulas inadecuadas pueden determinar fracasos del tratamiento debidos a absorción defectuosa. Este problema se ha discutido en el informe de un Grupo Científico de la OMS en Biodisponibilidad de los Medicamentos y sería conveniente hacerlo objeto de un nuevo examen.

3.3.4. Encuestas sobre utilización de medicamentos

Es evidente que, en la utilización de los medicamentos, no se aprovechan con frecuencia todas sus propiedades ni se siguen criterios generalmente aceptados. Poco se sabe acerca de las consecuencias clínicas que acarrearán las principales diferencias en las pautas de administración seguidas en distintos países o en diversas regiones de un mismo país. Raras veces se lleva un registro sistemático y completo de la utilización de un medicamento, una vez comercializado el producto. Esta información es, sin embargo, necesaria para que los comités de selección de medicamentos puedan actuar con óptima eficacia.

La utilización de los medicamentos puede estudiarse desde varios puntos de vista, según la finalidad a que se destinan y los servicios disponibles. Esos estudios resultarán mucho más útiles si se emplean métodos uniformes (sistemas de clasificación de medicamentos y unidades de medida comunes) en las distintas regiones y países. Estos procedimientos permitirán reunir datos sobre todos los medicamentos que interesen de una clase terapéutica particular, tomando en consideración el costo y las cantidades prescritas, así como las diferencias entre las prácticas terapéuticas. Pueden diseñarse estudios para cuantificar únicamente los medicamentos disponibles, o para evaluar la utilización de éstos.

La finalidad básica de las encuestas sobre utilización de medicamentos es dar una expresión cuantitativa al consumo actual y a la posible demanda futura. Los datos pueden utilizarse además: 1) para determinar los efectos de las medidas normativas y de información, de la política de precios, etc.; 2) para identificar los sectores que serán objeto de nuevas investigaciones sobre la eficacia y la inocuidad absolutas y relativas de la quimioterapia; 3) para facilitar el cálculo de la relación de beneficio-riesgo y de coste-eficacia, y 4) para señalar (una vez interpretadas debidamente) toda utilización excesiva, insuficiente o abusiva de determinados medicamentos o categorías terapéuticas de medicamentos.

3.3.5. Actualización de las listas de medicamentos esenciales

Los resultados del empleo de la lista original, de las revisiones de las listas modelo y de las listas regionales y nacionales de medicamentos esenciales han confirmado la necesidad de que se lleven a cabo revisiones y actualizaciones

periódicas. Las revisiones son indispensables, no sólo a consecuencia de los adelantos que se logran en la terapéutica, sino también para atender las necesidades del ejercicio de la medicina en armonía con lo que indica la experiencia. Desde luego, los cambios frecuentes y amplios son inconvenientes, puesto que suelen estorbar los procedimientos de adquisición y distribución y pueden afectar también la capacitación del personal de salud. Por esta razón, en la lista modelo se han conservado cierto número de medicamentos que, en gran medida, han sido reemplazados en países donde existe una variedad más amplia de productos nuevos, pero continúa usándose frecuentemente y con resultados satisfactorios en otras partes.

El actual Comité de Expertos sólo ha efectuado cambios cuando ha considerado que con ellos se obtendrían mayores beneficios. Sin embargo, se han efectuado varias modificaciones importantes, como puede observarse en la sección correspondiente. El Comité señaló que hasta donde sea posible los nuevos comités habrán de revisar secciones específicas de la lista, de acuerdo con la asesoría de especialistas y la información disponible.

En la Selección de Medicamentos a nivel Nacional se debe destacar la elaboración de la Guía Farmacológica para la Asistencia Primaria cuya segunda edición ha sido publicada en 1987 por el Ministerio de Sanidad y Consumo: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Es la traducción al castellano de la obra iniciada por la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares con la publicación del Index Farmacológico, 1980. La Guía Farmacológica pretende ser un instrumento de ayuda para seleccionar el tratamiento más adecuado en cada situación clínica. Los criterios utilizados para la inclusión de los distintos fármacos en la Guía Farmacológica han sido los propuestos por el Informe Técnico de la O.M.S. n° 615 Ginebra 1975: eficacia, favorable relación beneficio-riesgo y favorable relación coste-beneficio.

En la Selección de Medicamentos a nivel local destaca la elaboración de la Guía Farmacoterapéutica (GFT) elaborada por los Comités de Farmacia y Terapéutica (CFT) órganos ejecutores del proceso de selección. La Guía Farmacoterapéutica debe ser el fiel reflejo de la filosofía profesional de los estamentos médico y farmacéutico hacia los medicamentos y debe basarse en la reflexión crítica sobre la elección y utilización de los medicamentos en los hospitales como instrumento de calidad terapéutica del centro.

Bibliografía

1. Bonal J y Castro I. Manual de Formación para Farmacéuticos Clínicos. Madrid: Diaz de Santos S.A., 1989.
2. De Dios, M^a V. Código de Derecho Farmacéutico, 1^a Edición, Civitas Madrid: Códigos Básicos, 1991.
3. Domínguez M. Sociología del Medicamento. En: Piédrola (editor). Medicina Preventiva y Social, 5^a Edición, tomo II. Madrid: Ediciones Amaro, 1978: 947-1000.

4. Flaquer A.: La importancia económica de la Industria Farmacéutica. JANO 1982; 546: 61-72.
5. González JL, Pascual T y Rodríguez M^aE. Enseñanza orientada a la selección de medicamentos esenciales, Rev Farm Clín Exp 1991; 8: 68.
6. Laporte JR y Tognoni G. (editores). Principios de Epidemiología del Medicamento. Barcelona: Salvat Editores, 1983.
7. Lobo F. Perspectivas de la autorización de Medicamentos en España. Revista de Sanidad e Higiene Pública 1983; 57: 509-515.
8. Lobo F. Medicamentos: Política y Economía. Barcelona: Masson S.A., 1992.
9. López-Cerezano C. Garantía de calidad sistencial en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. Madrid: Editor S.A., 1989.
10. Ministerio de Sanidad y Consumo: Estudios de Utilización de Medicamentos, Madrid, 1988.
11. O.M.S. Uso de Medicamentos Esenciales. Serie de Informes Técnicos n°685, Ginebra, 1983.
12. O.M.S. Selección de Medicamentos Esenciales. Serie de Informes Técnicos, n°615, Ginebra, 1977.
13. O.P.S. Políticas de Producción y Comercialización de Medicamentos Esenciales. Informe Técnico n°462, Washington D.C. 1984.
14. Rodríguez M^a E. La Selección de Medicamentos como objetivo educativo en Farmacología, Tesis Doctoral, Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, Junio 1988.
15. Salva JA. Medicamentos Esenciales y Medicamentos Suficientes, JANO 1982; 546: 51-55.
16. Smith MC (editor). Principios de Marketing Farmacéutico. Barcelona: IDEPSA, 1989.
17. Soriano CL. Modelo estratégico para el lanzamiento de productos farmacéuticos. Madrid: Diaz de Santos, S.A., 1992.
18. Velasco JL. Clinical Pharmacy, 43 RD International Congress of FIP, Montreux 5-9, Septiembre, 1983.
19. Velasco JL. Sociología del Medicamento. En: Velasco A (editor). Complementos de Farmacología. Valladolid: Editorial Librería Médica, 1983:309-347.