

Bases epidemiológicas de la farmacovigilancia

de Abajo FJ

1. Introducción

La Farmacovigilancia es una actividad de salud pública cuyo objetivo es analizar y gestionar los riesgos de los medicamentos una vez comercializados. El análisis de riesgos tiene que ver con la obtención y manejo de los datos e incluye la identificación de riesgos, su cuantificación y la evaluación de su aceptabilidad social. La gestión de riesgos tiene que ver con las acciones que se llevan a cabo para acomodar el uso del medicamento a las condiciones en las que la evidencia científica indica que el balance beneficio-riesgo se mantiene favorable, lo que incluiría la retirada del medicamento si esto no fuera posible, e incluye, además, las medidas de prevención destinadas a la reducción de la carga de enfermedad que suponen las reacciones adversas a medicamentos y la comunicación de dichos riesgos¹.

La Farmacovigilancia ha estado unida en su origen al método clínico, por medio del cual se trata de establecer en cada paciente la etiología de la enfermedad que padece, lo que trasladado a nuestro caso sería establecer la posible relación de causalidad existente entre un medicamento y una sospecha de reacción adversa. Aunque este método sigue siendo muy importante, con el tiempo ha ido ganando peso el uso del método epidemiológico, no

sólo para resolver los problemas de causalidad, sino también para conocer el impacto para la salud pública de la seguridad de los medicamentos y la evaluación de la efectividad de las medidas de prevención o de minimización de riesgos.

En el presente capítulo se revisan los conceptos fundamentales de la epidemiología aplicados a la evaluación de la seguridad de los medicamentos. En primer lugar se repasarán las bases del razonamiento epidemiológico, a continuación se describirán los diferentes tipos de estudios, y finalmente se tratará de forma sucinta la cuestión de las fuentes de información disponibles para llevar a cabo tales estudios.

2. El razonamiento epidemiológico

Los fenómenos en la naturaleza son normalmente complejos y no suelen obedecer a modelos deterministas monocausales. Esto quiere decir que las respuestas de todo o nada no son esperables y el estudio de dichos fenómenos y sus relaciones con los factores que puedan influir en su aparición no es posible hacerlo más que con aproximaciones probabilísticas. Para ello es necesario primero *contar*, estimando la probabilidad empírica de los fenómenos en las diversas circunstancias, y después *comparar* dicha probabilidad en presencia y en ausencia de los factores de interés. En Farmacovigilancia lo que se pretende, básicamente, es conocer si en presencia del medicamento de interés aumenta la frecuencia de la enfermedad (o acontecimiento) con respecto a una situación comparable en la que no esté presente dicho medicamento. Esto permitirá saber si el medicamento actúa como un factor de riesgo y, en consecuencia, si el acontecimiento puede considerarse propiamente como una reacción adversa al mismo.

2.1. Medidas de frecuencia

Las medidas básicas de frecuencia son la incidencia, que mide la “velocidad” de aparición de una enfermedad y la prevalencia que indica el “depó-

sito” de enfermedad en una población determinada en un momento dado. Se puede hablar de dos tipos de incidencia, según que el tiempo se considere o no parte de la propia medida: la tasa de incidencia o densidad de incidencia y la incidencia acumulada o incidencia proporcional. La primera utiliza un denominador de tiempo-persona, en tanto que la segunda utiliza un denominador de persona siendo el tiempo un elemento externo a la medida. Una medida de frecuencia de escaso uso en nuestro medio, pero de gran valor instrumental para derivar una de las medidas de asociación, es el “*odds*”, de difícil traducción al castellano, y que de alguna manera refleja la ventaja de la presencia de un rasgo o característica (lo que incluye la enfermedad o la exposición a un medicamento) en una población respecto a su ausencia (véase apéndice 1). La prevalencia es una medida de escaso valor para la investigación de las causas de las enfermedades (salvo en algunos campos donde la incidencia no es posible obtenerla, como en el estudio de malformaciones congénitas), en cambio tiene una gran importancia para la planificación sanitaria.

2.2. Medidas de asociación

Las medidas de frecuencia constituyen el paso necesario para establecer una posible asociación entre la exposición a un factor y la enfermedad. Para ello es necesario manejar dos medidas de frecuencia: la de los expuestos (que se suele identificar con el subíndice 1) y la de los no-expuestos (que se suele identificar con el subíndice 0). Se puede operar matemáticamente con estas dos medidas de frecuencia para obtener una medida de asociación que nos permita interpretar la asociación en un solo paso. Dicha operación puede hacerse en dos escalas: 1) la aditiva, en cuyo caso la medida de asociación que se deriva es el efecto absoluto o riesgo atribuible (RA); y 2) la escala multiplicativa, que produciría tres tipos de medidas de asociación, el riesgo relativo (RR) si las medidas de frecuencia son incidencias acumuladas, la razón de tasas, si las medidas de frecuencia son tasas de incidencia, y el *odds ratio* (OR) o razón de ventaja, si las medidas de frecuencia son *odds* (véase apéndice 2).

2.3. *Precisión*

Habitualmente no es posible trabajar con la población entera de individuos a la que nos interesaría aplicar los resultados de una investigación. Lo normal es trabajar con una pequeña fracción de dicha población, lo que se conoce como “muestra”. De acuerdo con la forma en que se dispongan los individuos que integran las muestras se obtienen los diferentes tipos de estudios o diseños, como más adelante veremos. Trabajar con muestras no tiene porqué ser un grave problema, pero hay que pagar un precio: el error de muestreo, un error que depende de la influencia del azar (por eso también se llama error aleatorio) y que en términos prácticos se traduce en la imprecisión de las estimaciones. Cuanto más pequeña es la muestra, mayor es la posibilidad de que el azar explique el resultado (mayor es el posible error de muestreo) y, en consecuencia, mayor es la imprecisión. El otro factor que influye en la precisión es la variabilidad del parámetro que estamos midiendo: mayor variabilidad, mayor posibilidad de que el azar influya, mayor imprecisión. La *precisión* de las estimaciones, por tanto, es la manera que tenemos de cuantificar el posible error debido al azar.

La probabilidad del error aleatorio viene medida, en las pruebas de significación estadística, por el valor de la “p”. Si una estimación tiene una $p < 0,05$ indica que, en ausencia de sesgos y factores de confusión, dicho resultado sería explicado por el azar en menos de 5 estudios de 100 que se hicieran. El problema de la “p” es que no refleja la influencia del tamaño de la muestra: un RR puede ser clínicamente irrelevante, pero estadísticamente significativo si la muestra es muy grande; y al contrario, un RR importante puede no alcanzar la significación estadística debido a que la muestra es pequeña. Para tener una idea de cómo el tamaño de la muestra está afectando a los resultados, en definitiva de cuán precisa es la medida, hay que calcular el intervalo de confianza (IC) de la estimación puntual para un nivel de seguridad dado (habitualmente 95%). Cuanto más estrecho sea dicho intervalo, más precisa será la medida, lo que refleja que la muestra es suficientemente grande. Por otra parte, también se deduce que cuanto menor sea la asociación que se busca, más precisión se necesitará para detectarla, lo cual es equivalente a decir que se requerirá un mayor tamaño muestral. El intervalo de confianza nos indica el intervalo de valores en el que se encontrará el valor del paráme-

tro estimado (el RR, por ejemplo) en la población de la que deriva la muestra en la que se ha hecho el estudio, con un grado razonable de confianza. Siguiendo con el razonamiento: si el IC95% del RR o del OR no incluye el valor nulo, el resultado se interpreta como estadísticamente significativo.

El investigador solo posee un arma para luchar contra la imprecisión: el tamaño muestral, de ahí que su predeterminación sea un paso necesario en todo estudio, aunque este aspecto esté también condicionado por los recursos de los que se puedan disponer y por las propias limitaciones de la fuente de información. Las estimaciones estadísticas de precisión o de significación asumen que el estudio carece de errores sistemáticos y que el único error posible es el aleatorio. La precisión, por tanto, está supeditada a la validez.

2.4. Validez

La *validez* de la estimación se relaciona inversamente con la presencia de errores sistemáticos: sesgos y factores de confusión. De forma muy general, los sesgos se clasifican en sesgos de selección y de información. Los *sesgos de selección* ocurren cuando el procedimiento empleado para obtener los grupos de comparación introduce diferencias entre ambos que distorsionan la medida de asociación. Los *sesgos de información* aparecen cuando las diferencias entre los grupos de comparación son debidas a los procedimientos de observación o de obtención de la información. Debido a que un defecto de información lleva a clasificar erróneamente a los sujetos, es frecuente hablar de *errores de clasificación*, de los cuales hay dos tipos: a) los *no diferenciales* cuando la exposición no influye en la clasificación de la enfermedad en el caso de un estudio de cohorte, o cuando la enfermedad no influye en la clasificación de la exposición, en un estudio de casos y controles; y b) *diferenciales*, cuando lo anterior sí ocurre (por ejemplo cuando en los estudios de casos y controles se hace más énfasis en la obtención de los datos sobre exposiciones previas en los casos que en los controles). Los errores de clasificación no diferenciales distorsionan la medida de asociación siempre hacia la hipótesis nula, en tanto que la distorsión que introducen los errores de clasificación diferenciales pueden tomar cualquier dirección.

Se dice que un *factor es de confusión* cuando, no formando parte de la cadena causal, se asocia simultáneamente con la exposición y con la enfermedad, de tal manera que podemos atribuir a la exposición una asociación con la enfermedad que es en realidad explicada por el factor de confusión. El sentido de la distorsión que introduce un factor de confusión dependerá del tipo de asociación (positiva o negativa) que tenga dicho factor con la exposición y con la enfermedad. A su vez, el grado de la distorsión va a depender de la fuerza de la asociación con la exposición y con la enfermedad y, sobre todo, de la prevalencia del factor de confusión en la población del estudio. Si es poco prevalente tendrá escaso impacto, por más que su asociación con la exposición y con la enfermedad sean muy fuertes.

En farmacoepidemiología la llamada *confusión por indicación* es una de las más difíciles de controlar. Resulta de la prescripción selectiva de los medicamentos en función de factores de riesgo de la enfermedad de interés. Por ejemplo, cuando se quiere estudiar si el uso de dosis altas de bloqueantes de canales de calcio como agentes antihipertensivos se asocia a infarto agudo de miocardio, habrá que valorar en qué medida el uso de dosis elevadas se debe a una mayor gravedad del cuadro hipertensivo y, por tanto, en qué grado la posible asociación positiva entre las dosis altas y el infarto pueda, en realidad, deberse en todo o en parte a que dichos pacientes tienen una hipertensión más grave y por ello más riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio.

Los sesgos de selección e información no suelen poderse corregir en el análisis de los datos, por lo que un cuidadoso diseño del estudio será la mejor manera de prevenirlos. La distorsión que introducen los factores de confusión, en cambio, pueden prevenirse en el diseño (restricción, emparejamiento, asignación aleatoria de las intervenciones) y suelen poderse corregir, o mejor, ajustar en el análisis mediante diversas técnicas como la estandarización, el análisis estratificado o los diversos análisis multivariantes (modelos de regresión múltiple). Para ello, claro está, es condición *sine qua non* haber recogido la información necesaria. Para abordar el problema de la confusión por indicación se ha propuesto más recientemente la introducción en el análisis de un emparejamiento o estratificación por “grados o puntuaciones de propensión” (*propensity scores*). El concepto es sencillo: se trata de asignar a cada individuo del estudio una puntuación en una escala de 0 a 1, sobre la propensión a recibir el trata-

miento en cuestión, en función de que tenga o no aquellas variables que previamente se han demostrado en un análisis de regresión logística como asociadas al tratamiento. Después se trata de hacer parejas de pacientes o formar estratos basados en la puntuación de propensión. De este modo se hacen homogéneos los grupos de comparación en dichas variables, tratando de emular (salvando las distancias obvias) los efectos que consigue la aleatorización.

Es importante, finalmente, hacer una breve consideración sobre los *modificadores de efecto*, que son aquellos factores que aumentan o reducen la susceptibilidad de los individuos a presentar una reacción adversa. Los modificadores de efecto, por tanto, alteran las medidas de asociación pero, a diferencia de los factores de confusión, no constituyen una distorsión de la medida sino un reflejo de la realidad que la investigación debe poner de manifiesto.

2.5. De la asociación a la causalidad

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

- *Fuerza de la asociación*: Cuanto mayor sea la magnitud de la asociación (es decir, más se alejen del valor nulo) mayor será la posibilidad de que la asociación sea causal.
- *Plausibilidad o coherencia biológica*: Existencia de algún mecanismo biológico que explique la relación causal.
- *Consistencia (con los resultados de otros estudios)*: Existencia de resultados similares en otros estudios realizados en diferentes poblaciones.
- *Secuencia temporal*: La causa tiene que preceder al efecto. Aunque parece obvio, en ocasiones esto no es tan fácil de establecer, especialmente en los estudios de casos y controles (de aquí la importancia de determinar apropiadamente el día índice).

- *Relación dosis-respuesta*: El riesgo aumenta con una exposición más intensa (sólo válido, naturalmente, para efectos dosis-dependientes).

3. Tipos de estudios epidemiológicos

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

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

Tabla 1.
Tipos de estudios epidemiológicos

Estudios experimentales

- Ensayo clínico aleatorizado
- Estudio de intervención comunitaria*

Estudios observacionales

Controlados (o analíticos)

- Estudio de cohorte (o de cohortes)
- Estudio de casos y controles (o caso-control)
- Estudio caso-cohorte^φ
- Estudios de casos autocontrolados (incluye estudios caso-cruzado)[‡]

No controlados (o descriptivos)

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

Estudios ecológicos*

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

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

‡ Estudios que utilizan sólo los casos. Se puede hacer una aproximación de tipo cohorte o de tipo caso-control (ésta última recibe el nombre de caso-cruzado). Su mejor utilización es cuando las exposiciones son intermitentes y los riesgos agudos y transitorios (ej. un infarto agudo de miocardio no mortal).

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

llamados ensayos clínicos pragmáticos, en los que la asignación de los tratamientos es aleatoria, pero a partir de ahí se actúa como si fuera un estudio observacional.

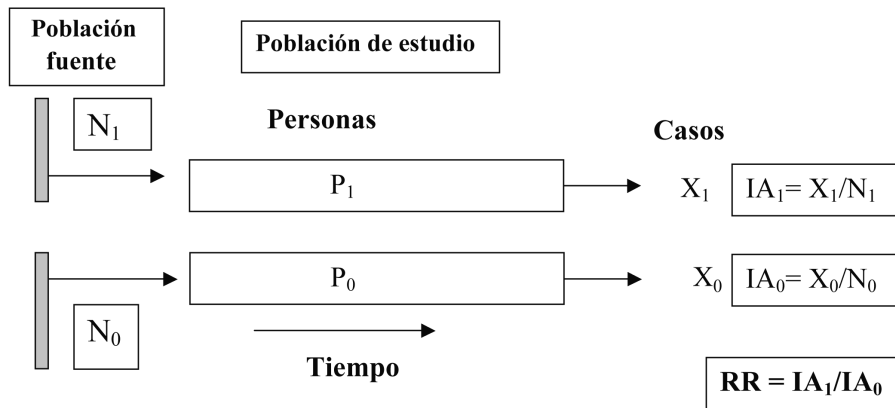
Los estudios observacionales pueden clasificarse en controlados o no controlados, en función de que presenten o no un grupo de referencia. A los primeros se les llama también analíticos y a los segundos descriptivos. En la tabla 1 se relacionan los diferentes tipos. Desde un punto de vista científico,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

3.1. Estudios de cohorte

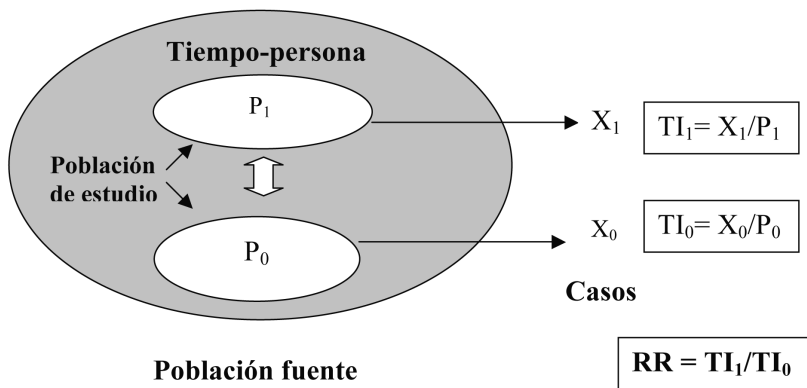
Los pacientes se seleccionan en función de que reciban (expuestos) o no (no expuestos, grupo control, o grupo de referencia) el medicamento objeto de estudio. El tiempo de seguimiento y el número de pacientes tendrá que justificarse en función de los objetivos que se deseen alcanzar. Cuando el objetivo sea detectar reacciones adversas no conocidas se deberá tener en cuenta que en general habrá que multiplicar varias veces la exposición tiempo-persona de todo el desarrollo clínico para tener posibilidades reales de alcanzar dicho objetivo.

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

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



ESTUDIO DE COHORTE CERRADO



ESTUDIO DE COHORTE ABIERTO

Figura 1. Estudios de cohorte. Obsérvese que un estudio de cohorte cerrado también podría analizarse como si fuera un estudio abierto utilizando como denominadores P_0 y P_1 , aunque si el tiempo de seguimiento es exactamente el mismo, el RR no variaría.

N: Número de sujetos de la población de estudio (N_0 : no expuestos; N_1 : expuestos)
 P: Unidades tiempo-persona de la población de estudio (P_0 : no expuesta; P_1 : expuesta)
 IA: Incidencia acumulada; TI: Tasa de incidencia; RR: Riesgo relativo/Razón de tasas

mente válido siempre que la exposición previa no condicione el resultado en la exposición subsiguiente). Su medida de frecuencia es la tasa de incidencia.

Los estudios de cohorte permiten estudiar más de un acontecimiento clínico, lo cual puede ser una ventaja. Sin embargo, el trabajo de campo que pre-

cisan es costoso y son poco eficientes para investigar acontecimientos infrecuentes, salvo que se utilicen bases de datos automatizadas como fuente de información. Tampoco suelen ser apropiados para investigar aquellos acontecimientos que aparecen tras períodos de exposición o de inducción muy prolongados. Un problema metodológico importante, especialmente en los estudios de cohorte cerrados, son las pérdidas de los pacientes a lo largo del seguimiento. Naturalmente, cuanto más largo sea el período de observación más frecuentes serán las pérdidas. Este diseño será el recomendable para el estudio de acontecimientos relativamente frecuentes que aparezcan tras una exposición corta al medicamento o también en el caso de que la prevalencia de uso del medicamento sea baja (porque, en este caso, la alternativa que es el estudio de casos y controles, sería muy poco eficiente). No obstante, el uso de bases de datos como fuente de información ha ampliado notablemente sus posibilidades.

Los estudios de cohorte permiten estimar de forma directa tanto medidas de asociación (riesgo relativo, RR) como de frecuencia (incidencia). También es posible estimar el riesgo atribuible, medida que tiene un gran interés desde el punto de vista de la salud pública. En el análisis estadístico se deben adoptar técnicas que tengan en cuenta la variable tiempo y el ajuste por factores de confusión, como la regresión de Poisson (para estudios de cohorte abiertos) o la regresión de Cox (estudios de cohorte cerrados). En ocasiones puede resultar más eficiente realizar un análisis de casos y controles anidado en la cohorte.

3.2. Estudios de casos y controles

En este estudio los casos son pacientes con la enfermedad y los controles pacientes seleccionados aleatoriamente de la misma población fuente de la que surgen los casos y que no presentan la enfermedad en el momento de su selección. En ambos grupos se estudia la exposición a los medicamentos de interés en un intervalo de tiempo (ventana de exposición) previo al inicio de la enfermedad (día índice) para los casos o un día aleatorio para los controles (cuando los controles están apareados con los casos el día índice

del caso puede servir como día índice de sus controles). La determinación del día índice y de la ventana de exposición es crucial, y debe obedecer a criterios clínicos y epidemiológicos. El método de obtención de la información sobre la exposición, posibles factores de confusión y modificadores de efecto deberá ser en todo igual en los casos que en los controles, para evitar sesgos de información.

Este diseño es especialmente útil cuando se quiere estudiar acontecimientos clínicos poco frecuentes o que requieren periodos largos de exposición o inducción para producirse, ya que se garantiza la inclusión de un número de casos suficientes sin que la muestra tenga que ser muy grande, como ocurriría si se eligiera un diseño de tipo cohorte. Otra ventaja teórica de los estudios de casos y controles es que permiten analizar la asociación de la enfermedad con diversos factores simultáneamente, pero la validez de esto dependerá del modo de selección de los controles. Es lo que tratamos a continuación.

Como se ha dicho los controles deben ser una muestra de la población fuente que da origen a los casos, pero lo difícil, a veces, es trasladar esta idea a un procedimiento operativo de selección. Los estudios de casos y controles se pueden conceptualizar como estudios de cohorte en los que se han muestreado los denominadores de incidencia, es decir, se ha tomado una fracción f de la población en vez de haberla contabilizado en su totalidad. Si la fracción f es independiente de la exposición, es decir f es la misma para P_1 que para P_0 , la distribución de la exposición entre los controles es representativa de la distribución de la exposición en la población fuente de la que derivan los casos ($P_1 f / P_0 f = P_1 / P_0$) y se puede hacer una estimación no sesgada del riesgo relativo en la población fuente sin conocer la incidencia en dicha población. En los estudios de casos y controles sólo se puede medir el OR, pero si los controles se han seleccionado de forma independiente de la exposición, lo cual es obvio cuando se hace un muestreo aleatorio de la población fuente, se demuestra fácilmente que el OR obtenido en el estudio de casos y controles es una estimación no sesgada del riesgo relativo de la cohorte, si el muestreo se hace de las personas que integran la población al inicio (a este estudio a veces se le denomina como caso-cohorte), o de la razón de tasas si el muestreo se hace de la experiencia tiempo-persona de la población.

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

x = Casos

P = Población fuente

f = Fracción de muestreo

y = Muestra aleatoria de controles derivada de P

Si los miembros de la población fuente están identificados individualmente, los controles se seleccionan de forma aleatoria de dicha población por muestreo simple o bien por muestreo estratificado por variables de apareamiento (fecha índice, sexo, edad, etc.). Es habitual designar a estos estudios como *estudios de casos y controles de base poblacional o base primaria*. Cuando la población fuente no está identificada individualmente, y por tanto, no se pueden extraer los controles de forma aleatoria de la misma, es necesario ejercer el criterio médico y epidemiológico para seleccionar una o varias series de controles que cumplan el criterio de que el estado por el que resultan ser seleccionados se asuma como independiente de la exposición a los medicamentos objeto de estudio (es decir, que la fracción f sea la misma para los expuestos y los no-expuestos). A estos estudios se les reconoce como *estudios de casos y controles de base secundaria*. Los estudios de casos y controles hospitalarios son el ejemplo más común de esta estrategia: los controles son pacientes que ingresan en el mismo hospital que los casos pero por enfermedades que se supone no tienen relación con la exposición objeto de estudio. Obsérvese, no obstante, que el concepto subyacente es el mismo que en los de base primaria: el investigador asume que la serie de controles seleccionada representa la distribución de la exposición de la población fuente. De cuán correcta sea esta asunción dependerá la validez del estudio. Con frecuencia se utiliza el término *estudio de casos y controles anidado* para referirse a los de base primaria haciendo explícita la existencia de una cohorte primaria en la que anidan los casos y los controles. Pero en realidad todos los estudios de casos y controles deben considerarse conceptualmente anidados en una cohorte. Lo que ocurre es que unas veces la cohorte está perfectamente identificada y es accesible al investigador (el primer caso) y otras no (el segundo caso).

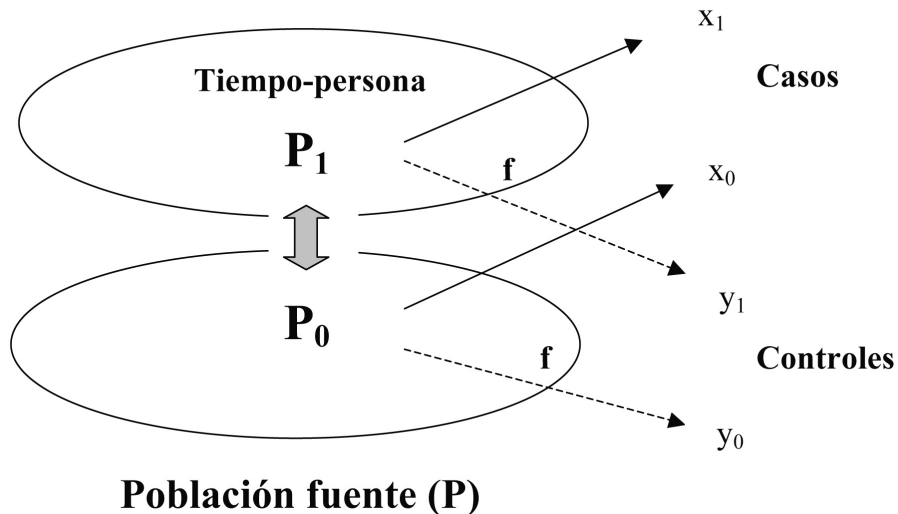


Figura 2. Estudio de casos y controles. La población fuente de la que derivan los casos (P) estaría constituida por la suma de P_1 y P_0 . La fracción f sería una muestra de la experiencia tiempo-persona de P . El muestreo de P es independiente de la exposición; ésta se determina una vez que se ha extraído la muestra. El investigador también selecciona los casos sin conocer la exposición.

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

Los estudios de casos y controles pueden ser prospectivos o retrospectivos en función de que la investigación preceda o no a la aparición de los casos. La vigilancia caso-control es un tipo de estrategia prospectiva en que se registran de forma sistemática casos de enfermedades graves que se sabe tienden a asociarse con medicamentos (agranulocitosis, anemia aplásica, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, malformaciones congénitas ...) y sus correspondientes controles.

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

4. Fuentes de información

Se pueden distinguir tres tipos básicos de fuentes de información: a) las que se basan en entrevistas personales a los pacientes; b) los registros en papel y c) los registros informáticos. Las dos primeras se pueden considerar las formas tradicionales y requieren un trabajo de campo que las hace poco eficientes cuando el número de sujetos del estudio es muy grande. Es por eso que el tipo de diseño preferido en Farmacovigilancia haya sido el estudio de casos y controles. Y aún en estos casos, no era infrecuente que muchos estudios tardaran años en poder completarse. La informatización progresiva de los datos clínicos ha facilitado que se creen bases de datos sanitarias computerizadas que constituyen hoy día la principal fuente de información para estudios farmacoepidemiológicos, en especial para evaluar la seguridad de los medicamentos, lo que ha abaratado el coste y reducido el tiempo necesario para obtener resultados.

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

Existen dos tipos de sistemas: las bases de datos múltiples enlazadas por un identificador personal único, y las bases de datos integrales que registran todos los datos de un mismo paciente, y que generalmente son gestionadas por el médico de cabecera (vrg. GPRD⁸, BIFAP¹¹). Aunque, como cualquier herramienta, no carece de problemas, también permite superar otros, siendo el balance francamente favorable. Por ejemplo, la información sobre la exposición a los medicamentos con receta suele ser más completa y fiable que en los estudios tradicionales ya que lo que se registra en la base de datos es su prescripción o su dispensación en vez de confiar en la memoria del paciente. Por el contrario, no contienen información de los medicamentos que se consumen sin receta y la definición de la exposición es poco precisa cuando los medicamentos se con-

sumen a demanda. Las bases de datos han permitido realizar estudios de cohorte con cientos de miles de individuos, algo realmente difícil, cuando no imposible, con trabajos de campo. Por otra parte, simplifican de forma muy notable el procedimiento de selección de controles en los estudios de casos y controles. Como los estudios son siempre retrospectivos la única información que cabe utilizar es la que ya está recogida en ellas y en ocasiones puede faltar información importante para la definición de los casos o para la identificación y valoración de posibles factores de confusión o interacciones.

Bibliografía

1. De Abajo FJ. Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2005; 19: 209-18.
2. Carvajal A (ed.). *Farmacoepidemiología*. Universidad de Valladolid, Valladolid, 1993.
3. Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH (ed.). *Pharmacoepidemiology.- an Introduction*. Harvey Whitney Books, Cincinnati, 1998.
4. Laporte JR, Tognoni G (ed.). *Principios de epidemiología del medicamento*. Editorial Masson-Salvat, Barcelona, 1993.
5. Rothman KJ, Greenland S (ed.). *Modern epidemiology*, 2nd ed, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998.
6. Jick H, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S. Principles of epidemiological research on adverse and beneficial drug effects. *Lancet* 1998; 352: 1767-70.
7. Kaufman DW, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000; 356:1339-43.
8. Strom BL (ed.). *Pharmacoepidemiology*, 4th edition, John Wiley and Sons, Chichester, 2005.
9. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology – beyond the basics*, 2nd ed, Jones and Bartlett Publishers, Boston, 2007.
10. Walker AM. *Observation and inference – an introduction to the methods of epidemiology*. Epidemiology Resources Inc., Newton Lower Falls. 1991.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. BIFAP – Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. Disponible en: <http://www.bifap.org/>

Apéndice 1. *Medidas de frecuencia.*

Incidencia acumulada (IA) (incidencia proporcional): Se define como la proporción de personas que desarrolla la enfermedad a lo largo de un periodo determinado de tiempo. Más explícitamente sería el número de casos nuevos detectados a lo largo de un periodo de observación determinado dividido por la población al inicio del estudio. El tiempo no está incorporado a la medida y es necesario añadirlo para poderla interpretar. Su valor mínimo es 0 y su valor máximo es 1. Es la medida de frecuencia propia de los estudios de cohorte cerrados, que trabajan con poblaciones fijas. *Ejemplo: 100 pacientes son observados durante 1 año y durante este tiempo 10 desarrollan la enfermedad de interés, la IA es, por tanto, del 10 por ciento en 1 año.*

Tasa de incidencia (TI)(Densidad de incidencia): Número de casos nuevos detectados a lo largo del periodo de observación partido por el sumatorio de los tiempos de observación de cada uno de los sujetos que conforman el estudio. El denominador no es simplemente el número personas, como en la IA, sino la suma de los tiempos de observación de cada una de las personas expresado en días, meses, años, etc. No es una proporción como la IA y por tanto es más difícil de interpretar (su valor máximo no es 1 sino $+\infty$). Es la medida de frecuencia propia de los estudios de cohorte abiertos que trabajan con poblaciones dinámicas. *Ejemplo: en una población de 100 personas, en donde 50 se han observado durante 6 meses (25 años-persona), 15 durante 1 año (15 años-persona), 20 durante 2 años (40 años-persona) y 15 durante 3 años (45 años-persona), se ha detectado que 10 personas han desarrollado la enfermedad, luego su TI sería de 10/125 años-persona, o si se quiere expresar de otro modo fijando el denominador en cifras redondas, 8 por 100 años-persona.*

Prevalencia (Pr): Proporción de una población que tiene una enfermedad en un momento dado. En el numerador incluimos todos los casos, tanto los de nuevo diagnóstico como los ya conocidos y en el denominador el número de personas observadas en ese instante. Es una medida puntual, estática, fotográfica. La prevalencia depende, por tanto, de la incidencia y de la duración de la enfermedad.

Odds: Indica cuán frecuente es la presencia de un determinado rasgo o acontecimiento frente a su ausencia en una población dada. Matemáticamente se expresa como la razón entre la probabilidad de un acontecimiento (p) dividido por su complementario (1-p). Cuando el acontecimiento es infrecuente (es decir, $p \leq 0,1$), se puede apreciar como el odds se aproxima a la incidencia acumulada o a la prevalencia (según estemos tomando casos incidentes o casos prevalentes), pero no es una proporción dado que el numerador no está incluido en el denominador y su valor máximo puede superar el 1, de hecho es $+\infty$. *Ejemplo: si en una población de 100 personas, 10 desarrollan la enfermedad de interés, el odds de dicha enfermedad sería de 10/90 o de 1/9 (la IA sería de 1/10).*

Apéndice 2. Medidas de asociación.

Efecto absoluto (EA) o riesgo atribuible (RA): Es la diferencia entre dos medidas de incidencia ($RA = I_1 - I_0$). Por ejemplo, si la IA_1 (léase: incidencia acumulada entre los expuestos) es de 0,10 (ò 10%) en 1 año de observación y la IA_0 (incidencia acumulada entre los no-expuestos) es de 0,05 en 1 año de observación, el riesgo atribuible al factor sería de +0,05 en 1 año de observación. Es decir, sería la parte de incidencia entre los expuestos atribuible a la exposición dado que se ha restado la parte de incidencia que ocurriría igualmente en ausencia del factor (incidencia basal). Algunos autores consideran inapropiado utilizar las palabras efecto o riesgo para describir esta medida porque implícitamente ambas asumen que existe una relación de causalidad siendo precisamente eso lo que se está evaluando. Como alternativa proponen utilizar el término “diferencia de incidencias”, pero el uso ha consagrado los dos primeros términos.

Riesgo relativo (RR): Es la razón entre dos medidas de incidencia ($RR = I_1 / I_0$) y señala el número de veces que se incrementa o disminuye la incidencia de la enfermedad entre los expuestos respecto a los no expuestos. Cuando el RR es de 1 indica que la frecuencia de la enfermedad es indiferente a la presencia de la exposición y, por tanto, que no hay asociación. Cuando es superior a 1 indica que la frecuencia de la enfermedad aumenta con la exposición. El recorrido del RR es asimétrico, como se puede apreciar, ya que oscila entre 0 y $+\infty$ y su valor nulo es 1. Su escala es multiplicativa. El logaritmo del RR, en cambio, se mueve en una escala aditiva y su recorrido oscila entre $-\infty$ y $+\infty$, con un valor nulo de 0. Esta conversión logarítmica se utiliza para calcular los extremos del intervalo de confianza del RR estimado.

Odds ratio (o razón de ventaja) (OR): Es la razón entre dos *odds* ($OR = Odds_1 / Odds_0$). Como el RR, el OR indica el número de veces que aumenta o disminuye la frecuencia (medida como *odds*) del rasgo o acontecimiento de interés en presencia de un factor respecto a su ausencia. El OR se interpreta de forma similar al RR: su valor nulo es 1 y su recorrido de 0 a $+\infty$. Cuando el acontecimiento o la enfermedad es infrecuente ($< 0,1$) el OR obtenido en un estudio de cohorte se aproxima al RR del mismo estudio, dado que el *odds* se aproxima a la IA. Obsérvese que también se podrían calcular los *odds* de la exposición entre los casos (x_1/x_0) y entre los no-casos (y_1/y_0). El OR, no obstante, sería el mismo: la razón de los productos cruzados ($x_1 y_0 / x_0 y_1$). El OR se puede estimar para estudios de cohorte y estudios de corte transversal, pero donde más utilidad tiene es en los estudios de casos y controles ya que es la única medida de asociación que se puede medir directamente en ellos. Cuando la selección de controles se hace de forma aleatoria de la población, se demuestra que el OR del estudio de casos y controles es una estimación no sesgada del RR de la cohorte de la que surgen, sin necesidad de hacer la asunción de infrecuen-

cia de la enfermedad. El OR es la medida que proporciona uno de los tipos de análisis multivariante más utilizado en epidemiología: la regresión logística.

	Casos	No casos
Expuestos	x_1	y_1
No expuestos	x_0	y_0

$$\text{Odds}_1 = x_1 / y_1$$
$$\text{Odds}_0 = x_0 / y_0$$
$$\text{OR} = \frac{x_1 / y_1}{x_0 / y_0} = \frac{x_1 y_0}{x_0 y_1}$$
