

Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia

JR Laporte, G Tognoni

La terapéutica farmacológica actual emplea productos y tecnologías de introducción relativamente reciente. A comienzos del siglo XV, y aun del siglo XX, la mayoría de los medicamentos eran remedios de origen natural, de estructura química y naturaleza desconocidas. El desarrollo de las ciencias químicas y de la fisiología en el siglo xv no se acompañó de manera inmediata de grandes avances terapéuticos. En el primer tercio del siglo XX se introdujeron en terapéutica los primeros barbitúricos, los arsenicales y la insulina, pero no fue hasta los años cuarenta cuando comenzó la introducción masiva de nuevos fármacos que aportaban posibilidades de curación hasta entonces inimaginables, sobre todo en el campo de las enfermedades infecciosas. También a partir de este período se abrieron nuevas posibilidades en el tratamiento sintomático de cuadros agudos y de enfermedades crónicas. Para citar sólo algunos ejemplos, en 1936 se introducen las sulfamidas, en 1938 la fenitoína, en 1939 la petidina, en 1941 la penicilina, en 1943 los primeros derivados de la 4-aminoquinolina, en 1947 la estreptomina, en 1948 la clortetraciclina y el cloranfenicol, y en 1951 la isoniacida y la procainamida.^{1,2} Desde este momento el número de nuevos medicamentos para uso terapéutico aumenta de manera espectacular (véase la figura 1-1).³ Hace 40 años las especialidades farmacéuticas no representaban ni el 25% de las ventas de medicamentos, mientras que en la actualidad constituyen la mayor parte de las ventas de productos farmacéuticos en las oficinas de farmacia, en detrimento de las fórmulas magistrales.

La rápida introducción de miles de nuevas moléculas en terapéutica coincidió con otra explosión, la de la demanda creciente de servicios sanitarios, manifestada en formas y cuantías muy diversas según los países.

2 Principios de epidemiología del medicamento

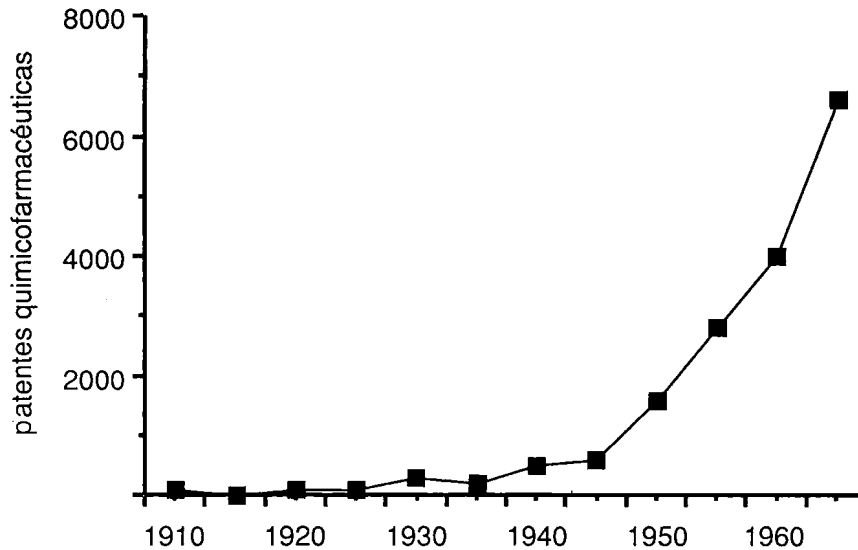


Fig. 1-1. Patentes de productos quimicofarmacéuticos registradas en períodos de cinco años entre 1910 y 1966. (La cifra de 1910 corresponde a los diez años anteriores). (Tomada de Reekie y Weber³).

Este incremento del consumo (véase la figura 1-2)⁴ ha sido a la vez consecuencia del desarrollo económico, la puesta en funcionamiento de sistemas de seguridad social y la presión de los fabricantes. Sin embargo, no ha sido uniforme en todo el mundo. Así por ejemplo, se calcula que en 1990 el gasto farmacéutico mundial fue de entre 174.000 y 186.000 millones de dólares, de los que un 66 % se consumieron en Norteamérica y Europa Occidental. Estas cifras también ponen de manifiesto las tremendas desigualdades entre países ricos y pobres, desigualdades que han tendido a profundizarse en los últimos años (véase la figura 1-3).⁶ Algunas cifras son incluso más pesimistas.⁷ Una parte importante de la población mundial, la que vive en los países menos desarrollados (y sobre todo la que vive en medio rural), no tiene acceso a los medicamentos que necesita. En los países subdesarrollados, en donde los recursos económicos y humanos son escasos e insuficientes, a menudo no se dispone de los fármacos más necesarios, a la vez que no es raro encontrar medicamentos de utilidad terapéutica no demostrada o combinaciones irracionales; en 1991 el Director General de la OMS declaraba que por lo menos se malgastan anualmente 1.000 millones de dólares en antidiarreicos, antitusígenos y anticatarrales de eficacia no demostrada, para el tratamiento de enfermedades diarreicas e infecciones respiratorias, cuadros que son causa de 7,5 millones de fallecimientos infantiles anuales en estos países.⁸

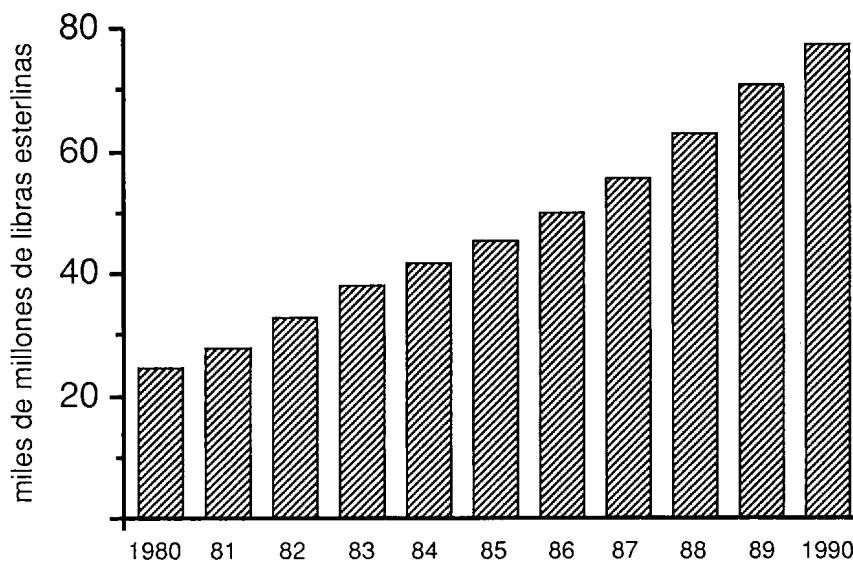


Fig. 1-2. Evolución del mercado mundial de medicamentos de prescripción (valores en miles de millones de libras esterlinas). A mediados de 1990 Estados Unidos ocupaba la primera posición por países (con un 29,7%), seguido de Japón (17,6%), Alemania (8,3%), Francia (7,7%), Italia (7,5%), Reino Unido (3,3%), España (2,8%) y Canadá (2,5%). Los principales subgrupos terapéuticos eran las cefalosporinas (5,7%), los antiinflamatorios (4%), vasodilatadores cerebrales (3,9%), penicilinas de amplio espectro (3%), antiulcerosos (2,2%) y analgésicos (2,1%). (Datos de Scrip⁴).

Al mismo tiempo, en los países más ricos y en ciertos segmentos de población de los países pobres, se asiste a una verdadera epidemia de todo tipo de enfermedades inducidas por fármacos, como consecuencia del uso excesivo de tratamientos que a menudo son innecesarios.^{9,10}

LA CONTRIBUCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS A LA SALUD: LOS BENEFICIOS

La introducción de un número tan elevado de nuevos fármacos en los últimos 50 años, así como su amplio uso, han abierto sin duda nuevas posibilidades terapéuticas. Sin embargo, una ojeada a los indicadores generales de salud no suele confirmar esta idea (véase la figura 1-4).¹¹ Los indicadores generales dependen de numerosos factores, más importantes que los farmacológicos, como la nutrición, las condiciones de vivienda, las condiciones laborales, la educación, los hábitos sociales, etc.

4 Principios de epidemiología del medicamento

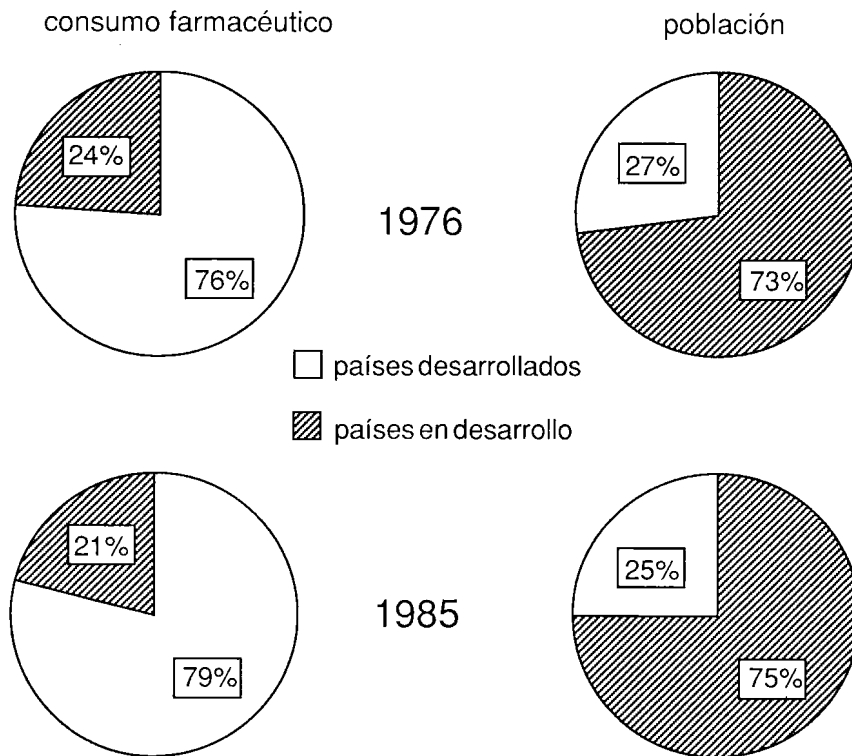


Fig. 1-3. Estructura del consumo farmacéutico en el mundo. Un 25% de la población consume el 79% de los medicamentos, y las diferencias tienden a acentuarse. (Tomada de *Essential Drugs Monitor*).

De ahí que su examen no refleje los posibles efectos de los medicamentos, y que éstos resulten necesariamente diluidos y en consecuencia no suelen ser identificados en este tipo de estadística.

Cuando se empleó por primera vez la penicilina, sus efectos beneficiosos en el tratamiento de sepsis se percibieron inmediatamente sin necesidad de hacer ensayos clínicos. Las descripciones sobre el primer uso clínico de este antibiótico constituyen un documento de gran valor sobre el desarrollo histórico de la investigación clínica con nuevos medicamentos.^{12,13} Los efectos terapéuticos observados en los primeros pacientes que recibieron penicilina constituirían incluso en la actualidad una razón ética suficiente para rechazar la posibilidad de un ensayo clínico con distribución aleatoria y controlado con placebo.

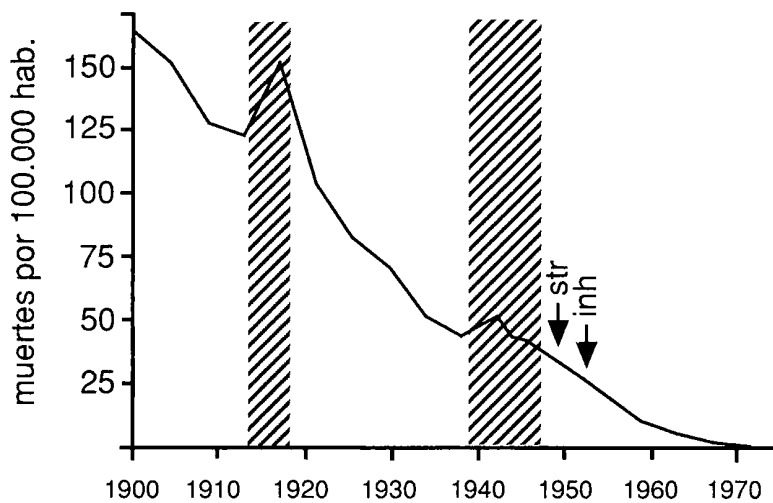


Fig. 1-4. Evolución de la mortalidad por tuberculosis en Inglaterra y Gales, 1900-1970. La tasa de mortalidad venía disminuyendo desde mucho tiempo antes de la introducción en terapéutica de los primeros antituberculosos. Las flechas indican las fechas de la introducción en terapéutica de la estreptomicina (str) y la isoniacida (inh). (Datos tomados de Laporte¹¹).

Pero no todos los medicamentos o modalidades de tratamiento tienen efectos terapéuticos tan obvios. Así por ejemplo, el efecto terapéutico de la estreptomicina sobre la tuberculosis no era tan inmediato como el de la penicilina en la sepsis estreptocócica y estafilocócica. En 1946 se disponía de una cantidad limitada de estreptomicina en el Reino Unido. Esta limitación, junto a la duda sobre su posible eficacia terapéutica, sirvió como argumento para planificar y realizar lo que se considera como el primer ensayo clínico con un grupo adecuado de control,^{14,15} sobre el tratamiento de la tuberculosis con estreptomicina. En este ensayo participaron varios centros, y en cada uno de ellos los pacientes eran distribuidos al azar en dos posibles modalidades de tratamiento: estreptomicina más reposo en cama, o bien sólo reposo en cama. Dos radiólogos y un clínico evaluaron las radiografías de cada paciente de manera independiente y a ciegas. La sobrevivencia y la mejoría radiológica fueron superiores con estreptomicina.¹⁵

Si la sintomatología de un paciente mejora tras la administración de un medicamento determinado, en la mayoría de las situaciones es razonable dudar de la causa real de la mejoría (que puede ser «espontánea»), de la eficacia y la seguridad

6 Principios de epidemiología del medicamento

del fármaco a medio y a largo plazo, así como de las potenciales complicaciones psicológicas, sociales y económicas derivadas de la administración de un tratamiento farmacológico. Además, no siempre existe una correlación entre mayor supervivencia y mejor calidad de vida, y las preferencias de los pacientes entre una y otra son variables. En los últimos años se ha concedido una importancia creciente a la medida de índices de calidad de vida y a su modificación con tratamientos farmacológicos.^{16,17} Por otra parte, cuando los ensayos clínicos realizados sobre una modalidad terapéutica determinada han incluido un número limitado de participantes, cuando los beneficios potenciales son limitados en términos absolutos – aunque puedan ser importantes en términos relativos – o cuando las poblaciones participantes en ensayos clínicos son heterogéneas, aumenta la probabilidad de cometer un error de tipo II, es decir de no identificar una diferencia real entre dos modalidades de tratamiento. En es-tos casos el metaanálisis, es decir el análisis de los datos agregados obtenidos en varios ensayos clínicos sobre un mismo fármaco – o grupo de fármacos – en una misma patología – o grupo de patologías con una base fisiopatológica común –, puede dar una información extraordinariamente útil sobre la eficacia del tratamiento en cuestión.¹⁸⁻²⁰

En este contexto es conveniente definir tres términos que se confunden a menudo, pero que expresan conceptos a la vez diferentes y complementarios: eficacia, efectividad y eficiencia.

La **eficacia** se define como el «grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio originan un resultado beneficioso en condiciones ideales. De manera ideal, la determinación (y la medida) de la eficacia se basa en los resultados de un ensayo controlado con distribución aleatoria».²¹

La **efectividad** es el «grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio puestos en práctica logran lo que se pretende conseguir para una población determinada».²¹

Es fácil comprender la diferencia entre eficacia y efectividad si se toma el ejemplo de una técnica quirúrgica. El cortocircuito coronario tiene una eficacia demostrada para disminuir la sintomatología isquémica e incrementar la esperanza de vida en ciertos pacientes,²² pero es obvio que sus resultados *en la práctica* dependen de factores que no han sido evaluados en el contexto de los ensayos clínicos, como, por ejemplo, la habilidad del cirujano. Análogamente, la efectividad de un fármaco *en la práctica* no sólo dependerá de su eficacia «intrínseca» – demostrada en el contexto de un ensayo clínico – sino también de

Tabla 1-1. De la eficacia a la efectividad. Diferencias entre el uso de fármacos en el ensayo clínico controlado en fase III y la práctica clínica habitual. Los ensayos clínicos previos a la comercialización, paso indispensable en la evaluación de un nuevo fármaco, sólo dan una primera impresión parcial de sus efectos potenciales

| | ensayo clínico controlado (eficacia) | práctica clínica habitual (efectividad) |
|---------------------|---|---|
| número de pacientes | 10 ² -10 ³ | 10 ⁴ -10 ⁷ |
| problema estudiado | bien definido | mal definido; a menudo con enfermedades asociadas |
| duración | días-semanas | días a años |
| población | se excluyen los pacientes con contraindicaciones potenciales, mujeres gestantes, niños, personas de edad avanzada, etc. | potencialmente toda la población; mayor heterogeneidad |
| otros tratamientos | a menudo se evitan | es probable que se tome más de un fármaco a la vez |
| dosis | generalmente fijas | generalmente variables |
| forma de uso | generalmente continua | a menudo intermitente |
| condiciones | seguimiento riguroso, mayor información | seguimiento menos riguroso, paciente generalmente menos informado |

la habilidad diagnóstica del prescriptor, de las condiciones farmacéuticas del producto cuando esté en el mercado y de un conjunto de factores, como la información dada por el médico en el momento de prescribir, las características clínicas del paciente, las características del centro sanitario, el uso concomitante de otros fármacos, la personalidad del paciente, las características de su entorno y otros determinantes, algunos identificables y otros no (véase también la tabla 1-1). Aunque en los últimos años se han incrementado considerablemente nuestros conocimientos sobre eficacia, se sabe todavía poco sobre la efectividad de las intervenciones terapéuticas. Los grandes ensayos clínicos de orientación más pragmática que explicativa, como los realizados en los últimos años

8 Principios de epidemiología del medicamento

sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio y sobre su prevención secundaria, son una posible aproximación para conocer la efectividad de las estrategias terapéuticas en esta patología. Los ensayos del GISSI, en los que han participado casi todas las Unidades Coronarias italianas,²³⁻²⁵ constituyen un ejemplo modélico de este tipo de evaluación.

La eficacia y la efectividad no dan una idea del esfuerzo que es preciso realizar para obtener el resultado deseado con una intervención. Por eso se define la **eficiencia** como los «efectos o resultados finales alcanzados en relación con el esfuerzo empleado, en términos monetarios, de recursos y de tiempo», o también como el «grado en el que los recursos empleados para procurar una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio, de eficacia y efectividad conocidas, son mínimos», o como la «medida de la economía (o coste de recursos) con la que se lleva a cabo un procedimiento de eficacia y efectividad conocidas».²¹ El análisis de los costes – directos e indirectos – de las intervenciones médicas ocupa una proporción limitada, aunque creciente en los últimos años, en las publicaciones médicas.^{26, 27}

LOS EFECTOS INDESEABLES

En los años treinta y cuarenta, cuando la introducción en terapéutica de las sulfamidas y de la penicilina marca el inicio de la terapéutica farmacológica moderna, ya se conocía la posibilidad de que los medicamentos pudieran producir reacciones adversas; por ejemplo ya se habían descrito casos de anemia aplásica o de agranulocitosis atribuidos a medicamentos.²⁸ Pero fue en esta época cuando se produjo el primer accidente grave que dio lugar a modificaciones legislativas. El hecho ocurrió en Estados Unidos, en donde se comercializó un jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol como disolvente, lo que originó más de 100 fallecimientos.²⁹

Un ulterior desastre terapéutico – la producción de una epidemia de focomelia entre hijos de madres que habían tomado talidomida durante el embarazo – fue el principal estímulo para modificar la legislación fuera de los Estados Unidos. En noviembre de 1961 el Dr. Lenz, un pediatra alemán, informó que había atribuido un brote, todavía en curso, de una malformación congénita extraordinariamente rara, la focomelia, al uso durante el embarazo de talidomida, un nuevo hipnosedante al que se atribuía una mayor seguridad que a los barbitúricos, sobre la base de estudios poco rigurosos realizados en animales y en humanos.³⁰⁻³³ En diciembre de 1961 se publicó la primera notificación de un caso en una revista médica de amplia difusión.³¹ La talidomida fue retirada del mercado en 1962.

Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia 9

El número total de casos de focomelia puede haber sido de unos 4.000 en todo el mundo, de los que casi un 15% habrían fallecido.³² Más significativo todavía, una revisión de los trabajos experimentales realizados con este fármaco antes de su comercialización reveló que se habían publicado y malinterpretado datos toxicológicos insuficientes y erróneos³³ (véanse también la figura 7-3, pág. 139 y el Capítulo 6, págs. 119-120). En Estados Unidos la normativa de registro de medicamentos era en aquellos tiempos mucho más restrictiva que la de otros países, en parte como consecuencia del episodio anteriormente citado del jarabe de sulfanilamida; por eso la FDA no había permitido el registro de la talidomida y el país se libró de la epidemia de focomelia.

A pesar de que dio lugar a una nueva percepción de los riesgos de los medicamentos y a la modificación de algunas legislaciones nacionales, la tragedia de la talidomida no tuvo efectos inmediatos. En los años sesenta la percepción social de los medicamentos todavía era la de las «píldoras de la felicidad», y no era rara la creencia – no lo es todavía en la actualidad – de que cualquier intervención médica implica un riesgo. Lo ocurrido con el dietilestilbestrol ilustra esta situación.

Entre 1960 y 1969 se identificaron 8 casos de una rara forma de cáncer de vagina – adenocarcinoma de células claras – en un hospital de Boston. La aparición de varios casos de esta enfermedad, hasta entonces prácticamente desconocida, llamó naturalmente la atención de un grupo de médicos que tuvieron la suerte de poder consultar las historias clínicas obstétricas de estas pacientes. El estudio de Herbst y colaboradores y sus irrefutables conclusiones forman ya parte de la historia: las 8 historias clínicas de las madres de estas pacientes, en 7 constaba que habían tomado dietilestilbestrol (DES), un derivado estrogénico sintético usado para la prevención del aborto durante el embarazo, en comparación con ninguna de un grupo de 32 mujeres que habían dado a luz en el mismo centro y en la misma época.³⁴ El aspecto quizá más preocupante de este caso es que la eficacia del DES para la prevención del aborto no había sido demostrada, e incluso un ensayo clínico con más de 1.600 participantes no pudo demostrar algún efecto beneficioso del fármaco sobre el curso del embarazo y del parto.³⁵ Desde entonces se han identificado miles de casos de este cáncer y se ha descubierto que el uso de DES durante el embarazo también puede dar lugar a una mayor incidencia de anomalías estructurales del cuello, vagina, útero y trompas, esterilidad, embarazo ectópico, aborto espontáneo y parto prematuro entre las hijas de la usuaria, así como a un incremento del riesgo de criptorquidia, hipospadias, varicocele, hipoplasia testicular y quistes del epidídimo entre los hijos varones.^{36,37}

El caso del dietilestilbestrol parece algo excepcional, un accidente que no debería volver a repetirse. Desde los años setenta las publicaciones médicas reflejan una mayor preocupación por la seguridad de los medicamentos, y en particular por la relación entre los beneficios y los riesgos potenciales asociados a su uso. Pero las publicaciones médicas son un mundo y la realidad otro, a veces muy distinto y sobre todo más resistente al cambio. Así, por ejemplo, uno de los medicamentos más prescritos en España, la cinaricina, no tiene eficacia terapéutica demostrada en el tratamiento de síntomas neurológicos relacionados con el envejecimiento y además su uso se asocia a un riesgo de parkinsonismo y de otra sintomatología extrapiramidal.³⁸⁻⁴¹

10 Principios de epidemiología del medicamento

Otro producto, un compuesto de gangliósidos de origen bovino, recomendado para el tratamiento de neuropatías de diversa naturaleza, pero sin eficacia clínica demostrada en estas indicaciones, ocupa uno de los primeros lugares de consumo en Italia y en España y su uso se asocia a un riesgo de síndrome de Guillain-Barré y de otras polineuropatías motoras agudas.⁴²⁻⁴⁵ Casos similares registrados en nuestro medio son los de la agranulocitosis inducida por el «vasodilatador cerebral» cinepacida,⁴⁶ la hepatotoxicidad por bendazac⁴⁷ o las alteraciones del gusto por citiolona.⁴⁸

Estos casos ponen de manifiesto la necesidad de evaluar globalmente la relación entre los beneficios y los riesgos que se pueden derivar del uso de medicamentos, y no sólo los beneficios o los riesgos por separado. Además, plantean la cuestión de la necesidad de cada nuevo medicamento, sobre todo cuando ya se dispone de otros similares o cuando el «problema» para el que se propone no es en realidad tal problema.

EL COSTE

A partir de los años cincuenta, y sobre todo en los sesenta, el coste creciente del capítulo de farmacia en los sistemas de seguridad social comenzó a ser motivo de atención para las autoridades sanitarias. La preocupación por el coste ha sido el tercer factor – tras la **efectividad** y los **efectos indeseables** – que ha cerrado el triángulo en el que debe basarse la evaluación del papel de los medicamentos en la comunidad.

La preocupación por el problema del coste de los medicamentos se ha centrado en diferentes áreas:⁴⁹ la cantidad total gastada en farmacia como parte del gasto sanitario general; el coste de determinados medicamentos o grupos de medicamentos, en comparación con otros (por ejemplo, hipolipemiantes o fármacos para el SIDA); la prescripción excesiva por parte de algunos médicos o centros, en comparación con otros; el uso aparentemente excesivo en un país o una región de determinados fármacos o clases de fármacos de utilidad demostrada y el desperdicio que supone el uso de fármacos de eficacia no probada.

Ante estos problemas, de índole diversa pero sin duda de extraordinaria complejidad,^{49,50} se han propuesto soluciones de tipo administrativo (como control de precios, incremento de la aportación directa del usuario en los sistemas de seguridad social, exclusión de ciertos medicamentos de la financiación de la seguridad social,

Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia 11

creación de formularios institucionales con listas restringidas de medicamentos prescribibles, limitación de talonarios de recetas para los prescriptores y otras), así como de tipo cultural (formación continuada, edición y distribución de guías para la prescripción, boletines periódicos y otro material impreso, contacto personal a través de «contravisitadores médicos»^{51,52} y otras actividades de formación continuada). Cabe constatar que en general los responsables de la política farmacéutica y de los sistemas de seguridad social tienden a preferir las medidas administrativas sobre las educativas; el político y el burócrata necesitan que los efectos de sus acciones se puedan constatar de manera inmediata, y no parecen estar muy interesados en las medidas complementarias que pueden dar resultados más tardíos, pero también más sólidos.

LOS ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

Un Comité de Expertos de la OMS afirma que para «la mayoría de las técnicas sanitarias, la conexión entre intervención y efecto es hipotética» y que por este motivo «se debe intentar determinar desde un punto de vista epidemiológico el grado de eficacia de las diversas técnicas utilizadas para la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad, la terapéutica y la rehabilitación».⁵³

Los medicamentos constituyen un elemento con características especiales en el contexto global de la medicina. Y ello por dos razones: en primer lugar, por su papel como parte de la asistencia médica y, en segundo lugar, por el valor que tiene conocer el modo cómo son utilizados en la práctica médica.

En primer lugar veamos su papel:

- los medicamentos son utilizados como herramienta casi en todas las disciplinas médicas, en los distintos niveles del sistema de atención a la salud y en diferentes situaciones sanitarias;
- como resultado final de un proceso de diagnóstico y decisión, la prescripción refleja la actitud y las esperanzas de un médico en relación con el curso de una enfermedad;
- ya que la prescripción es un compromiso entre dos partes, los medicamentos son el punto de contacto más directo entre las estructuras sanitarias y sus usuarios y constituyen para el usuario el recuerdo simbólico de su contacto con el sistema de atención a la salud, y finalmente,
- ya que simbolizan el deseo y la capacidad de modificar el curso «natural» de la mayoría de las enfermedades, los medicamentos se han convertido en un rasgo cultural cuyas implicaciones van más allá de la actividad terapéutica específica; así, pueden ser considerados como indicadores del resultado que se espera que obtengan las ciencias biomédicas sobre la enfermedad.

12 Principios de epidemiología del medicamento

Considérese en segundo lugar la manera cómo los fármacos son utilizados en la práctica médica y los problemas que su uso conlleva:

- los medicamentos se han convertido en una pieza tan familiar de la práctica médica actual que, más que cualquier otra medida médica (quizás a excepción de las pruebas diagnósticas), corren el riesgo de ser utilizados en condiciones no controladas, y en consecuencia de manera incorrecta (demasiado, demasiado poco, por razones injustificadas como placebos o como sustitutos de un ataque real sobre problemas complejos y molestos);
- se ha formado un campo de presión alrededor de los medicamentos como herramienta terapéutica, que ha tenido su origen en la industria farmacéutica; esta presión ha afectado a los responsables de la prescripción y a los usuarios, y ha dado lugar a que el sector farmacéutico se encuentre en una disyuntiva permanente entre cubrir una necesidad sanitaria real y asegurar una expansión constante del mercado;
- cuanto más se desarrollan, como resultado de la investigación, productos muy potentes que modifican delicadas funciones fisiológicas y bioquímicas, mayor es la importancia de sus posibilidades yatrogénicas, a consecuencia de los diversos factores anteriormente enumerados.

El estudio del modo cómo los medicamentos son pensados, desarrollados, promocionados y después utilizados puede ayudar a caracterizar el mismo sistema sanitario. El objeto básico del estudio del uso de los medicamentos es conocer su interacción con el proceso global de la atención a la salud, en el que las enfermedades son diagnosticadas, seleccionadas para ser tratadas y modificadas en su «curso natural». Así, los medicamentos forman parte del modo cómo, culturalmente, la salud es asumida en una sociedad. En consecuencia, los fármacos no sólo deben ser definidos como herramientas terapéuticas, sino también como puntos de encuentro en los que coinciden los diversos factores y actores que conducen a su uso o a su evitación. De ahí que los medicamentos constituyan señales o indicadores de la prevalencia de problemas médicos y de la manera cómo la comunidad científica y médica interactúa con los usuarios en la selección de soluciones a través de la intervención farmacológica.

Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia 13

Por otra parte, se conocen poco las circunstancias en las que se emplean los fármacos cuya eficacia ha sido probada en ensayos clínicos controlados. El conocimiento de estas circunstancias es de gran utilidad para conocer los determinantes de la efectividad del uso de los medicamentos (véase la tabla 1-1).

Estas reflexiones sobre la posición de los medicamentos en la práctica médica explican que no sea sorprendente que el tratamiento farmacológico se haya convertido desde hace cierto tiempo en un tema extraordinariamente rico de discusión y de provocación para quienes consideran que las actividades asistenciales deben incluir esfuerzos permanentes de auto evaluación. Está claro que la tendencia creciente a asegurar la valoración controlada de los medicamentos, no sólo cuando son introducidos en el mercado (al menos en los últimos años), sino también en su uso a largo plazo, no es una casualidad. Comparados con la mayoría de las técnicas médicas, los medicamentos se han convertido sin duda en objeto de una «vigilancia especial».

DEFINICIONES

La «historia postnatal» de un fármaco comienza cuando éste es comercializado. En este momento el nuevo producto ha sido sometido a un estudio experimental. Unas decenas, a veces unos centenares y raramente unos miles de pacientes lo han recibido. Incluso en la última fase del proceso de desarrollo previo al registro – la fase III o ensayo clínico controlado –, el fármaco es utilizado en condiciones de rigurosa supervisión, por un número comparativamente reducido de pacientes, que además no son plenamente representativos de los futuros usuarios y que reciben el tratamiento en condiciones diferentes (véase la tabla 1-1).

Por otra parte, la mayoría de los ensayos clínicos anteriores a la comercialización (en fase III) se realizan con el objetivo principal de justificar y conseguir el registro de comercialización, y no con el de situar el nuevo producto en terapéutica, en comparación con otras alternativas (véase la tabla 1-2),⁵⁴ por lo que son poco útiles para predecir los efectos del nuevo fármaco en su uso clínico real. Además, las dosis empleadas en estos ensayos e inicialmente recomendadas son a menudo excesivas⁵⁵ – basta recordar los casos de los diuréticos tiacídicos y los bloqueadores α -adrenérgicos en el tratamiento de la hipertensión, los contraceptivos orales, diversos antiinflamatorios, captopril o zidovudina –, lo que ha sido causa frecuente de reacciones adversas que podrían haberse evitado.⁵⁶

14 Principios de epidemiología del medicamento

Tabla 1-2. Ochenta ensayos clínicos sobre los cinco antiinflamatorios no esteroides y dos analgésicos comercializados en el Reino Unido en 1978 y 1979. (Tomada de Bland y cols.⁵⁴)

| tamaño de la muestra | | duración del tratamiento | |
|----------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| n.º de participantes | n.º de ensayos | duración (días) | n.º de ensayos |
| 1-10 | 6 | < 1 | 25 |
| 11-20 | 16 | 2-7 | 9 |
| 21-30 | 22 | 8-14 | 25 |
| 31-50 | 12 | 15-28 | 6 |
| 51-100 | 17 | 29-56 | 4 |
| 101-150 | 6 | 57-91 | 7 |
| 151-200 | 1 | 92-365 | 4 |
| 201-250 | 1 | | |
| total | 80 | total | 80 |

En este contexto, es indiscutible la necesidad de conocer cómo se usa el fármaco y qué efectos produce en su «vida real».

La definición de **utilización de medicamentos** que mejor sirve para nuestros objetivos es la adoptada en un informe de la OMS, precisamente – y no casualmente – el primero sobre selección de medicamentos esenciales: «la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes».⁵⁷

Con los mismos criterios podríamos proponer inicialmente la siguiente definición de **farmacovigilancia**: «la identificación y la valoración de los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos».

Ambas definiciones ilustran las dos facetas complementarias de una actividad general, cuyo objeto es el seguimiento de la vida de los medicamentos en la comunidad.

Más recientemente se ha definido la **farmacoepidemiología** como «el estudio del uso y de los efectos de los fármacos en números elevados de personas».⁵⁸ Aunque el término se ha puesto de moda en los últimos años, sobre todo en círculos de la industria farmacéutica y más particularmente de la norteamericana, la definición abarca un ámbito más limitado que el de «utilización de medicamentos», por lo que preferimos esta última.

Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia 15

En cualquier caso, si se pone el acento en la utilización de medicamentos, el punto de observación es el momento de la prescripción; las principales características que hay que medir son la pertinencia, la cuantía, la variabilidad y los costes, a partir de los cuales se pueden extrapolar las consecuencias médicas y sociales. Si se pone el acento en la farmacovigilancia, el punto de observación lo constituyen los efectos detectables del medicamento, los cuales, según los objetivos específicos del método seleccionado, se intentarán relacionar con el tipo y con la intensidad de la exposición. Ya que hasta ahora estas dos líneas de investigación se han desarrollado de manera paralela, aunque empleando métodos diferentes, parece recomendable mantener esta distinción e intentar encontrar la continuidad y la complementariedad en la descripción operativa que se resume en la tabla 1-3 y que se describe con mayor detalle en los capítulos de este libro.

Los elementos de análisis hasta aquí comentados constituyen la base de la definición enunciada en el informe técnico de la OMS anteriormente citado sobre la relación **beneficio/riesgo** de un fármaco: «es un medio para expresar un juicio referente al papel de un fármaco en la práctica médica, basado en datos sobre eficacia y seguridad, junto a consideraciones sobre la enfermedad en la que se emplea, etc. Este concepto puede ser aplicado a un solo fármaco o en la comparación entre dos o más fármacos utilizados para la misma indicación».⁵⁷

Hay varias publicaciones recientes en las que el lector puede encontrar información completa sobre el desarrollo, características y aplicaciones de las di-versas actividades en este campo (véanse las referencias generales al final de este capítulo).

CONCLUSIONES

Podría ser útil comenzar por el final, a partir de la definición de relación beneficio/riesgo, como clave para comprender e incluso como consecuencia práctica de un modo determinado de plantear la política de medicamentos, el que se basa en el concepto de medicamentos esenciales. Aunque algunos autores consideraron inicialmente que este concepto conduce a una práctica terapéutica de «segunda clase»,^{59, 60} no hay que olvidar que la selección de medicamentos es un ingrediente necesario de la práctica médica: piénsese por ejemplo en las listas restringidas de medicamentos de los hospitales más prestigiosos, o en el número más limitado de medicamentos comercializados en países «sanitariamente desarrollados».

Tabla 1-3. Cuadro general de estrategias y métodos empleados en estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia

| | objetivo | fuentes | principal información obtenida |
|---|--|---|---|
| Estudios de utilización de medicamentos | Oferta de medicamentos | Registros nacionales Catálogos nacionales oficiales Catálogos elaborados por la industria farmacéutica | Calidad de la oferta Calidad de la información ofrecida (véanse los Capítulos 2 y 5) |
| | Estudios cuantitativos de consumo | Cifras de ventas obtenidas por empresas privadas especializadas Cifras de adquisiciones realizadas por monopolios de distribución o de consumo, elaboradas por organismos oficiales Muestras de prescripciones médicas (hospitalarias o extrahospitalarias) | Tendencias comparadas de consumo de diversos medicamentos Motivaciones de los médicos para la prescripción Comparación del uso de una región a otra o de un período a otro (véase el Capítulo 5) |
| | Estudios sobre la calidad del consumo | Muestras de los medicamentos más vendidos, más recetados o adquiridos sin receta con mayor frecuencia | Calidad farmacéutica, farmacológica y terapéutica de los medicamentos más utilizados (y su evolución) Caracterización de la utilidad potencial de los medicamentos en el sistema sanitario (véase el Capítulo 5) |
| | Estudios de hábitos de prescripción médica | Muestras de prescripciones en hospitales y en atención primaria Historias clínicas, hojas de medicación, hojas de enfermería | Prevalencia de la prescripción médica (véase el Capítulo 5) Relación entre indicación y prescripción (véase el Capítulo 5) |

| | | | |
|---|---|--|--|
| Estudios de cumplimiento de la prescripción | Técnicas indirectas (curso clínico, detección de marcadores fisiológicos, impresión del médico, entrevistas estructuradas, supervisión de la repetición de prescripciones, recuento de comprimidos, registro electrónico en el envase, supervisión de la medicación) y técnicas directas (determinación del fármaco, un metabolito o un marcador en líquidos orgánicos) | Prescripción comparada con uso real por el usuario Factores correctores y de confusión en el tratamiento de relaciones beneficio/riesgo Grado de información del paciente sobre su enfermedad y sobre los efectos de la medicación; en general, indicadores de la calidad de la relación médico/paciente (véase el Capítulo 5) | |
| Vigilancia orientada a problemas | Historias clínicas Subgrupos de alto riesgo Tratamientos de alto riesgo | Descripción detallada de criterios de utilización de fármacos y de técnicas y protocolos terapéuticos | |
| Farmacovigilancia o fase IV (véase el Capítulo 7) | Estudios para valorar y cuantificar la eficacia y la eficiencia | Ensayos clínicos multicéntricos de orientación pragmática, sobre el tratamiento o sobre la prevención de ciertas patologías | Impacto del uso de un tratamiento sobre la curación o la prevención de una enfermedad |
| | Análisis de estadísticas vitales | Registros de mortalidad y morbilidad | Efectos indeseables agudos y subagudos, relacionados de manera bastante específica con la administración de un medicamento (véase el Capítulo 7) |
| Supervisión intensiva de pacientes hospitalizados | Historias clínicas Entrevistas estructuradas con el paciente y con el médico | Efectos indeseables agudos y subagudos (nuevos datos; comprobación de datos descritos) (véase el Capítulo 11) | |

Tabla 1-3. (Continuación.)

| objetivo | fuentes | principal información obtenida |
|-------------------------------|--|--|
| Notificación voluntaria | Tarjetas especialmente diseñadas, rellenas por médicos prescriptores, en las que se solicita y se consigna información básica y simplificada | Generación de hipótesis de relaciones de causalidad. Es el método más adecuado para la identificación de las reacciones raras y de incidencia muy baja (véase el Capítulo 8) |
| Estudios de cohortes | Identificación de poblaciones de usuarios de un fármaco o grupo de fármacos y de poblaciones de no usuarios | Patologías sufridas por los expuestos y por los no expuestos (véanse los Capítulos 9 y 12) |
| Estudios de casos y controles | Identificación de pacientes con una enfermedad determinada (casos) y de una población sin la enfermedad (controles) | Exposición previa a fármacos entre los casos y entre los controles. Útil sobre todo para la cuantificación de riesgo de reacciones adversas raras (véase el Capítulo 10) |

Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia 19

El concepto de medicamentos esenciales – con lo que implica de mejor conocimiento de los efectos de los fármacos que se usan – constituye un componente básico de la investigación en farmacología clínica y en consecuencia es un instrumento imprescindible para mejorar el impacto de esta última sobre la calidad de la práctica médica^{61, 63} (véanse los Capítulos 2 y 3).

El Informe Técnico n.º 615 de la OMS da una idea muy precisa del papel de la evaluación de los medicamentos, al menos si se aceptan sus términos de referencia. Éstos son la consideración de las prioridades sanitarias y de las necesidades de una población, el diagnóstico de sus problemas sanitarios, la evaluación de los recursos disponibles, la puesta en marcha de estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia, la educación de los prescriptores y de los consumidores y finalmente el uso óptimo de los recursos financieros. En esta perspectiva, es el ángulo positivo de la verificación y de la cuantificación de los efectos farmacológicos (la actividad hasta ahora menos desarrollada) el que resulta más favorecido, mucho más que la vigilancia del uso inadecuado o de los riesgos de un uso correcto. La epidemiología del medicamento consiste pues en el estudio descriptivo del uso de los recursos terapéuticos farmacológicos, así como en el análisis de sus efectos, en términos de beneficios, efectos indeseables y coste.

La epidemiología del medicamento se ha desarrollado como disciplina con entidad propia en los últimos años. Durante este tiempo no ha dejado de ir acompañada de una carga – variable según el problema, según el protagonista (ya fuera una persona o grupo, ya fuera un medicamento) y según los métodos – de sospechas y de dudas. Además, se ha configurado como una parte no sólo integrante, sino básica de la farmacología clínica, sobre la que debe ejercer una fuerte influencia en la determinación de sus campos de interés, métodos de trabajo y objetivos investigadores y docentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mann RD. Modern drug use. An enquiry on historical principles. Lancaster: MTP Press, 1984.
2. Laporte JR, Baksaas I, Lunde PKM. General background. En: Dukes MNG, ed. Drug utilization studies. Methods and uses. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 1993: 1-20.
3. Reekie WD, Weber MH. Profits, politics, and drugs. Nueva York: Macmillan, 1979.
4. Anónimo. World pharma market estimates. *Scrip* 1990; 1555: 20.
5. Anónimo. World pharma market estimates for 1990. *Scrip* 1991; Review issue: 22.
6. Anónimo. Between 1.3 and 2.5 billion people out of a world population of 5 billion have no regular access to essential drugs. *Essential Drugs Monitor* 1988; 6:8-9.
7. Sterky G. Another development in pharmaceuticals. An introduction. *Development Dialogue* 1985; 2: 5-13.
8. Anónimo. \$1 b wasted on useless drugs, says WHO. *Scrip* 1991; 1633:22.
9. Committee on Safety of Medicines. CSM update. *Br Med J* 1985; 291: 46.
10. Laporte JR. Reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia. *Med Clí (Barc)* 1989; 92: 536-8.
11. Laporte J. Avances en la terapéutica antituberculosa. En: Laporte J, Salva JA, eds. Avances en terapéutica, vol 4. Barcelona: Salvat, 1973; 1-19.
12. Abraham EP, Chain E, Fletcher CM, et al. Further observations on penicillin. *Lancet* 1941; 2: 177-89. (Reproducido íntegramente en *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 3-9).
13. Fletcher C. Primer uso clínico de la penicilina. En: Laporte J, Laporte JR, eds. Avances en terapéutica, vol 14. Barcelona: Salvat, 1986: 111-5.
14. Bradford Hill A. Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. The first randomized clinical trial. *Controlled Clinical Trials* 1990; 11: 77-9.
15. Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee of the Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1948; 2: 769-82.
16. Patrick D, Feeny D. Sources of information about measures of health-related quality of life. *Controlled Clinical Trials* 1991; 12: 270S-1S.
17. Schumacher M, Olschewski M, Schulgen G. Assessment of quality of life in clinical trials. *Stat Med* 1991; 10: 1915-30.

20 Principios de epidemiología del medicamento

18. Mann C. Meta-analysis in the breech. *Science* 1990; 249: 476-80.
19. Lau J, Antman EM, Jiménez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-54.
20. Kassirer JP. Clinical trials and meta-analysis. What do they do for us? *N Engl J Med* 1992; 327: 273-4.
21. Last JM. *Diccionario de epidemiología*. Barcelona: Salvat, 1989.
22. Killip T, Ryan TJ. Randomized trials in coronary bypass surgery. *Circulation* 1985; 71: 418-21.
23. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
24. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI Study. *Lancet* 1987; 2: 871-4.
25. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
26. Eisenberg JM. Reader's guide for clinical economics articles: research on value-for-money in medical care. *Ann Intern Med ACP Journal Club* 1991; 115 (suppl 3): A12-A13.
27. Beck JR. How to evaluate drugs. Cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1990; 264: 83-4.
28. Laporte JR, Carné X, Ibáñez L, Juan J, Vidal X. An epidemiological approach for the etiological study of blood dyscrasias. En: Garattini S, ed. *Post-marketing surveillance of drugs*. Milán: Wichtig, 1987: 85-109.
29. Geiling EMK, Cannon PR. Pathological effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. A clinical and experimental correlation: final report. *JAMA* 1938; 111: 919-26.
30. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962; 1: 45.
31. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 4: 1358.
32. Lenz W. Lessons to be learned from thalidomide. En: *Drugs in pregnancy and delivery. Report on the Thirteenth European Symposium on Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1984: 45-51.
33. Lenz W. Thalidomide: facts and inferences. En: Soda T, ed. *Drug-induced sufferings*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980: 103-9.
34. 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: 878-81.
35. Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM. Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 1062-81.
36. Shapiro S, Slone D. The effects of exogenous female hormones on the fetus. *Epidemiol Rev* 1979; 1: 110-23.
37. Buitendijk S. DES: the time-bomb drug. En: *Drugs in pregnancy and delivery. Report of the Thirteenth European Symposium on Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1984: 53-60.
38. Martí Massó JF, Carrera N, de la Puente E. Posible parkinsonismo por cinaricina. *Med Clin (Barc)* 1985; 85: 614-6.
39. Martí Massó JF. Cinaricina y enfermedad de Parkinson: estudio doble ciego frente a placebo. *Neurología* 1986; 1: 55-7.
40. Laporte JR, Capellà D. Useless drugs are not placebos: lessons from flunarizine and cinnarizine. *Lancet* 1986; 2: 853-4.
41. Capellà D, Laporte JR, Castel JM, Tristán C, Cos A, Morales-Olivas FJ. Parkinsonism, tremor and depression induced by cinnarizine and flunarizine. *Br Med J* 1988; 297: 722-3.
42. Schonhofer PS. Guillain-Barré syndrome and parenteral gangliosides. *Lancet* 1991; 338: 757.
43. Latov N, Koski C, Walicke P. Guillain-Barré syndrome and parenteral gangliosides. *Lancet* 1991; 338: 757.
44. Yuki N, Sato S, Miyatake T. Motoneuron-disease-like disorder after ganglioside therapy. *Lancet* 1991; 337: 1 109-10.
45. Figueras A, Morales-Olivas FJ, Capellà D, Palop V, Laporte JR. Bovine gangliosides and acute motor polyneuropathy. *Br Med J* 1992; 305: 1330-1.
46. Laporte JR, Capellà D, Juan J. Agranulocytosis induced by cinepazide. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 387-8.
47. Anónimo. Hepatotoxicidad por bendazac. *Butletí Groc* 1991; 4: 5-6.
48. Anónimo. Más placebos con efectos indeseables: citiolona y trastornos del sentido del gusto. *Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos. Tarjeta Amarilla* 1987; 11: 6-7.
49. Haaijer-Ruskamp FM, Dukes MNG. *Drugs and money. The problem of cost containment*, 6.ª ed. Groningen: Styx, 1991.
50. Soumerai SB, Avorn J, Ross-Degnan D, Gortmaker S. Payment restrictions for prescription drugs under Medicaid. Effects on therapy, cost, and equity. *N Engl J Med* 1987; 317: 550-6.

Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia 21

51. Avorn J, Soumerai S. Improving drug therapy decisions through educational outreach: a randomized controlled trial of academically based «detailing». *N Engl J Med* 1983; 308: 1457-63.
52. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Avorn J. Improving drug prescribing in primary care: a critical analysis of the experimental literature. *The Milbank Quarterly* 1989; 67: 268-317.
53. Comité de Expertos de la OMS. Aplicación del análisis de sistemas. Serie de Informes Técnicos, n.º 596. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1976.
54. Bland JM, Jones DR, Bennett S, Cook DG, Haines AP, MacFarlane AJ. Is the clinical trial evidence about new drugs statistically adequate? *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19: 155-60.
55. Herxheimer A. How much drug in the tablet? *Lancet* 1991; 337: 346-8.
56. Venning GR. Rare and serious adverse reactions. *Med Toxicol* 1987; 2: 235-41.
57. Comité de Expertos de la OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de Informes Técnicos, n.º 615. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1977.
58. Strom BL. What is pharmacoepidemiology? En: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1989: 3-12.
59. Gross F. How essential are essential drugs? *Trends Pharmacol Sci* 1981; 1/14: I-IV.
60. Lasagna L. The World Health Organization list of «essential drugs». *Ann Intern Med* 1980; 93: 360-9.
61. Tognoni G, Colombo F, Franzosi MG. Fármacos esenciales, necesidades sanitarias e investigación en farmacología clínica: perspectivas y problemas dos años después de la publicación del Informe Técnico 615 de la OMS. En: Laporte J, Salva JA, eds. *Avances en terapéutica*, vol 11. Barcelona: Salvat, 1981: 44-53.
62. Lunde PKM. The World Health Organization essential drug concept - three years afterwards. En: Tumer P, ed. *Proceedings of the First World Conference in Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Londres y Basingstoke: Macmillan, 1980: 529-35.
63. Lionel NDW. Drugs in the Third World. *Trends Pharmacol Sci* 1981; 2/5: I-II.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Epidemiología y epidemiología clínica

- MacMahon B, Pugh TF. *Epidemiology. Principles and methods*. Boston: Little, Brown, 1970.
- Lilienfeld A. *Foundations of epidemiology*, 2.ª ed. Nueva York: Oxford University Press, 1980.
- Barker DJP, Rose GA. *Epidemiología en la práctica médica*, 2.ª ed. Barcelona: Salvat, 1983.
- Rose GA, Barker DJP. *Epidemiology for the uninitiated*. Londres: British Medical Association, 1979.
- Last JM. *Diccionario de epidemiología*. Barcelona: Salvat, 1989.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology - the essentials*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982.
- Feinstein AR. *Clinical epidemiology, the architecture of clinical research*. Filadelfia: Saunders, 1985.
- Ahlbom A, Norell S. *Introduction to modern epidemiology*, 2.ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgestern H. *Epidemiologic research. Principles and quantitative methods*. Belmont (California): Lifetime Learning Publications, 1982.
- Rothman KJ, ed. *Causal inference*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988.
- Greenland S. *Evolution of epidemiologic ideas*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987.
- Walker AM. *Observation and inference. An introduction to the methods of epidemiology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991.
- Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. Nueva York: Wiley, 1986.

2. Estadística

- Pardell H, Cobo E, Canela J. *Manual de bioestadística*. Barcelona: Masson, 1986.
- Swinscow TD. *Statistics at square one*, 8.ª ed. Londres: British Medical Association, 1983.
- Gore SM, Altman DG. *Statistics in practice*. Londres: British Medical Association, 1982.
- Bailer III JC, Mosteller F, eds. *Medical uses of statistics*, 2.ª ed. Boston: NEJM Books. Massachusetts Medical Society, 1992.
- Oakes M. *Statistical inference*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990.
- Fleiss 3L. *Statistical methods for rates and proportions*. Nueva York: Wiley, 1981.

22 Principios de epidemiología del medicamento

Gardner MJ, Altman DG. Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines. Londres: British Medical Association, 1982.

3. Ensayo clínico controlado y metaanálisis

Pocock SJ. Clinical trials. A practical approach. Nueva York: Wiley, 1983.

Sprit A, Simon P. Methodology of clinical drug trials. Basilea: Karger, 1985.

Chaput de Saintonge DM, Vere DW, eds. Current problems in clinical trials. Oxford: Blackwell, 1984.

Spilker B. Guide to clinical studies and developing protocols. Nueva York: Raven Press, 1984.

L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987; 107: 224-33.

Sacks H, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analysis of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987; 316: 450-5.

Bulpitt CJ. Meta-analysis. *Lancet* 1988; 2: 93-4.

Thompson SG, Pocock SJ. Can meta-analysis be trusted? *Lancet* 1991; 338: 1127-30.

Felson DT. Bias in meta-analytic research. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 885-92.

4. Estudios de utilización de medicamentos

Dukes MNG, ed. Studies in drug utilization. Methods and uses. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1993.

Laporte JR, Saballs P, Campillo F, Marcos JM, Bruguera E, Drobnic L. Prescripció i ús dels medicaments. Barcelona: Laia, 1986.

Sjöqvist F, Agenas I, eds. Drug utilization studies: implications for medical care. *Acta Med Scand* 1984; 683 (suppl): 1-152.

Anónimo. Nordic statistics on medicines, 1981-1983. NLN Publication n.º 14. Uppsala: Nordic Council on Medicines, 1984.

Anónimo. Nordic drug index with DDD. NLN Publication n.º 15. Uppsala: Nordic Council on Medicines, 1985.

Anónimo. Guidelines for ATC Classification. NLN Publication n.º 16. Uppsala: Nordic Council on Medicines, 1985.

Anónimo. Guidelines for ATC Classification. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology y Nordic Council on Medicines, 1990.

Anónimo. Guidelines for DDD. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology y Nordic Council on Medicines, 1990.

Anónimo. Estudios de utilización de medicamentos. Madrid: Instituto Nacional de la Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1988.

Dukes G. The effects of drug regulation. Lancaster: MTP Press, 1985.

Laporte JR, Capellá D. El consumo de medicamentos. *Med Clí (Barc)* 1987; 89: 244-6.

Laporte JR, Porta M, Capellá D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 301-4.

Amau JM. Selección y estudios de utilización de medicamentos en atención primaria. *Rev Farmacol Clí Exp* 1990; 7(supl 2): 23-5.

5. Farmacovigilancia

Dukes MNG, ed. Meyler's side effects of drugs, 12.º ed. Amsterdam: Elsevier, 1992.

Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions, 4.º ed. Oxford: Oxford University Press, 1991.

Inman WHW, ed. Monitoring for drug safety, 2.º ed. Lancaster: MTP Press, 1986.

Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia 23

- Kewitz H, Roots I, Vogt K, eds. Epidemiological concepts in clinical pharmacology. Berlín: Springer-Verlag, 1987.
- Walker SR, Goldberg A, eds. Monitoring for adverse drug reactions. Lancaster: MTP Press, 1984.
- Stephens MDB. The detection of new adverse drug reactions. Houndmills: Macmillan, 1985.
- Laporte JR, Carné X, Porta M. La evaluación de los medicamentos tras su comercialización. Med Clín (Barc) 1984; 81: 772-4.
- Laporte JR. Developing national systems: Spain as a model. Drug Inf J 1985; 19: 351-5.
- Laporte JR. Reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia. Med Clín (Barc) 1989; 92: 536-8.
- Laporte JR, Capellá D. El desarrollo de la farmacovigilancia en España. Inf Ter Segur Soc 1985; 9: 129-35.
- Arnau JM, Camps A, Curull V, Muñiz R, Laporte JR. Programa de detección de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. Métodos y resultados de la fase piloto. Med Clín (Barc) 1984; 82: 433-7.
- Vessey MP, Lawless M. Estudio sobre contracepción de la Oxford-Family Planning Association. En: Laporte J, Laporte JR, eds. Barcelona: Salvat, 1985: 39-51.
- Ibrahim MA. The case-control study. Consensus and controversy. Oxford: Pergamon Press, 1979.
- Schlesselman JJ. Case-control studies. Design, conduct, analysis. Nueva York: Oxford University Press, 1982.
- Jick H, Vessey MP. Case-control studies in the evaluation of drug induced illness. Am J Epidemiol 1978; 107: 1-7.
- Hayden GF, Kramer MS, Horowitz RI. The case-control study. A practical review for the clinician. JAMA 1982; 247: 326-31.