

# Estudios de cohortes en farmacovigilancia

**JR Laporte, X Carné**

Como ya se ha indicado en el Capítulo 6, el principio básico sobre el que se fundamentan los estudios de cohortes es intuitivamente sencillo: se identifican dos grupos de sujetos, uno expuesto al agente etiológico objeto de estudio (por ejemplo, usuarias de contraceptivos orales) y otro no expuesto a este agente (por ejemplo, mujeres que utilizan otros métodos de contracepción). Estos dos grupos son supervisados durante un tiempo (generalmente prolongado) y se registra la incidencia de diversas patologías. Después se comparan directamente las tasas de incidencia de cada una de las patologías con un interés específico.

### ÁREAS GENERALES DE ESTUDIO

Como se ha visto en el Capítulo 6, existen dos principales diferencias entre los estudios de cohortes y los estudios de casos y controles. La primera es que en los primeros se pueden estudiar varias patologías en relación con el uso del fármaco (o grupo farmacológico) examinado, mientras que en los de casos y controles se estudia una enfermedad (o grupo de enfermedades) en relación con varios fármacos (véase la figura 6-4). El ejemplo más conocido de estudio de cohortes es el referente a contraceptivos orales realizado por el *Royal College of General Practitioners* británico<sup>1,2</sup> (que se describe brevemente más adelante), en cuyos informes se examina un amplio espectro de patologías (infecciosas, neoplásicas y degenerativas crónicas) en relación con el uso previo de contraceptivos hormonales orales.

### RIESGOS RELATIVOS Y RIESGOS ABSOLUTOS

La segunda implicación es que mientras un estudio de casos y controles sólo puede ofrecer una estimación del riesgo relativo (es decir, puede permitir calcular que el uso de contraceptivos orales es, para poner un ejemplo, cuatro veces más frecuente entre las pacientes con trombosis venosa que entre las «controles»), un estudio de cohortes ofrece la posibilidad de calcular el riesgo relativo y, además, el riesgo absoluto en la población estudiada. Así por ejemplo, si una patología determinada tiene una incidencia de 0,1 por 1.000 años-persona entre los expuestos a un fármaco y de 0,01 entre los controles, el riesgo relativo será igual a 10, valor aparentemente elevado. Sin embargo, el riesgo adicional real atribuible al fármaco es la diferencia entre estas dos tasas, es decir, la diferencia de incidencias, que es de 0,09 por 1.000 años-persona, o 9 por 100.000 expuestos al año, cifra que indicaría un riesgo cuantitativamente limitado. Mientras que tradicionalmente los epidemiólogos han estado particularmente interesados por los riesgos relativos que indican la fuerza de la asociación, los administradores sanitarios deberían estar más preocupados por los valores de riesgo absoluto.

Está claro que con un estudio de cohortes se puede determinar la incidencia de una patología en una población. A este respecto, se debe hacer notar que, puesto que la incidencia puede ser asimilable a una variable con una distribución de Poisson, la fiabilidad de la determinación puntual para las patologías muy raras es extraordinariamente limitada.

### DIMENSIÓN DE LA MUESTRA

Los cuatro factores que se deben tener en cuenta para determinar el número de participantes en un estudio de cohortes son:

- la entidad de los riesgos relativos que se considera clínicamente (o «sanitariamente») relevante;
- el grado de certeza deseado para que una eventual asociación no se deba al azar (error  $\alpha$ );
- la probabilidad que se considera aceptable de que una asociación real no sea demostrada (error  $\beta$ ), y
- la incidencia esperada de la patología (o de las patologías) de interés específico en la población considerada.

**Tabla 9-1. Número de años-mujer necesarios para obtener resultados significativos en función de la incidencia de las diferentes patologías en la población. (Estudio del *Royal College of General Practitioners*, 1974<sup>1</sup>)**

	años-mujer
diabetes	8.000
patología hepática	11.000
infarto de miocardio	57.000
embolia pulmonar	125.000

Se intuye fácilmente que los tres primeros factores son también aplicables al estudio de casos y controles, mientras que el cuarto es sustituido en estos últimos por el nivel de exposición al posible agente etiológico en la población estudiada. La importancia crucial que este último factor pueda tener en la determinación del tamaño de la muestra de un estudio queda bien ilustrada por los cálculos del número de años-mujer de observación necesarios para obtener resultados significativos en función de la incidencia de las patologías objeto de análisis entre la población general. Estos cálculos se realizaron lógicamente cuando se preparaba el estudio del *Royal College of General Practitioners*<sup>1</sup> (véase la tabla 9-1). La cuestión de la determinación del tamaño de la muestra para estudios de casos y controles y de cohortes ha sido ampliamente desarrollada por Schlesselman, quien ha preparado una serie de tablas sobre esta cuestión.<sup>3</sup>

#### **SELECCIÓN DE LAS COHORTES DE EXPUESTOS Y NO EXPUESTOS Y SESGO DE SELECCIÓN**

Los estudios de cohortes para la valoración de los beneficios y riesgos de la exposición prolongada a fármacos son en general de grandes dimensiones y de larga duración. Por lo tanto, es necesario que al principio se pueda reclutar un número suficiente de pacientes y que su seguimiento sea factible. Una tasa de pérdidas elevada se acompañará muy probablemente de errores sistemáticos (sesgos) en los resultados obtenidos. (Para una ejemplificación y discusión sugerente sobre este punto, véase Sims.<sup>4</sup>).

## 174 Principios de epidemiología del medicamento

Los usuarios de un determinado medicamento (y los correspondientes no usuarios con los que van a ser comparados) se seleccionan en la consulta médica (por el mismo médico prescriptor), en oficinas de farmacia (en el momento de la dispensación), o bien a partir de registros – generalmente informatizados – de datos administrativos de mutuas de seguro o de sistemas de seguridad social.

En general se comienza seleccionando a cada persona expuesta y a continuación se selecciona a una o varias personas con características iguales a las de la expuesta (en edad, sexo y en cualquier otro factor que pueda determinar el riesgo), pero que no esté expuesta al fármaco o grupo de fármacos estudiado. Esta circunstancia es conceptualmente diferente de la que se da en un ensayo clínico controlado. En efecto: si bien en ambos tipos de estudio se hace un seguimiento de dos o más poblaciones expuestas a diferentes tratamientos farmacológicos, en un ensayo clínico la distribución de los participantes a cada grupo es controlada por el investigador, mediante el procedimiento de la asignación aleatoria. Así se asegura que ambos (o más) grupos sean comparables (idealmente, iguales) en todas las características, excepto en el tratamiento que reciben y que, en consecuencia, cualquier diferencia de resultados (en términos de beneficios terapéuticos o de aparición de una nueva enfermedad) se pueda atribuir enteramente a las diferencias de exposición. Por el contrario, en un estudio de cohortes la asignación no es aleatoria y el investigador se limita a «observar» lo que ocurre (de ahí el término «estudio observacional»). Ambas cohortes pueden no ser comparables entre sí en algunas características pronósticas que pueden asociarse a la exposición estudiada. Véanse por ejemplo las

**Tabla 9-2. Algunas características de cada grupo al comienzo del estudio sobre contracepción de la *Oxford Family Planning Association* (porcentajes). (Datos de Vessey y Lawless, 1985<sup>5</sup>)**

característica	método inicial		
	contraceptivo oral (n = 9.653)	diafragma (n = 4.217)	DIU (n = 3.162)
edad entre 25 y 29 años	56	35	35
nulípara	29	15	<1
clases sociales I y II	39	49	34
15 o más cigarrillos al día	17	7	12
3 o más años de empleo del método	37	72	33
afirma que su familia está completa	61	57	86
está satisfecha con el método	98	91	97

**Tabla 9-3. Algunas características seleccionadas de la historia médica de las mujeres al inicio del estudio de la *Oxford Family Planning Association* (porcentajes).<sup>a</sup> (Datos de Vessey y Lawless, 1985<sup>b</sup>)**

historia de	método inicial		
	contraceptivo oral (n = 9.653)	diafragma (n = 4.217)	DIU (n = 3.162)
enfermedad mamaria benigna	3,1 <sup>c</sup>	4,4	4,2
toxemia preeclámpsica	12,6 <sup>c</sup>	16,3	16,1
venas varicosas <sup>p</sup>	1,6 <sup>c</sup>	2,3	3,9
diabetes	0,1 <sup>c</sup>	0,2	0,3
enfermedad tiroidea <sup>b</sup>	0,7 <sup>c</sup>	0,9	1,1
alteraciones menstruales intensas	2,3 <sup>c</sup>	2,4	1,3
fibroma uterino	0,8 <sup>c</sup>	1,1	0,5
sin enfermedad significativa	45,8 <sup>c</sup>	41,3	39,8

<sup>a</sup> Estandarizados por edad y paridad.

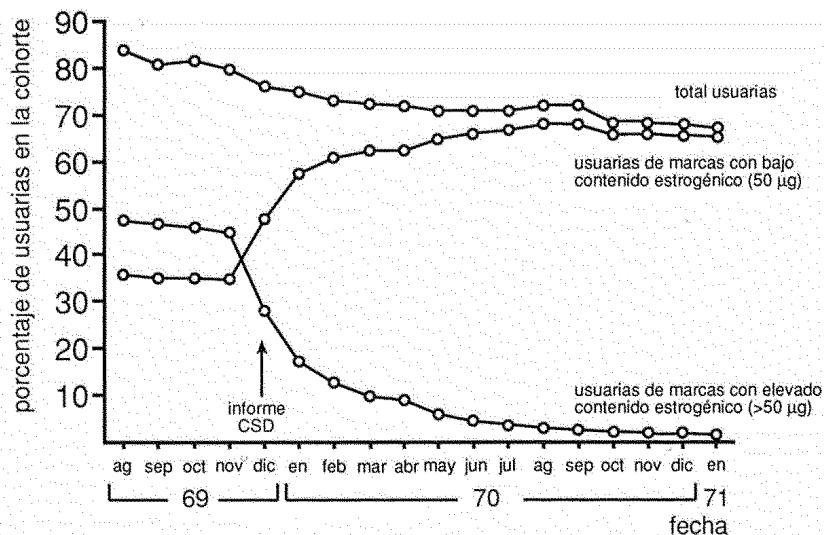
<sup>b</sup> De gravedad suficiente para necesitar hospitalización.

<sup>c</sup> Proporciones significativamente diferentes de las registradas entre las usuarias de métodos de barrera.

tablas 9-2 y 9-3: en un estudio de cohortes, con más de 17.000 participantes, sobre la seguridad de diferentes métodos contraceptivos, las usuarias del diafragma y DIU eran mayores, tenían más antecedentes obstétricos y presentaban más antecedentes de enfermedad mamaria benigna, toxemia, venas varicosas, diabetes y enfermedades de tiroides en comparación con las usuarias de contraceptivos hormonales.<sup>5</sup> Estas diferentes características de cada cohorte pueden dar lugar a un error sistemático o sesgo – en este caso llamado sesgo de selección –, puesto que condicionan diferentes pronósticos para padecer ulteriormente determinados tipos de patologías. Existen métodos estadísticos – comentados en el último apartado del Capítulo 6 – para «corregir» estas diferencias iniciales.

### IDENTIFICACIÓN DE LA EXPOSICIÓN, SEGUIMIENTO DE LAS COHORTES Y SESGOS DE EXPOSICIÓN Y MIGRACIÓN

La información sobre la exposición al fármaco (o a los fármacos) objeto de estudio se puede obtener mediante visitas médicas programadas, entrevistas específicas o, de manera más sencilla, por teléfono, correo, etc., o bien a partir de historias clínicas o de otros documentos ya disponibles (véase el apartado sobre Estudios de cohorte retrospectivos).



**Fig. 9-1.** Uso de contraceptivos hormonales de contenido estrogénico alto y medio durante los primeros meses del estudio sobre contracepción del *Royal College of General Practitioners* británico. En agosto de 1969, varios meses después de que se iniciara el reclutamiento de participantes (en 1968), ya sólo seguía en el estudio un 84% de las usuarias inicialmente participantes. De éstas, un 57% (48% de la cohorte original) tomaban contraceptivos de elevado contenido estrogénico y un 43% (36% de la cohorte original) tomaban contraceptivos de contenido estrogénico medio (50 µg). En diciembre de 1969 el *Committee on Safety of Drugs* publicó una circular dirigida a los médicos, en la que recomendaba el uso de los contraceptivos de menor contenido estrogénico, porque se había identificado una relación directa entre dosis de estrógeno y riesgo de efectos indeseables de tipo cardiovascular, siendo la eficacia de ambos tipos de preparados igual. En un año el uso de los contraceptivos de elevado contenido bajó a un 3% y el de los de menor contenido aumentó hasta un 66%. La totalidad de la cohorte quedó reducida a un 69% de la originalmente incluida en el estudio. (Tomada de *Royal College of General Practitioners*<sup>1</sup>).

Es muy importante que las fuentes de información tengan la misma fiabilidad y sean igual de completas para los expuestos y los no expuestos. Si la fiabilidad de la información sobre la exposición (o sobre la no exposición) no es la misma en ambas cohortes, se puede incurrir en un sesgo de identificación de las exposiciones.

Una dificultad peculiar de los estudios de cohortes es que las exposiciones pueden cambiar con el tiempo (así, por ejemplo, las usuarias de contraceptivos orales pueden pasar a utilizar el diafragma, y viceversa), diluyéndose de este

modo recíprocamente los dos grupos originales. Este hecho puede, obviamente, conducir a una considerable confusión en la distinción entre los mismos grupos. Asimismo, la naturaleza de la exposición, así como su dosis, pueden variar con el tiempo (véase la figura 9-1).

### IDENTIFICACIÓN DE LAS PATOLOGÍAS Y SESGO DE OBSERVACIÓN

Además de asegurar que la información relativa al posible agente etiológico sea completa y no esté sujeta a errores sistemáticos o sesgos, se debe dedicar una especial atención a la identificación rápida y completa de los sujetos que presentan las patologías examinadas, de manera simétrica en ambas cohortes. Dado que el seguimiento de las poblaciones participantes no se puede hacer a doble ciego, es posible que los sujetos de la cohorte de los expuestos (por ejemplo, las usuarias de contraceptivos) sean sometidos a una mayor vigilancia médica que los controles. Véase la tabla 9-4: tras unos 4 años de seguimiento, los investigadores del estudio sobre contraceptivos hormonales del *Royal College of General Practitioners* observaron un riesgo de trombosis profunda de las extremidades inferiores 5 veces más elevado entre las usuarias, en comparación con las no usuarias; el riesgo de venas varicosas era sólo 1,5 veces mayor, lo que sugiere un posible sesgo de observación, en este caso de identificación de las venas varicosas: sabedor del riesgo de enfermedades tromboembólicas asociado a los contraceptivos hormonales, el médico puede tender a buscar más posibles factores de riesgo de estas patologías entre las usuarias de estos medicamentos, en comparación con las no usuarias.

**Tabla 9-4. Incidencia de trombosis venosa según el uso de contraceptivos hormonales. (Tomada de *Royal College of General Practitioners*<sup>1</sup>)**

	utilizadoras (n/1.000 años-mujer)	no utilizadoras (n/1.000 años-mujer)	proporción utilizadoras/ no utilizadoras
venas varicosas <sup>a</sup>	3,03	2,05	1,48
trombosis profunda en extremidades inferiores	1,11	0,20	5,66
otras y localizaciones no especificadas	0,51	0,24	2,14

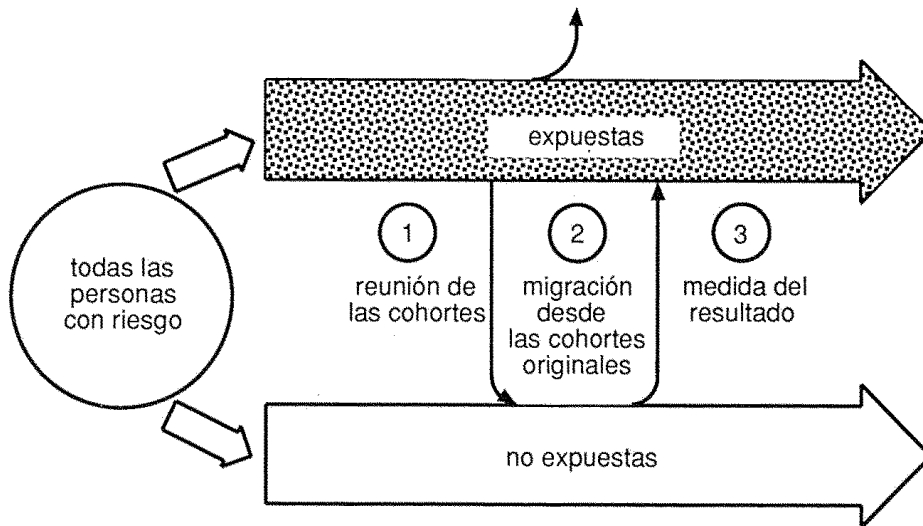
<sup>a</sup> De aparición desde el inicio del estudio.

**SESGOS Y FACTORES DE CONFUSIÓN**

Partir de la exposición para llegar a la enfermedad equivale de manera intuitiva a seguir la secuencia natural de los hechos. Esta es una de las razones por las que en general se considera que los estudios de cohortes están menos sujetos a sesgos que los estudios de casos y controles.

Se debe recordar, sin embargo, que en los estudios de casos y controles se pueden aplicar métodos sencillos para «ajustar» en función de las eventuales variables o factores de confusión.<sup>6,7</sup> La facilidad y la comodidad del empleo de estos métodos son una de las razones por las que con frecuencia incluso los estudios de cohortes son analizados con una orientación de tipo casos y controles, procedimiento utilizado generalmente, por ejemplo, en el análisis de los datos obtenidos de la cohorte de las «enfermeras norteamericanas» de Rosenberg y colaboradores.<sup>8</sup> En estos casos se habla de estudios de casos y controles «anidados».

Los tres tipos más probables de sesgo en un estudio de cohortes son el sesgo de selección, el sesgo de migración y el sesgo de identificación de patologías o sesgo de observación<sup>9</sup> (véase la figura 9-2). Todos ellos han sido descritos en apartados anteriores.



**Fig. 9-2.** Los tres principales tipos de sesgo en los estudios de cohortes: 1) selección; 2) migración y 3) observación. (Modificada de Fletcher y cols.<sup>11</sup>).

Un sesgo frecuente y en general difícil de identificar – pero potencialmente corregible mediante la aplicación de técnicas estadísticas adecuadas – es el derivado de la presencia de factores de confusión. Esta cuestión, referida tanto a los estudios de cohortes como a los de casos y controles, se trata con mayor detalle en el último apartado del Capítulo 6.

**ANÁLISIS DE LOS DATOS**

El análisis de los datos obtenidos en un estudio de cohortes es invariablemente complejo, porque se debe tener en cuenta el factor tiempo. No todos los participantes han estado expuestos a uno u otro factor durante el mismo tiempo.

**Tabla 9-5. Comparación de algunas características de los estudios de cohortes y de casos y controles**

casos y controles	cohortes
1) en general son breves, relativamente económicos y de fácil realización	1) en general duran mucho tiempo, tienen un coste elevado y su organización es compleja
2) puede ser el único método para el estudio etiológico de patologías raras	2) generalmente son útiles sólo para el estudio etiológico de patologías relativamente comunes
3) permite recoger información específica y detallada sobre cada individuo incluido en el estudio	3) el tamaño de la muestra impide recoger datos muy detallados sobre cada participante
4) por definición estudia sólo una patología o grupo de patologías	4) permite estudiar varias patologías al mismo tiempo
5) está especialmente sujeto a sesgos de información y de selección de los casos y de los controles	5) en general están menos sujetos a sesgos; los más importantes son los de selección, entremezcla de las cohortes y recogida de información (véase la figura 9-2)
6) en general es más fácil identificar, evitar y corregir los sesgos	6) en general es más difícil identificar y corregir los sesgos
7) no permite estudiar las variables susceptibles de ser alteradas por la propia patología en estudio (por ejemplo «estado hormonal» en caso de cáncer de mama)	7) permiten estudiar las variables susceptibles de ser alteradas por la propia patología en estudio
8) desde un punto de vista estadístico es el método ideal para el estudio de patologías raras en relación con fármacos que tienen una elevada prevalencia de uso	8) desde un punto de vista estadístico son el método ideal para el estudio de patologías frecuentes en relación con fármacos que tienen una prevalencia de uso baja

## 180 Principios de epidemiología del medicamento

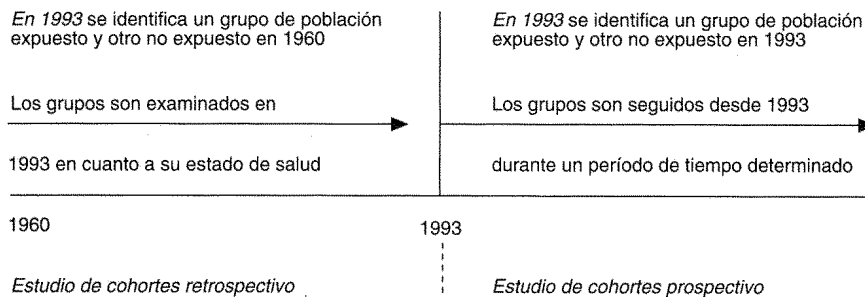
En general, este problema se resuelve con el empleo de métodos actuariales<sup>10</sup> (llamados generalmente «tablas de sobrevivencia», en los que se sitúa el acontecimiento en cuestión en lugar del acontecimiento «muerte»). También se suelen referir los acontecimientos registrados en una u otra cohorte al cómputo total de los años-persona de exposición al factor de riesgo correspondiente.

En la tabla 9-5 se indican los principales conceptos de comparación entre los estudios de cohortes y los de casos y controles. El número de estudios de casos y controles publicados en las revistas médicas es superior al de estudios de cohortes, sobre todo en el campo de la farmacovigilancia.

### ESTUDIOS DE COHORTES RETROSPECTIVOS

En algunos casos se puede disponer de datos recogidos en el pasado sobre poblaciones definidas cuyo estado actual de salud es conocido (véase la figura 9-3). Estos estudios se han realizado clásicamente en el campo de la medicina laboral, a partir de registros de empleados.

Un ejemplo de estudio de este tipo en la epidemiología de los medicamentos lo constituye el análisis del riesgo de presentar una leucemia en sujetos afectados de policitemia vera y tratados anteriormente con  $P^{32}$  o con diversas formas de radioterapia.<sup>11</sup> Se obtuvieron las historias clínicas de todos los pacientes tratados durante el período 1947-1955 en 7 hospitales y los sujetos fueron clasificados según el tratamiento recibido. Se determinó su estado de salud a finales de 1961. En la tabla 9-6 se presentan los principales datos obtenidos en este estudio. Como puede apreciarse, las leucemias se registraron con mayor frecuencia entre los pacientes que habían recibido una u otra forma de radioterapia.



**Fig. 9-3.** Los dos tipos de estudios de cohortes: retrospectivo y prospectivo.

**Tabla 9-6. Ejemplo de estudio de cohortes retrospectivo: número y porcentaje de pacientes afectados de policitemia que desarrollaron una leucemia aguda en función del subgrupo diagnóstico y del tratamiento. (Datos de Modan y Lilienfeld, 1965<sup>11</sup>)**

tipo de tratamiento	n.º de pacientes incluidos	leucemia aguda	
		n	(%)
policitemia vera			
sin radioterapia	133	1	(0,8)
rayos X	79	7	(8,9)
P <sup>32</sup>	228	25	(11,0)
rayos X + P <sup>32</sup>	72	12	(16,7)
policitemia secundaria o de origen indeterminado			
sin radioterapia	5.122	0	(-)
rayos X	59	2	(3,4)
P <sup>32</sup>	110	10	(9,1)
rayos X + P <sup>32</sup>	29	2	(6,9)

## ESTUDIOS DE COHORTES EN FARMACOVIGILANCIA

Los estudios de cohortes han sido poco empleados en farmacovigilancia. En este apartado nos referiremos a los estudios realizados para valorar la seguridad de los contraceptivos hormonales, un estudio sobre la cimetidina y un estudio sobre la nefropatía asociada al uso crónico de analgésicos.

Desde hace 12 años funciona en Gran Bretaña otro sistema de farmacovigilancia, llamado *PEM (Prescription Event Monitoring)*, que también se basa en el seguimiento de cohortes de usuarios de fármacos recién comercializados; su funcionamiento se describe con detalle en el Capítulo 12.

También en los últimos años, las bases de datos informatizados de ciertas mutuas o sistemas de seguridad social han sido aprovechadas para evaluar la seguridad de ciertos medicamentos. Estas bases de datos contienen información

## 182 Principios de epidemiología del medicamento

sobre ingresos hospitalarios, así como sobre los medicamentos prescritos y/o dispensados al asegurado. Con los datos que contienen, se pueden hacer análisis de cohortes o de casos y controles. Se comentan en el próximo apartado (véanse las págs. 185 a 193).

### Estudios sobre contraceptivos orales

Las inversiones – en términos de costes y de duración – necesarias para un estudio de cohortes en farmacovigilancia sólo están justificadas si el grupo de fármacos examinados es de uso amplio y de importante relevancia sanitaria y social. Aún así, los resultados obtenidos hasta ahora hacen dudar de su utilidad para evaluar los riesgos de efectos indeseables en un tiempo razonable.

Los tres grandes estudios sobre los beneficios y los riesgos de los contraceptivos orales comenzaron en 1968 en Gran Bretaña y en Estados Unidos.<sup>1,5,12</sup>

En el primero de ellos, el estudio del *Royal College of General Practitioners* británico (RCGP),<sup>1</sup> unos 1.400 médicos generales del *National Health Service* reunieron a casi 23.000 usuarias de contraceptivos orales, de edades comprendidas entre los 25 y los 49 años y a un número análogo de mujeres emparejadas por grupo de edad y consulta médica (un indicador de clase social), no usuarias de contraceptivos hormonales. Se realizó (y se realiza) un seguimiento en el tiempo en relación con el uso ulterior de contraceptivos orales, embarazos, patologías de todos los tipos y fallecimientos (véanse la tabla 9-1 y la figura 9-1).

El segundo estudio, de la *Oxford Family Planning Association* (Oxford-FPA),<sup>5</sup> registra datos de 17.032 mujeres reclutadas originalmente en 17 centros de planificación familiar y subdivididas en tres cohortes, de usuarias de contraceptivos orales, usuarias de diafragma y usuarias de DIU. Este estudio es el único diseñado de manera que también pueda ofrecer información sobre la eficacia y los efectos indeseables de los contraceptivos no hormonales. Se han utilizado diversos métodos de seguimiento (visitas sucesivas a las mismas clínicas, correo, teléfono, etc.), y se ha registrado una tasa de pérdidas inferior al 0,5% anual. Tal como se muestra en las tablas 9-2 y 9-3, hubo importantes diferencias entre los tres grupos del estudio, tanto en las características sociodemográficas como en la historia médica.<sup>5</sup> Como puede observarse, los contraceptivos orales se utilizan en mujeres con una salud especialmente buena. Los médicos participantes en el estudio recomendaban uno u otro método contraceptivo en función de las características específicas de cada paciente. Este hecho puede dar lugar al sesgo de selección anteriormente comentado y evidente en las tablas 9-2 y 9-3.

Este sesgo (que es consecuencia de una práctica habitual correcta), sólo podría ser evitado mediante la realización de un ensayo clínico con distribución aleatoria de la población participante. Asimismo, estas consideraciones ponen de relieve la necesidad de aplicar una sofisticada metodología estadística para el análisis e interpretación de los datos obtenidos en este tipo de estudios.

El tercer estudio, realizado en California por el *Kaiser Foundation Health Plan* («estudio de Walnut Creek»), registra datos de 16.500 mujeres, de edad media superior a la de los dos estudios británicos (el 40% tenía más de 40 años), por lo que una buena parte de los más de 100.000 años-mujer de observación se refieren a ex-usuarias de contraceptivos (y sólo 20.000 a usuarias reales). Sólo se recogen datos relativos a hospitalizaciones y fallecimientos.<sup>12</sup>

En conjunto, los resultados de estos tres estudios han confirmado la asociación entre el uso de contraceptivos orales y la patología cardiovascular y vascular cerebral (en particular trombosis venosa, infarto de miocardio, ictus y hemorragia subaracnoidea) y la sinergia entre contraceptivos y hábito tabáquico en relación con esta patología, ya registrada mucho antes con estudios de casos y controles.<sup>13,14</sup>

Los estudios citados han confirmado información que ya era conocida sobre efectos indeseables de los diferentes tipos de contraceptivos, pero no parece que hayan sugerido nuevas asociaciones relevantes sobre la seguridad de estos preparados. En realidad, se necesita reunir una cohorte de 10.000 usuarias y 10.000 controles si se desea evaluar el riesgo de cáncer de mama, cardiopatía isquémica u otras patologías de incidencia similar. Además, es necesario un seguimiento de 10-15 años como mínimo, si se desea acumular información sobre posibles efectos carcinogénicos. Por otra parte, estos estudios requieren un estrecho contacto periódico con las participantes, con el fin de registrar con precisión los eventuales cambios en las prácticas contraceptivas, su morbilidad, su historia obstétrica, etc. La experiencia con ellos también sugiere que hay muchas posibilidades de sesgos: la selección del método contraceptivo está ligada a la clase social, la edad, el número de embarazos anteriores y los antecedentes patológicos; además, los médicos participantes tendrán más tendencia a prestar una especial atención a las usuarias de contraceptivos hormonales; por otra parte, a menudo las usuarias de un método cambian a otro, de modo que se entremezclan las cohortes y en consecuencia se diluyen los posibles efectos de cada método. Finalmente, las técnicas de contracepción varían constantemente, de modo que un buen estudio corre el riesgo de tener sólo un interés histórico.<sup>5</sup>

## 184 Principios de epidemiología del medicamento

### Evaluación de la seguridad de la cimetidina

Otro ejemplo de estudio de cohortes es el que investigó la seguridad de la cimetidina, iniciado en el Reino Unido en 1978.<sup>15-17</sup> La cimetidina era hasta hace poco el fármaco de mayor volumen de ventas (en valor económico) del mundo. Se reclutó un total de 9.928 usuarios de cimetidina y 9.351 no usuarios, que hasta la actualidad han sido seguidos durante un total de 10 años. Durante el primer año de seguimiento fallecieron 375 usuarios y 198 no usuarios.<sup>16</sup> La diferencia de mortalidad entre las dos cohortes fue debida a un exceso de cánceres de esófago, estómago, colon y pulmón, neoplasias del sistema linfohemopoyético, enfermedades coronarias, hepatopatías crónicas e intoxicaciones en el grupo expuesto.<sup>17</sup> Ninguna de estas asociaciones pudo, sin embargo, atribuirse a efectos adversos de la cimetidina. Por el contrario, reflejan situaciones en las que el fármaco había sido prescrito para tratar síntomas atribuibles a la enfermedad ulcerosa o al uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides, corticoides o radioterapia.

### Uso crónico de analgésicos y toxicidad renal

Desde que en 1953 se describieron los primeros casos de nefritis intersticial consecutiva al uso crónico de analgésicos,<sup>18</sup> los conocimientos sobre esta patología no han cesado de crecer.<sup>19</sup> En 1967 se diseñó y comenzó un estudio cuyo objetivo era determinar la incidencia de nefropatía entre 623 mujeres aparentemente sanas, de 30 a 40 años, consumidoras de analgésicos que contenían fenacetina, en comparación con la incidencia entre 621 mujeres de la misma edad, paridad y nacionalidad, que usaban estos medicamentos de manera irregular o que no los usaban en absoluto.<sup>20</sup> Para identificar a ambas cohortes, se hizo un cribaje entre 7.275 trabajadoras de fábricas de relojes, productos químico-farmacéuticos, tejidos, alimentación, tabaco y papel, así como de pequeños comercios, banca y seguros. Se recogieron tres muestras de orina de cada una en una semana y se analizó la presencia de N-acetil-p-aminofenol (NAPAP), el principal metabolito de la fenacetina. Una muestra negativa calificaba como no usuaria; si al menos una muestra resultaba positiva, se hacía una segunda prueba – también por triplicado – al cabo de 6-8 semanas, y si ésta era también positiva, la candidata era calificada como usuaria. Simultáneamente, se determinaron salicilatos en orina por un método colorimétrico. Así se reunieron 623 usuarias, más 621 controles no usuarias. Veinte años después, a fines de 1987, 1.008 de estas 1.244 mujeres todavía vivían en Suiza, 135 se habían trasladado fuera del país (se consideraron pérdidas de seguimiento) y 101 habían fallecido.<sup>21</sup>

**Tabla 9-7. Mortalidad y morbilidad y uso de fenacetina. Resultados de un estudio de cohortes de 20 años de duración. (Tomada de Dubach y cols.<sup>22</sup>)**

mortalidad	fallecimientos		riesgo relativo (IC al 95%)
	usuarias (n=576)	controles (n=533)	
por todas las causas	74	27	2,2 (1,5-3,3)
por enfermedad urológica o renal	16	1	16,1 (3,9-66,1)
por cáncer	32	15	1,9 (1,1-3,3)
cardiovascular	31	9	2,9 (1,5-5,5)

El análisis de supervivencia ajustado según la edad, hábito tabáquico y duración del seguimiento, reveló un incremento significativo de la mortalidad por todas las causas, la mortalidad por enfermedad urológica o renal, la mortalidad por cáncer y la mortalidad de causa cardiovascular<sup>22</sup> (véase la tabla 9-7). También se registró un incremento de la morbilidad cardiovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, ictus e hipertensión.

Este estudio plantea la posibilidad de varios de los sesgos inherentes a los estudios de cohortes: la identificación de las cohortes de usuarias crónicas sólo sobre la base de determinaciones en orina en un período muy breve (8 semanas), la posibilidad de que el uso de fenacetina se asocie a otras variables, y entre ellas al uso – necesariamente – de otros analgésicos (dado que la fenacetina sólo está comercializada en forma de combinaciones a dosis fijas que contienen otros analgésicos) y la posibilidad de entremezcla de las dos cohortes y en consecuencia de dilución del efecto. Además, en este caso se plantea un nuevo problema, de índole ética: a medida que iba avanzando el estudio se fueron identificando más alteraciones de la función renal entre las usuarias de analgésicos, así como también una tendencia a una mayor mortalidad,<sup>20-25</sup> y sin embargo, el estudio no se detuvo.

#### **BASES DE DATOS INFORMATIZADAS EN FARMACOVIGILANCIA**

Desde un punto de vista clínico, los efectos indeseables de un determinado medicamento son más fáciles de identificar cuando son raros y cuando aparecen inmediatamente después de la administración del fármaco.

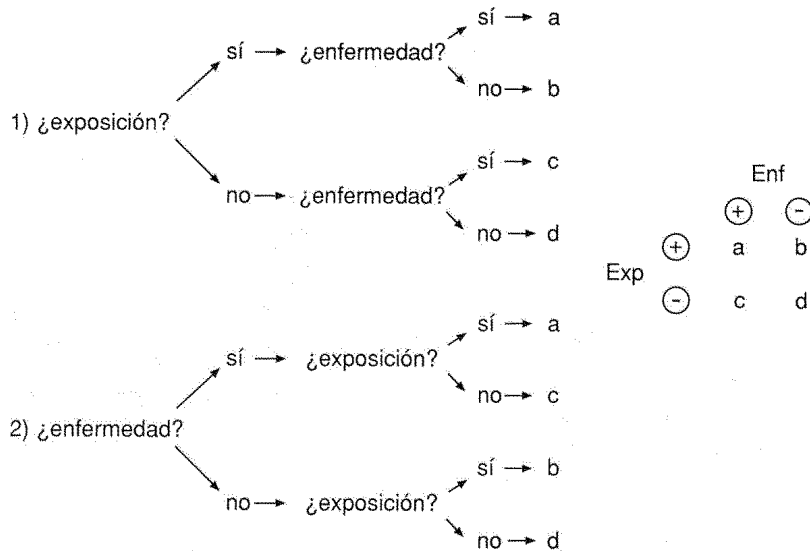
## 186 Principios de epidemiología del medicamento

Si además se explican por las características farmacológicas del producto administrado, el establecimiento de la relación de causalidad es también más probable. Los efectos indeseables más difíciles de identificar y de cuantificar son los que pueden confundirse con signos o síntomas de la enfermedad tratada, los más inespecíficos (es decir los que ya tienen una incidencia basal relativamente elevada sin que haya exposición al fármaco), los que aparecen mucho tiempo después de la exposición al fármaco y los que aparecen tras exposiciones prolongadas (véase el Capítulo 5).

Imagínese que se puede disponer de toda la información referente al uso de fármacos y de toda la información referente a la salud y la enfermedad de una población determinada. Imagínese que se puede acceder fácilmente a esta información. Imagínese además que se puede relacionar la información sobre exposiciones a medicamentos con la referente a acontecimientos clínicos. Esta es una posibilidad real, si se considera el enorme desarrollo de las técnicas informáticas y el uso cada día más amplio de grandes bases de datos. Si se pudieran conectar los diferentes registros de salud de una población determinada, se podrían identificar asociaciones entre exposiciones a determinados fármacos y aparición de determinadas enfermedades, con el fin de generar hipótesis de relaciones de causalidad e incluso, en determinadas circunstancias, de comprobarlas. Este es el concepto denominado *record linkage* en inglés (conexión de registros).

A menudo la información citada no existe, porque no ha sido registrada en ninguna historia clínica. En algunos casos, cuando ha sido registrada (lo que ocurre con las enfermedades graves, intervenciones quirúrgicas, partos y otros acontecimientos de especial relieve), se encuentra desperdigada en diferentes centros y en historias clínicas recogidas por diferentes especialistas. Lo mismo ocurre con la información sobre uso de fármacos: no siempre es consignada en la historia clínica por quien los prescribe.

A pesar de estas dificultades, en determinadas circunstancias se pueden reunir elementos informativos que pueden ser útiles para este tipo de conexión de registros. Así por ejemplo, muchas mutuas o sistemas de seguridad social disponen de registros de actos médicos, con indicación de los motivos de consulta o de los diagnósticos, y por otra parte disponen de registros de prescripción o de dispensación de medicamentos. Estas mutuas tienen además una base de población relativamente estable, lo que permite disponer de denominadores de población y en consecuencia calcular tasas de incidencia de determinadas enfermedades. Las bases de datos están informatizadas, por lo que son fácilmente accesibles, y las historias clínicas están a veces disponibles para su revisión



**Fig. 9-4.** Si se dispone, para una población determinada, de toda la información sobre exposición a fármacos así como la información referente a acontecimientos clínicos que motivan atención médica, se pueden relacionar una con otra. Son posibles los análisis de cohortes, así como los de casos y controles. En el primero de ellos se clasifica a los sujetos del estudio que hayan estado expuestos o no al fármaco o grupo de fármacos en estudio, mientras que en el segundo los grupos se constituyen según presenten o no la enfermedad de interés. En ambos casos se obtienen las cuatro cifras de la tabla 2 x 2. (Cuando se realiza un estudio de casos y controles extraídos de una cohorte definida, se habla de estudios de casos y controles «anidados»).

y eventualmente para comprobar o validar determinados diagnósticos que puedan ser objeto de estudio. Por otra parte, el hecho de que se pueda disponer a la vez de información sobre uso de fármacos e información sobre enfermedades permite optar por análisis de cohortes o también por análisis de casos y controles (véase la figura 9-4).

**Experiencias y resultados con bases de datos**

En los años ochenta en Norteamérica se han usado de manera creciente las bases de datos de mutuas o de sistemas de seguridad social para estudios de farmacovigilancia. En la tabla 9-8 se describen las principales características de algunas de ellas.<sup>26-35</sup> La mayoría fueron creadas con finalidades administrativas y eso limita en parte su utilidad epidemiológica y sanitaria.

**Tabla 9-8. Algunas bases de datos en farmacovigilancia***Group Health Cooperative of Puget Sound*

Población de 350.000 asegurados, con cobertura completa de asistencia médica. Dispone de 2 hospitales, 3 centros especializados y 21 centros de atención primaria. Se realizan 1.400.000 visitas al año, más de 26.000 ingresos hospitalarios al año (información disponible desde 1972).<sup>26-28</sup>

*Northern California y Southern California Kaiser Permanente*

Poblaciones de entre 1 y 2 millones de personas en cada una de ellas (norte y sur), predominantemente trabajadoras, de clase media y de edad mediana. Contiene información sobre los medicamentos prescritos dentro y fuera de sus hospitales, en el mismo archivo que la información sobre diagnósticos (aunque sólo son los de alta hospitalaria, desde 1971). También hay una mutua Kaiser Permanente en Portland, con unos 360.000 afiliados.<sup>29</sup> Recientemente se ha informatizado la información sobre dispensación de los medicamentos prescritos a su cargo en las farmacias.

*Saskatchewan*

En esta provincia del centro-sur de Canadá el sistema de seguridad social cubre a toda la población (unos 1.100.000 habitantes), con información acumulada desde 1980. Se realizan 12.300.000 visitas anuales; existe una base de datos específica sobre prescripción de medicamentos (con formulario restringido), que contiene información sobre el 90% de las prescripciones. Además, hay registros de estadísticas vitales, cáncer y servicios odontológicos. Cuenta con 134 centros: 6 hospitales de especialidades, 6 de nivel intermedio y 118 centros de salud. Se efectúan 200.000 hospitalizaciones al año (incluyendo urgencias). Los datos de diagnósticos hospitalarios son limitados y los de los extrahospitalarios son poco fiables. La tarifa por acto médico depende del diagnóstico.<sup>30</sup>

*Medicaid*

Es de base poblacional, cubre poblaciones amplias e incluye diagnósticos hospitalarios y no hospitalarios; sin embargo, su población no es representativa de la población general (sobrerrepresentación de «minorías» étnicas, niños y mujeres en edad fértil).<sup>31</sup> Cuenta con varias bases de datos:

- COMPASS (*Computerized On-Line Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System*), que contiene datos sobre más de 8 millones de personas, en 11 estados de los Estados Unidos,
- la del estado de Tennessee, con información sobre unas 400.000 personas desde 1973, y
- la del estado de New Jersey, con información sobre 1.000.000 personas desde 1980.

---

Otras bases de datos que se comienzan a emplear en estudios de farmacovigilancia son la de la *Comission on Professional and Hospital Activities' Professional Activity Survey*,<sup>32</sup> la *Rhode Island Search Program*,<sup>33</sup> la *Harvard Community Health Plan*,<sup>34</sup> y otras bases de datos de pacientes hospitalizados.<sup>35</sup>

Las posibilidades de las bases de datos en farmacovigilancia deben evaluarse por los resultados obtenidos con su uso. Una reciente revisión<sup>47</sup> citaba que habían sido útiles para «refutar la asociación anteriormente sugerida entre uso de reserpina y cáncer de mama,<sup>37</sup> demostrar una asociación entre fractura de cadera y uso de psicofármacos, sobre todo sedantes de vida media prolongada,<sup>38,39</sup> confirmar la asociación entre uso de estrógenos en el climaterio y cáncer de endometrio,<sup>40</sup> confirmar la seguridad de la vasectomía,<sup>41,42</sup> confirmar que el empleo de cloruro potásico microencapsulado se asocia a un menor riesgo de hemorragia gastrointestinal que en matriz de cera,<sup>43</sup> apoyar los datos que indican que los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos pueden ser efectivos para la prevención primaria de la cardiopatía isquémica,<sup>28</sup> apoyar la sugerencia previa de que los espermicidas pueden ser útiles para prevenir la gonorrea, confirmar la bajísima incidencia de la neutropenia<sup>45</sup> y del síndrome de Stevens-Johnson y sugerir que el uso de antiinflamatorios no esteroideos se asocia a un incremento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad».<sup>47,48</sup> El lector puede comprobar que estas aportaciones no incluyen esencialmente grandes novedades, quizás excepto en lo que se refiere al riesgo de fracturas de cuello de fémur asociado al uso de psicofármacos.

### Análisis crítico

A finales de los años ochenta una revisión crítica de los estudios de farmacovigilancia con bases de datos<sup>49</sup> planteaba las siguientes condiciones para la evaluación de un estudio epidemiológico:

- La **exposición** debe ser claramente definida. En realidad, en este tipo de estudios la exposición de los pacientes al fármaco de interés se suele medir por el número de envases dispensados, sin comprobar que el medicamento ha sido realmente tomado por los pacientes que lo han adquirido.
- La **enfermedad o problema** en estudio debe ser bien definido. En numerosos estudios realizados con estas bases de datos los diagnósticos no han sido validados por examen de las historias clínicas correspondientes,<sup>43</sup> aunque últimamente se han realizado esfuerzos para hacer esta comprobación.<sup>31,38</sup>

A menudo se han venido utilizando criterios sustitutos del verdadero problema estudiado (por ejemplo intervención quirúrgica de cataratas en lugar de cataratas propiamente dichas,<sup>50</sup> colecistectomía en lugar de colecistitis,<sup>51</sup> o prescripción de un antidepresivo en lugar de enfermedad depresiva<sup>52</sup>).

## 190 Principios de epidemiología del medicamento

- Se debe asegurar que la **secuencia temporal** entre la exposición al fármaco y la aparición de la enfermedad sea adecuada; en un estudio se relacionaba la enfermedad depresiva con el uso de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, pero no quedaba claro qué ocurrió antes, la prescripción o los síntomas de depresión.<sup>52</sup> También se debe asegurar que la **duración de la exposición** y el **intervalo de tiempo** en el que ésta se produce sean compatibles con la hipótesis en estudio. En algunos trabajos se ha considerado a los individuos que habían recibido una sola prescripción de un fármaco como expuestos, incluso si la enfermedad en estudio era de naturaleza crónica (por ejemplo, prescripción de alopurinol y aparición de cataratas,<sup>50</sup> o prescripción de contraceptivo oral y aparición de coelitis<sup>51</sup>). En otros, el momento de la exposición no parece el relevante (por ejemplo, uso de cremas espermicidas antes de la concepción en relación a malformaciones que se producen después de ella<sup>53</sup>).
- Se deben evaluar los posibles factores de confusión, con el fin de evitar que distorsionen los resultados. Por desgracia, numerosos estudios realizados con bases de datos no pueden evaluar factores de confusión como el hábito tabáquico o el hábito alcohólico u otros relevantes para la hipótesis en estudio, porque no obtienen información directamente de los pacientes o de sus historias clínicas.
- Los datos obtenidos deben presentar coherencia entre los diferentes estratos de la población estudiada y, si es posible, relaciones entre la dosis y la respuesta y entre la duración de la exposición y la intensidad de la respuesta. Además, deben ser coherentes con los resultados de otros estudios sobre la misma enfermedad. A menudo los números de personas expuestas al fármaco de interés o los números de personas que presentan la enfermedad en estudio son tan bajos, que es imposible estudiar los diferentes estratos (por ejemplo de edad o de sexo).
- También deben presentar estabilidad estadística, es decir números suficientemente grandes de cada categoría (las casillas *a*, *b*, *c* y *d* de la tabla de 2 x 2) para que los resultados sean significativos y no se vean alterados por pequeñas modificaciones que podrían ser debidas al azar. Este problema es especialmente frecuente con las bases de datos de menor tamaño.

Esta crítica produjo una amplia controversia, de lectura recomendada para los interesados en este sistema de farmacovigilancia.<sup>49,54-59</sup>

### Ventajas e inconvenientes de las bases de datos

Con todo, las bases de datos presentan algunas **ventajas**:

- son de fácil y rápido acceso y, aunque sea necesario validar gran parte de la información que contienen por revisión de la historia clínica así como por entrevista al paciente, permiten identificar rápidamente los grupos necesarios en un estudio observacional;
- suponiendo que los diagnósticos sean fiables, permitirían calcular la incidencia de las enfermedades en estudio, así como conocer la frecuencia y los patrones de uso de los medicamentos de interés;
- en estudios de casos y controles pueden ayudar a minimizar el posible sesgo de selección de pacientes, así como el de memoria.

De momento, se han citado más **desventajas** que ventajas asociadas a este método:

- Excepto para las bases de datos de *Medicaid*, el número de personas cubiertas es relativamente bajo: en una población de 350.000 personas, es necesario que un 3% tome un determinado fármaco para reunir una cohorte de 10.000 usuarios; es prácticamente imposible de alcanzar esta prevalencia de uso con un fármaco de reciente comercialización.
- Las mutuas o sistemas de seguridad social no son usados de manera exclusiva por sus afiliados. Así por ejemplo, un 20% de las hospitalizaciones por infarto agudo de miocardio y por otros cuadros médicos agudos entre los afiliados al *Group Health Cooperative (GHC) of Puget Sound* no se produjeron en los centros hospitalarios de esta organización.<sup>36</sup>
- La población afiliada no es estable. Así por ejemplo, en *Medicaid* se puede obtener y perder repetidamente la elegibilidad, y ésta puede obtenerse incluso de manera retroactiva;<sup>31</sup> también en *Medicaid*, en los estados de Tennessee y de Michigan, un 38% y un 35% respectivamente de los afiliados en un momento determinado lo habían estado ininterrumpidamente durante los 5 años anteriores. En el *GHC Puget Sound* la población se modifica en un 15% anual.<sup>27</sup>
- La información sobre exposición a fármacos no se encuentra en la base de datos, y hay que usar la información sobre prescripciones y dispensaciones. Aun así, ésta no incluye la información sobre los medicamentos adquiridos (y tomados) sin receta médica (excepto en el *GHC Puget Sound*), ni existe información sobre la dosis prescrita ni sobre el grado de cumplimiento por parte del paciente. Además, excepto para *Kaiser Permanente*, no se dispone de información sobre los medicamentos administrados en hospitales.<sup>36</sup>

## 192 Principios de epidemiología del medicamento

- La validez de los diagnósticos también ha sido puesta en duda: hay errores administrativos en su codificación (poco frecuentes), hay errores o imprecisión en el diagnóstico médico, se emplean con frecuencia códigos inespecíficos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (en un estudio hasta un 21% de las hemorragias gastrointestinales de localización no especificada eran bajas<sup>61</sup>) y no se consignan diagnósticos de exclusión, lo que contribuiría a incrementar la fiabilidad de los codificados.<sup>36</sup> Por otra parte, hay que tener en cuenta que en algunas mutuas (por ejemplo en Saskatchewan), los diagnósticos determinan la tarifa del acto médico.<sup>30</sup>
- Es difícil reconocer y evitar los posibles factores de confusión en estudios observacionales. Es muy probable que el médico registre el diagnóstico principal o motivo de la visita, y no las demás enfermedades que pudiera presentar el paciente, como por ejemplo enfermedades crónicas. En algunas bases de datos no se registran los diagnósticos que motivan ingreso en hospital; en otras son poco detallados.<sup>36</sup> A veces la información sobre la indicación del fármaco es incompleta.<sup>36,49</sup> Además, en las bases de datos no se incluye información sobre potenciales factores de confusión comunes, como hábito tabáquico, consumo de alcohol, profesión, dieta o historia familiar.<sup>49</sup> El uso de medicamentos de venta sin prescripción, citado más arriba, también podría constituir un factor de confusión.

### La base de datos VAMP

A finales de los años ochenta se comenzó a organizar en Gran Bretaña una red de médicos de atención primaria que incluyen la información sociodemográfica, clínica y farmacológica en bases de datos, manteniendo al mismo tiempo confidencialidad sobre la identidad de los pacientes. A diferencia de lo que ocurre con las bases de datos norteamericanas descritas anteriormente, esta tiene una finalidad epidemiológica, y no administrativa. Se presta especial atención a la calidad de la información recogida y almacenada<sup>62</sup> y se somete periódicamente a auditorías.<sup>63</sup> Además, se beneficia de algunas características del

## Estudios de cohortes en farmacovigilancia 193

Servicio Nacional de Salud británico: hay ya un grado elevado de informatización (en noviembre de 1991 el 70% de los médicos de atención primaria usaban ya ordenadores), la relación entre médicos y pacientes es estable, la legislación sobre protección de los datos de los pacientes es favorable para estas iniciativas y las recetas son procesadas por una unidad central, la *Prescription Pricing Authority* (véase la figura 12-1), lo que permite verificar la calidad de los datos sobre prescripción.

En enero de 1992 la base de datos VAMP contenía información sobre 4,1 millones de personas que acuden a 656 centros, con 2.232 médicos, y un seguimiento de unos 6,5 millones de años-paciente. Todos los datos son recogidos con un detallado protocolo estandarizado, que exige formación previa de los médicos (en un cursillo de 3-4 días más un período de trabajo supervisado de 12-15 meses) y una auditoría continua de la información que mensualmente transmiten, en *diskette* o en cinta, al centro de proceso de datos.

La información consiste en fecha de nacimiento, fecha de registro en el centro, médico y número de cartilla familiar, para todos los pacientes. También incluye información sobre todos los acontecimientos clínicos significativos, definidos en tres grupos: los que dan lugar a hospitalización o a remisión a un especialista, los que dan lugar a prescripción o a retirada de un tratamiento (farmacológico o no), agudo o crónico, nuevo o de repetición, y los acontecimientos que son motivo de consulta por el paciente o que se encuentran en su historia clínica, sobre los cuales se pueden pedir detalles ulteriormente al médico participante (por ejemplo, enfermedades infantiles, embarazos u otros antecedentes). También se registran todos los fármacos y vacunas prescritos, con mención de la dosis, vía y pauta de administración.

### **PERSPECTIVAS DE LOS ESTUDIOS DE COHORTES EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE LOS MEDICAMENTOS**

En los últimos años la metodología de los ensayos clínicos controlados ha evolucionado hacia el reconocimiento de la necesidad de que las condiciones en las que se realizan remedan en la medida de lo posible las condiciones de la práctica clínica habitual, aun a costa de métodos de recogida de datos y de seguimiento simplificados, pero respetando el principio de la asignación aleatoria.

La evolución de esta tendencia lleva a entrever un posible sector de superposición entre los ensayos clínicos controlados de orientación más pragmática

## 194 Principios de epidemiología del medicamento

y la ulterior vigilancia a largo plazo de los efectos de los medicamentos. Una distribución aleatoria simple, realizable incluso en la práctica médica general, entre fármaco sometido a estudio y tratamiento tradicional, con la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento, tal como ocurre en la práctica clínica habitual, llevaría a una interferencia mínima de estos estudios sobre la práctica médica, salvando, sin embargo, el principio básico de los estudios experimentales, es decir la asignación aleatoria. Una supervisión sucesiva a largo plazo de las «cohortes» de pacientes resultantes una vez terminado el ensayo podría llegar a permitir la identificación de efectos raros a medio y largo plazo; además, permitiría valorar la historia natural de la patología en los diversos grupos de tratamiento, todo ello a un coste verosímilmente aceptable en términos de proporción de los costes absolutos de los propios tratamientos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Royal College of General Practitioners. Oral contraceptives and health. Londres: Pitman, 1974.
2. Vessey MP, Doll R, Peto R, Johnson B, Wiggins P. A long-term follow-up study of woman using different methods of contraception - an interim report. *J Biol Soc Sci* 1976; 8: 373-427.
3. Schlesselman JJ. Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 381-4. (Las tablas pueden obtenerse directamente del autor.)
4. Sims ACP. Importance of a high tracing rate in long-term medical follow-up studies. *Lancet* 1973; 2: 433-5.
5. Vessey MP, Lawless M. Estudio sobre contracepción de la Oxford-Family Planning Association. En: Laporte J, Laporte JR, eds. *Avances en terapéutica*, vol 13. Barcelona: Salvat, 1985: 39-51.
6. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Nat Cancer Inst* 1959; 22: 719-48.
7. Mantel N. Chi-square tests with one degree of freedom: extension of the Mantel-Haenszel procedure. *J Am Statist Ass* 1963; 58: 690.
8. Rosenberg L, Hennekens DH, Rosner B, Belanger C, Rothman KJ, Speizer FE. Oral contraceptive use in relation to non-fatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 59-66.
9. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology - the essentials*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982: 1 19.
10. Armitage P, Berry G. *Survival analysis*. En: *Statistical methods in medical research*, 2a ed. Oxford: Blackwell, 1987: 421-39.
11. Modan B, Lilienfeld AM. Polycitemia vera and leukemia. The role of radiation treatment. *Medicine* 1965; 44: 305-44.
12. Ramcharan S (dir). *The Walnut Creek Contraceptive Drug Study*, vol I-III. Center for Population Research Monographies. US Department of Health, Education and Welfare (no consta año).
13. Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of contraceptives and thromboembolic disease. *Br Med J* 1968; 2: 199-205.
14. Inman WHW, Vessey MP, Westerholm B, Englund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives: a report to the Committee on Safety of Drugs. *Br Med J* 1970; 2: 203-9.

## Estudios de cohortes en farmacovigilancia 195

15. Colín-Jones DG, Langman MJS, Lawson DH, Vessey MP. Cimetidine use and gastric cancer: a preliminary report from a post-marketing surveillance study. *Br Med J* 1982; 285: 1311-3.
16. Colín-Jones DG, Langman MJS, Lawson DH, Vessey MP. Post marketing surveillance of the safety of cimetidine: 12 month mortality report. *Br Med J* 1983; 286: 1713-6.
17. Colín-Jones DG, Langman MJS, Lawson DH, Vessey MP. Postmarketing surveillance of the safety of cimetidine: mortality during second, third, and fourth years of follow-up. *Br Med J* 1985; 291: 1084-8.
18. Spühler O, Zollinger HU. Die chronische-interstitielle nephritis. *Zeitschr Klin Med* 1953; 151: 1-50.
19. Prescott LF. Analgesic nephropathy: a reassessment of the role of phenacetin and other anal-gesics. *Drugs* 1982; 23: 75-149.
20. Dubach UC, Levy PS, Rosner B, et al. Relation between regular intake of phenacetin-containing analgesics and laboratory evidence for urorenal disorders in working female population of Switzerland. *Lancet* 1975; 1: 538-43.
21. Dubach UC, Rosner B, Stürmer T. Epidemiologic study of analgesic abuse: mortality study in 7275 working women (1968-1987). *Kidney Int* 1991; 40: 728-33.
22. Dubach UC, Rosner B, Stürmer T. An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs. Effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity (1968 to 1987). *N Engl J Med* 1991; 324: 155-60.
23. Dubach UC, Levy PS, Müller A. Relationships between regular analgesic intake and urorenal disorders in a working female population of Switzerland. I. Initial results (1968). *Am J Epidemiol* 1971; 93: 425-34.
24. Dubach UC, Levy PS, Rosner B, et al. Relation between regular intake of phenacetin-containing analgesics and laboratory evidence for urorenal disorders in a working female population of Switzerland. *Lancet*, 1975; I: 539-43.
25. Dubach UC, Rosner B, Pfister E. Epidemiologic study of abuse of analgesics containing phenacetin: renal morbidity and mortality (1968-1979). *N Engl J Med* 1983; 308: 357-62.
26. Jick H, Madsen S, Nudelman PM, et al. Post-marketing follow-up at Group Health Cooperative of Puget Sound. *Pharmacotherapy* 1984; 4: 99-100.
27. Stergachis A. Group Health Cooperative of Puget Sound. En: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1989: 149-60.
28. Psaty BM, Koepsell TD, LoGerfo JP, et al. p-blockers and primary prevention of coronary heart disease in patients with high blood pressure. *JAMA* 1989; 261: 2087-94.
29. Friedman GD. Kaiser Permanente medical care program: Northern California and other regions. En: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1989: 161-72.
30. Strand LM, West R. Health data bases in Saskatchewan. En: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1989: 189-200.
31. Carson JL, Strom BL, Morse ML. Medicaid data bases. En: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1989: 173-89.
32. Jick H. The Commission on Professional and Hospital Activities – professional activity study. A national resource for the study of rare illnesses. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 625-7.
33. Norton JW, Welch CA. The Rhode Island drug use reporting system. En: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1989: 201-12.
34. Platt R, Stryker WS, Komaroff AL. Pharmacoepidemiology in hospitals using automated data systems. *Am J Prev Med* 1988; 4(suppl 2): 39-47.
35. Jones JK. Inpatient data bases. En: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1989: 213-28.
36. Strom BL, Carson JL. Use of automated databases for pharmacoepidemiology research. *Epidemiol Rev* 1990; 12: 87-107.
37. Friedman GD. Rauwolfia and breast cancer: no relation found in long term users age fifty and over. *J Chron Dis* 1983; 36: 367-70.
38. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, et al. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 1987; 316: 363-9.
39. Ray WA, Griffin MR, Downey W. Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA* 1989; 262: 3303-7.
40. Jick H, Watkins RN, Hunter JR, et al. Replacement estrogens and endometrial cancer. *N Engl J Med* 1979; 300: 218-22.
41. Walker AM, Jick H, Hunter JR, et al. Hospitalization rates in vasectomized men. *JAMA* 1981; 245: 2315-7.
42. Walker AM, Jick H, Hunter JR, et al. Vasectomy and nonfatal myocardial infarction: continued observation indicates no elevation of risk. *J Urol* 1983; 130: 936-7.
43. Strom BL, Carson JL, Schinnar R, et al. Upper gastrointestinal tract bleeding from oral potassium chloride. Comparative risk from microencapsulated vs. wax-matrix formulations. *Arch Intern Med* 1987; 147: 954-7.
44. Jick H, Hannan MT, Stergachis A, et al. Vaginal spermicides and gonorrhoea. *JAMA* 1982; 248: 1619-21.
45. Strom BL, Carson JL, Schinnar R, et al. Drug-induced neutropenia. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 158.
46. Strom BL, Carson JL, Halpern A, et al. Pharmacoepidemiology studies of Stevens-Johnson syndrome: an example of a disease presenting problems for case identification. *J Clin Res Drug Develop* 1989; 3: 226-7.
47. Strom BL, Carson JL, Morse ML, et al. The effect of indication on hypersensitivity reactions associated with zomepirac sodium and other non-steroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1 142-8.
48. Strom BL, Carson J, Schinnar R, et al. The effect of indication on the risk of hypersensitivity reactions associated with tolmetin sodium vs. other nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1988; 15: 695-9.

## 196 Principios de epidemiología del medicamento

49. Shapiro S. The role of automated record linkage in the postmarketing surveillance of drug safety: a critique. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 371-86.
50. Jick H, Brandt DE. Allopurinol and cataracts. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 355-8.
51. Strom BL, Ravikiran MT, Morse ML, et al. Oral contraceptives and other risk factors for gall bladder disease. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 335-41.
52. Avom J, Everitt DE, Weiss S. Increased antidepressant use in patients prescribed beta-blockers. *JAMA* 1986; 255: 357-60.
53. Jick H, Walker AM, Rothman KJ, et al. Vaginal spermicides and congenital disorders. *JAMA* 1981; 245: 1329-32.
54. Faich G, Stadel BV. The future of automated record linkage for postmarketing surveillance: a response to Shapiro. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 387-9.
55. Strom BL, Carson JL. Automated data bases used for pharmacoepidemiology research. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 390-4.
56. Shapiro S. Automated record linkage: a response to the commentary and letters to the editor. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 395-8.
57. Jick H, Walker AM. Uninformed criticism of automated record linkage. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 478-9.
58. Faich GA. Record linkage for postmarketing surveillance. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 479-80.
59. Tilson HH. Pharmacoepidemiology: the lesson learned; the challenges ahead. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 480.
60. Ray WA, Griffin MR. Use of Medicaid data for pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 837-49.
61. Carson JL, Strom BL, Schinnar R, et al. Do corticosteroids really cause upper GI bleeding? *J Clin Res Drug Develop* 1987; 1: 256.
62. Pringle M, Hobbs R. Large computer databases in general practice. *Br Med J* 1991; 302: 741-2.
63. Jick H, Jick SS, Derby LE. Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in the United Kingdom. *Br Med J*; 302: 766-8.
64. Mann RD, Hall G, Chukwujindu J. Research implications of computerised primary care. *Post Marketing Surveillance* 1992; 5: 259-68.