

# Revisiones

## Investigación Epidemiológica y Medicamentos: Farmacoepidemiología

### Epidemiological Research and Medicines: Pharmacoepidemiology

Wander Caires<sup>1</sup>

#### RESUMEN

La Farmacoepidemiología, como disciplina que estudia los efectos y consecuencias del uso de medicamentos en poblaciones humanas, tiene como objetivo fundamental promover su uso adecuado. Para ello se sustenta en el método epidemiológico y sus diversos diseños de investigación, cada uno de los cuales presenta objetivos y características particulares, pero todos con el propósito global de mejorar el uso de medicamentos, prevenir eventos adversos y sus factores asociados; así como, descubrir nuevas indicaciones, determinar posibles efectos nocivos por uso crónico, describir las posibles interacciones con otros medicamentos, identificar el desarrollo de nuevas patologías, además del uso en poblaciones especiales, entre otros. Entre las acciones de la Farmacoepidemiología destacan la aplicación de la investigación para la producción de evidencia científica sólida para la toma de decisiones en salud; así como para la ejecución de acciones de capacitación destinadas a mejorar las prácticas en torno al medicamento de pacientes, proveedores, personal de salud, industria, gobierno y público en general. La presente revisión pretende hacer una breve descripción de los principales diseños de investigación epidemiológica y su vinculación con el uso de medicamentos, destacando como principales ventajas, además de la diversa disponibilidad de métodos, la sencillez, rapidez y facilidad de ejecución de la mayoría de ellos, aunado al hecho de destacar los esfuerzos que se vienen realizando mediante la publicación de guías dirigidas a mejorar la divulgación de resultados, esperando que estas actividades se traduzcan en una mejora en el uso adecuado de medicamentos en la población, su salud y calidad de vida.

**Palabras clave:** farmacoepidemiología, investigación epidemiológica, ensayo clínico controlado, estudios analíticos observacionales, farmacovigilancia, estudios de utilización de medicamentos.

<sup>1</sup>Wander Caires, Farmacéutico, Msc. En Epidemiología; Cátedra de Salud Pública, Facultad de Farmacia-UCV. Telf.0416-9332407, correo: [wandercaires@gmail.com](mailto:wandercaires@gmail.com)

## **ABSTRACT**

Pharmacoepidemiology, as a discipline that studies the effects and consequences of the use of drugs in human populations, has as its fundamental objective to promote its adequate use. This is based on the epidemiological method and its various research designs, each of which presents particular objectives and characteristics, but all with the overall purpose of improving drug use, preventing adverse events and their associated factors; as well as to discover new indications, to determine possible harmful effects by chronic use, to describe the possible interactions with other drugs, to identify the development of new pathologies, besides the use in special populations, among others. Among the actions of Farmacoepidemiología, the application of research for the production of solid scientific evidence for health decision making emphasizes; as well as for the execution of training actions aimed at improving practices around the medicine of patients, providers, health personnel, industry, government and the public in general. The present review aims to give a brief description of the main designs of epidemiological research and their linkage with the use of medicines, highlighting as main advantages, besides the diverse availability of methods, the simplicity, speed and ease of execution of most of them, coupled with the fact that efforts are being made by publishing guidelines aimed at improving the dissemination of results, hoping that these activities will result in an improvement in the adequate use of medicines in the population, their health and quality of life.

**Key words:** pharmacoepidemiology, epidemiological research, controlled clinical trial, observational analytical studies, pharmacovigilance, drug use studies

## INTRODUCCIÓN

La farmacoepidemiología se define como: “la aplicación de los conocimientos, métodos y el razonamiento epidemiológico al estudio de los efectos (benéficos y adversos) de los medicamentos en poblaciones humanas” <sup>(1,2)</sup>; su aplicación permite describir y explicar cómo se usan los medicamentos en un tiempo y espacio determinado y una población definida, igualmente es útil para predecir las posibles consecuencias de este uso, en los ámbitos social, económico, político y sanitario. Según Abajo <sup>(3)</sup>: “...surge de la fusión de la Farmacología Clínica (que presta el contenido: el uso de medicamentos en el ser humano) con la Epidemiología (que presta su método)”.

El método epidemiológico se puede definir como la sucesión de etapas secuenciales que permite realizar una investigación. Tiene la ventaja de ofrecer diferentes diseños en función de los objetivos que se persiguen, así tenemos estudios descriptivos que permiten detallar la ocurrencia de los eventos de salud en la población, en función de las características de tiempo, espacio y persona. Los diseños descriptivos sugieren posibles explicaciones de los eventos de salud y de sus factores asociados; por lo general son estudios generadores de hipótesis para la ejecución posterior de estudios analíticos.

Por su parte los diseños analíticos están constituidos por estudios transversales, los estudios de casos y controles, los estudios de cohortes y los estudios experimentales; su utilidad radica en que permiten establecer con diferente grado de certeza la asociación o posible asociación, entre la ocurrencia de los eventos de salud en la población y sus factores asociados <sup>(4)</sup>.

Dado el interés de la presente revisión, los medicamentos constituyen el evento de salud susceptible de investigación; es decir su uso y efectos producidos en la población. El método epidemiológico ofrece los diseños de investigación que permiten dilucidar el papel del medicamento en tales circunstancias, no obstante, su utilidad y aplicación dependerá de los objetivos a evaluar.

Sin duda en la actualidad los medicamentos representan bienes sociales de incuestionable valor, sin los cuales para una amplia mayoría de la población, no podría concebirse la atención de la salud. Sin embargo; como señala Laporte no

fue sino "hasta después de la segunda guerra mundial con la llamada explosión farmacológica que se produjo una amplia disponibilidad de fármacos para tratar enfermedades que antes eran fatales o discapacitantes" <sup>(5)</sup>.

Sin embargo, el desarrollo y disponibilidad de un nuevo medicamento es el resultado de un proceso complejo que demanda tiempo y recursos para la ejecución de los estudios necesarios, dada su capacidad de modificar, prevenir o mitigar el curso natural de las enfermedades. De manera resumida se puede señalar al menos dos etapas en el desarrollo de nuevos fármacos una primera etapa preclínica y una etapa clínica.

La etapa preclínica se caracteriza por la investigación farmacológica básica experimental, la realización de los estudios de toxicidad y por la evaluación clínica del medicamento, destinada a caracterizarlo desde el punto de vista fisicoquímico, determinar su farmacodinamia y farmacocinética, así como, su toxicología aguda, crónica, subcrónica y específica.

Superada la etapa preclínica, la evaluación del medicamento continúa con los estudios de fase clínica cuya finalidad es medir sus efectos sobre los seres humanos, cumpliendo con las normativas de carácter ético locales e internacionales; tradicionalmente esta etapa se ha dividido en fases, cada una de cuales tiene objetivos particulares. En esta etapa del desarrollo de nuevos medicamentos es donde el método epidemiológico tiene mayor relevancia, a través de la aplicación de los diseños de investigación. El cuadro se N° 1 presenta un resumen de los estudios involucrados en esta etapa.

Cuadro Nº 1: Clasificación de los estudios en Función del momento del desarrollo clínico de un fármaco.	
Fase	Características
Preclínica	<b>Duración:</b> 3,5 años. Su objetivo principal es determinar la seguridad y la actividad biológica de la molécula. <b>Diseño de los estudios:</b> estudios de laboratorio y animales.
Fase I	Primer paso en la prueba de un nuevo fármaco en seres humanos. Su objetivo principal es evaluar la <b>seguridad en seres humanos y dosificación del fármaco</b> . <b>Duración:</b> 1 año. En ocasiones se evalúan datos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Participantes: Voluntarios sanos (de 20 a 80 individuos). <b>Diseño de los estudios:</b> por lo general se trata de estudios no controlados.
Fase II	El objetivo principal es conocer la <b>farmacocinética</b> del nuevo fármaco, así como su <b>farmacodinamia</b> (se identifican dosis, mecanismo de acción farmacológica, relaciones de dosis/respuesta, reacciones adversas). <b>Duración:</b> 2 años. <b>Participantes:</b> pacientes potenciales (de 100 a 300 individuos), aunque inicialmente pueden llevarse a cabo en voluntarios sanos. <b>Diseño de los estudios:</b> estudios no controlados y ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo y criterios de selección estrictos.
Fase III	<b>Última fase de evaluación de un medicamento</b> antes de su comercialización. El objetivo principal es evaluar la <b>eficacia</b> y la <b>relación riesgo/beneficio</b> en comparación con otras alternativas terapéuticas disponibles, o con un placebo si no existe alternativa disponible. Permiten establecer la eficacia de un nuevo fármaco e identificar y cuantificar los <b>efectos adversos más frecuentes</b> . <b>Participantes:</b> pacientes (de 1,000 a 3,000 individuos). <b>Diseño de los estudios:</b> Ensayos clínicos controlados aleatorizados.
Fase IV	Estudios realizados posteriores a la comercialización del fármaco. Sus objetivos principales son evaluar mejor el <b>perfil de seguridad</b> , posibles nuevas indicaciones o nuevas vías de administración, eficacia en condiciones habituales de uso ( <b>efectividad</b> ) o en grupos especiales. <b>Sujetos participantes:</b> Pacientes. <b>Diseño de los estudios:</b> ensayos clínicos controlados aleatorizados y estudios observacionales.

Fuente: Argimón, J. Jiménez, J. Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica. Estudios experimentales II: otros diseños.

Una lectura detenida del cuadro permite identificar dos grandes tipos de estudio: experimentales y de observación. Sin embargo, el predominio de los estudios experimentales a través de los ensayos clínicos es notorio y constituyen el soporte necesario para el descubrimiento de nuevos fármacos, al punto que Argimón y Jiménez, señalan que: “durante los últimos años, el número de ensayos clínicos ha aumentado mucho debido a que existen un mayor número de fármacos disponibles en el mercado y a los requerimientos que cada vez son más rigurosos por parte de las autoridades sanitarias para demostrar la eficacia de los fármacos que se han de comercializar” (4).

### Ensayo Clínico Controlado (ECC).

Los ensayos clínicos controlados (ECC) se definen como “un experimento planificado, cuyo objetivo es evaluar la eficacia de las intervenciones sanitarias, médicas o quirúrgicas” cumpliendo con normativas éticas para su desarrollo, los participantes son seleccionados y asignados de manera aleatoria a las intervenciones objeto de comparación de manera simultánea, durante el mismo

período de tiempo y observación. Gracias a la distribución aleatoria de los participantes, los grupos control y experimental son comparables en todas las características pronósticas excepto en la intervención a evaluar, por ello se considera a los ensayos clínicos controlados como el método epidemiológico más riguroso para comprobar hipótesis. De allí su utilidad en el desarrollo clínico de los fármacos <sup>(5)</sup>.

Otra definición de los ensayos clínicos controlados es la presentada en el Real Decreto 1090/2015, mediante el cual se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, definiéndolos como: "un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

- Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.
- La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.
- Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica asistencial cotidiana<sup>2</sup>, <sup>(6)</sup>.

En ambas definiciones destacan los elementos que distinguen un ensayo clínico controlado: selección de los participantes, asignación aleatoria a los grupos de comparación, administración de la intervención, seguimiento y evaluación.

Para finalizar esta sucinta descripción del ensayo clínico controlado, se deben destacar los elementos a considerar en su planificación como el origen de los pacientes, la definición de los criterios de inclusión y exclusión para participar en el ensayo, el tamaño de la muestra (estimación de los errores tipo I y II); la asignación aleatoria de los pacientes seleccionados que cumplieron con los criterios preestablecidos, la posibilidad de aplicación de técnicas específicas en función de las características de la muestra (estratificación, método de la minimización, entre otros); enmascaramiento durante la aplicación de la intervención, el seguimiento y la evaluación (simple ciego, doble ciego o triple ciego); así como considerar la posibilidad de sesgos en las diferentes etapas del desarrollo de la investigación que pudieran comprometer los resultados obtenidos <sup>4,5)</sup>.

2 Práctica asistencial cotidiana: se define como el tratamiento que suele seguirse para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad o problema de salud.

## **LIMITACIONES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS**

Como se mencionó el ECC constituye el método epidemiológico más riguroso para comprobar hipótesis de estudio, debido a que la asignación aleatoria de los sujetos seleccionados asegura el equilibrio de los factores pronósticos entre los grupos, por lo que se estima que la diferencia entre ambos al final del análisis se debe a la intervención realizada. Paradójicamente, esta ventaja de los ECC para la comprobación de hipótesis constituye a su vez una de las limitantes más importantes para la práctica asistencial cotidiana (PAC). En efecto el ECC se utiliza para medir la eficacia del medicamento; entendida como el grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio originan un resultado beneficioso en condiciones ideales; no obstante, en la práctica asistencial cotidiana raras veces los eventos de salud se presentan en las condiciones ideales controladas de los ECC, por el contrario, existen diferentes elementos que influyen para que la respuesta a los medicamentos pueda variar. De hecho en la práctica asistencial cotidiana se persigue comprobar la efectividad del medicamento, definida como el grado en que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio puestos en práctica logran lo que se pretende conseguir para una población determinada <sup>(7)</sup>.

Es decir en el ECC se mide la eficacia del medicamento en condiciones ideales, la cual está asociada a la capacidad intrínseca del mismo para modificar o corregir los procesos fisiopatológicos en curso; mientras que en la práctica asistencial cotidiana la efectividad mide el grado en que la intervención puede producir un resultado favorable en la población en condiciones normales, fuera del estricto control del ECC, considerando la variabilidad interindividual, la respuesta diferenciada a la dosis habitual, los factores culturales, económicos y sociales que intervienen y condicionan la respuesta de la población a los medicamentos.

El número de participantes constituye otra limitante importante en los ECC; al momento de iniciar su comercialización por lo general el número de pacientes que han recibido el nuevo medicamento se encuentra por el orden de entre 100 y 1000 aproximadamente; mientras que para detectar un (1) caso de una reacción adversa con incidencia de 1/10.000 se necesita tratar a 30.000 pacientes <sup>(8)</sup>.

El tiempo de seguimiento representa otra limitante de los ECC, dado su elevado costo en muchas oportunidades el tiempo de seguimiento es interrumpido una vez

se obtienen los resultados esperados. Según Valsecia, de 80 ECC que demostraban la eficacia de cinco Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) registrados en Gran Bretaña, veinticinco (25) presentaron una duración menor a un día y únicamente cuatro (4) duraron tres meses o más; la mayoría de los ECC sobre antihipertensivos presentan una duración menor a seis (6) meses, finalmente de veintidós (22) ECC para fluoxetina, sólo uno (1) duró al menos 8 semanas <sup>(9)</sup>.

La siguiente tabla (Tabla N° 1) resume las diferencias más comunes entre los ensayos clínicos controlados y la práctica asistencial cotidiana (PAC).

<b>Tabla N° 1: Diferencias entre el uso de fármacos en los ensayos clínicos controlados Fase III y la Práctica Clínica Habitual.</b>		
	<b>ECC (eficacia)</b>	<b>PAC (efectividad)</b>
Número de pacientes	100 – 1.000	10.000 – 10.000.000
Problema de Estudio	Bien definido	De difícil definición, a menudo con enfermedades asociadas
Duración	Días - semanas	Días a años
Población	Exclusión de pacientes con contraindicaciones potenciales, embarazadas, ancianos, etc. Mayor homogeneidad	Potencialmente toda la población. Mayor heterogeneidad.
Otros Tratamientos	Se evitan preferiblemente.	Mayor probabilidad de tomar otro medicamento simultáneamente.
Dosis	Generalmente fijas.	Comúnmente variables.
Forma de uso	Por lo general continua.	Mayormente intermitente.
Condiciones	Seguimiento riguroso, paciente mejor informado.	Seguimiento menos riguroso, paciente menos informado.

**Fuente: Modificado de: Laporte y Tognoni, Estudios de Utilización de Medicamentos y Farmacovigilancia. En Principios de Epidemiología del Medicamento. 1993**

Otro de los problemas relacionados con los ECC es su fiabilidad, específicamente su capacidad para aportar resultados confiables, entre las razones esgrimidas están las relacionadas con el diseño de la investigación, la validez y la publicación de los resultados, así como la influencia de la industria en la promoción de la investigación <sup>(10,11)</sup>. Un resumen de las causas se presenta en el cuadro N° 2.

<b>Cuadro N° 2: Factores que afectan la fiabilidad de los Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados Publicados.</b>	
Enmascaramiento	Sólo el 2% de los ECC describen bien el enmascaramiento. 20% de los ECC doble ciego, no cumple su función. 200 ECC registrados en Cochrane, se describieron 15 formas distintas de enmascaramiento.
Validez Externa	Los ECC valoran muy bien la eficacia del medicamento, pero no su efectividad. Posibilidad de aceptar resultados intermedios (medicamentos que mejoran un indicador intermedio, pero no la salud en general).
Resultados Publicados	Una evaluación de protocolos de investigación demostró que: más de un tercio de los resultados de eficacia y la mitad sobre seguridad se publicaron de forma inadecuada. 62% presentó diferencias entre los principales hallazgos publicados. Sobreestimación de los resultados con significancia estadística. 86% de los investigadores no reconocieron los cambios u omisiones en los resultados. Modificación de la variable o variables de estudio a posteriori, comprometiendo la confiabilidad de los resultados.
Ensayos clínicos publicados	noTres comités éticos han difundido que aproximadamente entre el 70-80% de los ECC concluidos no se publican. Situación que puede comprometer, seriamente, la precisión en la estimación de los resultados de los tratamientos a futuro; además de constituir una grave falta de ética para con los pacientes participantes del estudio.
Influencia de la Industria	Actualmente entre el 89 – 98% de los ECC están patrocinados por la industria farmacéutica, lo que puede generar conflictos de interés. Acuerdos de exclusividad sobre los resultados del ECC. Aproximadamente el 36% de los miembros de comités de ética en Norteamérica, mantienen relaciones económicas con la industria farmacéutica, lo que representa un conflicto de interés.

Fuente: Montero y López, **Fiabilidad de los Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados Publicados**, 2008.

Finalmente, el estudio publicado por Rosser<sup>(12)</sup>, encontró que el 40% de los nuevos diagnósticos en Atención Primaria de Salud (APS) no evoluciona hacia un cuadro clínico adecuado a los criterios de selección de los ECC, lo que supone una pérdida importante de situaciones susceptibles de investigación; así mismo un 38% de los pacientes atendidos en APS presenta otros problemas de salud asociados, mientras que en los ECC esta situación trata de controlarse o evitarse mediante los criterios de selección de los participantes. Señala el autor que en la práctica asistencial cotidiana se trata de atender a la persona y sus problemas asociados a diferencia de los ECC donde, por lo general se trata un sólo diagnóstico clínico.

No obstante las observaciones realizadas sobre los ECC, existen iniciativas enfocadas en mejorar su confiabilidad, disminuir los sesgos de publicación y maximizar su utilidad para incrementar el conocimiento necesario para la toma de decisiones basadas en la evidencia.

La iniciativa CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) constituye un intento en esta dirección y se basa en una serie de ítems de comprobación que deben incluirse en todo informe sobre un ECC. Remitimos al lector a la página web de CONSORT ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)) para una mayor explicación sobre los ítems seleccionados y su importancia para el ECC.

De igual forma remitimos al portal en español de la red The EQUATOR network ([www.espanol.equator-network.org](http://www.espanol.equator-network.org)) cuyo objetivo principal es trabajar en función de mejorar la confiabilidad y el valor agregado de la literatura médica científica <sup>(13)</sup>.

## **ESTUDIOS DE OBSERVACIÓN**

A pesar de las limitaciones mostradas, los ECC son útiles en las fases previas a la comercialización de los medicamentos; sin embargo, una vez que éstos son aprobados y comienza su uso "masivo" en la práctica asistencial cotidiana es necesario acudir a otros métodos para determinar el efecto de los medicamentos en la población.

Esto se consigue a través del método epidemiológico, específicamente, por medio de sus estudios descriptivos y analíticos observacionales. La aplicación de estos diseños, el interés por evaluar la seguridad de los medicamentos y su uso en la población, ha permitido desarrollar dos grandes áreas de investigación: la farmacovigilancia y los estudios de utilización de medicamentos (EUM).

Para la OMS los EUM son aquellos que se centran en "la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes" <sup>(14)</sup>.

Los objetivos de los EUM están dirigidos principalmente a:

- Describir el uso de medicamentos en la población.
- Valorar cualitativamente el uso de medicamentos en función de “patrones de referencia” establecidos.
- Analizar los problemas asociados al uso de los medicamentos (magnitud, causas y consecuencias).
- Aplicar estrategias dirigidas a solucionar los problemas identificados con el uso de medicamentos.
- Evaluar de las estrategias aplicadas para solucionar los problemas con el uso de los medicamentos (adecuación e impacto) <sup>(15)</sup>.

En los EUM predomina, aunque no de forma exclusiva, el uso de diseños de investigación de tipo descriptivo; de hecho, la mayoría de los ensayos están dirigidos a describir el comportamiento relacionado al uso de los medicamentos. Así tenemos que los principales tipos de EUM se presentan en el cuadro N° 3:

Cuadro N° 3: Clasificación de Estudios de Utilización de Medicamentos
Estudios de oferta
Estudios de consumo
Estudios cualitativos
Estudios cuantitativos
Estudios cualitativos
Estudios cualitativos de prescripción
Estudios cualitativos de dispensación
Estudios cualitativos de uso-administración
Estudios orientados a problemas.

Fuente: Gómez L.: Farmacoepidemiología como una herramienta importante del uso racional de los medicamentos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 38, núm. 1, enero-marzo, 2007, pp. 42-48

Guardando sus particularidades el objetivo principal de estos estudios gira alrededor de la descripción del evento de salud, así por ejemplo los estudios sobre

la oferta, están centrados en describir la disponibilidad de medicamentos en un país, estado, distrito o centro de salud.

En la tabla Nº 2 se presenta una breve descripción de los principales tipos de estudios <sup>(16)</sup>

**Tabla Nº 2: Estudios de Utilización de Medicamentos en Atención Primaria en Salud.**

Tipo de Estudio	Objetivos	Fuente de los Datos	Información Obtenida
De Consumo (Descriptivos)	Describir y cuantificar los medicamentos usados	Recetas emitidas por el Sistema Nacional de Salud (registros o bases de datos). Datos sobre las ventas del mercado farmacéutico nacional.	Análisis de la situación nacional. Comparación entre los diferentes ámbitos Evaluación de las tendencias temporales
De prescripción-Indicación (Descriptivos)	Descripción de las indicaciones en las cuales se utiliza un medicamento o grupo de medicamentos específicos.	Historias clínicas, registros de pacientes bajo régimen de tratamientos especiales.	Descripción de la idoneidad del uso de medicamentos para la indicación evaluada.
De Indicación-Prescripción (Descriptivos)	Descripción de los medicamentos utilizados para una indicación específica.	Historias clínicas, registros de pacientes bajo régimen de tratamientos especiales.	Criterios de utilización de protocolos de tratamiento o lineamientos terapéuticos para la indicación evaluada.
Auditoría de esquema terapéutico (Descriptivos)	Describir las características de la utilización práctica de los medicamentos: selección, dosis, duración del tratamiento, cumplimiento, etc.	Recetas médicas Historias clínicas. Ordenes médicas. Hojas de enfermería. Registros de farmacia. Entrevistas con paciente.	Calidad del empleo de los medicamentos, cumplimiento del tratamiento.
Factores que condicionan los hábitos de prescripción (Descriptivos)	Describir las características relacionadas con la estructura sanitaria, prescriptores, dispensadores, usuarios y otros agentes relacionados con el empleo de medicamentos y su posible asociación con los hábitos de prescripción o dispensación.	Encuestas específicas. Datos sociodemográficos. Historias clínicas. Recetas médicas.	Identificación de áreas específicas de intervención dirigidas a mejorar el uso de medicamentos y estimar las posibilidades de éxito de dichas intervenciones.
Análisis del impacto de la utilización de medicamentos (Descriptivos)	Describir los resultados de eficacia, seguridad, eficiencia y costos de los tratamientos farmacológicos.	Historias clínicas. Encuestas específicas. Registros del Sistema Nacional de Salud.	Datos sobre el éxito de las pautas farmacoterapéuticas. Satisfacción y calidad de vida de los pacientes.
Orientados a problemas (De intervención)	Aplicación de estrategias dirigidas a modificar los problemas relacionados con la utilización de medicamentos detectados mediante los EUM.	Historias clínicas. Grupos de pacientes bajo tratamiento específico. Grupo de tratamientos especiales.	Información sobre el éxito o fracaso de las estrategias de intervención aplicadas en función de los problemas detectados.

Tomado con ligeras modificaciones de: A. Catalán Ramos y J. Gené Badia. Utilización de medicamentos en Atención Primaria. En Martín A, Cano JF eds. Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica. 6a ed. Madrid; 2003

En cuanto al método de investigación es necesario destacar que los EUM, a pesar de ser fundamentalmente de tipo descriptivos, han desarrollado una metodología propia sugerida y adoptada por el Grupo Colaborador de la OMS sobre metodología Estadística de Medicamentos (WHOCC, por sus siglas en inglés); dicho método se fundamenta en la clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical- Anatómica, Terapéutica Química) y la DDD (Defined Daily Dose-Dosis Diaria Definida) en los EUM <sup>(17, 18)</sup>.

El propósito del sistema ATC / DDD es servir como herramienta para la investigación sobre la utilización de medicamentos con el fin de mejorar la calidad de su consumo en la población.

A grandes rasgos la clasificación en el sistema Anatómico, Terapéutico y Químico (ATC), los principios activos se dividen en diferentes grupos según el órgano o sistema en el que actúan y según sus propiedades farmacológicas, terapéuticas y químicas. Los principios activos se clasifican en grupos de cinco niveles.

El primer nivel corresponde a los grupos anatómicos principales, divididos en catorce grupos (14); el segundo nivel corresponde a los subgrupos farmacológicos/terapéuticos; el tercer y cuarto nivel corresponde a subgrupos químicos / farmacológicos / terapéuticos y el quinto nivel es la sustancia química <sup>(17, 18)</sup>.

A continuación presentamos el ejemplo de la clasificación ATC del Omeprazol (Cuadro N° 4)

<b>Cuadro N° 4: Clasificación ATC Ejemplo: Omeprazol (A02BC01)</b>
1ER NIVEL: GRUPO ANATÓMICO <b>A</b> TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO
2DO NIVEL: SUBGRUPO TERAPÉUTICO <b>A02</b> DROGAS PARA DESÓRDENES RELACIONADOS CON ÁCIDO
3ER NIVEL: SUBGRUPO FARMACOLÓGICO <b>A02B</b> DROGAS USADAS PARA EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y ÚLCERA PÉPTICA
4TO NIVEL: SUBGRUPO QUÍMICO <b>A02BC</b> INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES
5TO NIVEL: SUSTANCIA QUÍMICA <b>A02BC01</b> OMEPRAZOL

Finalmente, se debe destacar que la clasificación ATC utiliza como nomenclatura la Denominación Común Internacional (DCI), y en caso de no estar disponible se utiliza el nombre adoptado por los Estados Unidos (USAN, United States Adopted Name) o el nombre Británico aprobado (BAN, British Approved Name); además esta clasificación no debe tomarse como una recomendación sobre el uso, eficacia o eficiencia de los medicamentos, su objetivo es permitir asumir un criterio de comparación uniforme de los medicamentos para los EUM (metodológico-administrativo).

La dosis diaria definida (DDD) se define como la dosis media diaria habitual de un medicamento cuando se utiliza para su indicación principal en adultos y la misma se asigna, únicamente cuando el medicamento ya tiene un código ATC.

Agrega el WHOCC que: "debe hacerse hincapié en que la dosis diaria definida es una unidad de medida y no refleja necesariamente la dosis diaria recomendada o prescrita". Los "datos sobre el consumo de medicamentos presentados en las

DDD sólo dan una estimación aproximada del consumo y no una imagen exacta de su uso real" (17).

La DDD sólo proporciona una unidad fija de medida independiente del precio y la forma de dosificación (por ejemplo tabletas de liberación prolongada) que permite al investigador evaluar las tendencias sobre el consumo de medicamentos y realizar comparaciones entre grupos de población.

Invitamos al lector interesado en obtener mayor información sobre la clasificación ATC y la DDD de medicamentos, visitar la página web del WHOCC, disponible en: <http://www.whooc.no/>.

El otro gran campo de aplicación del método epidemiológico, lo constituye la farmacovigilancia, definida como "como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos (19).

Otros autores la definen como la actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. De allí que se tienda a asociar la farmacovigilancia con los estudios de fase IV (cuadro N° 1).

Aunque se dirigen principalmente, a detectar los efectos adversos a los medicamentos, también pueden aplicarse para vigilar problemas relacionados con la efectividad, dosis excesiva, toxicidad directa, daños específicos a tejidos u órganos, problemas relacionados con la calidad, interacciones, intoxicación y dependencia, entre otros (20).

La farmacovigilancia ha desarrollado su propio cuerpo de conocimientos a los fines de permitir identificar las reacciones adversas o problemas relacionados con los medicamentos, clasificarlas y determinar su importancia; además de sugerir mecanismos de seguimiento y evaluación para prevenir su ocurrencia. No obstante, el método epidemiológico (a través de los estudios observacionales analíticos) ha permitido establecer o medir el riesgo de presentar un efecto

adverso como consecuencia de consumir un determinado medicamento, con cierto grado de certidumbre.

En el cuadro N° 5 se presentan los niveles de confirmación de hipótesis evaluadas a través de los diseños epidemiológicos.



Como se aprecia los estudios observacionales se encuentran en un lugar intermedio, en cuanto a su capacidad para la confirmación de hipótesis de estudio; sin embargo, dada la relativa facilidad y rapidez para su ejecución, resultan sumamente útiles en la medida de incrementar las evidencias sobre la seguridad en el uso de medicamentos en la población. A continuación, presentamos una breve descripción de los tres principales diseños: transversales analíticos, casos y controles y estudios de cohortes <sup>(21-24)</sup>.

## ESTUDIOS TRANSVERSALES

El estudio transversal es un diseño observacional analítico (no se controla la variable de estudio), usado para determinar la prevalencia de un evento de salud (evento adverso a medicamentos) y sus factores asociados (medicamento específico) en un momento específico; la determinación del efecto y su posible causa es simultánea. Aun cuando los estudios transversales pueden ser estudios descriptivos, cuando se plantea como hipótesis de estudio la intención de establecer una asociación entre el evento de salud y un factor, el estudio se comporta como un estudio analítico <sup>(21-26)</sup>.

Los estudios transversales deben considerar aspectos relacionados con la población que se estudiará, los sujetos de quienes se obtendrá la información y el tipo de información que se busca captar. Se conocen también como: estudios o encuestas de prevalencia, estudios de morbilidad o encuestas de salud.

En relación al diseño es necesario definir la población base del estudio a la cual se hace referencia, en caso de ser necesario se puede obtener una muestra representativa de la misma; por ejemplo, para obtener la media de edad o la distribución de edades de la población general se deberá incluir sujetos de todas las edades, también se puede obtener una muestra sobre una característica especial que se desee investigar en la población. Al realizar el diseño es necesario definir la unidad de observación del estudio, esto es, la unidad básica sobre la cual se captará información, como, por ejemplo, los individuos, familias, hogares o escuelas <sup>(21-26)</sup>.

Una vez seleccionada la muestra se procede a la recogida de los datos, lo cual se hace a través de encuestas (de allí el nombre de los estudios) diseñadas especialmente para la investigación o se pueden utilizar instrumentos previamente elaborados, adaptados a los objetivos del estudio.

Culminado el proceso de recolección de datos se procede a su análisis e interpretación; En los estudios transversales analíticos se explora la relación o asociación entre variables de exposición y de resultado. En el caso de variables dicotómicas, la clasificación se hace en cuatro grupos: evento de salud en expuestos, evento de salud en no expuestos, sin evento de salud expuestos y sin evento de salud en no expuestos. (Tabla N° 3).

<b>Tabla N° 3: Presentación de resultados. Variables dicotómicas, estudios Transversales</b>			
	Evento de salud	Sin Evento de salud	
Expuestos	a	b	a+b
No expuestos	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

En donde:

$a+c$ = total de eventos de salud presentes en la población

$a+c/a+b+c+d$ = prevalencia de eventos de salud en la población

$a/a+b$ = prevalencia de eventos de salud en los expuestos

$c/c+d$ = prevalencia de eventos de salud en los no expuestos

$(a/a+b) / (c/c+d)$ = razón de prevalencias de evento de salud.

La razón de prevalencias (RP) es la medida de asociación epidemiológica de los estudios transversales, no presenta unidades por tratarse de una razón y puede asumir valores desde 0 hasta infinito. El resultado se interpreta en función del valor obtenido, así tenemos que una  $RP = 1$ , significa que la prevalencia del evento de salud evaluado es igual entre los expuestos y los no expuestos; es decir, el factor de estudio no está asociado o no incrementa el riesgo de desarrollar el evento de salud<sup>(21-26)</sup>.

Cuando la  $RP > 1$  significa que la prevalencia es mayor en el grupo de expuestos que en los no expuestos, también se puede interpretar como una mayor probabilidad en expuestos frente a los no expuestos de desarrollar el evento de salud; por tanto, se dice que el factor está asociado o incrementa el riesgo de desarrollar el evento de salud.

Finalmente, cuando la  $RP < 1$  significa que la prevalencia es menor en expuestos frente a los no expuestos o que la probabilidad de presentar el evento de salud es mayor en los no expuestos frente a los expuestos; por tanto se dice que el factor está asociado positivamente con el evento de salud o que su presencia disminuye el riesgo de desarrollar el evento de salud (efecto protector).

La razón de prevalencias es buen estimador de la razón de riesgos o riesgo relativo (RR) cuando la duración del evento de salud es igual entre expuestos y no expuestos y cuando no hay migración hacia dentro o fuera de estos grupos, de hecho, se considera que son similares (RP vs RR) cuando la prevalencia del evento de salud en la población es baja, entre 5 y 10%<sup>(21-26)</sup>.

Entre las ventajas de los estudios transversales se encuentran su utilidad para determinar prevalencia del evento de salud en la población, la posibilidad de

estudiar más de una exposición, resultan poco costosos y rápidos de efectuar. Mientras que las desventajas más importantes son su dificultad para definir y medir la exposición, la mayor probabilidad de sesgos en la selección y sesgos por casos prevalentes, la dificultad para establecer relación de causalidad y la sobre representación de eventos de salud con tiempos prolongados.

## CASOS Y CONTROLES

Son estudios observacionales (no se controla variable de estudio) analítico con mayor potencia que un estudio transversal para investigar asociación epidemiológica. Se emplea para identificar los factores de riesgo que se asocian causalmente con los eventos de salud. Se le conoce también como estudio de casos y testigos, o bien, como estudio retrospectivo, hacia atrás, debido a que se parte del efecto (caso) y se busca la posible o posibles causas <sup>(21-24,27)</sup>.

La unidad de análisis es el individuo y generalmente se utilizan datos de fuentes primarias como entrevistas, registros médicos o historias clínicas. Los casos son personas que presentan el evento de salud bien definido al comienzo del estudio, mientras que los controles son personas que no lo presentan y su finalidad es establecer la comparación. Ambos grupos son investigados para comparar la frecuencia de exposición al factor o factores de riesgo potenciales <sup>(21-24,27)</sup>.

Para el diseño de estos estudios se parte de los casos disponibles, en este caso, se definen clínicamente los eventos de salud y se toman el número existente e igualmente se selecciona un número de controles que garantice el análisis de los resultados, lo cuales se presentan en una tabla 2 x 2 (tetracórica) para variables dicotómicas: casos con el evento y sin el evento de salud o casos expuestos al factor de estudio y/o factor de riesgo; controles con el evento y sin el evento de salud o expuestos o no al factor de estudio y/o de riesgo. (Tabla N° 4).

Tabla N° 4: Presentación de resultados. Variables dicotómicas, estudios de casos y controles

	Casos	Controles	
Expuestos	a	b	a+b
No expuestos	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

En donde:

$a+c$ = total de casos (eventos de salud) expuestos y no expuestos.

$b+d$ = total de controles (sin eventos de salud) expuestos y no expuestos.

$(a/c)/(b/d)=(axd)/(bxc)$  =razón de oportunidades, razón de productos cruzados u Odds Ratio (OR).

La razón de productos cruzados, razón de chances, razón de ventajas, razón de momios, desigualdad relativa y oportunidad relativa son algunos de los nombres propuestos para traducir el término inglés Odds Ratio (OR), el cual es la medida de asociación epidemiológica de los estudios de casos y controles, no presenta unidades por tratarse de una razón y puede asumir valores desde 0 hasta infinito. El OR representa la razón en la que el numerador es la probabilidad de que ocurra un evento, y el denominador la probabilidad de que no ocurra.

El resultado se interpreta en función del valor obtenido, así tenemos que una OR = 1, significa que la probabilidad de ocurrencia del evento de salud evaluado es igual entre los casos y los controles; por lo cual se asume que el factor de estudio no está asociado o no incrementa el riesgo de desarrollar el evento de salud <sup>(27)</sup>.

Cuando la OR > 1 significa que la probabilidad de exposición es mayor en los casos que en los controles expuestos, también se puede interpretar como una mayor oportunidad en los casos expuestos frente a los controles expuestos de desarrollar el evento de salud; por tanto, se dice que el factor está asociado o incrementa el riesgo de desarrollar el evento de salud.

Finalmente, cuando la OR < 1 significa que la probabilidad es menor en los casos expuestos frente a los controles expuestos o que la probabilidad de presentar el evento de salud es mayor en los controles no expuestos frente a los casos expuestos; por tanto se dice que el factor está asociado positivamente con el evento de salud o que su presencia disminuye el riesgo de desarrollar el evento de salud (efecto protector).

Al igual que la Razón de Prevalencias (RP) el OR también es un buen estimador del riesgo relativo (RR), para ello es necesario que el riesgo del evento de salud en la población sea menor a 10%, en esos casos se estima que el RR y OR son

similares.

Los estudios de casos y controles presentan las siguientes ventajas: permiten el estudio de eventos raros o de baja incidencia (poco frecuentes), permiten estudiar enfermedades con largos períodos de latencia, resultan económicos, rápidos de efectuar y de fácil diseño. Adicionalmente no suponen ningún riesgo para los participantes y son fácilmente repetibles. Entre sus desventajas se encuentran su dificultad para definir el grupo control, una alta posibilidad de sesgos, en enfermedades raras se trabaja con lo que existe, presentan mayor dificultad para controlar los factores de confusión que otros diseños epidemiológicos de investigación y no permite cálculo de la incidencia y determinar la etiología de la enfermedad<sup>(27)</sup>.

## **ESTUDIOS DE COHORTES**

Son estudios observacionales, analíticos y longitudinales en el que se comparan dos cohortes que difieren por su exposición al factor de estudio para evaluar una posible relación causa-efecto. El término cohorte se utiliza para designar a un grupo de sujetos con una característica o grupo de características en común (factor de estudio), que son seguidos en el transcurso del tiempo hacia el futuro, de allí su denominación como estudios prospectivos, hacia adelante<sup>(21-24,28)</sup>.

En este tipo de estudios todos los individuos seleccionados inicialmente, no presentan el evento de salud y se clasifican en función de su exposición o no (expuesto-no expuesto) al factor de estudio. También se conocen como: Estudios de incidencia, longitudinales o prospectivos; no obstante, se consideran como características parciales de los estudios.

Entre los estudios observacionales, se considera que el estudio de cohortes es el que más se asemeja a un estudio experimental con alto grado de certeza en el grado de asociación, ya que es posible determinar la relación causa efecto correctamente en el tiempo. Sin embargo, dado que se trata de estudios observacionales sin estricto control en la asignación aleatoria de los sujetos y la exposición controlada del factor de estudio, no es posible controlar completamente las diferencias entre los grupos en relación a su interacción con otros factores involucrados<sup>(21-24,28)</sup>.

Para su diseño se seleccionan los participantes de la población que tienen la exposición de interés (medicamento) y de grupos poblacionales comparables, pero que no tienen la exposición. Una vez conformada la población en estudio ésta se sigue en el tiempo y se registra en ella la ocurrencia del evento de salud o variable respuesta <sup>(21-24,28)</sup>.

Al igual que en los estudios anteriores, los resultados se presentan en una tabla 2 x 2 (tetracórica) para variables dicotómicas: presencia del evento de salud en expuestos y no expuestos y ausencia del evento de salud en expuestos y no expuestos. (Tabla N° 5).

**Tabla N° 5: Presentación de resultados. Variables dicotómicas, estudios de cohortes**

	Evento de salud	Sin evento de salud	
Expuestos	a	b	a+b
No expuestos	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

En donde:

$a/a+b$ = Incidencia de evento de salud en expuestos.

$c/c+d$ = Incidencia de evento de salud en no expuestos.

$(a/a+b)/(c/c+d)$ = razón de riesgo o riesgo relativo (RR).

El riesgo relativo (RR) estima la magnitud de una asociación e indica el número de veces que es más probable que un evento de salud se desarrolle en el grupo expuesto al factor de interés en relación a otro grupo no expuesto al mismo factor; es la razón entre la incidencia en el grupo expuesto y la incidencia en el grupo no expuesto o razón de incidencias o riesgo. Es la medida de asociación epidemiológica de los estudios de cohortes, no presenta unidades por tratarse de una razón y puede asumir valores desde 0 hasta infinito <sup>(28)</sup>.

Se interpreta de forma similar a los estudios antes mencionados según el valor

obtenido, así tenemos que un  $RR = 1$ , significa que la probabilidad de presentar el evento de salud evaluado es igual entre la cohorte expuesta y la no expuesta; por lo cual se asume que el factor de estudio no está asociado o no incrementa el riesgo de desarrollar el evento de salud.

Cuando el  $RR > 1$  significa que la probabilidad de presentar el evento de salud es mayor en la cohorte expuesta que en la cohorte no expuesta, también se puede interpretar como un mayor riesgo para la cohorte expuesta frente a la cohorte no expuesta de desarrollar el evento de salud; por tanto, se dice que el factor está asociado o incrementa el riesgo de desarrollar el evento de salud.

Finalmente, cuando el  $RR < 1$  significa que la probabilidad de presentar el evento de salud es menor en la cohorte expuesta frente a la cohorte no expuesta o que la probabilidad de presentar el evento de salud es mayor en la cohorte no expuesta frente a la expuesta; por tanto, se dice que el factor está asociado positivamente con el evento de salud o que su presencia disminuye el riesgo de desarrollar el evento de salud (efecto protector).

Los estudios de cohortes permiten una completa descripción del evento de salud y de su historia natural, dado su seguimiento en el tiempo, pueden obtener estimaciones de la incidencia del evento de salud y riesgo directo; así como la posibilidad de investigar múltiples factores. En las desventajas puede mencionarse su costo elevado, el seguimiento prolongado en el tiempo, la dificultad para reproducir los resultados, la mayor posibilidad de influencia de los sujetos participantes en los resultados, una mayor dificultad para investigar enfermedades raras y la alta posibilidad de pérdida de los sujetos <sup>(28)</sup>.

Adicionalmente, para cada tipo de estudio mencionado, se deben considerar los métodos estadísticos adecuados a los fines de indicar si la diferencia de las frecuencias entre expuestos y no expuestos se debe al azar o existe una asociación con el factor de estudio, aun cuando su demostración esté sujeta a la posibilidad de cometer errores de selección e información propio de estos diseños, así como a la intervención de factores de confusión.

## **LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS DE OBSERVACIÓN**

Los estudios observacionales comparten con los ensayos clínicos controlados su falta de difusión y la posibilidad de errores y sesgos en su diseño, situación que en ocasiones dificulta el contraste necesario para la toma de decisiones.

En efecto, un análisis de los estudios epidemiológicos publicados en revistas de medicina general y de especialidades médicas, demostró que frecuentemente no se explican las razones para la selección de las potenciales variables de confusión. En los estudios de casos y controles publicados en psiquiatría, muy pocos explicaron los métodos utilizados para seleccionar los casos y los controles. Una revisión de 49 estudios longitudinales publicados sobre accidente cerebrovascular, encontró que en 35% (17) de ellos no explicaron las pautas para la identificación de los casos. Otros autores han argumentado que, si la publicación carece de la claridad necesaria, los beneficios de la investigación pueden conseguirse más lentamente y que se necesitan guías para mejorar la comunicación de los estudios observacionales <sup>(29)</sup>.

Posterior a la publicación de la iniciativa CONSORT sobre ECC, muchas revistas científicas se adhirieron a sus recomendaciones a fin de mejorar y estimular la publicación de calidad de los resultados de estos ensayos. Esta iniciativa generó propuestas similares en otras áreas científicas y dio paso a la creación de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), Directrices para la comunicación de Estudios Observacionales <sup>(29)</sup>.

Esta Declaración está constituida por una serie de ítems o recomendaciones, dirigidas mejorar la comunicación de resultados sobre estudios observacionales analíticos: los estudios de cohortes, los estudios de casos y controles y los estudios transversales. No se deben tomar como una guía o receta para la realización de los estudios, sólo constituyen una guía sobre la presentación de los resultados obtenidos. Invitamos al lector interesado a visitar la página web de la iniciativa: (<http://www.strobe-statement.org/>)<sup>(29)</sup>.

## **PERSPECTIVA**

La Farmacoepidemiología, como disciplina que estudia los efectos y consecuencias del uso de los medicamentos en poblaciones humanas, tiene como objetivo fundamental promover su uso adecuado. Para ello se sustenta en el método epidemiológico y sus diversos diseños de investigación, cada uno de los cuales presenta objetivos y características particulares, pero todos con el propósito global de mejorar el uso de medicamentos, prevenir eventos adversos y sus factores asociados; así como, descubrir nuevas indicaciones, determinar posibles efectos nocivos por uso crónico, describir las posibles interacciones con otros medicamentos, identificar el desarrollo de nuevas patologías, además del uso en poblaciones especiales, entre otros.

Entre las acciones de la Farmacoepidemiología destacan la aplicación de la investigación para la producción de evidencia científica sólida para la toma de decisiones en salud; así como para la ejecución de acciones de capacitación destinadas a mejorar las prácticas en torno al medicamento de pacientes, proveedores, personal de salud, industria, gobierno y público en general.

La presente revisión ha pretendido hacer una breve descripción de los principales diseños de investigación epidemiológica y su vinculación con el uso de medicamentos, destacando como principales ventajas, además de la diversa disponibilidad de métodos, la sencillez, rapidez y facilidad de ejecución de la mayoría de ellos, aunado al hecho de destacar los esfuerzos que se vienen realizando mediante la publicación de guías dirigidas a mejorar la divulgación de sus resultados, esperando que estas actividades se traduzcan en una mejora en el uso adecuado de medicamentos en la población, su salud y calidad de vida.

## **REFERENCIAS**

1. Strom B. What is Pharmacoepidemiology?. Textbook of Pharmacoepidemiology © 2013 John Wiley & Sons, Ltd. Editors B.L. Strom and S.E. Kimmel, Sean Hennessy. 2 ed. Published Online: 8 JUL 2013. DOI: 10.1002/9781118344828.
2. Hartzema AG, Porta M, Tilson HG. Pharmacoepidemiology – An introduction. Cincinnati, OH: Harvey Whitney Books Company; 1997.
3. Abajo F. El medicamento como solución y como problema para la salud

- pública. Una breve incursión a los objetivos de la farmacoepidemiología. Rev Esp Salud Pública. 2001; 4(75):281-284.
4. Argimón J, Jiménez J. Estudios experimentales II: Otros diseños. En: Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3 Ed. Madrid: Elsevier; 2004. p.49-65.
  5. Laporte J. La evaluación de los efectos de los medicantes. En: Principios básicos de investigación clínica. Fundación Instituto Catalán de Farmacología. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/l libre/l libre.htm>. (Consultado el 10 de octubre de 2016).
  6. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, España. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro español de estudios clínicos. Boletín Oficial del Estado. N.º 307, Diciembre de 2015.
  7. Laporte J, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Principios de epidemiología del medicamento. 2 ed. Madrid, España: Masson-Salvat; 1993: p.1-15.
  8. Armijo J, González M. Estudios de seguridad de medicamentos: Métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. En: El Ensayo clínico en España. Farmaindustria, Madrid, España; 2001. p. 161-190.
  9. Valsecia M. Farmacoepidemiología. Conferencia Magistral, 2013. Disponible en: <http://files.sld.cu/anestesiologia/files/2013/01/farmacoepidemio.pdf>. (Consultado el 01 de octubre de 2016).
  10. Montero E, López, J. Fiabilidad de los ensayos clínicos aleatorizados publicados. Med Clin (Barc). 2008; 131(15):583-4.
  11. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publicación de ensayos clínicos en revistas científicas: Consideraciones editoriales. Rev Esp Cardiol. 2006; 59(11):1206-14.
  12. Rosser W. Application of evidence from randomised controlled trials to general practice. Lancet. 1999; 353: 661-664.
  13. Cobos A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: Actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. Med Clin (Barc). 2011; 137(5):213–215.
  14. OMS, Selección de medicamentos. Informe de un Comité de Expertos. Serie Informes Técnicos N° 615. Ginebra, Suiza; 1977.
  15. Gómez L. Farmacoepidemiología como una herramienta importante del uso

- racional de los medicamentos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2007; 1(38):42-48.
16. Gené J, Catalán A. Utilización de medicamentos en Atención Primaria. En: Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica. Martín A, Cano JF eds. 6 ed. Barcelona, España; 2008. p.448-469.
  17. WHOCC. ATC/DDD Index 2016. Methodology. Norwegian Institute of Public Health Oslo, Norway. Disponible en: [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/) (Consultado el 10 de septiembre de 2016).
  18. Álvarez F. Farmacoepidemiología. Estudios de utilización de medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. Seguim Farmacoter. 2004; 2(3): 129-36.
  19. OMS. La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos Nº 9. OMS. Ginebra, Suiza; 2004. p. 1-6.
  20. Malgor L, Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. En: Farmacología médica. Cátedra de Farmacología y Terapéutica Kinésica. Corrientes, Argentina: Universidad Nacional del Nordeste, Facultad de Medicina; 2008, p.135-150.
  21. Manterola C, Otzen T. Estudios observacionales. Los Diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación clínica. Int. J. Morphol. 2014; 32(2):634-645.
  22. Fernández P. Tipos de estudios clínico epidemiológicos: Atención primaria de salud. Disponible en: [https://www.fisterra.com/mbe/investiga/6tipos\\_estudios/6tipos\\_estudios.asp](https://www.fisterra.com/mbe/investiga/6tipos_estudios/6tipos_estudios.asp) (Consultado el 15 de julio de 2016).
  23. Hernández M. Diseño de estudios epidemiológicos. En: Epidemiología. Diseño y análisis de estudios. México: Editorial Médica Panamericana; 2007: p.17-32.
  24. Hernández M, Garrido F, López S. Diseño de estudios epidemiológicos. salud pública de México. 2000; 42 (2): 147-154.
  25. Hernández, B., y Velazco, H. Encuestas transversales. salud pública de México. 2000; 42(5):447-455.
  26. García G, Huerta S. Consideraciones metodológicas y análisis simple de los estudios transversales. Bol Med Hosp Infant Mex. 1998; 55:348-356.
  27. González C. El Estudio de casos y controles. En: Martínez F., Antó J., Castellanos P., Marset P., Navarro V. (eds): Salud Pública. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998: p.199-215.
  28. Nieto F. El Estudio de cohortes. En: Martínez F., Antó J., Castellanos P., Marset P., Navarro V. (eds): Salud Pública. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998. p.217-238.

29. Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gøtzsche P, Vandenbroucke J. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): Directrices para la comunicación de estudios observacionales. Gac Sanit. 2008; 22(2):144-50.

Recibido: 24 de agosto de 2017

Aprobado: 19 de octubre de 2017