Tratado de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

Volumen I: Farmacoepidemiología

DIRECTOR Y EDITOR
Francisco J. de Abajo Iglesias

EDITORAS ADJUNTAS
Gabriela Alonso Martínez
Encarnación Fernández Antón

CONSEJO EDITORIAL
Sara Rodríguez Martín
Antonio Rodríguez Miguel
Antonio González Pérez

editorialuah

El contenido de este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el previo permiso escrito del editor.
Todos los derechos reservados.

© De los textos: sus autores.
© De las imágenes: sus autores, Guillermo de Abajo Mohedano y Encarnación Fernández Antón
© De la ilustración y diseño de portada: Guillermo de Abajo Mohedano.
© Editorial Universidad de Alcalá, 2026
Plaza de San Diego, s/n
28801 Alcalá de Henares
www.uah.es

ISBN de la obra completa: 979-13-88138-07-2
ISBN Volumen I (papel): 979-13-88138-05-8
Depósito legal: M-18541-2026

Diseño: Ronda Vázquez Martí
Composición: Solana e Hijos, A. G., S.A.U.
Impresión y encuadernación: Solana e Hijos, A.G., S.A.U.
Impreso en España

Prólogo

El porqué de un libro sobre farmacoepidemiología y farmacovigilancia, tanto monta

Cuando un libro ve la luz por primera vez parece necesario que su director exponga las razones de dicho alumbramiento, al menos para justificar el trabajo realizado. Entre ellas, la más obvia es la escasez de libros académicos, especialmente en nuestro idioma, que traten ambas disciplinas, la farmacovigilancia y la farmacoepidemiología, o al revés, tanto monta. No una u otra, sino ambas, en el mismo libro, aunque en volúmenes distintos. Y este hecho debe ser subrayado: el mismo libro, en dos volúmenes distintos, para dejar bien claro que son disciplinas diferentes, con su propia idiosincrasia, que una no está dentro de la otra, de ahí la conjunción copulativa que las distingue y, al tiempo, las enlaza: dos disciplinas diferentes que conviven en un feliz y exitoso maridaje en pro de la salud pública. Veamos el porqué.

La tarea fundamental que tiene por delante la farmacovigilancia es conocer hasta qué punto un medicamento puede ser causa de una determinada enfermedad o evento, con qué magnitud, y si han podido colaborar otros factores en su producción (factores predisponentes). Para cumplir con este objetivo, con frecuencia, resulta necesario trascender el puro caso individual y trabajar con poblaciones (el *demos* griego) para afrontar la multicausalidad de los problemas de salud. Así es como el método epidemiológico se ha convertido en la lógica de la medicina científica moderna, y explica el gran papel que tiene la farmacoepidemiología en la concepción actual de la farmacovigilancia.

El principal soporte científico de la farmacovigilancia es, en efecto, la farmacoepidemiología, tanto que hay quien ha intentado subsumir la primera en la segunda (también, quien ha hecho lo contrario). Pero este planteamiento es, desde mi punto de vista, erróneo. No hay solapamiento posible entre ambas disciplinas, de entrada, porque la farmacoepidemiología se ocupa también de dilucidar posibles efectos beneficiosos de los medicamentos, lo que queda fuera del ámbito de la farmacovigilancia, pero es que, ni siquiera, en el estricto campo de la seguridad de los medicamentos hay solapamiento, y no lo hay porque están situadas a distinto nivel. Entre ellas existe la misma relación que hay entre la epidemiología y la salud pública: la primera dedicada a la formulación de hipótesis y su refutación empírica, la segunda orientada a la acción. Es fácil apreciar que la farmacoepidemiología, siendo, como decimos, la columna vertebral de la farmacovigilancia no es la única ciencia o disciplina que contribuye a la misma: la patología médica, la farmacología básica, la farmacología clínica, la psicología, la sociología, las ciencias de la comunicación, el derecho, entre otras, aportan un conocimiento crucial para el ejercicio inteligente y responsable de la farmacovigilancia. Igual que ocurre con la medicina clínica, la farmacovigilancia no es una ciencia en sí misma sino una actividad práctica (de salud pública en este caso) que se alimenta de una diversa variedad de ciencias, entre ellas, de forma destacada la farmacoepidemiología.

El presente libro no es el primer libro de farmacovigilancia ni el primer libro de farmacoepidemiología que se edita en español, o castellano si se prefiere. Es de justicia recordar en este punto el primer libro que sobre la materia se realizó en España, *Los principios de epidemiología del medicamento* que editaron JR Laporte y G Tognoni, publicado por primera vez en 1983, y al que debemos mucho todos los que, andando el tiempo, nos fuimos dejando seducir por la farmacovigilancia primero, y por la farmacoepidemiología después. Luego, en España, se editaron otros, ya con el título de *Farmacoepidemiología* en su portada, como los de la Universidad de Valladolid en 1993 (A Carvajal, ed.), o de la Xunta de Galicia (L Matos, ed.) en 1997, o los que ponían el foco en la farmacovigilancia y/o seguridad de medicamentos como el editado por Farmaindustria (*Seguridad y medicamentos,* C. Vallvé, único autor) en 1987, o por el Instituto de Salud Carlos III en 1992 (*La farmacovigilancia en España,* De Abajo F, Madurga M, Olalla JF y Palop R, eds). Desde entonces a ahora, prácticamente un desierto, con el oasis del libro editado por la Universidad de Oviedo para celebrar el 25º aniversario del Sistema

Español de Farmacovigilancia en 2009 (Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ, eds). También ha habido en este tiempo y en nuestro idioma obras muy meritorias como el libro *Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos,* editado por R. Herrera y L Alessio en Argentina, en 2012. En inglés los libros de farmacovigilancia o de farmacoepidemiología son desde luego más abundantes, como las sucesivas ediciones del libro *Mann´s Pharmacovigilance* (editado en 2014, en su 3ª edición, por E. Andrews y N. Moore), el pedagógico librito de P. Waller *Pharmacovigilance – an introduction* (actualmente en su 2ª edición con la colaboración de M. Harrison-Woolrych), o la monumental obra de B. Strom, S.E. Kimmel y S. Hennesey *Pharmacoepidemiology* (en su 6ª edición a la hora de redactar este prefacio; siendo la primera de 1989). Es justo mencionar también el libro *Pharmacoepidemiology- an introduction*, editado por A. Hartzema, M. Porta y H. Tilson, publicado por primera vez en 1988 y del que se llegaron a realizar tres ediciones (la última de 1998). Quiero destacar la notable contribución en esta obra de Miquel Porta, profesor español de epidemiología de la Universidad Autónoma de Barcelona, que fue uno de los impulsores de la farmacoepidemiología en España. Hay más, desde luego, pero déjenme citar solo el más reciente del que tengo conocimiento, el libro *Principles and practice of pharmacovigilance and drug safety,* editado en 2024 por J. José, A. Cox y V. Paudyal, que destaca por su visión multicultural, más acorde con los tiempos que vivimos y la pujanza de los países fuera del contexto europeo y norteamericano. Todas son obras muy meritorias y altamente recomendables.

En el libro que el lector tiene en sus manos, hemos querido acentuar el enfoque académico. Nuestra intención ha sido la de crear un cuerpo de doctrina sistemático y organizado que sirva de referencia a aquellos que pretenden una formación reglada en ambas disciplinas, desde lo más básico a lo más avanzado. Este enfoque deriva de la razón primigenia por la que se ha acometido esta obra: tener un libro de referencia para que los alumnos que cursan el Máster de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Universidad de Alcalá tuvieran a su alcance los principales contenidos que se imparten en él, en una sola obra. Esta necesidad la empezamos a sentir desde el primer curso, en 2013, cuando los alumnos nos pedían libros de referencia y dábamos las citas de algunos de los libros arriba mencionados, así como otros de epidemiología y de farmacología clínica, también diferentes artículos y materiales, pero, finalmente, acabábamos remitiendo al alumno a las presentaciones de los profesores para prepararse la materia. Quisiera no pecar de inmodestia si afirmo que este máster se ha convertido con el tiempo en una referencia en el ámbito de habla hispana. El libro nace, por tanto, como la lógica continuación y, a su vez complemento, del máster (a nuestra pequeña escala: pasar de las "aladas palabras" de las clases a la letra impresa), aunque esperamos sea útil también más allá del ámbito académico, no en vano los diferentes autores han puesto especial cuidado en los aspectos prácticos que más podrían interesar al profesional.

No puedo ni quiero acabar este prólogo sin hacer algunas consideraciones personales y me adelanto a pedir disculpas al paciente lector por este atrevimiento, pero espero convencerle de que no es fruto de la vanidad, sino de la necesaria rendición de cuentas que toca hacer cuando uno se aproxima al final del camino de su vida profesional y académica. La razón última de que este libro exista es porque su director lo ha sentido como un legado, suyo desde luego, pero también del de una cohorte de hombres y mujeres que han compartido con él toda una vida dedicada a estas dos disciplinas, en diferentes ámbitos, primero en el extinto Centro Nacional de Farmacobiología de Majadahonda (coloquialmente, "el CNF"), donde inició su carrera en farmacovigilancia en 1989, después en la *Harvard School of Public Health* y el *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*, donde descubrió y aprendió la farmacoepidemiología moderna en 1997-98, luego en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (nuevo organismo que nació en 1998 y en el que se integró el CNF) hasta 2009 y, desde entonces, en la Universidad de Alcalá. Todos los autores de los diferentes capítulos están en el álbum de fotos afectivo-profesional del director (en su "almario", que diría mi querido amigo Manuel de los Reyes), algunos son además miembros del Consejo Académico del Máster y de los Consejos Editoriales del libro, por lo que sería gratuito citarlos: nada de lo que diga les representará mejor que su propia obra. Pero hay otros compañeros que, aunque su nombre no aparece en la lista de autores,

son también, en buena medida, artífices o inspiradores de lo que aquí se cuenta y no sería justo si no los mencionara: Ramón Palop, Dolores Montero, Jose Félix Olalla, Carmen Álvarez, Gloria Martín-Serrano, Alfonso Rodríguez-Pascual, Blanca Santamaría, Mariantonia Serrano, César de la Fuente, Edurne Lázaro, Luis Alberto García Rodríguez, Ana Ruigómez, Lucía Cea, Elisa Martín-Merino, Susana Pérez-Gutthann, Alec Walker, Hershel Jick, Alfonso Carvajal, Joan Ramon Laporte, Dolors Capellá, Jaume Torelló, Luis Martín-Arias, María Sainz… y tantos otros compañeros y compañeras del Sistema Español de Farmacovigilancia, del Comité de Seguridad de medicamentos de uso humano, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, del *Pharmacovigilance Working Party* y de la Universidad de Alcalá. Todos, en mayor o menor medida, han sido piezas esenciales para configurar el puzle de la vida profesional del director. A ellos y a todos los que han consagrado los mejores años de su vida a la noble tarea de evaluar la seguridad de los medicamentos y velar por la salud pública, maestros unos, discípulos otros, compañeros todos, está dedicada esta obra coral, confiando que la encuentren valiosa y merecedora de su confianza, aunque, bien lo sé, no deja de ser un fruto imperfecto del entendimiento humano.

Francisco J. de Abajo

Si en tu vida has dado a la humanidad
un soplo de belleza,
una gota de bondad,
o un gramo de sabiduría,
tu vida habrá valido la pena.

Agradecimientos

En la presente obra han contribuido 80 autores de diferentes ámbitos, sin cuyos conocimientos, esfuerzo y cuidado este libro no habría sido posible. Es tan innecesario como justo decirlo. A todos ellos, mi agradecimiento más sincero. Confío que su trabajo se vea recompensado con la satisfacción de haber colaborado en una obra que pretende ser una referencia en su ámbito.

Gracias también a los miembros de los respectivos Consejos Editoriales por sus valiosas aportaciones y, en especial, a Mariano Madurga Sanz, cuya incansable dedicación a la farmacovigilancia, saber enciclopédico sobre la seguridad de medicamentos y constante apoyo, ha sido una ayuda inestimable. Gracias, compañero.

La edición de un libro de esta magnitud es una tarea que necesita mucha dedicación y mucho tiempo. Es difícil disponer de ambas cosas cuando se pretende compatibilizar dicha empresa con las actividades cotidianas. Afortunadamente, el director y editor de la misma ha podido disponer de un año sabático concedido por la Universidad de Alcalá (UAH) para esta finalidad. Por ello quiero expresar mi profundo agradecimiento a la UAH y, sobre todo, a mis compañeros de la Unidad Docente de Farmacología del Departamento de Ciencias Biomédicas que tuvieron que hacer un sobreesfuerzo para cubrir mi ausencia, en especial a los profesores Sara Rodríguez Martín, Antonio Rodríguez Miguel, Encarnación Fernández Antón y Federico Gago Badenas.

La estructura del libro es la imagen especular de la estructura del Máster de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Universidad de Alcalá, un estudio que, a la hora de escribir estas líneas, ya ha completado 12 ediciones, y que cuenta con más de 300 egresados de España y de Latinoamérica. Ni que decir tiene que la experiencia acumulada a lo largo de todos estos años y la retroalimentación recibida por parte de los alumnos ha sido esencial para ir perfeccionando sus contenidos con el tiempo. El libro se ha beneficiado de esta experiencia. Por tanto, a todos los alumnos del Máster, también mi agradecimiento por su aportación. Es digno de destacar que un buen número de ellos, son ahora profesores del Máster y autores de diferentes capítulos del libro.

Gracias también a la editorial de la UAH por habernos guiado en todo momento desde la misma concepción hasta el resultado final, en especial a su director, el profesor Gregorio Sánchez Marín por su confianza en el proyecto, y a Nuria Boyarizo Rodríguez y Ronda Vázquez Martí por su apoyo, conocimiento y buen hacer editorial.

Mi último y mayor agradecimiento tiene que ir dedicado a mis colaboradores más estrechos en esta aventura, Gabriela Alonso Martínez y Encarnación Fernández Antón, editoras adjuntas, y Guillermo de Abajo Mohedano, autor, junto a Encarnación Fernández Antón, de cuanto de arte tiene el libro. Su trabajo abnegado, constante y meticuloso ha hecho, sin duda, un libro mejor, más riguroso y más completo de lo que habría sido sin su colaboración. Es un lugar común decir que la juventud actual no está educada en la cultura del esfuerzo. Ellos desmienten este arquetipo y soy muy consciente de la gran suerte que he tenido con ellos a mi lado.

Francisco J. de Abajo

Relación de autores

Francisco José de Abajo Iglesias
Catedrático de Farmacología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Grupo de Farmacoepidemiología, Área 6, Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal (IRYCIS). Director del Máster de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Universidad de Alcalá.

Gabriela Alonso Martínez
Investigadora contratada-FPU. Unidad Docente de Farmacología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Grupo de Farmacoepidemiología, Área 6, Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal (IRYCIS).

Ferrán Catalá López
Investigador científico. Métrica e Innovación en la Ciencia y la Tecnología, Instituto de Políticas y Bienes Públicos (IPP), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

Encarnación Fernández Antón
Investigadora contratada y profesora. Unidad Docente de Farmacología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Grupo de Farmacoepidemiología, Área 6, Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal (IRYCIS).

Miguel Gil García
Epidemiólogo senior. Programa BIFAP. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Diana González Bermejo
Jefa de Servicio. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Antonio González Pérez
Epidemiólogo de la Fundación Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE). Investigador Titular. Departamento de Ciencias Clínicas y de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Loyola Andalucía. Grupo de Farmacoepidemiología, Área 6, Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal (IRYCIS).

Sonia Hernández-Díaz
Professor of Epidemiology. Director of the Pharmacoepidemiology Program. Harvard T.H. Chan School of Public Health. Boston, MA, USA.

Krista F. Huybrechts
Professor of Medicine at Harvard School of Medicine and Professor of Epidemiology at Harvard T.H. Chan School of Public Health. Boston, MA, USA.

Miguel Ángel Maciá Martínez
Jefe de Área de Farmacoepidemiología. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Departamento de Medicamentos de uso humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Miembro del Consejo Académico del Máster de Farmacoepidemología y Farmacovigilancia de la Universidad de Alcalá.

Federico de Montalvo Jääskeläinen
Profesor propio ordinario (Catedrático), Derecho Constitucional. Universidad Pontificia Comillas (ICADE). Presidente del Comité de Bioética de España (2018-2022).

Francisco Morales-Olivas
Catedrático de Farmacología. Universitat de València.

David Prieto Merino
Profesor Titular de Universidad. Unidad Docente de Salud Pública, Medicina Legal e Historia de la Ciencia. Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales. Universidad de Alcalá.

Sara Rodríguez Martín
Profesora Ayudante Doctora. Unidad Docente de Farmacología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Grupo de Farmacoepidemiología, Área 6, Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal (IRYCIS). Coordinadora del Máster de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Universidad de Alcalá.

Antonio Rodríguez Miguel
Profesor Ayudante Doctor. Unidad Docente de Farmacología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Grupo de Farmacoepidemiología, Área 6, Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal (IRYCIS). Coordinador del Máster de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Universidad de Alcalá.

Listado de siglas y abreviaturas de uso habitual en farmacoepidemiología[a]

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AIT: análisis por intención de tratar; ver **ITT**

AMSTAR-2: *a measurement tool to assess systematic reviews*; herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas

ANOVA: *analysis of variance*; análisis de la varianza

BCDSP: *Boston collaborative drug surveillance* program; programa colaborativo de farmacovigilancia de Boston

BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público

CDSR: *Cochrane database of systematic reviews*; base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas

CEIFE: Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica

CEIm: Comité de Ética para la Investigación con medicamentos

CENTRAL: *Cochrane central register of controlled trials*; registro central Cochrane de ensayos clínicos

CESME: Centro de Estudios sobre la Seguridad de los medicamentos, Universidad de Valladolid

CIAP: clasificación internacional de atención primaria; ver **ICPC**

CIE: clasificación internacional de enfermedades; ver **ICD**

CIOMS: *Council for International Organizations of Medical Sciences*; Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas

CMBD: conjunto mínimo básico de datos

CPRD: *clinical practice research datalink*; base de datos de salud del Reino Unido

DAG: *directed acyclic graphs*; diagramas acíclicos dirigidos (también, diagramas causales)

DARWIN EU: *data analysis and real world interrogation network*; red de análisis de datos del mundo real de la Agencia Europea de Medicamentos

DDD: dosis diaria definida

DDP: dosis diaria prescrita

DHD: número de dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes por día

DSRU: *Drug Safety Research Unit*; Unidad de Investigación de Seguridad de Medicamentos

DT: diferencia de tasas

DVR: datos de vida real; ver **RWD**

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EHR: *electronic healthcare records*; registros médicos electrónicos

EMA: *European Medicines Agency*; Agencia Europea de Medicamentos

ENCePP: *European network of centres for pharmacoepidemiology and pharmacovigilance*; red europea de centros de farmacoepidemiología y farmacovigilancia

EMRN: *European medicines regulatory network*; red europea de regulación de medicamentos

EOm: estudios observacionales con medicamentos

EPA: estudios posautorización. Nombre antiguo para los **EOm**

---

a Este listado ha sido realizado por los editores y no pretende ser exhaustivo. Por tanto, el lector encontrará otras siglas y abreviaturas que se utilizan en el texto y que no se han recogido en este listado. Estas omisiones, salvo error, son debidas a que los editores las han considerado específicas del capítulo en el que aparecen.

ET: error típico

EUM: estudios de utilización de medicamentos

EVR: evidencia en vida real; ver **RWE**

FAP (PAP): fracción (o proporción) atribuible poblacional

FDA: *Food and Drug Administration*; Agencia reguladora de alimentos y medicamentos en EE. UU.

FIPr: fuentes de información primarias

FISec: fuentes de información secundarias

FP: fracción prevenible

g.l.: grados de libertad

g.l.e.: grados de libertad del error

g.l.m.: grados de libertad del modelo

GPRD: *General Practice Research Database;* nombre antiguo de la base de datos **CPRD**

GRADE: *grading of recommendations assessment development and evaluation*; sistema de graduación de las recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación

GVP: *good pharmacovigilance practices*; buenas prácticas de farmacovigilancia

HCE: historia clínica electrónica

HR: *hazard ratio*; razón de riesgos instantánea

I: incidencia proporcional o acumulada (a veces se abrevia también como IA o Ip)

IC: intervalo de confianza

IC95%: intervalo de confianza al 95 %

ICD: *international classification of diseases*; ver **CIE**

ICPC: *international classification for primary care*; ver **CIAP**

InPreSS: *international pregnancy safety study*; estudio internacional de seguridad en el embarazo

INUS: *insufficient but necessary part of a condition which is itself unnecessary but sufficient for the result*; parte insuficiente pero necesaria de una condición que es, en sí misma, innecesaria pero suficiente para el resultado

IPCW: *inverse probability of censoring weighting*; ponderación por el inverso de la probabilidad de la censura

IPD: *individual participant data*; datos individuales de participantes (aplicado al metaanálisis)

IPTW: *inverse probability of treatment weighting*; ponderación por el inverso de la probabilidad del tratamiento

IPW: *inverse probability weighting*; ponderación por el inverso de la probabilidad

ISMP: *Institute for Safe Medication Practices*; Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos

ISPE: *International Society of Pharmacoepidemiology*; Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología

ITT: *intention to treat analysis*; ver **AIT**

MAR: *missing at random*; pérdida de información aleatoria

MCAR: *missing completely at random*; pérdida de información completamente aleatoria

MCD: modelo común de datos

MEPREP: *medication exposure in pregnancy risk evaluation program*; programa de evaluación de riesgos de exposición a medicamentos durante el embarazo

MeSH: *medical subject headings*; descriptores en ciencias de la salud, diccionario de la *National Library of Medicine*

MMR: medidas de minimización de riesgos

MNAR: *missing not at random*; pérdida de información no aleatoria

MOOSE: *meta-analysis of observational studies in epidemiology*; [guía para] metaanálisis de estudios observacionales en epidemiología

MRC: *Medical Research Council*; Consejo de Investigación Médica (Reino Unido)

NNG: *number needed to genotype*; número necesario a genotipar

NNH: *number needed to harm*; número necesario para observar un daño atribuible al medicamento

NNT: *number needed to treat*; número necesario a tratar para observar un beneficio debido al medicamento

NNTI: *number needed to treat to have a relevant interaction*; número necesario a tratar para observar una interacción relevante

NNV: *number needed to vaccinate*; número necesario a vacunar para prevenir la infección

O/E: razón casos observados *vs.* casos esperados

OHDSI: *observational health data sciences and informatics community*; comunidad de ciencia de datos de salud observacionales e informática

OMOP: *observational medical outcomes partnership*; partenariado para el uso de resultados médicos procedentes de estudios observacionales

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *odds ratio*; razón de *odds*, razón de momios

P: prevalencia

PAE: proporción atribuible entre los expuestos

PAES: *post-authorisation efficacy studies*; estudios posautorización de eficacia

PAP (FAP): proporción (o fracción) atribuible poblacional

PASS: *post-authorisation safety studies*; estudios posautorización de seguridad

PEM: *prescription event monitoring*; monitorización de eventos tras la prescripción

PICOS: acrónimo nemotécnico para definir la pregunta de investigación: población, intervención, comparadores, resultados de interés (en inglés, *outcomes*) y diseño de estudio (en inglés, *study design*)

PRISMA: *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*

RA: riesgo atribuible entre los expuestos

RAE-CMBD: registro de actividad de atención sanitaria especializada - conjunto mínimo básico de datos

RAP: riesgo atribuible poblacional

REec: registro español de estudios clínicos

RERI: *relative excess risk due to interaction*; exceso de riesgo relativo debido a la interacción

RIC: rango intercuartílico

ROBINS-I: *risk of bias in non-randomized studies of interventions*; riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados de intervenciones

ROR: razón de *odds ratios*

RP: razón de prevalencias

RR: riesgo relativo o razón de riesgos

RRA: reducción de riesgo absoluto atribuible a la exposición

RRR: razón de riesgos relativos

RT: razón de tasas

RWD: *real-world data*; ver **DVR**

RWE: *real-world evidence*; ver **EVR**

S: supervivencia

SCE: suma de cuadrados del error

SCM: suma de cuadrados del modelo

SCT: suma de los cuadrados total

SEFV: Sistema Español de Farmacovigilancia

SNOMED-CT: *systematized nomenclature of medicine - clinical terms*; nomenclatura sistemática de medicina - términos clínicos

TA: tasa atribuible a la exposición

TAC: titular de autorización de comercialización

THIN: *the health improvement network*; base de datos de atención primaria en el Reino Unido

TI: tasa de incidencia

VPP: valor predictivo positivo

La experiencia es el nombre que dan los hombres a sus errores

Oscar Wilde, *El retrato de Dorian Gray*

Afortunado el que ha podido comprender las causas de las cosas

Virgilio, *Las Geórgicas, Libro II*

Las teorías cambian el mundo hasta cuando son erróneas, aunque, por regla general, su influencia es más persistente cuando son correctas. Todo ello equivale al hecho de que el determinismo es sencillamente un error.

Karl Popper, *Un mundo de propensiones*

La vida es breve; el arte, largo;
la ocasión, fugaz;
la experiencia, engañosa;
el juicio, difícil

Hipócrates, *Aforismos*

Sección 1

FUNDAMENTOS DE FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

Capítulo 1. Farmacoepidemiología: definición, historia y aplicaciones

Capítulo 2. Conceptos básicos de farmacología clínica

Capítulo 3. Bases del razonamiento epidemiológico y concepto de causa

Capítulo 4. Definición de la exposición y del evento. Medidas de frecuencia

Capítulo 5. Medidas de asociación y medidas de impacto

Capítulo 6. Precisión y validez de un estudio farmacoepidemiológico. Tipos de sesgos y medidas para minimizarlos

Capítulo 7. Interacción o modificación de efecto en farmacoepidemiología: concepto y evaluación

Capítulo 8. Tipos de estudios epidemiológicos I: clasificación y estudios analíticos experimentales

Capítulo 9. Tipos de estudios epidemiológicos II: estudios analíticos observacionales

Capítulo 10. Tipos de estudios epidemiológicos III: estudios transversales, diseños defectivos (series y registros) y estudios ecológicos

Capítulo 11. Tipos de estudios epidemiológicos IV: revisiones sistemáticas y metaanálisis

Capítulo 12. Estudios de utilización de medicamentos

Capítulo 13. Fuentes de datos sanitarios para la realización de estudios farmacoepidemiológicos

Capítulo 14. Aspectos éticos y legales del uso secundario de los datos de salud

Capítulo 15. Estudios observacionales con medicamentos: aspectos regulatorios

Ejercicios prácticos de farmacoepidemiología

1

Farmacoepidemiología: definición, historia y aplicaciones

Francisco J. de Abajo

1. Introducción

La farmacoepidemiología es una disciplina joven que ha surgido de la afortunada fusión de dos ciencias: la farmacología clínica, que le presta el objeto (el estudio de los [efectos de los] fármacos en el ser humano) y la epidemiología, que le presta el método (el uso del razonamiento probabilístico para evaluar los determinantes del proceso salud-enfermedad en las poblaciones humanas). El origen de la farmacoepidemiología ha estado muy vinculado a la evaluación de los efectos adversos de los medicamentos y, por tanto, a la farmacovigilancia, hasta el punto de que con frecuencia se confunden. Hoy día, no obstante, está claro que son disciplinas independientes, pero es verdad que muy interdependientes. Así como el nacimiento de la farmacoepidemiología debe mucho a la farmacovigilancia, esta última no cabe concebirse hoy día sin el concurso de la primera. La farmacoepidemiología desempeña un papel creciente en el desarrollo de la farmacovigilancia, desde la identificación de un nuevo riesgo a la evaluación de la efectividad de las medidas de minimización, pasando, sobre todo, por la cuantificación del riesgo (magnitud de asociación e impacto poblacional). La propia elaboración de los planes de gestión de riesgos (y, por tanto, el concepto de proactividad en farmacovigilancia) sería inconcebible sin el concurso de la farmacoepidemiología. Por ello, todos los profesionales que se dediquen a la farmacovigilancia, cualquiera que sea su ámbito, deben conocer los fundamentos de esta disciplina y sus métodos, lo suficiente como para ser competentes a la hora de interpretar los estudios que se realizan y formar su propio criterio. En el capítulo sobre la evolución de la farmacovigilancia se aborda también el papel que desempeña la farmacoepidemiología en su marco operativo y se remite al lector a él para ampliar estas cuestiones (capítulo 1 del Vol. II). Pero la farmacoepidemiología no solo se dedica a los efectos adversos de los medicamentos, cada vez más se utiliza para evaluar la efectividad, especialmente la efectividad comparada, y la eficiencia, con lo que se ha convertido también en una herramienta fundamental para la toma de decisiones clínicas. Es un hecho histórico, aunque poco conocido, que el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico se identificó por primera vez en un estudio farmacoepidemiológico[1] (cuadro 1), mucho antes de la realización de los ensayos clínicos aleatorizados de la década de los ochenta y noventa del siglo pasado.

2. Definición

El término farmacoepidemiología es una palabra compuesta de cuatro vocablos de origen griego: 1) fármaco-, de *phármakon* que tiene el significado tanto de "remedio" como de "veneno"; 2) -epi-, un prefijo con el significado de "sobre" o "encima"; 3) -demio-, vocablo derivado de la palabra *demos,* con el significado de "pueblo" o "gente"; y 4) -logía, derivado del sustantivo *logos,* cuyo significado es múltiple, pero el que aquí nos interesa sería el de "estudio" o "ciencia" (también "inteligencia" y "razón"). Por tanto, etimológicamente, la farmacoepidemiología sería la *ciencia* que trataría de los *remedios* (medicamentos) en relación con sus acciones *sobre* las *poblaciones humanas*. Para la distinción entre fármaco y medicamento, remitimos al lector al capítulo 2 de este volumen.

Tal vez, la primera definición académica de farmacoepidemiología fue la que ofrecieron Porta, Hartzema y Tilson[2] en 1988: "La aplica-

ción del razonamiento, los métodos y el conocimiento epidemiológico para el estudio de los usos y de los efectos (beneficiosos y adversos) de los medicamentos en las poblaciones humanas". En 1989, Strom[3] propuso una definición más breve: "El estudio del uso y los efectos del uso de los medicamentos en grandes poblaciones".

De acuerdo con estas definiciones, la farmacoepidemiología se podría dividir de forma operativa en dos grandes áreas: 1) aquella que se ocupa de estudiar el uso de los medicamentos y sus determinantes, y que se desarrollaría con los estudios de utilización de medicamentos; y 2) aquella que se ocupa de cuantificar y de evaluar los efectos (beneficiosos o adversos) de los medicamentos sobre las personas medidos a escala poblacional y que se desarrollaría mediante estudios epidemiológicos analíticos. Utilizando como referencia la clásica división de la farmacología en *farmacocinética* (el estudio de los movimientos del fármaco en el organismo) y *farmacodinamia* (el estudio de los efectos del fármaco sobre el órgano diana), referidas ambas al sujeto individual, sano o enfermo, se podría ampliar el foco del sujeto individual a las poblaciones y utilizar los términos "*farmacocinética social*" para la primera parte de la definición (el estudio de los movimiento del medicamento en la sociedad desde que se autoriza por las autoridades reguladoras) y "*farmacodinamia social*" para la segunda (el estudio de los efectos de los medicamentos en la población, utilizando para ello medidas epidemiológicas)[4].

En ninguna de las dos definiciones apuntadas se alude al hecho de que la farmacoepidemiología obtiene los datos y las evidencias del mundo real (*real-world data, real-world evidence*), aunque se podría considerar implícito en el término "poblaciones humanas", o aún mejor, "grandes poblaciones humanas", dado que no hay otra forma de obtener esos datos si no es del mundo real. No obstante, completaría la definición si se hiciera de un modo explícito.

Una aplicación importante de la farmacoepidemiología en el campo específico de la farmacovigilancia, es la de evaluar la efectividad de las intervenciones realizadas para minimizar o prevenir riesgos de los medicamentos, aspecto que no quedaría incluido en las definiciones mencionadas. En este caso, no se trata de evaluar el medicamento en sí, sino las medidas que se han ideado y puesto en marcha para optimizar su relación beneficio-riesgo, una tarea tradicionalmente desatendida, pero que está cobrando cada vez un mayor peso.

Con todo ello, proponemos la siguiente definición de farmacoepidemiología: *Ciencia que aplica el método epidemiológico para el estudio de los usos de los medicamentos y sus determinantes, sus efectos beneficiosos y adversos en la vida real de las poblaciones humanas, así como para la evaluación de la efectividad de las medidas destinadas a mejorar su relación beneficio-riesgo en dichas poblaciones*.

La *International Society of Pharmacoepidemiology* (ISPE) ofrece esta definición de farmacoepidemiología: "Disciplina científica que usa los métodos epidemiológicos para evaluar el uso, los beneficios y riesgos de los productos médicos ["*medical products*"] *y* de las intervenciones en las poblaciones humanas"[5]. Es llamativo que en ella no se utilizan los términos *drugs*, *medicinal products* o *medicines* que serían los términos en inglés para fármaco, el primero, o medicamento, los dos segundos, sino que se utiliza el término "*medical product*" con la intención inequívoca de incluir no solo a fármacos o medicamentos, sean de origen natural, químico o biológico, sino también a los productos sanitarios. Aunque, en efecto, el método epidemiológico también puede aplicarse a la evaluación de los productos sanitarios, creemos que se desvirtúa la definición y la historia de esta disciplina, ya que no lleva el término *fármaco-* por azar. Hay quien empieza a utilizar el término en inglés "*device-epidemiology*" para este campo, o si se quiere incluir a fármacos y productos sanitarios, "*pharmaco- and device- epidemiology*". En español lo tendríamos más complicado.

Los medicamentos no solo tienen uso en la especie humana, también hay un buen número de aplicaciones en veterinaria, de hecho, hay medicamentos que solo se utilizan en este ámbito. Lógicamente también interesa conocer el uso y los efectos del uso de los medicamentos de uso veterinario. A la disciplina que se ocupa de ello se llama en inglés "*veterinary pharmacoepidemiology*" y en español, siendo más respetuoso con la etimología de los términos, "farmacoepizootiología"[6], aunque sea una palabra digna de

un trabalenguas. Sea de una forma u otra, sustitúyase "poblaciones humanas" por "poblaciones de animales no humanos" y ya tendríamos cubierta también esta definición.

3. Historia

3.1. Raíces, hitos y actores principales

Dos son las raíces históricas de la farmacoepidemiología. Una, los estudios de utilización de medicamentos que se iniciaron en Europa a finales de la década de los sesenta con el objetivo de comparar el consumo de medicamentos en diferentes países, auspiciados por la Oficina Regional Europea de la OMS (Organización Mundial de la Salud)[7], y que terminaron con la creación del *Drug Utilization Research Group* y la metodología DDD (dosis diaria definida)[8] (ver capítulo 12). La otra, y sin duda la más importante, fue la farmacovigilancia y los esfuerzos realizados para desarrollar métodos que complementaran los sistemas de notificación espontánea. En este contexto, cabe mencionar cuatro iniciativas relevantes:

1) La creación del *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* (BCDSP), en 1966 por Hershel Jick y Dennis Slone, como un programa de "monitorización intensiva hospitalaria" para evaluar los eventos relacionados con medicamentos durante la hospitalización, recogiendo datos mediante enfermeras especialmente entrenadas[9]. En 1966 se hizo un estudio piloto en el *Lemuel Shattuck Hospital* de Boston donde Jick era el responsable de la División de Farmacología Clínica; a comienzos de los setenta participaban ya 40 hospitales de 7 países[10]. Progresivamente este programa evolucionó para analizar también el riesgo de hospitalización asociado al uso regular de medicamentos en la comunidad, aplicando el método caso-control: los casos serían los sujetos que ingresaban con la enfermedad de interés y los controles los pacientes que ingresaban por otras patologías[10] (ver cuadro 1).

2) La realización de estudios caso-control *ad hoc* para evaluar problemas emergentes sobre la evaluación de la seguridad de los medicamentos. Fueron pioneros los estudios realizados en el Reino Unido por Martin Vessey, William Inman y Richard Doll para evaluar el riesgo del tromboembolismo venoso asociado al uso de los anticonceptivos orales[11,12] (cuadro 2) y el realizado en EE. UU. (Estados Unidos de América) por Arthur Herbst y colaboradores para investigar los posibles factores de riesgo del adenocarcinoma vaginal en mujeres jóvenes (lo que le condujo a descubrir que el uso del dietilestilbestrol por sus madres durante la gestación era el factor más importante[13]; ver cuadro 3). Siguiendo en esta línea, Dennis Slone y Samuel Shapiro crearon en 1975 la *Drug Epidemiology Unit* en la Universidad de Boston (que pasó a denominarse *Slone Epidemiology Center*, tras la muerte del primero en 1982). Este grupo puso en marcha estudios colaborativos de vigilancia caso-control de base hospitalaria para evaluar las causas medicamentosas de enfermedades graves poco frecuentes como las anomalías congénitas, el infarto agudo de miocardio, el cáncer o la agranulocitosis y la anemia aplásica (citemos como ejemplo el *International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study*[14]). Slone y Shapiro contribuyeron con Jick a crear el BCDSP, pero sus caminos se separaron a mediados de la década de los setenta por concepciones muy distintas sobre el futuro de la farmacoepidemiología (véase más adelante la polémica suscitada por Shapiro).

Cuadro 1. Estudios pioneros de la farmacoepidemiología. Uso de ácido acetilsalicílico (AAS) y reducción de la hospitalización por infarto agudo de miocardio (BCDSP, 1974). Este análisis formaba parte de la monitorización intensiva realizada en diversas salas de 8 hospitales de 5 países (EE. UU., Canadá, Nueva Zelanda, Escocia e Israel). Enfermeras entrenadas entrevistaban a los pacientes ingresados y registraban, entre otras variables, los medicamentos que utilizaban regularmente (interpretado generalmente como uso diario) y el diagnóstico de alta suministrado por el médico (motivo del ingreso). El programa no estaba diseñado para probar una hipótesis en particular. Para este estudio (estudio I), se seleccionaron 325 casos con el diagnóstico de alta de infarto agudo de miocardio y 3. 807 controles que ingresaron por otros motivos (enfermedades respiratorias, diabetes, enfermedad gastrointestinal, enfermedad renal, entre otras). Sus resultados fueron los siguientes:

Uso regular de AAS	Casos (n=325)	Controles (n=3. 807)	OR cruda	OR ajustada*
Sí	3 (0,9 %)	188 (4,9 %)	0,18	0,19
No	322	3. 619	1 (ref.)	1 (ref.)

*Ajustado por sexo y grupo de edad (40-49, 50-59, 60-69), mediante un análisis estratificado. *Abreviaturas:* OR: *odds ratio.* AAS: ácido acetilsalicílico.

Adicionalmente, se hizo un estudio más dirigido, denominado estudio II, con 451 pacientes y 10. 091 controles (se excluyeron patologías presumiblemente asociadas positiva o negativamente con el AAS). La OR ajustada por un índice de riesgo compuesto por 13 variables diseñado *ad hoc* dio un resultado de 0,53 (IC95%:0,33-0,84; p=0,02). En ambos estudios se mostraban, por primera vez, datos que apoyaban un efecto cardioprotector del AAS.

Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Regular aspirin intake and acute myocardial infarction. Br Med J. 1974;1:440-3.

Cuadro 2. Estudios pioneros de la farmacoepidemiología. Estudio caso-control para evaluar la asociación entre el uso de anticonceptivos y la enfermedad tromboembólica (Vessey y Doll, 1968). Poco después de la comercialización de los anticonceptivos orales, se habían notificado casos de trombosis, especialmente trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Sin embargo, debido a que esta patología es relativamente frecuente en mujeres jóvenes, no se pudo evaluar si existía una relación causal sólo con los casos notificados. Esto llevó a que diversos organismos públicos del Reino Unido **(***Royal College of General Practitioners, Committee on Safety of Drugs, Medical Research Council-MRC-)* llevaran a cabo tres estudios epidemiológicos para estimar el riesgo asociado al uso de contraceptivos. El llevado a cabo por el MRC fue un estudio de casos y controles de base hospitalaria en el que participaron 19 hospitales. Se incluyeron como casos a mujeres de 16 a 40 años que habían ingresado con un diagnóstico de trombosis (códigos 463-466 de la ICD, *International Classification of Diseases*)**.** Se excluyeron mujeres solteras y viudas, con factores predisponentes a padecer trombosis, embarazadas, postmenopáusicas, estériles, las que tenían una tromboflebitis superficial y las que fallecieron durante la hospitalización. Por cada caso se tomaron 2 controles (mujeres que habían ingresado por otra condición médica o quirúrgica o para cirugía programada) que no tuvieran los criterios de exclusión de los casos y emparejadas con los casos por hospital, fecha de ingreso (±4 meses), edad (±4 años) y paridad. Todas las mujeres (casos y controles) fueron entrevistadas en su casa por una trabajadora social con experiencia en investigación. Los resultados principales se muestran en la tabla (tabla IV del artículo original), en la que se sugiere un notable incremento de riesgo de trombosis

Uso de anticonceptivos orales en el mes previo	Casos (n=58)	Controles (n=116)	OR*
Sí	26 (45 %)	10 (9 %)	8,6; p<0,001
No	32 (55 %)	106 (79 %)	1 (ref.)

* Ajustada por las variables de apareamiento. *Abreviaturas:* OR: *odds ratio.*

Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. Brit med J. 1968;2: 199-205. doi: 10. 1136/bmj. 2. 5599. 199.

Cuadro 3. Estudios pioneros de la farmacoepidemiología. Estudio caso-control para evaluar el uso de dietilestilbestrol (DES) en mujeres durante la gestación y riesgo de cáncer vaginal de células claras en sus hijas (Herbst *et al*., 1971). El adenocarcinoma vaginal (de células claras) es un tipo de cáncer muy infrecuente, especialmente en mujeres jóvenes. Por eso, a los investigadores les llamó la atención que entre los años 1966 y 1969 en un hospital de Boston se hubieran observado 7 casos en mujeres de 15 a 22 años, cuando antes de 1966 no había habido ningún registro de este tumor en el hospital. Para investigarlo, llevaron a cabo una encuesta epidemiológica a estas 7 pacientes y sus familias (y añadieron otro caso que ocurrió en 1969 en otro hospital de Boston). Como comparación, se tomaron 4 controles emparejados por cada caso por la fecha de nacimiento (± 5 días) y tipo de asistencia (sala o privado) y se les hizo la misma encuesta por entrevistadores entrenados. Entre las variables investigadas se encontraban la edad materna, el tabaquismo de la madre, sangrado durante la gestación, gestación malograda, uso de estrógenos durante la gestación (como el DES), lactancia materna, y exposición intrauterina a rayos X. Aunque se encontraron diferencias significativas con varios factores, la asociación más fuerte se observó con el uso del DES (de hecho, el valor de la OR fue infinito, dado que no se encontró ningún control expuesto, probablemente debido al pequeño tamaño muestral del estudio). Los resultados fueron los siguientes:

Uso de dietilestilbestrol durante la gestación	Casos (n=8)	Controles (n=32)	OR*
Sí	7 (87,5 %)	0 (0 %)	∞; p <0,00001
No	1	32	1 (ref.)

*Ajustado solo por las variables de apareamiento. *Abreviaturas:* OR: *odds ratio.*

Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina – association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med. 1971;24:62-69. doi: 10. 1056/NEJM197104222841604.

3) La puesta en marcha, a comienzos de los ochenta, del *Prescription Event Monitoring* (PEM) en el Reino Unido por la *Drug Safety Research Unit* (DSRU), dirigida por William Inman, en la Universidad de Southampton[15]. El estudio de casos y controles era el diseño preferido en estos primeros años de la farmacoepidemiología porque los estudios de cohorte para estudiar eventos infrecuentes se consideraban inviables. La innovación del PEM consistió, precisamente, en construir de forma rápida y eficiente cohortes de miles de usuarios de medicamentos en la fase posautorización temprana (en la que más necesidad de información hay), a través de las recetas realizadas por los médicos de atención primaria, que eran procesadas de forma centralizada para la gestión del pago por la *Prescription Pricing Authority* (PPA) del Sistema Nacional de Salud. Una vez seleccionado el medicamento objeto de seguimiento, la PPA identificaba las recetas, realizaba una fotocopia de las mismas y se las hacían llegar a la DSRU. Posteriormente, la DSRU se encargaba de contactar con los médicos de atención primaria, a los que se les enviaba un formulario (*green form*) para que rellenaran en él los acontecimientos o eventos adversos (¡ojo!, no sospechas de reacciones adversas; para conocer la diferencia véase capítulo 3 del Vol. II) que le hubieran ocurrido en los meses posteriores a la primera prescripción del medicamento. Pasado el tiempo de seguimiento establecido, los médicos devolvían relleno el formulario a la DSRU, donde se procesaban y analizaban para estimar la incidencia de los diferentes acontecimientos adversos, y se comparaba con las incidencias del mismo evento reportado con otros medicamentos. De este modo, se podían generar nuevas señales, cuantificar riesgos, y detectar po-