

Tema 2

Farmacoepidemiología

ÍNDICE TEMA 2

1. Concepto de Farmacoepidemiología
2. Método Epidemiológico
 - 2.1. Inferencia causal
 - 2.1.1. Algoritmo de la SEFV
 - 2.1.2. Algoritmo de la OMS
 - 2.2. Tamaño de la muestra
 - 2.3. Tipos de estudio
 - 2.4. Medidas de frecuencia y asociación-efecto

1. CONCEPTO DE FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

FARMACOEPIDEMIOLOGÍA: Aplicación del conocimiento, métodos y razonamiento **epidemiológicos** al estudio de los efectos (beneficiosos y adversos) y usos de los **fármacos** en poblaciones humanas

Farmacoepidemiología → Farmacología Clínica → OBJETIVO
Epidemiología → MÉTODOS

Engloba **dos ramas:**

1. Estudios de Farmacovigilancia

Identifica y valora los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población

2. Estudios de Uso de medicamentos

- a) Comercialización
- b) Distribución
- c) Prescripción
- d) Uso en Sociedad: ¿Consecuencias sociales, económicas y médicas?

2. METODO EPIDEMIOLOGICO

Objetivo:

Establecer relación causal entre la exposición a un fármaco y la aparición de RAM

Variables importantes que se deben tener en cuenta:

1. Inferencia causal o evaluación de causalidad
2. Tamaño de la muestra
3. Tipos de estudios
4. Medidas de frecuencia
5. Medidas de asociación-efecto

2.1. INFERENCIA CAUSAL

Relación de causalidad → Determinación causal entre dos variables:

- Exposición al fármaco
- Aparición de efecto adverso

9 criterios epidemiológicos de causalidad de Hill

- 1. Fuerza de asociación:** Razón entre incidencia expuestos/no expuestos
Cuanto mayor sea → más probabilidad verdadera relación de causalidad
- 2. Consistencia de resultados:** Repetición de resultados por diferentes investigadores en diferentes estratos de la sociedad
- 3. Especificidad del efecto:** Una causa = un efecto
Ej Excepción: Fumar produce únicamente cáncer de pulmón (suposición inicial)
- 4. Secuencia temporal:** La exposición precede al resultado

5. **Gradiente biológico:** Relación dosis-respuesta, la frecuencia o la gravedad de la enfermedad en estudio debe guardar relación con la dosis o la duración de la exposición.
6. **Plausibilidad biológica:** Existencia de un modelo biológico previo que explique la asociación
7. **Coherencia:** La interpretación causal de una asociación no debe entrar en conflicto con los conocimientos sobre la historia natural y la biología de la enfermedad (ej. Patrón temporal, histopatología, resultado en animales...)
8. **Evidencia experimental:** La posibilidad de aplicar una intervención y comprobar si da lugar al efecto sospechosos de ser producido por ella.

Rara vez se puede obtener en poblaciones humanas
9. **Razonamiento por analogía:** Si un fármaco puede producir causar malformaciones congénitas, quizás puede hacerlo otro

Ninguno de los 9 puntos implica una **relación causal segura** y ninguno constituye un **requisito *sine qua non***

2.1.1. INFERENCIA CAUSAL-ALGORITMO DE LA SEFV

La valoración cuantitativa de la fuerza de relación causal entre fármaco y RAM se realiza mediante **algoritmos**.



Algoritmo: Secuencia de preguntas que pretenden “calificar” cada sospecha de relación medicamento-RAM con un determinado grado de probabilidad

- Algoritmo de Naranjo, Karch & Lasagna (1977)
- **En la SEFV:** algoritmo de Karch & Lasagna modificado (1982)

Existen 5 **categorías de causalidad** (similares a las recomendadas por la OMS):

- a) Sin relación
- b) Condicional
- c) Posible
- d) Probable
- e) Definida

2.1.1. INFERENCIA CAUSAL- ALGORITMO DE LA SEFV

Para realizar la imputabilidad (relación de causalidad fármaco-reacción adversa) el SEFV utiliza **siete criterios**:

1. **Secuencia temporal**
2. **Conocimiento previo**
3. **Efecto retirada medicamento**
4. **Efecto readministración (si existe)**
5. **Existencia de causas alternativas**
6. **Factores contribuyentes a favor (si existen)**
7. **Exploraciones complementarias (si existen)**



Cada criterio tiene **varias respuestas** (4-8) **con puntuación** (-3, +3)

1. Secuencia temporal

Intervalo entre la administración del medicamento y el efecto indeseable

- 1-compatible (+2)
- 2-compatible pero no coherente (+1)
- 3-no hay información (0)
- 4-incompatible (-1)
- 5-Efecto indeseable aparecido al retirar el fármaco; caso particular de un síndrome de abstinencia (+2)

Ejemplo: Un joven de 25 años recibe un tratamiento con amoxicilina de 15 días. Ese mismo día cena marisco por primera vez. Al día siguiente se despierta con una erupción con picor que le hace volver a la consulta médica. El médico cambia el tratamiento por azitromicina 1g, 3 días y la erupción cutánea desaparece. ¿Cual es la probabilidad que la erupción sea debida a la administración del fármaco?



Secuencia temporal: +2

2. Conocimiento previo

Grado de conocimiento en la Bibliografía de la relación medicamento-efecto adverso

- 1-RAM bien conocida en la literatura de referencia (+2)
- 2-RAM conocida ocasionalmente (+1)
- 3-RA desconocida (0)
- 4-Sin relación con el medicamento (-1)

Ejemplo: Un joven de 25 años recibe un tratamiento con amoxicilina de 15 días. Ese mismo día cena marisco por primera vez. Al día siguiente se despierta con una erupción con picor que le hace volver a la consulta médica. El médico cambia el tratamiento por azitromicina 1g, 3 días y la erupción cutánea desaparece. ¿Cual es la probabilidad que la erupción sea debida a la administración del fármaco?



Conocimiento previo: +2

3. Efecto retirada medicamento

Evolución del efecto indeseable tras la retirada del medicamento

- 1-Mejora con la retirada (+2)
- 2- No mejora con la retirada (-2)
- 3-No se retira y el efecto indeseado no mejora (+1)
- 4-No se retira y el efecto indeseado mejora (-2)
- 5-No hay información (0)
- 6-Muerte o efecto irreversible (0)
- 7-No se retira pero hay tolerancia al efecto (+1)
- 8-No se retira y el efecto indeseado mejora con tratamiento sintomático (+1)

Ejemplo: Un joven de 25 años recibe un tratamiento con amoxicilina de 15 días. Ese mismo día cena marisco por primera vez. Al día siguiente se despierta con una erupción con picor que le hace volver a la consulta médica. El médico cambia el tratamiento por azitromicina 1g, 3 días y la erupción cutánea desaparece. ¿Cual es la probabilidad que la erupción sea debida a la administración del fármaco?



Retirada del medicamento: +2

4. Efecto readministración

Evolución del efecto indeseable tras reexposición al medicamento, si existe.

- 1-Positiva: reaparición del efecto indeseable (+3)
- 2-Negativa: el efecto no reaparece (-1)
- 3-No hay reexposición o no hay información (0)
- 4-Muerte o efecto irreversible (0)
- 5-Positiva para una especialidad farmacéutica distinta con el mismo principio activo (+1)
- 6-Positiva para una especialidad farmacéutica distinta con el mismo mecanismo acción o reactividad cruzada (+1)

Ejemplo: Un joven de 25 años recibe un tratamiento con amoxicilina de 15 días. Ese mismo día cena marisco por primera vez. Al día siguiente se despierta con una erupción con picor que le hace volver a la consulta médica. El médico cambia el tratamiento por azitromicina 1g, 3 días y la erupción cutánea desaparece. ¿Cual es la probabilidad que la erupción sea debida a la administración del fármaco?



Readministración: 0

5. Existencia de causas alternativas

Existencia de alguna causa alternativa al medicamento

- 1-Sí: patología u otro medicamento (-3)
- 2-Verosimilitud parecida para el medicamento y otras causas (-1)
- 3-Falta de información (0)
- 4-Hay información suficiente para descartarla: no existe ninguna causa alternativa (+1)

Ejemplo: Un joven de 25 años recibe un tratamiento con amoxicilina de 15 días. Ese mismo día cena marisco por primera vez. Al día siguiente se despierta con una erupción con picor que le hace volver a la consulta médica. El médico cambia el tratamiento por azitromicina 1g, 3 días y la erupción cutánea desaparece. ¿Cual es la probabilidad que la erupción sea debida a la administración del fármaco?



Causa alternativa: -1

6. Factores contribuyentes a favor

Factores contribuyentes que favorecen la relación causal del fármaco con el efecto indeseado

Por ejemplo:

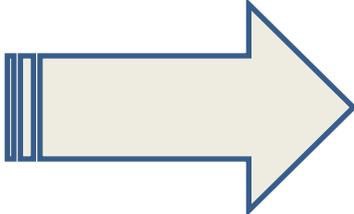
- insuficiencia renal
 - Insuficiencia hepática
 - úlcera péptica
- } (+1)

7. Exploraciones complementarias

Por ejemplo:

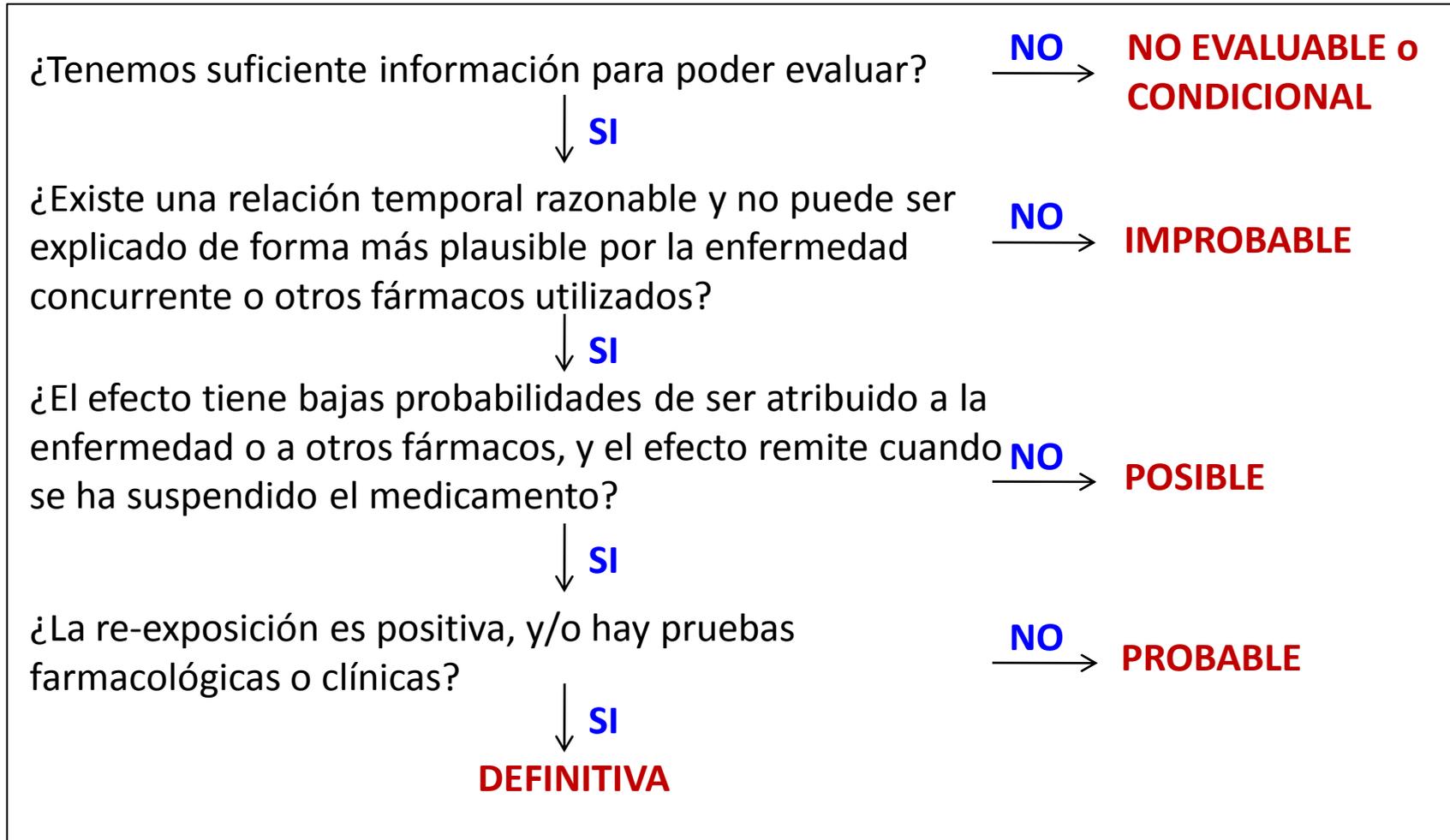
- niveles séricos del fármaco
 - pruebas alérgicas
- } (+1)

Resultados del algoritmo de la SEFV

- 
- Definida: ≥ 8
 - Probable: 6-7
 - Posible: 4-5
 - Condicional: 1-3
 - Improbable: ≤ 0

2.1.2. INFERENCIA CAUSAL-ALGORITMO DE LA OMS

La **OMS** utiliza un algoritmo diferente, aunque similar, para la valoración cuantitativa de la fuerza de relación causal entre fármaco y un efecto indeseado



2.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Los estudios de farmacovigilancia postcomercialización tienen gran importancia en la detección de **reacciones adversas poco frecuentes**.

Nº Pacientes participantes en estudios pre-comercialización	
Fase I	25-50
Fase II	100-250
Fase III	150-1000
Total en general	< 2500

Nº de pacientes requerido para detectar 1, 2 o 3 casos de RAM			
	Nº de pacientes requerido para detectar la reacción		
Incidencia de la reacción	1	2	3
1 de cada 100	300	480	650
1 de cada 200	600	960	1.300
1 de cada 1.000	3.000	4.800	6.500
1 de cada 2.000	6.000	9.600	13.000
1 de cada 10.000	30.000	48.000	65.000

2.3. TIPOS DE ESTUDIOS

1. **Estudios descriptivos** (búsqueda de hipótesis)
 - a) **Notificación Espontánea** (estructurados o no)
 - No estructurada: Literatura médica (cartas, artículos...)
 - Estructurada: Notificación voluntaria a organizaciones de la salud
 - b) **Estudios de cohortes sin grupo control (series de casos, estudios transversales)**

Ej. Observar lo que sucede a la población de individuos
 - c) **Estadísticos vitales** (morbilidad y mortalidad)
2. **Estudios analíticos** (evaluación de hipótesis)
 - a) **Experimentales: Ensayo clínico**
 - b) **Observacionales: Estudio de Cohortes y casos-control**
3. **Estudios mixtos**
 - a) **Record Linkage** (información clínica o datos de consumo)
 - b) **Monitorización** (hospitalaria, ambulatoria...)

2.4. MEDIDAS DE FRECUENCIA Y ASOCIACION-EFECTO

La epidemiología debe:

- I. Medir la frecuencia de la aparición de RAM → **medidas de frecuencia**
- II. Relacionar la aparición de una RAM con un agente causal → **medidas de asociación-efecto**

I. Medidas de frecuencia (incidencia de RAM)

a) **Expresión de la frecuencia**

- **Número de casos:** Da una idea de **magnitud numérica** de aparición RAM
Ej. Durante el curso pasado ha habido 145 casos de hemorragia digestiva.
- **Proporción: Relación entre un evento de un subtipo y el resto (%)**
Ej. 26/145 o el 18% de las hemorragias digestivas fueron por rotura de varices esofágicas.

2.4. MEDIDAS DE FRECUENCIA Y ASOCIACION-EFECTO

- **Razón:** Relación entre **2 clases de variables**

Ej. Relación entre mujeres y hombres que presentan una hemorragia digestiva es 1:3.

- **Tasa:** Expresa un **cambio** que sufre la **aparición de un evento en una determinada población** por unidad de **tiempo**. **Es la medida más completa.**

$$\text{Tasa} = \frac{\text{Nº casos}}{\text{Personas} * \text{tiempo}}$$

Ej. Tasa media de aparición de legionelosis entre 2005 y 2007:

Año	Casos de Legionelosis	Población media de la CAPV
2005	45	3.000.000
2006	80	
2007	100	

$$\text{Tasa} = (45 + 80 + 100) / (3000000 * 3) = 0.000025$$

La tasa en este periodo es de 2.5 casos de legionelosis por 100.000 habitantes y año.

2.4. MEDIDAS DE FRECUENCIA Y ASOCIACION-EFECTO

b) Medidas de Frecuencia:

- **Incidencia** (riesgo de enfermar): Cuantifica el **número de nuevos sucesos** o casos de enfermedad que surgen en una población susceptible **durante un tiempo definido**. Da idea de la **velocidad a la que se propaga la enfermedad**

Incidencia Acumulada (IA): Proporción de personas que enferman durante un cierto intervalo de tiempo. Velocidad a la que se produce la enfermedad o Probabilidad de aparición de la enfermedad.

$$IA = \frac{\text{Nº casos nuevos en un período determinado}}{\text{Población expuesta al riesgo}^*}$$

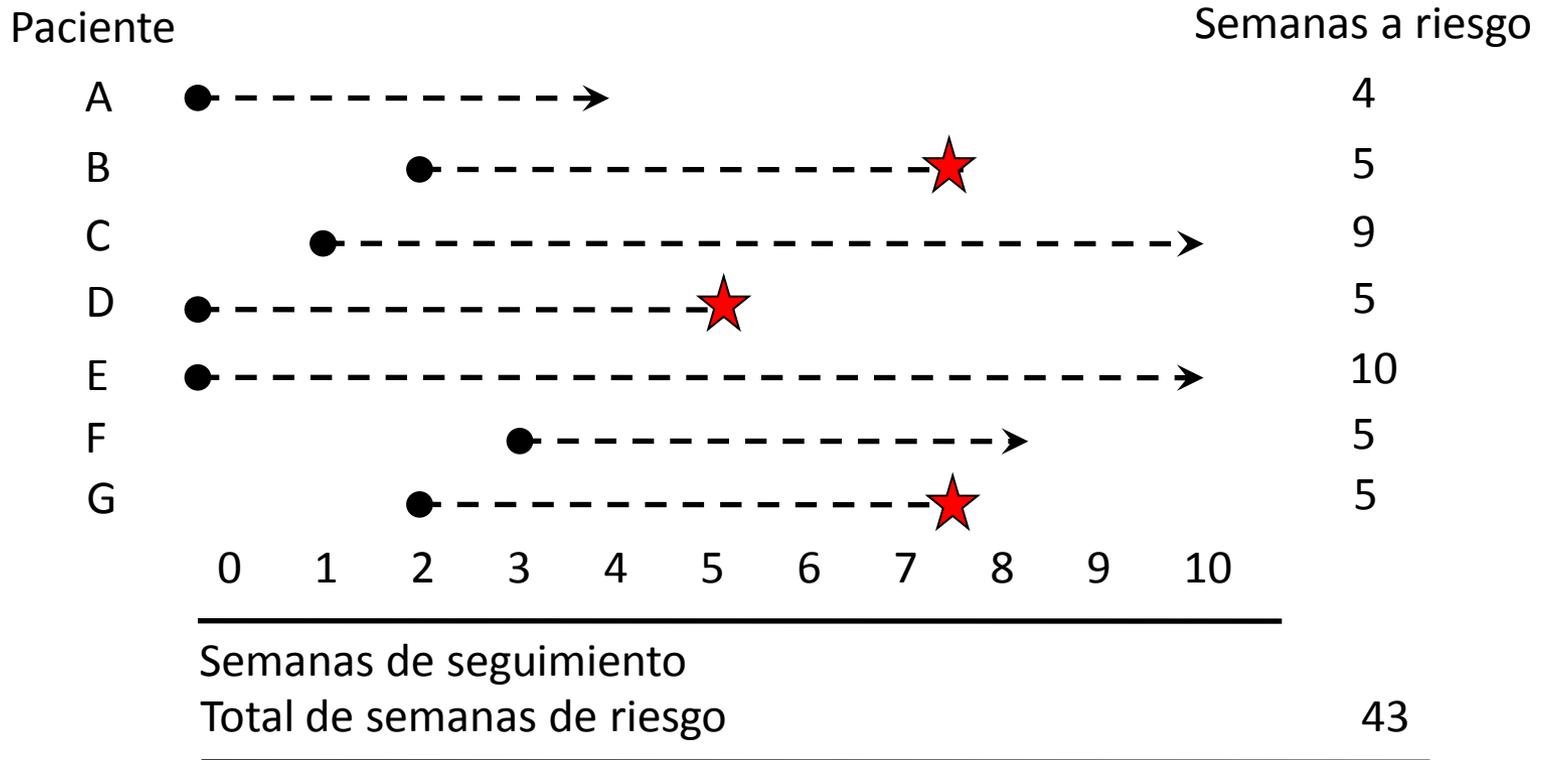
* Nº de sujetos susceptibles al inicio del periodo

Densidad de Incidencia (DA): Tasa **instantánea** de desarrollo de la enfermedad en función al **tiempo que cada individuo estuvo expuesto**. Casos nuevos por unidad de población-tiempo

$$DA = \frac{\text{Nº casos nuevos en un período determinado}}{\text{Nº personas-tiempo susceptibles}}$$

Ej. 100 personas expuestas a digoxina en un año

2.4. MEDIDAS DE FRECUENCIA Y ASOCIACION-EFECTO



$$IA = \frac{\text{Nº casos nuevos en un período determinado}}{\text{Población expuesta al riesgo}^*} = \frac{3}{7 \times 10} = 0.043 \text{ casos/semana}$$

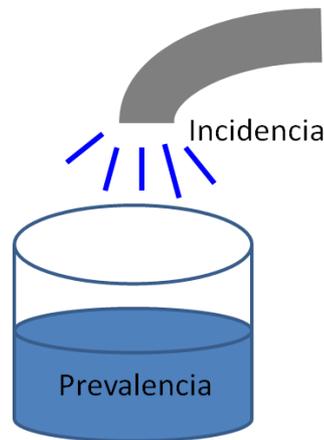
$$DA = \frac{\text{Nº casos nuevos en un período determinado}}{\text{Nº personas-tiempo susceptibles}} = \frac{3}{43} = 0.069 \text{ casos/semana}$$

2.4. MEDIDAS DE FRECUENCIA Y ASOCIACION-EFECTO

- **Prevalencia** (riesgo de estar enfermo): Cuantifica la **proporción de individuos en una población que padecen una enfermedad** en un momento determinado. Da idea del **peso de la enfermedad** en un colectivo

$$P = \frac{\text{Nº casos existentes en un período determinado}}{\text{Población total}}$$

Prevalencia = Incidencia x Duración total de la Enfermedad



Un efecto puede tener incidencia baja y prevalencia alta (CRÓNICO)

Un efecto puede tener incidencia alta y prevalencia baja (AGUDO)

2.4. MEDIDAS DE FRECUENCIA Y ASOCIACION-EFECTO

II. Medidas de asociación o efecto (expresión del riesgo)

Establecen causalidad Fármaco/Reacción Adversa

Comparan individuos expuestos o no al fármaco o factor analizado.

a. Riesgo (R):

Probabilidad que tiene un individuo de presentar un efecto adverso en un grupo determinado.

Cociente entre el número de pacientes expuestos que presentan la RAM y el número total de pacientes expuestos

	Reacción Adversa	
	SI	NO
Individuos expuestos	a	b
Individuos no expuestos	c	d

$$R = \frac{a}{a + b}$$

2.4. MEDIDAS DE FRECUENCIA Y ASOCIACION-EFECTO

b. Riesgo relativo (RR):

Magnitud de la asociación entre exposición y enfermedad.

- Probabilidad de aparición de enfermedad en el grupo de expuestos en relación con la del grupo no expuesto.
- Razón entre dos tasas de incidencias.
- Riesgo de la población expuesta / Riesgo de la población no expuesta

$$RR = \frac{\text{Incidencia de tratados}}{\text{Incidencia de no tratados}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

RR = 1	El tto no supone riesgo de aparición de la enfermedad
RR > 1	Riesgo fuerte de que el medicamento esté asociado causalmente al efecto adverso
RR < 1	El tratamiento ejerce un efecto protector frente a la aparición de la enfermedad

Ej. Al comparar incidencias de agranulocitosis entre los enfermos expuestos al fármaco A y los no expuestos $RR=4 \rightarrow$ Estar expuesto al fármaco A supone un riesgo 4 veces mayor de agranulocitosis

2.4. MEDIDAS DE FRECUENCIA Y ASOCIACION-EFECTO

c. Ventaja u Odds:

Proporción de personas que presentan una reacción adversa respecto a las que no lo hacen en un grupo determinado:

$$OD = \frac{a}{b}$$

d. Odds Ratio:

Análogo al **Riesgo Relativo** pero en estudios **caso-control**, donde no se puede conocer la incidencia, ya que las poblaciones se eligen en función de que padezcan o no una enfermedad.

- También se utiliza para expresar resultados de **metanálisis**
- Ventaja de la población expuesta / Ventaja de la población no expuesta

$$OD = \frac{a/b}{c/d}$$