

11

Farmacología clínica: objetivos y metodología

J. A. Armijo

I. CONCEPTOS GENERALES

1. Definición y objetivos

La farmacología clínica puede definirse como ciencia y como especialidad médica. Como ciencia estudia la acción de los fármacos sobre el organismo humano y la del organismo humano sobre los fármacos, tanto en las personas sanas como en los enfermos. Como especialidad médica, la farmacología clínica se ocupa, junto a otras especialidades médicas y otras profesiones sanitarias, de conseguir una óptima utilización de los medicamentos aumentando su eficacia y disminuyendo su riesgo; es decir, de racionalizar la utilización de los medicamentos mediante la elección del fármaco y la pauta de administración más adecuadas para cada paciente.

Los objetivos de la farmacología clínica son:

- a) Obtener información sobre las acciones de los fármacos en el ser humano mediante la investigación clínica, mediante ensayos clínicos y estudios de farmacocinética clínica, farmacovigilancia y utilización de medicamentos.
- b) Recopilar, evaluar de forma crítica y sistematizar la información sobre la utilización más adecuada de los medicamentos y difundir esta información.
- c) Aplicar estos conocimientos para mejorar la utilización de los medicamentos en la práctica clínica mediante el establecimiento de una política de utilización de los medicamentos, consultas terapéuticas, monitorización de niveles séricos de fármacos, control del cumplimiento y desarrollo de programas de farmacovigilancia.

2. Actividades y metodología

Para conseguir estos objetivos, la farmacología clínica realiza las siguientes actividades: individualización del tratamiento farmacológico, control del cumplimiento terapéutico, programas de farmacovigilancia, realización de ensayos clínicos, estudios de utilización de medicamentos e información sobre fármacos.

Antes de presentar estas actividades es conveniente definir algunos términos que se utilizan habitualmente en la evaluación y utilización de medicamentos, teniendo en

cuenta que estas definiciones pueden variar ligeramente de las expuestas en otros capítulos.

Eficacia es el efecto terapéutico objetivable en condiciones controladas. *Efectividad* es el efecto terapéutico objetivable en las condiciones habituales de utilización. *Eficiencia* es la efectividad conseguida al menor coste. *Beneficio* son los efectos beneficiosos, objetivos y subjetivos, derivados de un tratamiento farmacológico. *Toxicidad* designa los efectos indeseables que aparecen cuando se utilizan dosis altas, hay acumulación o en caso de intoxicación. *Reacción adversa* es todo efecto perjudicial y no deseado que aparece con las dosis normalmente utilizadas en el hombre. La *relación eficacia-toxicidad* es la valoración conjunta de la eficacia de un tratamiento farmacológico frente a su toxicidad. La *relación beneficio-riesgo* es la valoración de todos los efectos beneficiosos de un tratamiento farmacológico frente a sus riesgos. La *relación coste-beneficio* es la valoración de los beneficios de un tratamiento farmacológico frente a su coste y al coste de los riesgos que conlleva, en términos económicos.

II. INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS EN TERAPÉUTICA

Como se ha expuesto en anteriores capítulos, la respuesta terapéutica o tóxica a los fármacos varía de unos pacientes a otros en función de las características del fármaco, de la forma en que se administre, de las características del paciente y de su enfermedad y de las interacciones con otros fármacos que se administren simultáneamente. Estos factores hacen que la dosis «habitual» o «estándar» pueda ser insuficiente en unos pacientes y tóxica en otros. Sólo será adecuada para todos los pacientes cuando el índice terapéutico del fármaco sea tan grande que puedan utilizarse dosis altas (eficaces en todos los pacientes) sin efectos tóxicos, como sucede con algunas vitaminas y penicilinas (fig. 11-1 A). Con los demás fármacos debe individualizarse el tratamiento para mejorar la eficacia y evitar la toxicidad.

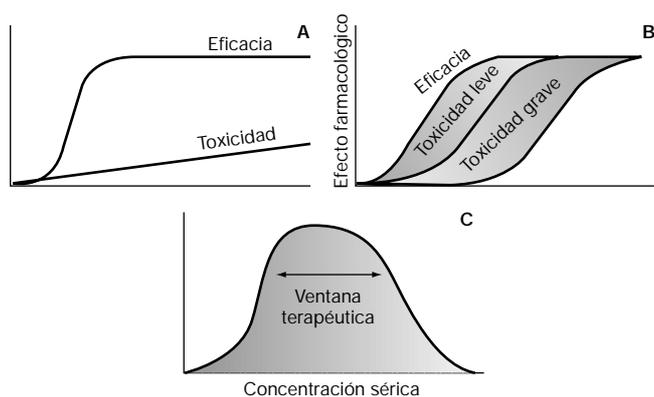


Fig. 11-1. Relación nivel-efecto. Las penicilinas alcanzan su máxima eficacia con escasa toxicidad y no requieren monitorización (A). Con digoxina, teofilina, aminoglucósidos o antiepilépticos empieza a observarse toxicidad leve o grave antes de alcanzar la máxima eficacia, pero hay un intervalo óptimo en que se consigue una buena eficacia con escasa toxicidad (B). Con antidepresivos y neurolépticos puede disminuir la eficacia al aumentar la dosis (C).

La *monitorización de fármacos* en terapéutica o control del tratamiento farmacológico es la evaluación de la eficacia y de la toxicidad de los fármacos en la práctica clínica. Su finalidad es individualizar el tratamiento farmacológico, adaptándolo a las necesidades de cada paciente. Habitualmente se utilizan criterios clínicos, aumentando la dosis hasta que se consigue la eficacia deseada o aparece toxicidad. Este método es el más indicado en todas aquellas situaciones en las que se pueden valorar fácilmente los efectos terapéuticos o tóxicos de los fármacos, como sucede con los analgésicos. En algunas ocasiones la utilización de criterios clínicos no es fácil o posible y, en su lugar, se monitorizan constantes vitales (como la presión arterial en el tratamiento antihipertensor) o parámetros bioquímicos (como la actividad de protrombina en el tratamiento con anticoagulantes orales, o la glucemia en el tratamiento antidiabético). Cuando no es posible emplear estos criterios, puede considerarse que la ineficacia es resistencia y decidir asociar otros fármacos, y que la toxicidad es intolerancia y decidir sustituir el fármaco por otro, en lugar de ajustar la dosis. En estos casos pueden utilizarse los niveles séricos o plasmáticos de fármacos para individualizar el tratamiento, como un aspecto más del control del tratamiento farmacológico.

La *monitorización de los niveles séricos de fármacos* se basa en el principio de que el efecto farmacológico depende de la concentración que alcanza el fármaco en su lugar de acción y que ésta, a su vez, guarda mejor relación con las concentraciones séricas que la dosis (debido a la variabilidad individual en las características farmacocinéticas). Cuando esto no es así o hay factores que alteran la relación entre concentraciones séricas y los efectos (v. cap. 6, II), la determinación de los niveles séricos (entendiendo por niveles la concentración obtenida en

las condiciones que mejor refleja el efecto) tendrá poca utilidad. Por otra parte, esta monitorización no está justificada para todos los fármacos ni en todos los pacientes o circunstancias, sino sólo en aquellos casos en que el beneficio de la determinación supera su coste. Para que la monitorización de un fármaco esté justificada debe haber una necesidad de controlar el tratamiento mediante los niveles, unos requisitos que justifiquen que esta determinación va a ser útil y una garantía de que se realiza e interpreta correctamente (tabla 11-1).

1. Necesidad de controlar el tratamiento mediante la determinación de los niveles séricos de fármacos

a) Fármacos con un índice terapéutico pequeño. En estos fármacos es frecuente que la dosis «habitual» pueda producir intoxicaciones (fig. 11-1 B), especialmente en los pacientes en que está reducida la eliminación, como sucede con la teofilina en los enfermos con insuficiencia cardíaca y hepática o con los aminoglucósidos en el prematuro. El miedo a provocar efectos tóxicos graves determina que en la práctica se establezca un techo que no suele superarse (p. ej., 1.000 mg/día de aminofilina, 5 mg/kg de fenitoína o 3 g/día de procainamida) aunque estas dosis puedan ser insuficientes (hay pacientes que necesitan más de 2.000 mg/día de aminofilina, 7 mg/kg de fenitoína o 5 g/día de procainamida). En estos casos, la determinación de los niveles séricos demuestra que los niveles son insuficientes y da seguridad para aumentar la dosis cuando la respuesta no es buena.

b) Dificultad para valorar clínicamente la eficacia. Un ejemplo de esta dificultad es la utilización profiláctica de los fármacos, como sucede con la teofilina en la prevención de las crisis asmáticas, los antiarrítmicos en la prevención de arritmias graves, los antiepilépticos en la prevención de las convulsiones febriles o el litio en la profilaxis de las enfermedades maníaca y depresiva. Otras veces, la valoración clínica es excesivamente lenta (p. ej., una epilepsia con pocas crisis al año) o compleja (como la valoración de muchos cuadros psicóticos). Por último, hay fármacos que a dosis altas pueden empeorar el estado del paciente (fig. 11-1 C) (como sucede con la nortriptilina en la depresión, la clorpromazina en la psicosis, la procainamida que puede producir extrasístoles y taquicardia ventricular, la fenitoína o el clonazepam, que provocan crisis epilépticas y la digoxina, que es responsable de arritmias), por lo que resulta difícil saber si se debe aumentar o reducir la dosis.

c) Dificultad para valorar clínicamente la toxicidad. Hay signos y síntomas que pueden deberse a la enfermedad o a la toxicidad de los fármacos. Por ejemplo, el nerviosismo y la excitación en un paciente con infarto de miocardio pueden ser psicológicos o deberse a una intoxicación por lidocaína; la hiperexcitabilidad de un asmático puede estar causada por hipoxia o por intoxicación por teofilina; las náuseas y los vómitos pueden deberse a

una gastritis o a intoxicación por digoxina o teofilina, y los efectos secundarios por antidepresivos pueden ser síntomas de depresión. Otras veces, los efectos tóxicos pueden pasar desapercibidos; por ejemplo, la «personalidad epiléptica» atribuida a la enfermedad suele ser un efecto tóxico de los antiepilépticos; la encefalopatía por fenitoína se ha atribuido con frecuencia a causas orgánicas y algunos niños con bajo rendimiento escolar mejoran al reducir la dosis de fenobarbital.

d) *Necesidad de asegurar la eficacia.* Cuando el éxito o el fracaso de un tratamiento es vital (infecciones graves, arritmias, etc.), no es posible aumentar la dosis de acuerdo con la respuesta clínica. Por ejemplo, en un paciente inmunodeprimido con una infección grave no se puede administrar una dosis baja de gentamicina para aumentarla si no es suficiente, ni tampoco administrar dosis tan altas que aseguren la eficacia a costa de un grave riesgo de toxicidad.

e) *Necesidad de prevenir la toxicidad.* En general, no parece razonable tener que llegar a producir efectos tóxicos para saber que se ha alcanzado el techo terapéutico de un fármaco, pero debe evitarse especialmente cuando la toxicidad puede ser grave (arritmias por procainamida, convulsiones y coma por teofilina) o irreversible (ototoxicidad por aminoglucósidos).

f) *Dificultad para ajustar la dosis.* En los fármacos con cinética no lineal es difícil ajustar la dosis, ya que pequeños aumentos de ésta pueden provocar grandes aumentos del nivel, pasando de una dosis ineficaz a una tóxica (v. cap. 6). La fenitoína, los salicilatos (a dosis altas) y la teofilina (en algunos pacientes) presentan esta dificultad en el ajuste de la dosis. Además, hay factores cuya influencia es irregular, cambiante o difícilmente valorable (la influencia de la insuficiencia cardíaca o de la cirrosis sobre los niveles de teofilina, la eliminación de los aminoglucósidos en el prematuro o las interacciones de los antiepilépticos). En estos casos, no es posible predecir con qué intensidad, y en ocasiones ni siquiera en qué sentido, se ejerce esta influencia. En la insuficiencia renal pueden utilizarse nomogramas basados en el aclaramiento de creatinina para ajustar la dosis de los fármacos, pero el 50 % de los pacientes quedan fuera de los intervalos óptimos.

2. Requisitos que justifican la determinación de los niveles séricos de fármacos

Para que la determinación de los niveles séricos de un fármaco esté justificada es preciso que exista un método analítico fiable y asequible que permita su determinación, que haya una pobre relación entre dosis administradas y niveles alcanzados y que exista una buena relación entre los niveles séricos del fármaco y sus efectos terapéuticos y/o tóxicos, es decir, un intervalo óptimo (tabla 11-1).

La variabilidad en la respuesta a los fármacos depende de múltiples factores farmacocinéticos, que modifican los niveles plasmáticos, y de

Tabla 11-1. Requisitos para que la determinación de los niveles séricos de fármacos sea útil en la práctica clínica

1.	<i>Que sea necesaria</i> Fármacos con un índice terapéutico pequeño Con dificultad para valorar clínicamente la eficacia Con dificultad para valorar clínicamente la toxicidad Cuando sea necesario asegurar la eficacia Cuando sea necesario prevenir la toxicidad Cuando sea importante controlar el cumplimiento Con dificultad para ajustar la dosis
2.	<i>Que esté justificada</i> Con gran variabilidad en la relación dosis-nivel Con cinética dosis-dependiente Con un intervalo óptimo establecido Que pueda determinarse por un método analítico asequible y fiable Que se conozcan los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos que alteran el significado de su nivel sérico Cuya determinación sea útil en la práctica clínica
3.	<i>Que se utilice correctamente</i> Que la muestra se extraiga correctamente Que el resultado sea fiable Que se interprete farmacocinética y farmacodinámicamente Que el nivel sérico del fármaco se utilice en su contexto clínico como una ayuda, no como una guía única de tratamiento

factores farmacodinámicos, que alteran la sensibilidad a un determinado nivel. Además, la dosis prescrita puede ser distinta de la tomada por el paciente por errores en la administración o incumplimiento terapéutico. La determinación de los niveles séricos de los fármacos permite diferenciar las causas debidas a incumplimiento de las farmacocinéticas y de las farmacodinámicas y tomar las medidas adecuadas: si la causa de un fracaso reside en que los niveles son bajos debe aumentarse la dosis, pero si se debe a resistencia hay que cambiar de medicación. Cuanto peor sea la relación entre la dosis y el nivel sérico, y mejor la relación entre el nivel sérico y el efecto, tanto más útil resultará la determinación de los niveles en el control del tratamiento.

Sin duda, las diferencias individuales en el metabolismo de fármacos como antidepresivos, antiepilépticos, neurolepticos y teofilina o en la eliminación renal de otros como aminoglucósidos, digoxina y litio son la causa más frecuente de las diferencias en los niveles séricos que se alcanzan con la misma dosis en distintos pacientes, y que para algunos fármacos pueden ser superiores a diez. Otras veces, las diferencias en la respuesta se deben a factores fisiológicos, patológicos o iatrogenos. Cuando la relación entre la dosis y los niveles séricos es buena, fácilmente puede calcularse la dosis necesaria para alcanzar un nivel o predecir el nivel que se alcanzará con una dosis. En estos casos, como el del fenobarbital, la determinación de los niveles séricos es poco útil para ajustar la dosis, pero continúa teniendo utilidad para el control del cumplimiento terapéutico.

La relación entre los niveles séricos y los efectos es, habitualmente, mejor que la existente entre la dosis y los niveles séricos. Sin embargo, hay factores que hacen que un nivel sérico determinado origine diferentes efectos, alterando el significado del nivel. Cuando la influencia de un factor es conocida, puede tenerse en cuenta al interpretar el nivel; por ejemplo, un nivel de digoxina de 1,5 ng/ml puede ser eficaz y bien tolerado en unos pacientes, producir toxicidad cuando hay hipopotasemia y ser insuficiente en un paciente con fibrilación auricular. Cuando los factores son desconocidos, o no valorables, el significado del nivel se vuelve dudoso y pierde utilidad en la práctica clínica. Los

factores que alteran la relación entre los niveles séricos y los tisulares (unión a proteínas) o entre los niveles tisulares y los efectos (metabolitos activos y tolerancia) se comentaron en el capítulo 6.

3. Relación coste-beneficio

Para que la determinación de los niveles séricos de fármacos esté justificada se requiere, además, que el beneficio que aportan en la práctica clínica compense su riesgo y coste. En la tabla 11-2 se exponen los principales aspectos que los determinan. Debe tenerse en cuenta que cuando las determinaciones se realizan de forma incorrecta (por inadecuada obtención de las muestras) o cuando no se adopta la actitud terapéutica adecuada (por interpretación incorrecta de los resultados) no aportan un beneficio. La conclusión es que sólo están justificadas las determinaciones de niveles séricos de fármacos cuando se puede garantizar su uso adecuado.

4. Concepto de intervalo terapéutico o intervalo diana

La relación entre niveles séricos y efectos terapéuticos o tóxicos es una curva sigmoidea: a partir de un determinado nivel comienzan a observarse los efectos, aumentando con los niveles hasta llegar a un límite por encima del cual no se consigue mayor eficacia o, incluso, puede disminuir. El intervalo terapéutico es el intervalo de niveles séricos en que la mayor parte de los pacientes tie-

nen una buena respuesta sin toxicidad (fig. 11-1 B). Por debajo de este intervalo es frecuente que el tratamiento sea ineficaz y por encima es frecuente que se observen efectos tóxicos. Sin embargo, hay pacientes que pueden responder a niveles por debajo de este intervalo y otros precisan niveles por encima de éste.

Sin embargo, la existencia de factores que alteran la relación entre nivel sérico y efecto comentados en el capítulo 6 hace que el intervalo terapéutico deba interpretarse de forma flexible ya que es posible que algunos pacientes dentro de este intervalo estén mal controlados o presenten signos tóxicos y también que pacientes con niveles subterapéuticos estén controlados o que pacientes con niveles tóxicos toleren bien el tratamiento. Por ello se prefiere denominar al intervalo terapéutico intervalo diana u óptimo, ya que sirve de referencia para ajustar la dosis y diseñar nuevas pautas de administración. De igual forma, no deben tratarse los niveles sino el paciente, es decir, que el nivel sérico no debe ser una guía prioritaria del tratamiento, sino una ayuda más supeditada siempre a la respuesta clínica observada en el paciente.

5. Indicaciones de la monitorización de los niveles séricos de fármacos

La monitorización de los niveles séricos de fármacos tiene las siguientes indicaciones en la práctica clínica:

a) *Individualización de la dosis* de los fármacos que, por tener un índice terapéutico pequeño, amplia variabilidad individual y dificultad para ajustarlos mediante criterios clínicos, se infrutilizan por miedo a su toxicidad. Para individualizar la dosis se necesita un intervalo óptimo que sirva de referencia. Habitualmente se intenta alcanzar el límite inferior del intervalo óptimo y si no es suficiente, se va aumentando la dosis hasta su límite superior. Antes de iniciar el tratamiento es posible predecir la dosis que necesita un paciente a partir de datos poblacionales que establecen cuánto aumenta el nivel sérico de un fármaco por cada mg/kg/día (índice nivel/dosis) en pacientes de características similares. Por ejemplo, se han establecido los índices nivel/dosis de los antiepilépticos que corresponden a diferentes grupos de edad y presencia de otros antiepilépticos. Para algunos fármacos, como litio, amitriptilina o imipramina, se puede calcular la dosis necesaria para alcanzar un nivel estable a partir de la concentración sérica alcanzada a las 24 horas de una dosis de prueba. En pacientes particularmente complejos se pueden realizar varias determinaciones, calcular los parámetros farmacocinéticos individuales y, a partir de ellos, la dosis y el intervalo de administración necesarios. No obstante, el método más habitual es ajustar la dosis de acuerdo con un nivel estable. Para la mayor parte de los fármacos, la relación entre la dosis/kg/día y el nivel estable es lineal, por lo que la nueva dosis se calcula mediante una regla de tres. En los fármacos con cinética no lineal, es decir, cuando los parámetros de absorción, dis-

Tabla 11-2. Utilidad de la monitorización de los niveles séricos de fármacos: relación coste-beneficio

1. BENEFICIOS
a) <i>Directos</i>
Menor mortalidad
Menores reacciones adversas
Mejor calidad de vida
Menor duración del tratamiento, de la hospitalización y de la baja laboral
b) <i>Indirectos</i>
Mejor conocimiento de la farmacocinética, de las interacciones y de los factores que motivan ineficacia o toxicidad
Mejoría de los hábitos terapéuticos del médico
Mejor cumplimiento terapéutico del paciente
2. COSTES
a) <i>Directos</i>
Molestias y riesgo de la extracción
Coste de las determinaciones
Coste de los servicios que realizan e informan las determinaciones
b) <i>Indirectos</i>
Tiempo de los médicos y las enfermeras en rellenar las hojas de petición
Riesgo de ineficacia y toxicidad por uso inadecuado de las determinaciones

tribución o eliminación varían con la dosis o el tiempo, el ajuste de la dosis es más complejo (v. cap. 4).

b) *Control del cumplimiento terapéutico*, sea como un método indirecto para estimular el cumplimiento o, con mayor frecuencia, para aclarar la causa de un fracaso terapéutico en que se sospecha que el paciente no toma bien la medicación.

c) *Por falta de respuesta*, para aclarar si la ineficacia de un tratamiento se debe a dosis insuficientes, a resistencia al tratamiento o, en algunos casos, al exceso de medicación.

d) *Por sospecha de toxicidad*, para saber si unos signos o síntomas dudosos se deben a la propia enfermedad o a la medicación, si se trata de efectos secundarios idiosincrásicos o transitorios, o de efectos tóxicos y, en caso de politerapia, a qué fármaco se deben.

Además de estas indicaciones de aplicación directa al tratamiento de los pacientes, la monitorización de los niveles séricos permite estudiar las características farmacocinéticas de los fármacos en circunstancias fisiológicas, patológicas y iatrogénicas que pueden alterarlas, identificar los factores que originan niveles excesivamente bajos o altos y diseñar pautas específicas de administración que eviten el riesgo de ineficacia o toxicidad.

6. Fármacos que suelen monitorizarse

Los fármacos cuyos niveles séricos suelen monitorizarse en la práctica clínica pueden dividirse en diversos grupos (tabla 11-3). En primer lugar hallamos fármacos de uso común, como la digoxina y la teofilina. Para ambos se han establecido pautas de utilización basadas en la determinación de sus niveles séricos, lo cual hace innecesario monitorizar a todos los pacientes tratados con estos fármacos.

A continuación hay fármacos con indicaciones preferentemente hospitalarias (amikacina, gentamicina y vancomicina), aunque algunos, como los aminoglucósidos, se empleen también en atención primaria.

Después se enumeran algunos fármacos de utilización especializada, como los antiepilépticos, los psicofármacos (antidepresivos, litio y neurolépticos), los antiarrítmicos y algunos antiinflamatorios (salicilatos a dosis altas y oro en el tratamiento de la artritis reumatoidea). Entre ellos, los monitorizados con mayor frecuencia son los antiepilépticos y el litio, mientras que los antidepresivos, los neurolépticos, los antiarrítmicos, los salicilatos y el oro se monitorizan en España con poca frecuencia.

Por último, y con indicaciones exclusivamente hospitalarias, se incluye la ciclosporina en la prevención del rechazo de un trasplante. Además, hay determinaciones de interés toxicológico (barbitúricos, benzodiazepinas, opioides, paracetamol y salicilatos) que utilizan los servicios de urgencias o de cuidados intensivos para evaluar la gravedad de una intoxicación y las medidas que hay que adoptar.

Tabla 11-3. Intervalos óptimos de los fármacos habitualmente monitorizados

Fármaco	Intervalo óptimo
<i>Digoxina</i>	0,5-1,5 (2) ng/ml
<i>Teofilina</i>	(5)10-15 (20) mg/l
<i>Antibióticos</i>	
Amikacina	
Nivel en el mínimo	1-4 (8) mg/l
Nivel en el máximo	20-25 (30) mg/l
Gentamicina, netilmicina y tobramicina	
Nivel en el mínimo	0,5-1 (2) mg/l
Nivel en el máximo	6-8 (10) mg/l
Vancomicina	
Nivel en el mínimo	5-10 mg/l
Nivel en el máximo	25 (50) mg/l
<i>Antiepilépticos</i>	
Carbamazepina ^a	4-8 (12) mg/l
Fenitoína ^b	(5) 10-20(25) mg/l
Etosuximida	40-80 (100) mg/l
Fenobarbital	(10) 15-25 (40) mg/l
Primidona ^c	5-10 mg/l
Valproato sódico ^b	50-100 (150) mg/l
<i>Psicofármacos</i>	
Amitriptilina + nortriptilina	(80) 150-250 (300) ng/ml
Imipramina + desipramina	150-250 (300) ng/ml
Nortriptilina	50-150 ng/ml
Litio	(0,5) 0,8-1,2 (1,5) mEq/l
Clorpromazina	(50) 100-200 (300) ng/ml
Haloperidol	(6) 10-15 ng/ml
<i>Antiarrítmicos</i>	
Lidocaína ^b	(1) 2-5 mg/l
Procainamida ^a	(2) 4-8 (10) mg/l
Quinidina	(1,5) 3-5 (6) mg/l
<i>Salicilatos^b</i>	150-300 (400) mg/l
<i>Ciclosporina (en sangre)^a</i>	150-300 ng/ml

Los niveles corresponden al mínimo, es decir, antes de la dosis de la mañana. El primer paréntesis indica los niveles que pueden ser eficaces en algunos pacientes leves. El segundo paréntesis indica niveles que pueden ser necesarios en pacientes resistentes. Los niveles máximos de los aminoglucósidos se miden a los 30 min de finalizar la infusión y los de la vancomicina a la hora. El intervalo de ciclosporina de 150-300 ng/ml es para los trasplantes de médula ósea y 6 primeros meses de trasplante renal (después es de 75-150 ng/ml); en los trasplantes hepáticos, cardíacos y pancreáticos se utiliza un intervalo de 250-350 ng/ml los primeros meses y de 150-250 ng/ml después; en algunos pacientes puede ser conveniente determinar los niveles de ciclosporina + metabolitos.

^a Puede ser útil determinar los metabolitos activos.

^b Puede ser útil determinar la concentración libre.

^c Se controla mediante los niveles de fenobarbital.

En el recién nacido es particularmente importante la monitorización de digoxina y teofilina; en el niño, de antiepilépticos y teofilina; en el anciano, de digoxina, psicofármacos y teofilina, y en la embarazada, de antiepilépticos, digoxina y teofilina (y el litio en los raros casos en que sea necesario utilizarlo). En los pacientes con alteraciones renales es importante la monitorización de di-

goxina, vancomicina y litio; en los casos de insuficiencia cardíaca, digoxina, teofilina y antiarrítmicos, y en las alteraciones hepáticas, teofilina y lidocaína.

7. Realización de la monitorización

a) *Dónde debe realizarse.* Las determinaciones de niveles séricos de fármacos deben llevarse a cabo en un servicio especializado al que pueda acceder el paciente con facilidad, que sea fiable y rápido en la obtención de los resultados, que tenga capacidad para interpretar los farmacocinética y farmacodinámica, y que ofrezca con rapidez un informe de los resultados con la orientación terapéutica que proceda. Cuando esto no sea posible pueden realizarse las determinaciones en otros servicios e incluso en la propia consulta, pero debe garantizarse que las muestras son extraídas correctamente, que los resultados son fiables y que su interpretación es adecuada.

b) *Cómo debe realizarse.* En los fármacos de semivida corta, las fluctuaciones de las concentraciones séricas durante un intervalo de administración son importantes, y cuando los intervalos no son uniformes, se produce una acumulación durante el día, con niveles máximos tras la toma de la noche y niveles mínimos a primera hora de la mañana (v. fig. 6-10). Para otros fármacos se han descrito variaciones de tipo circadiano a lo largo del día. También hay fármacos en los que tarda en alcanzarse el equilibrio entre los niveles séricos y tisulares. Por ello, las extracciones de las muestras de sangre deben realizarse teniendo en cuenta los siguientes criterios:

α) El nivel ha de ser estable, es decir, el paciente debe tomar la misma dosis durante más de 5 veces la semivida de eliminación del fármaco. Este nivel tardará más en alcanzarse y será más alto respecto al alcanzado tras una dosis cuanto más lenta sea la eliminación (fig. 11-2).

β) La concentración sérica debe estar equilibrada con la tisular, por lo que en algunos fármacos, como aminoglucósidos, digoxina, teofilina o vancomicina, la extracción tiene que realizarse en la fase post-distributiva (v. cap. 4).

γ) La extracción de las muestras debe efectuarse en el momento del día y del intervalo de administración para el que fue establecido el

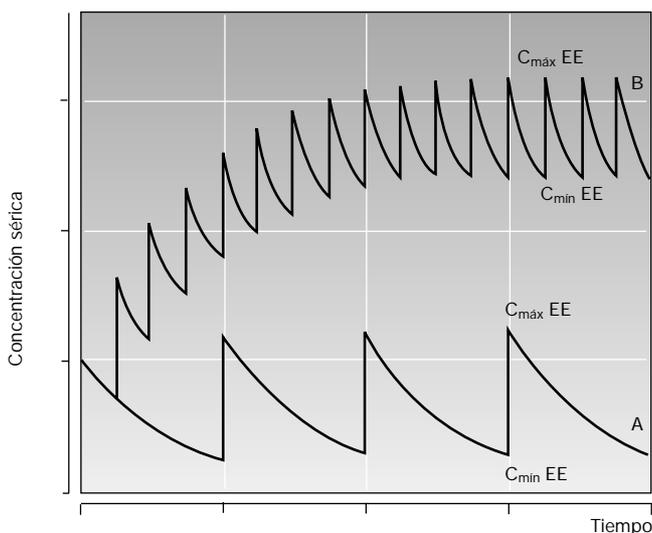


Fig. 11-2. Momento de obtención de las muestras: para los aminoglucósidos, con una semivida de 2 horas, es conveniente determinar el mínimo ($C_{\min EE}$) y el máximo ($C_{\max EE}$) en nivel estable, a las 12-24 horas (A). Para el fenobarbital, con una semivida de 72 horas, basta determinar el mínimo, siempre en nivel estable, y a los 15-20 días (B).

Tabla 11-4. Datos necesarios para interpretar correctamente una determinación de niveles séricos de fármacos que se recogen en la hoja de petición

Características del paciente

Edad
Peso
Superficie corporal (metotrexato)
Edad gestacional (neonatos)

Características de su enfermedad

Enfermedad de base
Motivo concreto por el que se administra el fármaco
Estado clínico del paciente
Respuesta al tratamiento

Características del tratamiento

Preparado comercial
Dosis e intervalo de administración
Vía de administración
Duración del tratamiento
Fecha de ingreso (en pacientes que acaban de ingresar)
Fecha y hora de la dosis de choque (en tratamientos agudos)
Tratamiento previo (cuando no se ha alcanzado el nivel estable)

Factores que pueden alterar el significado farmacocinético o farmacodinámico del nivel sérico

Embarazo
Enfermedad renal, hepática, cardiovascular, etc.
Otros fármacos que se estén administrando simultáneamente

Características de obtención de la muestra o las muestras

Fecha y hora de administración de la última o las últimas dosis
Fecha y hora de obtención de las muestras
Lugar y método de obtención de las muestras

Motivo por el que se necesita la determinación

Para individualizar la dosis
Para controlar el cumplimiento terapéutico
Por ineficacia
Por sospecha de toxicidad (especificando los signos y síntomas y su curso temporal)

intervalo óptimo, que suele ser en el mínimo antes de la primera dosis de la mañana. En algunos fármacos, como teofilinas de absorción rápida, antibióticos y antiarrítmicos, es conveniente determinar además el máximo; en los fármacos con semivida corta como los aminoglucósidos, las diferencias entre el mínimo y el máximo son más acusadas, por lo que debe extremarse el cuidado para evitar errores.

δ) Antes de tomar otras medidas, como dosis de choque en caso de ineficacia o supresión del fármaco en caso de toxicidad, que oculten los bajos o altos niveles que las han causado.

ε) Se extraen 3-5 ml de sangre sin ningún anticoagulante. En neonatos pueden utilizarse muestras capilares obtenidas por punción de un dedo o del talón. La muestra no debe extraerse de una vía de perfusión para evitar su contaminación o dilución. Las muestras deben conservarse en nevera a 4 °C, sin congelar, cuando se vaya a tardar más de 4 horas en analizarlas.

Tabla 11-5. Componentes de un informe sobre el nivel sérico de un fármaco*Interpretación farmacocinética*

Valoración de si el nivel corresponde a la dosis

Si no es así, valoración de los factores del paciente, su enfermedad, tratamiento u obtención de muestras a los que puede deberse

Si la extracción no ha sido correcta, estimación del nivel previsible

Interpretación farmacodinámica

Valoración de si los niveles justifican la ineficacia o la presunta toxicidad

Si no es así, valoración de los factores del paciente, su enfermedad, tratamiento u obtención de muestras a los que puede deberse

Orientación terapéutica

Se indican los cambios de tratamiento que se consideran necesarios teniendo en cuenta las características del paciente, la evolución de su enfermedad y la respuesta al tratamiento actual y a tratamientos previos

Si hay que cambiar la dosis, se indica cuánto debe aumentarse o reducirse y el nivel esperado con el cambio

En caso de intoxicación se indican las medidas que deben tomarse

Si es necesario suprimir de forma transitoria la medicación, se indican el tiempo de supresión y los niveles esperados

Si es necesario cambiar de tratamiento, se indican los fármacos de elección, sus dosis y la pauta del cambio

c) Hojas de petición. Para informar el resultado se requieren datos sobre el paciente, su enfermedad y tratamiento, y la obtención de las muestras. Se utilizan hojas de petición específicas en las que se recogen los datos que se indican en la tabla 11-4. Los errores o las omisiones en los datos de estas hojas pueden dar lugar a informes incompletos e incluso erróneos.

d) Informe. En el informe se realiza una interpretación farmacocinética y farmacodinámica del resultado analítico teniendo en cuenta las características del paciente, su enfermedad y tratamiento, así como las condiciones en que se han extraído las muestras. De acuerdo con ambas, se da una orientación terapéutica sobre los cambios de tratamiento que se consideran necesarios teniendo en cuenta la evolución de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento actual y a tratamientos previos (tabla 11-5).

III. CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

1. Concepto

Cumplimiento terapéutico, adhesión a la medicación, fidelidad o docilidad terapéutica (*compliance*) es el grado en que la toma de la medicación, el seguimiento de una dieta o los hábitos de vida de un paciente coinciden con lo prescrito por su médico. El incumplimiento terapéutico puede deberse a: *a)* errores de omisión, cuando el paciente no toma los medicamentos prescritos; *b)* errores de propósito, cuando el enfermo ha entendido errónea-

mente o decide por su cuenta tomar o dejar de tomar un medicamento en una situación inadecuada; *c)* errores de dosificación, cuando el paciente toma una dosis distinta de la prescrita; *d)* errores de seguimiento de una pauta, cuando el paciente toma la medicación durante más o menos tiempo del prescrito, o no tiene en cuenta las observaciones sobre tomarla en ayunas o de evitar la administración simultánea de determinados alimentos, y *e)* errores de mantenimiento de medicamentos o de automedicación que dan lugar a asociaciones de medicamentos no previstas.

La consecuencia del incumplimiento por «defecto» es la falta de respuesta terapéutica. La ineficacia del tratamiento por incumplimiento es una de las principales causas de fracaso de tratamientos crónicos de eficacia comprobada (tuberculosis, hipertensión, epilepsia, etc.), en los que la mayor parte de las recaídas se deben a que el paciente deja de tomar la medicación. También es causa de fracaso de tratamientos agudos (como infecciones agudas tratadas con antibióticos) que no se curan o recaen porque los pacientes no toman la medicación el tiempo necesario. Esta aparente ineficacia distorsiona el valor terapéutico que el médico otorga al medicamento, lo que le lleva a considerar ineficaces a medicamentos que los pacientes no toman de forma correcta, a tomar decisiones inadecuadas, como asociar otros fármacos, e incluso a alterar el diagnóstico inicial de la enfermedad ante la falta de respuesta. Además, empeora la relación médico-paciente, ocasiona el almacenamiento de los medicamentos no utilizados y representa un coste sanitario y económico. El incumplimiento por «exceso» suele ser responsable de interacciones e intoxicaciones.

En ocasiones, el incumplimiento se debe a que el paciente nota efectos indeseables que le inducen a dejar la medicación. Debe diferenciarse entre los efectos secundarios leves, y en general transitorios, que se observan al comienzo del tratamiento, de las reacciones idiosincrásicas o tóxicas graves en las que la supresión de la medicación sería correcta (lo que algunos autores han llamado incumplimiento «inteligente»). Por ello, es conveniente explicar al paciente ambos tipos de efectos y la actitud que debe seguir ante ellos.

Aunque el incumplimiento ha existido desde que se administran medicamentos, su relevancia en la respuesta al tratamiento se puso de manifiesto al demostrarse que casi la totalidad de los fracasos del tratamiento antituberculoso en pacientes no resistentes se debían a que la medicación se tomaba de forma incorrecta. Más recientemente, la determinación rutinaria de los niveles séricos de fármacos ha permitido demostrar que el incumplimiento es un hecho importante y frecuente en fármacos de uso tan habitual como digoxina, teofilina o antiepilépticos, e incluso en tratamientos tan vitales como la ciclosporina para los pacientes trasplantados o los corticoides en niños con leucemia, acercando el problema del incumplimiento a la práctica diaria de la medicina.

2. Factores que influyen en el cumplimiento

El mejor o peor cumplimiento terapéutico se debe a la influencia simultánea de factores relacionados con el paciente, su entorno familiar y la relación con su médico, así como la enfermedad y su tratamiento. La influencia individual de cada factor puede ser variable o no significativa, pero su consideración ayuda a valorar la posibilidad de incumplimiento cuando se evalúa la respuesta al tratamiento de un paciente concreto.

a) *Características del paciente.* El factor sociodemográfico más importante es la edad. El incumplimiento del niño pequeño depende en gran parte de los padres, pero, en ocasiones, depende del rechazo del medicamento o de la dificultad para tragarlo, que pueden mejorarse con un sabor agradable o una presentación líquida. El adolescente puede tomar incorrectamente la medicación por una actitud de rebeldía ante su enfermedad y ante la obligatoriedad de tomar la medicación. El anciano puede tener problemas de memoria, auditivos y visuales que dificulten la comprensión de las instrucciones y originen errores. Por el contrario, el sexo, el estado civil, el nivel socioeconómico, el nivel cultural y la actividad profesional al parecer no tienen una clara influencia, excepto en situaciones tan extremas que no se comprendan las instrucciones o no permitan adquirir la medicación prescrita. Más importantes pueden ser algunos aspectos de la personalidad del paciente como la hostilidad, que dificultará la relación médico-paciente, o una excesiva autoestima, que le lleve a dudar de que el tratamiento prescrito es el más adecuado, o los pacientes alcohólicos o con personalidad esquizoide o paranoide que no sigan el tratamiento.

b) *Características del entorno familiar.* Mejora el cumplimiento un entorno familiar en que el paciente encuentre apoyo moral, interés y ayuda en la toma de la medicación, y en que otros miembros de la familia hayan tenido la misma enfermedad. Por el contrario, empeora el cumplimiento el ambiente familiar negativo.

c) *Relación médico-paciente.* Sin duda es uno de los factores con mayor influencia. El médico que atiende a su paciente con una actitud distante y autoritaria o el paciente que no conoce a su médico o duda de su valía, perjudican el cumplimiento. Por el contrario, la explicación por parte del médico y la comprensión por parte del paciente de su enfermedad y de su tratamiento, lo mejoran. También ayudan a mejorarlo las instrucciones claras y escritas, y la supervisión frecuente del tratamiento.

d) *Enfermedad padecida.* Se ha descrito incumplimiento en el 30-70 % de los pacientes con enfermedades agudas y crónicas, graves y leves, sintomáticas o asintomáticas. Las enfermedades que alteran la conciencia del paciente, las enfermedades psiquiátricas o que impidan que el paciente se dé cuenta de la gravedad de su enfermedad, y las enfermedades como la tuberculosis, la hipertensión o la epilepsia que cursan con períodos prolongados asintomáticos tienen más probabilidad de incumplimiento. Por el contrario, los factores que más benefician el cumplimiento son el conocimiento y la aceptación de la enfermedad.

e) *Tratamiento.* Junto a la relación médico-paciente, es el factor en que más se puede influir para mejorar el cumplimiento. Pueden empeorar el cumplimiento una duración excesivamente corta (no da tiempo a crear un hábito) o excesivamente larga (que puede hacer pensar al paciente asintomático que está curado). También lo empeoran la aparición de efectos indeseables no avisados por el médico y el miedo al desarrollo de tolerancia (es decir, que el paciente crea infundadamente que, si continúa tomando la medicación, dejará de hacerle efecto). Por el contrario, mejoran el cumplimiento el buen conocimiento del tratamiento y de lo que se espera de él, las pautas sencillas en cuanto a vía de administración, número de medicamentos y de tomas al día y la mejoría rápida y eficaz de los síntomas al iniciar el tratamiento, que refuerza la confianza.

3. Métodos para valorar el cumplimiento

Pueden ser directos o indirectos. El método *indirecto* más utilizado es la información que proporcionan el paciente, sus familiares o el personal de enfermería y la obtenida por la impresión del propio médico, pero los pacientes tienden a decir lo que creen que el médico desea oír. Por ello, es frecuente que no se reconozca que ha habido irregularidades en la toma de la medicación. En la impresión del médico influye la respuesta al tratamiento (la ineficacia sugiere incumplimiento por defecto y la toxicidad por exceso). Otro método un poco más objetivo es la estimación de los comprimidos consumidos a partir del recuento de los comprimidos. Hay métodos más específicos que detectan y registran mediante microprocesadores la fecha y la hora en que se abre un envase de comprimidos, jarabe o gotas, o se utiliza un aerosol. Unidos a un registro de los efectos terapéuticos o tóxicos, permiten detectar si hay relación entre episodios de ineficacia y olvidos de medicación o entre episodios de toxicidad e ingesta «compensadora» de la dosis olvidada. Aunque estos métodos se utilizan casi exclusivamente en investigación, permiten valorar que la declaración del paciente y la impresión del médico pueden estar notablemente alejadas de la realidad.

Los métodos *directos* se basan en la identificación y la cuantificación del fármaco o de un marcador incluido en la medicación. El método directo más utilizado es la determinación de los niveles séricos del fármaco. En los fármacos con semivida larga detectan mejor las omisiones prolongadas que el olvido esporádico de una toma; por el contrario, en los fármacos con semivida corta basta el olvido de una única dosis próxima a la determinación para reducir de manera importante los niveles. Otro problema es que los pacientes con un metabolismo rápido tienen bajos niveles séricos a pesar de tomar bien la medicación, por lo que puede ser necesario determinar simultáneamente los metabolitos para resolver la duda. También pueden determinarse el fármaco, sus metabolitos o un marcador incluido en el medicamento en orina, pero estas determinaciones no suelen ser cuantitativas.

El control del cumplimiento terapéutico mediante métodos directos o indirectos mejora la toma de la medicación porque el paciente sabe que se puede detectar su incumplimiento. Sin embargo, las dudas sobre la toma de la medicación pueden empeorar, en algunos casos, la relación médico-paciente.

4. Medidas para mejorar el cumplimiento

En primer lugar debe asumirse que el incumplimiento es frecuente y que influye en la respuesta al tratamiento. Cualquier paciente es un incumplidor en potencia y uno de cada 2 pacientes puede seguir incorrectamente la prescripción. Por lo tanto, en la práctica diaria de la medicina deben tomarse medidas para mejorar el cumplimiento. Estas medidas son:

a) *Comunicación médico-paciente.* Cada vez es mayor el número de pacientes que no son meros receptores pasivos de las decisiones terapéuticas y de las instrucciones del médico; tienen sus propias ideas, analizan las indicaciones del médico y toman sus propias decisiones respecto a seguirlas o no. El diálogo directo y sencillo con el paciente sobre la enfermedad que padece y la necesidad de su tratamiento es probablemente la estrategia más importante. El paciente debe comprender la naturaleza de su enfermedad, su curso y pronóstico con medicación y sin ella; hay que explicarle la necesidad del tratamiento, sus beneficios y riesgos, el plan de tratamiento y su duración, y corregir los conceptos equivocados que pueda tener.

b) *Diseño del tratamiento.* Es inútil diseñar un tratamiento que el paciente no pueda o no quiera seguir. Por ello, un segundo aspecto que debe valorarse junto al paciente es el tipo de tratamiento. Deben elegirse fármacos que actúen con rapidez y eficacia, que sean bien tolerados, que sean cómodos de tomar y que no interfieran de forma importante en los hábitos del paciente. La pauta debe ser sencilla, si es posible una toma al día al acostarse; dos tomas al día son bien aceptadas, pero más de dos no; por ello, con fármacos de semivida corta deben utilizarse preparados de liberación lenta. Si el paciente está tomando ya otros tratamientos, deben coordinarse y, si es complejo, debe instaurarse de forma progresiva.

c) *Instrucciones.* Hay que analizar las características del paciente y de su entorno que puedan influir en el cumplimiento y reforzar el apoyo social y familiar. La mitad de las instrucciones orales se olvidan antes de salir de la consulta. Por ello, las instrucciones deben ser claras y sencillas y, si es posible, escritas. En algunos casos (ancianos, tratamientos complejos, etc.) deben explicarse a los familiares insistiendo en la importancia de su colaboración. Puede recomendarse la elaboración de un calendario donde el paciente vaya tachando la medicación que tome. Hay también cajas con avisadores y compartimientos para cada toma. Debe explicarse al paciente los efectos beneficiosos e indeseables que pueden aparecer al empezar el tratamiento y la actitud ante ellos, las consecuencias de no tomar bien la medicación y la conducta que debe seguir si se olvida alguna toma.

d) *Supervisión del tratamiento.* Las sucesivas visitas son importantes en los tratamientos agudos para vigilar la aparición de reacciones adversas y retirar la medicación cuando ya no es necesaria. La primera sospecha de que un paciente toma mal la medicación se produce cuando no acude a la consulta prefijada. La fecha de la próxima consulta debería darse por escrito y explicar con claridad su objetivo, ya que el paciente creerá que no es necesaria si todo va bien. Si las consultas están muy separadas, se pueden recordar por carta o teléfono. Es importante que el paciente sea atendido por el mismo médico y que pueda contactar con él con rapidez cuando lo necesite.

IV. INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS

1. Conceptos

El buen uso de los medicamentos requiere disponer de una información adecuada, correcta, fiable y actual sobre sus características y sus pautas de utilización. Esta información puede darse a tres niveles:

a) *A la comunidad.* Suele realizarse en el contexto de programas de educación sanitaria y en los centros de salud. Dichos programas son elaborados por un equipo interdisciplinario en el que participan sociólogos, educadores, epidemiólogos, farmacólogos clínicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud. Es importante valorar los resultados de estas campañas. Para ello se necesita conocer la situación antes de iniciarla, plantear unos objetivos claramente definidos y valorar su consecución al finalizarla.

b) *Al paciente.* En los envases de cada medicamento hay un *prospecto* elaborado por el fabricante y revisado por el Ministerio de Sanidad, donde se resumen las principales características del medicamento. En la actualidad, no está claro si esta información está dirigida al paciente o al médico prescriptor, lo que en ocasiones determina que sea ininteligible e inadecuada para el paciente. Sería conveniente que dicha información fuera dirigida al paciente, ya que el médico tiene otras fuentes específicas de información. Un inconveniente de un prospecto para el paciente es su carácter genérico, en el que no es posible incluir las peculiaridades de cada caso. Por ello, es necesario dar una información complementaria a cada paciente que se adapte a sus circunstancias fisiológicas, patológicas y yatrógenas. Los datos que debe conocer el paciente sobre su tratamiento se resumen en la tabla 11-6.

c) *Al médico.* De acuerdo con la OMS, el médico prescriptor debería recibir la siguiente información sobre cada medicamento: identificación del principio activo

Tabla 11-6. Aspectos de la medicación que debe conocer el paciente

1. Nombre del medicamento
2. Motivo de que se le prescriba y si hay otras posibilidades de tratamiento, farmacológicas o no
3. Cuándo y cómo tomarlo
4. Cómo saber si es eficaz y qué hacer si no lo es
5. Riesgos de no tomar la medicación y qué hacer si olvida alguna toma
6. Cuánto tiempo debe tomar la medicación
7. Cuáles son las reacciones adversas más frecuentes o graves y qué hacer si aparecen
8. Medicamentos que pueden ser tomados o deben ser evitados
9. Fecha en que debe acudir para revisión del tratamiento

(denominación común internacional); información farmacológica (mecanismo de acción y efectos farmacológicos); información sobre la utilización clínica como indicaciones (incluyendo criterios diagnósticos), posología (dosis media, máxima y mínima para adultos y niños, intervalo de administración, duración media del tratamiento y ajuste de la dosis en circunstancias especiales), contraindicaciones, precauciones y recomendaciones de uso en circunstancias especiales como el embarazo o la lactancia, efectos adversos (especificando su frecuencia y gravedad), interacciones importantes y actitud indicada en caso de intoxicación; información farmacéutica (presentaciones, formas de administración, excipientes, condiciones de almacenamiento y caducidad, tamaño de los envases, descripción del preparado farmacéutico y del envase), categoría legal (estupefaciente, uso restringido y venta con receta o sin receta) y el nombre y la dirección del fabricante. En casos especiales, el médico prescriptor puede recurrir a centros de información sobre medicamentos que disponen de medios y personal especializados en este tipo de información.

2. Fuentes de información sobre medicamentos

a) *Libros*. Los libros de texto de farmacología, de farmacología clínica y de terapéutica proporcionan una información consolidada sobre cómo utilizar los principales fármacos, pero incluyen un número pequeño de medicamentos y la información es, a veces, desfasada. En los centros de información sobre medicamentos hay, además, textos especializados sobre reacciones adversas, efectos teratogénos, interacciones o utilización de los fármacos en situaciones especiales (niño, anciano, embarazo, enfermedad renal o hepática), etc., que dan una información más exhaustiva y sobre un número mayor de fármacos y medicamentos (v. bibliografía).

b) *Catálogos y farmacopeas*. El *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas* es elaborado por el Consejo General de Colegios Farmacéuticos e incluye la mayor parte de los medicamentos comercializados; el *Vademecum Internacional* es elaborado anualmente por los fabricantes y revisado parcialmente por el Ministerio de Sanidad, y el *Intercon* es elaborado por un grupo de farmacólogos independientes, pero ambos incluyen menor número de medicamentos. Estos catálogos describen de forma somera las principales características de los medicamentos, pero no profundizan en cómo utilizarlos, ni dan una información suficiente para solucionar problemas terapéuticos concretos. El *Martindale* es una farmacopea británica, exhaustiva en el número de fármacos y medicamentos que incluye y en la información que da sobre ellos.

c) *Guías farmacológicas*. El *British National Formulary* (BNF) es una guía de bolsillo elaborada anualmente por un comité de expertos independientes de la industria farmacéutica o de la administración estatal, que incluye la mayor parte de los medicamentos comercializados en Gran Bretaña, pero con criterios de elección y mayor información sobre los medicamentos que deberían utilizarse en primer lugar. La *Guía farmacológica para la asistencia primaria* editada por el Ministerio de Sanidad da información sobre criterios de elección de los principales fármacos, pero escasa información sobre los medicamentos. La *Guía de Prescripción* es elaborada por el Consejo General de Colegios Farmacéuticos y sigue un patrón similar al del BNF.

d) *Revistas*. Las revistas médicas españolas de carácter general dedican poca atención al tratamiento farmacológico, salvo excepciones, y hay pocas revistas que, como *Farmacoterapia* o *Información Terapéutica de la Seguridad Social*, se dediquen específicamente a este tema. Hay también versiones españolas de revistas médicas internacionales de carácter general que revisan y actualizan aspectos terapéuticos con-

cretos como *The Lancet*, *The British Medical Journal* o *The New England Journal of Medicine*. Entre las revistas especializadas en fármacos, *Clinical Drug Investigation*, *Drugs*, *Drugs and Therapeutics Bulletin*, *The Medical Letter*, *Prescriber's Journal* o *Prescribe International* incluyen revisiones sobre nuevos fármacos y aspectos terapéuticos; *Clinical Pharmacokinetics* incluye revisiones sobre farmacocinética clínica y *Drug Safety* sobre reacciones adversas a fármacos.

e) *Sistemas de información*. Son medios todavía más especializados que realizan una revisión de la literatura, ordenan y sistematizan la información y facilitan su búsqueda mediante índices. *Inpharma* revisa de forma crítica los artículos publicados sobre utilización de fármacos, da un resumen de los resultados más importantes e incluye índices acumulativos. *Reactions* hace algo similar para las reacciones adversas. El *Sistema de Microfichas Iowa* realiza un análisis de los artículos que considera más importantes de las 150 revistas de mayor impacto en farmacología clínica y terapéutica, y suministra copia de los artículos completos en microfichas, así como índices acumulativos por fármacos y enfermedades. El *Index Medicus* proporciona las referencias bibliográficas de la mayor parte de las revistas de interés médico (3.000 revistas, 225.000 artículos), así como índices acumulativos de palabras clave; el *MEDLINE* es la versión ampliada e informatizada a la que se puede acceder por *modem* y CD-ROM que incluye más de 3.400 revistas de 70 países y que permite localizar las referencias bibliográficas y los resúmenes de los artículos relacionados con los términos de interés. *Excerpta Medica* proporciona los resúmenes de más de 4.500 revistas, agrupados en 43 especialidades y tiene igualmente una versión informatizada (*EMBASE*) que incluye índices de términos y resúmenes de más de 3.500 revistas de 110 países; también tiene una versión en CD-ROM especializada en farmacología (*Drugs and Pharmacology*).

3. Centros de información sobre medicamentos

En Gran Bretaña hay una red de centros regionales para información sobre medicamentos que disponen de la mayor parte de los métodos especializados indicados. En Francia se ha aprovechado la red de Farmacovigilancia para ofrecer este servicio de información sobre medicamentos. En España no existe una red similar. Los centros que pueden proporcionar información sobre fármacos son los Centros de Toxicología, el CINIME, los Servicios de Farmacología Clínica de diversos hospitales y otros centros dependientes de los Colegios Oficiales de Médicos y de Farmacéuticos o de las Comunidades Autónomas.

Al dirigirse a un centro determinado debe tenerse en cuenta el tipo de información que se solicita. La información sobre un aspecto estrictamente toxicológico puede obtenerse enseguida en un centro de toxicología equipado con un banco de datos sobre posibles intoxicaciones. La información sobre la composición de un medicamento o aspectos farmacéuticos puede ser resuelta por el CINIME. La información sobre otros aspectos farmacológicos puede ser eficazmente contestada por un centro de información sobre medicamentos que disponga de los medios bibliográficos adecuados.

4. Centros de consultas terapéuticas

La *consulta terapéutica* es un tipo especial de información sobre medicamentos, que implica una actitud terapéutica. La información que se solicita hace referencia a un paciente concreto con un problema terapéutico, re-

quiere la evaluación clínica y terapéutica del caso por el médico consultado y una búsqueda de información no sólo farmacológica sino terapéutica con fuentes bibliográficas específicas. Esta información debe ser evaluada críticamente de acuerdo con las características concretas del paciente y requiere una orientación terapéutica que sea aplicable al caso consultado. Por ello este tipo de consultas terapéuticas deben ser realizadas en los Servicios de Farmacología Clínica ubicados en diversos hospitales, ya que deben ser contestadas por un médico que posea experiencia tanto farmacológica como clínica.

V. ENSAYOS CLÍNICOS

Los estudios para identificar y valorar los efectos agudos y crónicos de los tratamientos farmacológicos pueden ser experimentales u observacionales. En los experimentales se somete a la población a un agente, en condiciones controladas, para valorar sus efectos. Son ejemplos los ensayos clínicos en que se valora la eficacia y la toxicidad de un nuevo medicamento, los estudios de campo, como la valoración de la eficacia preventiva de la vacunación antipoliomielítica, o los programas de intervención comunitarios, como la valoración de la eficacia profiláctica de la fluoración de las aguas de una población. En los estudios observacionales, como los estudios de cohorte y de caso-control que se comentan en el apartado de farmacoepidemiología, no hay intervención, sino observación y seguimiento.

Un ensayo clínico es un estudio prospectivo sobre nuevas posibilidades terapéuticas o diagnósticas en el ser humano. La Ley del Medicamento lo define como «toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento mediante su administración o aplicación al hombre con alguno de estos fines: a) poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos sobre su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano; b) establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada, y c) conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad».

En un ensayo clínico se pueden estudiar nuevos fármacos, nuevas asociaciones de fármacos en el mismo medicamento, nuevas formas farmacéuticas, nuevas indicaciones y nuevas pautas de administración. Se excluyen los estudios retrospectivos, casos individuales y las pruebas terapéuticas no protocolizadas.

Los ensayos clínicos pueden clasificarse en función de sus objetivos según la fase del desarrollo de un nuevo fármaco o en función de su diseño.

1. Fases del desarrollo de un nuevo fármaco

El desarrollo de un nuevo fármaco se inicia en la fase 0 de evaluación preclínica, continúa en las fases I, II y

III de evaluación clínica precomercialización y finaliza en la fase IV de evaluación clínica poscomercialización. Este desarrollo tiene una estructura piramidal, estimándose que sólo 1 de cada 10.000 fármacos que entran en la fase preclínica pasan a la fase clínica precomercialización y, de ellos, sólo el 20 % llegan a comercializarse. El criterio para aceptar un nuevo fármaco ha ido evolucionando: antes de la talidomida se requería que fuera seguro principalmente en animales; después de la talidomida se exigió que demostrara su eficacia y seguridad en el ser humano antes de su comercialización y que se vigilaran las reacciones adversas tras la comercialización. En la actualidad se pide al nuevo fármaco que, además de ser eficaz y seguro, aporte algo a los tratamientos ya existentes: mayor eficacia, menor riesgo, mejor cumplimiento terapéutico, menor probabilidad de errores, mayor facilidad de dosificación o mayor comodidad de administración.

a) *Fase 0 o preclínica.* Su objetivo es estudiar las acciones farmacológicas del nuevo fármaco, con el fin de definir su índice terapéutico. En esta fase se incluyen también los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica, carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis. Además, se estudian sus características farmacocinéticas para estimar las posibles dosis e intervalos de administración que se utilizarán en el ser humano.

Debe destacarse la dificultad en extrapolar datos de las especies animales a la humana: el índice terapéutico y, en algunos casos, los niveles séricos eficaces son aceptablemente extrapolables, pero la dosis eficaz en especies animales suele ser diferente de la necesaria en la humana y los efectos teratogénicos son difícilmente extrapolables, a pesar de que estos estudios se realizan al menos en dos especies animales.

b) *Fase I.* Su objetivo es verificar la seguridad del nuevo fármaco en el ser humano y establecer un intervalo de dosis seguras. Además, se estudian aspectos farmacocinéticos como biodisponibilidad, cinética de eliminación y tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable, necesarios para establecer una pauta de administración en posteriores ensayos clínicos. Se realiza en voluntarios adultos sanos que no tomen alcohol, drogas ni medicamentos y que, tras la adecuada información, den su consentimiento escrito.

El voluntario mantiene siempre el derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento. Se excluyen niños, embarazadas y ancianos. Excepcionalmente pueden realizarse en enfermos si el riesgo de efectos secundarios sólo está compensado por la posibilidad de un mayor beneficio (p. ej., algunos antineoplásicos). Los ensayos en fase I se realizan en un pequeño número de voluntarios (<20), dentro de unidades de ensayos clínicos que garantizan control médico continuo, monitorización semiintensiva y tratamiento de posibles urgencias médicas y suelen ser de corta duración. Inicialmente se administran dosis únicas crecientes y después dosis múltiples, hasta alcanzar el nivel estable. Suelen ser ensayos abiertos, no controlados, pero si se sospechan o se detectan efectos secundarios difíciles de objetivar, puede requerirse que sean controlados con placebo y, si es necesario, ciegos.

c) *Fase II.* Su objetivo es demostrar la eficacia del nuevo fármaco, delimitar un intervalo de dosis terapéuticas y la variabilidad individual dentro de ese intervalo, verificar la seguridad de dichas dosis y valorar la relación eficacia-toxicidad. Al igual que en la fase I, se requiere el consentimiento informado, siempre que sea posible por escrito, pero hay que tener en cuenta que en algunos casos (tratamiento agudo del infarto de miocardio y antineoplásicos) debe valorarse si el perjuicio de solicitar este consentimiento es mayor que su beneficio.

El paciente mantiene siempre el derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento. Se evitarán factores de confusión y se extremarán las precauciones, incluyendo a pacientes con una enfermedad bien definida y excluyendo a niños, embarazadas, ancianos y a los pacientes con cualquier otra enfermedad o medicación distinta de la estudiada. De forma excepcional pueden realizarse ensayos en fase II en estos grupos cuando el fármaco vaya a utilizarse prioritariamente en ellos. Suelen ser pacientes resistentes a otros tratamientos convencionales a los que se añade el nuevo fármaco, por lo que debe estudiarse la posibilidad de interacciones entre ellos. Los ensayos iniciales (IIa) suelen ser abiertos, no controlados, confirmando los resultados en ensayos controlados y ciegos (IIb). Se realizan en un número pequeño de pacientes (< 100), con estricta supervisión médica y del cumplimiento terapéutico, y suelen ser de corta duración.

d) *Fase III.* Su objetivo es verificar la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco a corto y largo plazo, en un número mayor de pacientes (entre 100 y 1.000) y en condiciones clínico-terapéuticas más próximas a las de la población en que se utilizará en el futuro. Además, se compara el nuevo fármaco con otros tratamientos en uso y se

Tabla 11-7. Importancia de los estudios de farmacovigilancia poscomercialización en la detección de reacciones adversas poco frecuentes

A. *Número de pacientes que suelen participar en los ensayos clínicos antes de la comercialización*

Fase I	25-50
Fase II	100-250
Fase III	150-1.000

Total: rara vez	> 2.000
en general	< 2.500

B. *Número de pacientes requerido para detectar 1, 2 o 3 casos de una reacción adversa*

Incidencia de la reacción	Número de pacientes requerido para detectar 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

analizan otros datos, como número de tomas al día, preferencia del paciente y necesidad de controles clínicos o analíticos.

Una vez verificadas la eficacia y la seguridad de la medicación en adultos deberían realizarse estudios en niños, ancianos y pacientes con otras enfermedades diferentes de la estudiada, incluso en embarazadas (siempre que los datos previos no indiquen riesgo para el feto), cuando se prevea que el fármaco va a utilizarse en estas circunstancias. El excesivo proteccionismo de estos grupos de pacientes impide conocer sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, lo que puede entrañar más riesgo del que se quiere evitar.

Estos estudios, con excepción de los estudios piloto de carácter preparatorio, de forma característica suelen ser controlados, aleatorios, ciegos y, cuando es posible, cruzados. Pueden utilizarse dosis fijas o iniciar el tratamiento con una dosis fija que se ajusta de acuerdo con la respuesta de cada paciente. Cuando la enfermedad es poco frecuente, suelen realizarse estudios multicéntricos que permiten reunir un número suficiente de casos en poco tiempo.

e) *Fase IV poscomercialización.* Aunque estrictas, las fases precomercialización incluyen un número relativamente pequeño de pacientes insuficiente para detectar las reacciones adversas poco frecuentes (tabla 11-7), y durante un tiempo de tratamiento relativamente corto. Por ello, el objetivo de la fase IV es vigilar la aparición de reacciones adversas que no se hayan detectado en las fases precomercialización debido a su baja frecuencia (reacciones idiosincrásicas) o a que requieran un tiempo de exposición prolongada, así como los efectos teratogénos y las interacciones.

Además, es importante valorar la relación beneficio-riesgo del nuevo medicamento en la práctica clínica y conocer la influencia de diversos factores fisiológicos, patológicos y iatrogénos no estudiada en las fases precomercialización, para perfilar el lugar terapéutico del nuevo fármaco, las pautas de dosificación y las precauciones que deben adoptarse en situaciones especiales. Estos estudios se realizan también con fármacos antiguos en los que estos aspectos no fueron estudiados. El tipo de estudio en esta fase es muy variado, desde ensayos clínicos para valorar la eficacia en las condiciones reales de utilización del fármaco hasta los estudios de farmacovigilancia que se comentan posteriormente.

2. Diseño del ensayo clínico

Uno de los principales objetivos de un ensayo clínico, es demostrar que un nuevo fármaco es más eficaz y seguro que un placebo o que otro tratamiento. Las conclusiones de un ensayo pueden ser dudosas e incluso engañosas si las características de una muestra no son extrapolables a la población a la que se van a aplicar los resultados del ensayo o si las dos muestras que se comparan no son homogéneas. Además, pueden producirse sesgos como consecuencia del efecto placebo o por la subjetividad del paciente y del médico al valorar la eficacia y la toxicidad del tratamiento. Para ello se utilizan diseños especiales, como el ensayo clínico cerrado, controlado, aleatorio, ciego y cruzado, que reducen a un mínimo estos factores de confusión y permiten que

los resultados de un ensayo sean demostrativos y concluyentes.

a) *Abierto y cerrado.* En los ensayos *abiertos* pueden modificarse las características del estudio durante su realización, adaptándose a los imprevistos que puedan surgir pero, al haber variables imprevisibles, es más difícil que sus resultados sean concluyentes. No suelen ser cruzados y suelen realizarse en las fases iniciales del estudio de un nuevo fármaco. En los ensayos *cerrados*, que suelen ser controlados, se elabora una normativa de actuación rígida, recogida en el protocolo del ensayo, que no se puede modificar durante su desarrollo; son imprescindibles para la realización de estudios multicéntricos en los que una variación del protocolo impediría el análisis conjunto de los resultados.

b) *Controlado y no controlado.* Un ensayo *no controlado* es un estudio prospectivo en el que se compara la eficacia o la toxicidad del fármaco con la de otros estudios o con un grupo *histórico* cuyos resultados se obtuvieron previamente con otro tratamiento. La comparación puede ser cuestionable si no se garantiza que los criterios diagnósticos, los medios humanos y materiales, y otros aspectos terapéuticos que pueden influir en los resultados han sido los mismos en ambos estudios. En los ensayos *controlados*, que son el prototipo de los ensayos clínicos, se estudian *simultáneamente* el grupo estudio y el grupo control tratado con un placebo o con otro tratamiento. Se utiliza un placebo cuando se quiere demostrar que el fármaco es eficaz en sí mismo. Cuando la enfermedad es grave y no es posible deontológicamente utilizar un placebo, se compara el nuevo tratamiento con el mejor de los existentes, excepto cuando no existe ningún tratamiento que haya demostrado ser eficaz en dicha enfermedad, en cuyo caso se utiliza igualmente un placebo. También se utiliza como control otro tratamiento cuando el objetivo del ensayo es demostrar que el nuevo tratamiento es mejor que otro posible.

c) *Aleatorio.* Para que los pacientes de los dos grupos que se comparan sean homogéneos, deben adscribirse a cada grupo al azar mediante tablas de números aleatorios. Cuando haya factores conocidos que pueden influir en los resultados, como la gravedad de la enfermedad, debe realizarse una estratificación previa o igualar los grupos respecto a ese factor. También puede ser necesario igualar el número final de pacientes de cada grupo, aunque en algunos ensayos se admite una proporción de pacientes con el tratamiento nuevo/clásico de 3/2 o 2/1. En ensayos no controlados hay una variante que permite incluir a los pacientes que no dan su consentimiento al ensayo en el grupo de pacientes que reciben el mejor tratamiento posible (ya que en cualquier caso es el que habrían recibido); en esta variante, la distribución aleatoria se realiza antes del consentimiento, en lugar de después de éste.

d) *Ciego.* La forma de evitar la subjetividad del paciente y del médico al valorar la eficacia y tolerabilidad del ensayo es que desconozcan el tratamiento utilizado. En el ensayo *simple ciego*, el paciente no conoce el tratamiento que recibe, pero el médico sí. En el ensayo *doble ciego*, ni el paciente ni el médico conocen el tratamiento utilizado. Los ensayos doble ciego son más difíciles de realizar y pueden plantear el problema de cómo ajustar las dosis, controlar las interacciones o el cumplimiento terapéutico; en estos casos puede haber dos médicos: uno que, desconociendo el tratamiento, valore la eficacia y toxicidad, y un segundo que, conociendo el tratamiento, ajuste las dosis.

e) *Paralelo y cruzado.* En el ensayo *paralelo* cada paciente recibe un único tratamiento (fig. 11-3); en estos ensayos, la variabilidad individual en la respuesta al tratamiento o en la existencia de factores de riesgo en los pacientes incluidos en cada grupo pueden dificultar la demostración de un efecto o requerir un número muy alto de pacientes para demostrarlo; además hay pacientes que pueden privarse del beneficio del nuevo tratamiento. En el ensayo *secuencial continuo* se incluye a los pacientes por pares y se analiza el resultado elaborando una curva de preferencias; el ensayo finaliza cuando la curva de preferencias demuestra que hay una superioridad de uno de los tratamientos o que no hay diferencias (fig. 11-4). En el

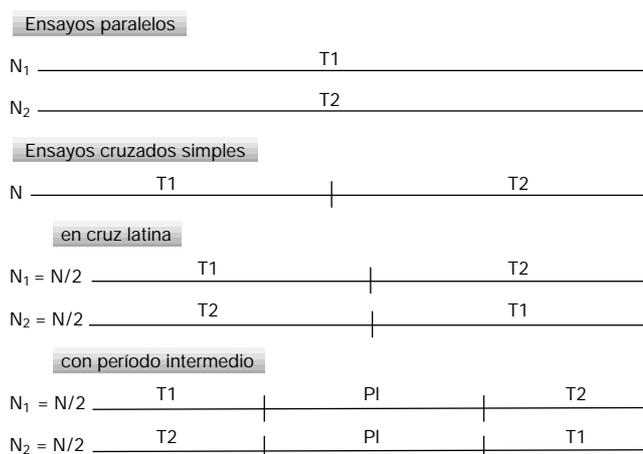


Fig. 11-3. Ensayos clínicos paralelos y cruzados. N: número de pacientes; T: tratamiento; PI: período intermedio o de «lavado».

ensayo cruzado, cada paciente recibe los dos tratamientos. En el ensayo *cruzado simple* todos los pacientes reciben primero un tratamiento y después el otro; aventaja al paralelo en que cada paciente actúa como su propio control, no se requiere un período basal de observación, es necesario un número menor de pacientes, permite valorar las preferencias de éstos y todos los pacientes tienen oportunidad de probar ambos tratamientos. En el ensayo *cruzado en cruz latina* se divide a los pacientes en dos grupos que reciben el tratamiento 1 y el tratamiento 2, respectivamente, cambiando después al otro tratamiento (fig. 11-3); la ventaja de este diseño es que permite detectar cambios debidos a la evolución de la enfermedad o a efectos duraderos o irreversibles del primer tratamiento que serían atribuidos al segundo. En algunos casos, la acción del primer tratamiento puede prolongarse en el tiempo y ser atribuida al segundo tratamiento; para evitar este factor de confusión se utiliza el ensayo *cruzado con período intermedio* o de «lavado» en que se intercala entre ambos tratamientos un período placebo hasta que desaparezcan los posibles efectos diferidos del primer tratamiento y se vuelva a la situación basal; como es obvio, sólo podrá realizarse cuando este re-

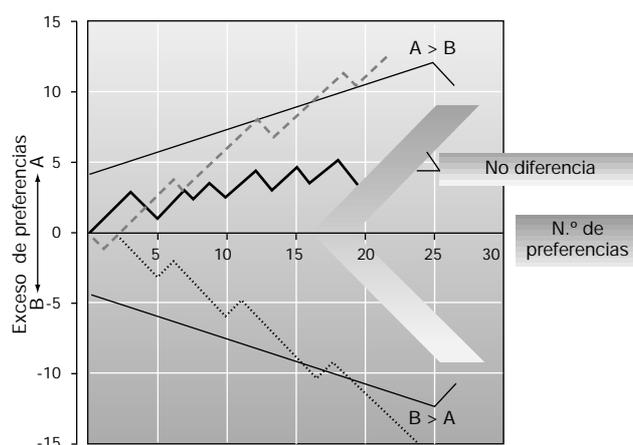


Fig. 11-4. Ensayo clínico secuencial continuo de preferencias apareadas. Se analizan los resultados por pares de pacientes con los dos tratamientos y se anota la preferencia. Se interrumpe el ensayo cuando la curva de preferencias sobrepasa cualquiera de los límites establecidos tanto cuando hay diferencias significativas (sobrepasa las líneas superior e inferior) como cuando no las hay (sobrepasa la línea lateral).

torno a la situación basal sea deontológicamente posible. Otro problema deontológico que plantean los ensayos cruzados es cambiar al segundo tratamiento a un paciente que ha mejorado con el primero; para evitarlo puede cambiarse al segundo tratamiento sólo a los pacientes que no han respondido al primero.

Sin duda, en las conclusiones de un ensayo clínico cerrado, controlado, aleatorio, ciego y cruzado influyen menos los factores de confusión y, por lo tanto, sus resultados son más demostrativos y concluyentes que los de otros estudios menos rígidos. Sin embargo, son más costosos y difíciles de realizar y, por consiguiente, escasos, por lo que puede retrasarse la comercialización de nuevos fármacos que podrían beneficiar a un alto número de pacientes. Además, se realizan en condiciones sumamente controladas y específicas cuyos resultados no siempre son extrapolables a la multifactorial

Tabla 11-8. Estructura y contenido de un protocolo de ensayo clínico

1. Resumen
2. Índice
3. Información general: código del ensayo, título, productos en estudio, promotor, centro en que se realizará, Comité de Ética e Investigación Clínica y duración
4. Justificación y objetivos
5. Tipo de ensayo y diseño
6. Selección de los individuos: criterios de inclusión y exclusión, criterios diagnósticos, número de individuos previstos, criterios de retirada, tratamiento de las pérdidas y duración de la fase de reclutamiento
7. Descripción del tratamiento: dosis e intervalos, criterios para modificación de las pautas, tratamientos concomitantes, medicación de rescate, normas especiales de manejo de los fármacos y medidas para valorar el cumplimiento
8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta: variable principal y variables secundarias, número y tiempos de visitas, pruebas y exploraciones que deben realizarse en cada una y descripción de los métodos indicados
9. Acontecimientos adversos: información que se recogerá, criterios de imputabilidad, procedimientos de notificación de los acontecimientos graves e inesperados y modelo de hoja de notificación
10. Aspectos éticos: aceptación de las normas nacionales e internacionales, información que se proporcionará a los individuos y tipo de consentimiento, confidencialidad, presupuesto del ensayo y póliza de seguro
11. Consideraciones prácticas: responsabilidades de los participantes, archivo de los datos, identificación y conservación de las muestras, y condiciones de publicación
12. Análisis estadístico: pruebas estadísticas y análisis intermedios

Anexos

- I. Cuaderno de recogida de datos
- II. Manual del investigador
- III. Procedimientos normalizados de trabajo
- IV. Memoria analítica de las muestras

realidad clínica. Por ello, además de estos estudios que valoran la eficacia del tratamiento son necesarios otros que analicen su «efectividad» en las condiciones de uso habitual.

3. Protocolo del ensayo

La normativa española sobre ensayos clínicos se basa en la Ley del Medicamento 25/1990 de 20 de diciembre (BOE de 22 de diciembre) y en el Real Decreto 561/1993 de 16 de abril (BOE de 13 de mayo). En dicha normativa se establece que los ensayos clínicos deben ser autorizados y controlados por un Comité de Ética y de Investigación Clínica independiente y por la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo, deben registrarse por la declaración de Helsinki que vela por los derechos humanos de los pacientes, establece la necesidad del consentimiento y de otras medidas que evitan que un paciente pueda ser sometido a un tratamiento ineficaz o peligroso y establece con todo detalle el procedimiento que debe seguirse para la elaboración del protocolo de un ensayo clínico, cuyos principales aspectos se resumen en la tabla 11-8.

VI. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA: UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS Y FARMACOVIGILANCIA

1. Conceptos

La farmacoepidemiología estudia el uso y los efectos de los medicamentos en las poblaciones. Metodológicamente puede entenderse como la aplicación de los principios de la epidemiología al estudio de los efectos de los fármacos y de su utilización. Es, por lo tanto, objeto de estudio tanto de la farmacología clínica como de la epidemiología. La farmacoepidemiología se aplica tanto al estudio de la utilización de medicamentos como a la farmacovigilancia.

La *utilización de medicamentos* según la OMS incluye el estudio de la comercialización, distribución, prescripción y utilización de los fármacos en una sociedad, con especial énfasis sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas. Los estudios de utilización de medicamentos pueden centrarse en el medicamento, el prescriptor y el consumidor, y tienen como objetivo cuantificar la utilización de los medicamentos (frecuencia, diferencias geográficas y evolución con el tiempo), hábitos de prescripción (adecuación a un estándar e identificación de desvíos y de sus posibles causas), con el fin de conocer si el uso coincide con lo recomendable, identificar los hábitos de prescripción que debieran modificarse, detectar problemas terapéuticos que deban estudiarse más detalladamente y valorar los efectos de medidas de información, regulación o control del uso de los medicamentos.

La *farmacovigilancia* estudia las reacciones adversas a medicamentos, especialmente las que pueden aparecer tras su comercialización. La farmacovigilancia tiene como objetivo identificar y valorar las reacciones adversas derivadas del uso agudo o crónico de los medicamentos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos, establecer la relación causal, estimar el riesgo de la población expuesta al medicamento e identificar los factores que pueden aumentar ese riesgo.

Los estudios farmacoepidemiológicos se caracterizan por utilizar métodos epidemiológicos de tipo observacional, retrospectivos y prospectivos, que pueden utilizar datos de la historia clínica, entrevistas con los pacientes y médicos, y bases de datos específicas o elaboradas con otros fines. Sus resultados pueden ser cualitativos y cuantitativos, así como descriptivos (si sólo incluyen un grupo de pacientes) o analíticos (si comparan dos grupos de pacientes). Permiten establecer una relación, pero no permiten establecer una relación causal ya que puede haber errores de selección e información, así como factores de confusión. No incluyen los estudios experimentales, como los ensayos clínicos. La necesidad de la farmacoepidemiología surge de las limitaciones de otros procedimientos:

a) Hay estudios que no pueden realizarse mediante ensayos clínicos. Por ejemplo, en el estudio de los efectos teratógenos de los fármacos no es ético realizar un grupo control.

b) Los ensayos clínicos no incluyen el número suficiente de pacientes para detectar reacciones adversas que sucedan con una frecuencia inferior a 1 de cada 5.000.

c) Los ensayos clínicos establecen la eficacia y la toxicidad de un fármaco en condiciones muy controladas en cuanto al tipo de pacientes (suelen excluirse niños, embarazadas y ancianos), tipo de enfermedad (se incluyen pacientes con una enfermedad muy definida y se excluyen otras asociadas), tipo de tratamiento (suele evitarse el uso de otros medicamentos que puedan interferir con el estudiado) y cumplimiento terapéutico (se insiste y se controla el cumplimiento terapéutico, excluyendo a los pacientes que no toman correctamente la medicación). Sus resultados no pueden extrapolarse a la efectividad y al riesgo que se observa en las condiciones reales de utilización. Por ejemplo, un fármaco en tres tomas al día que durante un ensayo tenga una eficacia del 70 % con un cumplimiento del 100 % tendrá en la realidad una eficacia del 35 % si sólo lo toman bien el 50 % de los pacientes.

2. Objetivos

El objetivo de la farmacoepidemiología es triple: generar una señal, cuantificar el beneficio o el riesgo y verificar una hipótesis.

La *señal* suele ser una alerta sobre una nueva reacción adversa, pero también puede ser la detección de diferencias en la eficacia en determinados subgrupos e incluso la detección de nuevas aplicaciones (p. ej., la utilización del minoxidil en la calvicie basada en el hirsutismo).

La *cuantificación* del beneficio y del riesgo puede ser descriptiva si sólo incluye un grupo en que se realiza dicha cuantificación o analítica si se comparan dos grupos. La cuantificación descriptiva suele expresarse por el porcentaje de pacientes que se curan o la frecuencia con que se observa una reacción adversa.

La *verificación de una hipótesis* requiere comparar los resultados de dos grupos. En eficacia pueden compararse los porcentajes de pacientes que responden a un tratamiento A y a un tratamiento alternativo B, o que responden si existe un factor que se sospecha que altera la respuesta al tratamiento o no. También se puede comparar el riesgo de padecer una determinada reacción adversa que tiene una población expuesta con el que tiene otra no expuesta a un determinado medicamento. De todas formas, es importante destacar que los métodos estadísticos indican si la diferencia observada se debe al azar o no, pero no pueden demostrar si existe una relación causal o no. La relación causal sólo puede establecerse mediante estudios experimentales como los ensayos clínicos.

3. Aplicaciones

El desarrollo exponencial de los medicamentos y de su utilización en la población con y sin prescripción médica ha multiplicado los problemas terapéuticos relacionados principalmente con las reacciones adversas, pero también con el desarrollo de resistencias, abuso y variaciones inexplicables de la efectividad. La farmacoepidemiología sirve para que tanto los pacientes, como el médico que les atiende, las autoridades sanitarias y la sociedad en general tengan elementos de juicio sobre el beneficio y el riesgo de utilizar los medicamentos y tomen las medidas necesarias para optimizar este uso.

La farmacoepidemiología puede aplicarse a pacientes individuales, grupos y poblaciones. En pacientes individuales se utiliza para analizar las causas y factores asociados con la eficacia y las reacciones adversas a los fármacos. En grupos de pacientes analiza si los hábitos de prescripción son excesivos o inadecuados, si la utilización de los medicamentos se adapta a las características del paciente y si hay una relación entre el patrón de utilización y los resultados terapéuticos y tóxicos obtenidos. En poblaciones estudia si hay una relación causal entre la exposición al fármaco y la respuesta observada y compara la efectividad y la toxicidad que se puede conseguir con diferentes opciones de tratamiento (cuantificación del beneficio y del riesgo).

La farmacoepidemiología se aplica tanto a la utilización de medicamentos como especialmente a la farmacovigilancia. La *aplicación a la farmacovigilancia* se inició en 1961 debido a los efectos teratógenos de la tali-

domida y ha detectado el síndrome del niño gris por cloranfenicol, el cáncer vaginal en adolescentes cuyas madres habían tomado durante el embarazo dietilestilbestrol, los efectos teratógenos de la isotretinoína, las alteraciones del SNC por triazolam, las ideas suicidas por fluoxetina, las muertes por fenoterol y la tromboembolia por anticonceptivos orales. Las consecuencias pueden ser la retirada de un medicamento peligroso o su utilización a dosis o en condiciones restringidas que reduzcan su toxicidad.

Se han retirado en algún país por reacciones adversas: la talidomida por focomelia, la clozapina por agranulocitosis, la terolidina por arritmias, la fenformina por acidosis láctica, la nomifensina por hemólisis, la temafloxacina por hemólisis, la cimedilina por síndrome de Guillain-Barré, la fenilbutazona por síndrome de Stevens-Johnson y discrasias sanguíneas, la dipirona por agranulocitosis, el zomepiraco por shock anafiláctico, el benoxapfeno por hepatotoxicidad y fototoxicidad, el practolol por fibrosis y toxicidad ocular, y el clioquinol por neuropatía mieloóptica subaguda. En otros casos se ha restringido su utilización, pero continúan utilizándose en situaciones especiales (talidomida, isotretinoína, clozapina y felbamato).

La *aplicación a la utilización de medicamentos* se inicia igualmente en los años sesenta para analizar las variaciones en los hábitos de prescripción, las reacciones adversas y el coste de la farmacoterapia. Las revisiones sobre la utilización de medicamentos norteamericanos revisan, analizan e interpretan los hábitos de prescripción de fármacos comparándolos con estándares predeterminados; se centran en el fármaco y su objetivo es analizar si la farmacoterapia se está realizando correctamente y, si no es así, diseñar y aplicar programas que corrijan los desvíos injustificados. A su vez, las auditorías médicas europeas analizan la forma en que se utilizan los fármacos en la práctica clínica con el fin de mantener un estándar generalmente aceptado de prescripción; se centran en el prescriptor y su objetivo es mejorar la utilización racional de los medicamentos. Las principales aplicaciones de la farmacoepidemiología son:

a) *Estimación del beneficio y del riesgo* del uso de los fármacos. Es interesante para los fabricantes, prescriptores, consumidores, personal sanitario, gerentes y autoridades sanitarias responsables de la elaboración de la política de utilización de medicamentos. Suelen utilizarse los estudios de cohorte y de caso-control tanto para establecer el binomio beneficio-riesgo como para identificar los factores que puedan influirlo.

b) *Consejo a los pacientes*. La aplicación más frecuente es el consejo a la embarazada respecto al riesgo teratógeno, pero también sirve para informar a los pacientes del riesgo de posibles reacciones idiosincrásicas graves.

c) *Política de utilización de los medicamentos*. Los datos farmacoepidemiológicos son esenciales para tomar decisiones como retirar un fármaco con un perfil beneficio-riesgo inadecuado, restringir su utilización a circuns-

tancias concretas y conocer desvíos en los hábitos de prescripción respecto a un estándar óptimo o tomar medidas para corregirlo.

d) *Establecimiento de protocolos* de utilización de medicamentos. Los datos sobre la efectividad y el riesgo de los fármacos en la vida real son la base para establecer un orden de elección en las distintas indicaciones.

e) *Sustrato para nuevas indicaciones*. El hecho de que los estudios farmacoepidemiológicos se hagan en pacientes con una variedad de situaciones fisiológicas, patológicas y iatrógenas permite poner de manifiesto nuevos efectos que pueden constituir nuevas indicaciones terapéuticas.

f) *Sustrato para los estudios de farmacoeconomía*. La valoración de la eficacia y la toxicidad de un tratamiento en las condiciones habituales de uso es la base para realizar los estudios de farmacoeconomía.

g) *Sustrato para estudios experimentales*. Los datos observacionales identifican dónde y cuándo sucede un fenómeno, y pueden sugerir una posible relación causal que sirve como punto de partida para realizar estudios experimentales en animales o ensayos clínicos que expliquen el porqué y el cómo, y establezcan si hay una relación causal o no.

4. Métodos

4.1. Valoración de la eficacia y la toxicidad

Puede valorarse el estado funcional y la capacidad de trabajo, la existencia de síntomas, la satisfacción del paciente y la calidad de vida. La eficacia puede expresarse como éxito o fracaso, o como curación, mejoría, sin cambio y empeoramiento. La morbilidad se expresa por el número de pacientes que presentan una determinada reacción adversa por unidad de población, unidad de tiempo o ambas (p. ej., 1 caso por 1.000 habitantes y año). También puede expresarse por el número de ingresos hospitalarios que provoca (o evita), el aumento o la disminución de los días de hospitalización y el aumento o disminución de los casos fatales.

Debe diferenciarse entre riesgo y toxicidad. El riesgo indica la probabilidad de que suceda algo mientras que la toxicidad incluye la gravedad de lo que ocurra. Por ejemplo, el riesgo de agranulocitosis es similar al de la anemia aplásica, pero la mortalidad de la anemia aplásica es notablemente mayor que la de la agranulocitosis.

La frecuencia de una reacción adversa puede expresarse como muy frecuente (> 10 %), frecuente (entre el 1 y el 10 %), poco frecuente (entre el 1 % y 1 por 1.000), rara (entre 1 por 1.000 y 1 por 10.000) y muy rara (menos de 1 por 10.000). La gravedad puede expresarse como mortal, grave (si pone en peligro la vida del paciente o requiere tomar medidas especiales), media (si requiere algún cambio de tratamiento) y leve (si no requiere ningún cambio de tratamiento). La relación causal puede expresarse

sarse como cierta, probable, posible, poco probable, condicional y no clasificable.

4.2. Expresión del riesgo

La cantidad de reacciones adversas puede expresarse como un número, una proporción (en la que el denominador incluye al numerador), una razón (en la que el denominador excluye al numerador) o una tasa (que siempre está referida a una unidad de tiempo). En los estudios descriptivos, el riesgo suele expresarse como prevalencia e incidencia. La prevalencia es la proporción de la población que tiene una determinada reacción adversa en un determinado momento y se obtiene dividiendo el número de pacientes que presentan dicha reacción adversa por el número de personas expuestas al fármaco. La prevalencia es una proporción, no una tasa. La incidencia o tasa de incidencia es el número de casos nuevos que se detectan en una población expuesta durante un tiempo determinado. La incidencia acumulada se obtiene dividiendo el número de reacciones adversas detectadas en un tiempo de observación por el número de personas expuestas al fármaco durante ese período y por el tiempo de observación. La incidencia acumulada infravalora la incidencia real ya que no todos los pacientes han estado expuestos al fármaco durante todo el tiempo de observación. La incidencia real se expresa mejor mediante la densidad de incidencia en que se utiliza el tiempo real de exposición al fármaco de cada paciente durante el período de observación.

En los estudios analíticos se comparan dos grupos, uno expuesto y otro no expuesto al fármaco o al factor analizado, y se compara si presentan una reacción adversa (RA) o no:

	Con RA	Sin RA
Con fármaco	a	b
Sin fármaco	c	d

El riesgo (R) de la población expuesta es el cociente entre los casos con reacción adversa y los casos expuestos:

$$R = a/(a + b)$$

El riesgo atribuible (AR) o exceso de riesgo es la diferencia entre el riesgo que tiene la población expuesta y la población no expuesta:

$$AR = [a/(a + b)] - [c/(c + d)]$$

Cuando el riesgo es el mismo, el riesgo atribuible es 0. El recíproco del riesgo atribuible corresponde al número de pacientes que sería necesario exponer al fármaco para detectar un caso.

El riesgo relativo (RR) es el cociente entre el riesgo de la población expuesta y el riesgo de la población no expuesta:

$$RR = [a/(a + b)] / [c/(c + d)]$$

Cuando el riesgo es el mismo, el riesgo relativo es 1. Para que un riesgo relativo sea significativo, es necesario que el intervalo de confianza (95 %) sea mayor que 1 o menor que 1; si incluye el 1, no es significativo (fig. 11-5).

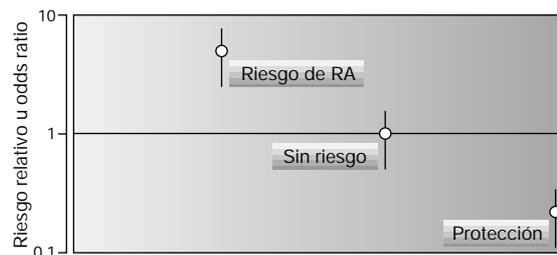


Fig. 11-5. Presentación de resultados en un estudio farmacoepidemiológico analítico. RA: reacciones adversas. (Según Speight y Holford, 1997.)

Un riesgo relativo entre 1 y 2 indica que el factor aumenta ligeramente el riesgo y uno entre 0,5 y 1, que protege frente a él. Riesgos relativos mayor que 2 o menor que 0,5 se consideran clínicamente importantes. Para valorar la importancia clínica, debe considerarse también la frecuencia absoluta de la reacción adversa y su gravedad. Por ejemplo, un aumento del riesgo relativo de 3 de una reacción adversa grave que ocurra frecuentemente (p. ej., hemorragia por AINE en ancianos) representa un aumento del riesgo atribuible de 1 por cada 1.000 pacientes expuestos, mientras que un aumento del riesgo relativo de una reacción adversa grave que suceda raramente (p. ej., la agranulocitosis por dipirona) representa un aumento del riesgo atribuible de 1 por cada millón de habitantes.

Curso temporal del riesgo. La incidencia se expresa por unidad de tiempo, lo que puede entenderse como que el riesgo se mantiene constante a lo largo del tiempo. Sin embargo, hay reacciones adversas cuya incidencia varía con el tiempo debido a mecanismos compensatorios, al tiempo necesario para que se observe la respuesta y a la desaparición de los pacientes susceptibles que ya han presentado la reacción adversa. Por ello es conveniente valorar el riesgo a diferentes intervalos y expresarlo como una función del tiempo (fig. 11-6).

La ventaja u odds (O) es la proporción de las personas que presentan la reacción adversa respecto a los que no la tienen:

$$O = a/b$$

y la razón de ventajas u odds ratio (OR) es el cociente de las ventajas de las personas expuestas y no expuestas:

$$OR = (a/b)/(c/d) = (a \times d)/(b \times c)$$

El significado de la odds ratio es muy similar al del riesgo relativo y de hecho es muy similar a éste cuando la reacción adversa es muy rara ya que en este caso a + b será muy parecido a b, es decir que:

$$[a/(a + b)]/[c/(c + d)] \text{ será similar a } (a/b)/(c/d)$$

La odds ratio se utiliza en los estudios de tipo caso-control en los que los individuos se escogen en razón de que padezcan la reacción adversa o no y no en función de la exposición. Por lo tanto, no se puede estimar el riesgo de tener una reacción adversa en los pacientes expuestos y no expuestos al fármaco, sino la proporción de pacientes que estuvieron expuestos al fármaco o no entre los pacientes que presentaban la reacción adversa (casos) o no (controles).

4.3. Expresión del consumo de medicamentos

El consumo de medicamentos puede expresarse en términos absolutos o puede expresarse en función del número de habitantes y del tiempo (p. ej., consumo por 1.000 habitantes y por año). Para expresar el consumo de medicamentos se precisa identificar el medicamento o grupo de medicamentos al que se haga referencia, la cantidad

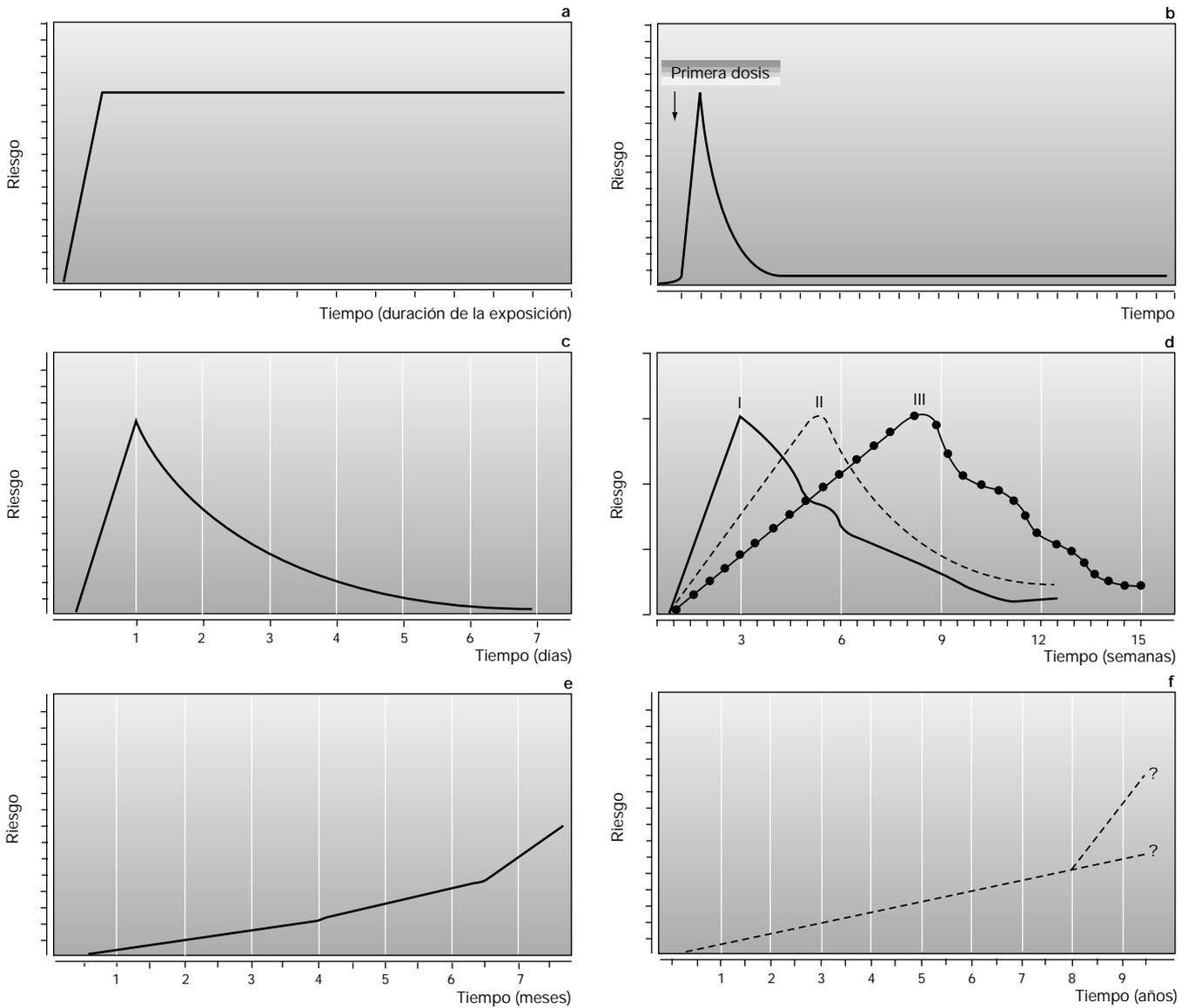


Fig. 11-6. Ejemplos de curso temporal del riesgo. *a)* Riesgo constantemente elevado (crisis por antidepresivos); *b)* fenómeno de primera dosis (hipotensión por clonidina); *c)* mecanismos compensadores precoces (microhemorragias gástricas por ácido acetilsalicílico); *d)* reacciones alérgicas de tipo I (I), otras reacciones inmunológicas (II) y reacciones adversas por metabolitos tóxicos (III); *e)* reacciones de fibrosis (metotrexato), y *f)* cánceres (anticonceptivos). (Según Speight y Holford, 1997.)

de medicamentos consumida (numerador) y la población y el tiempo a los que se refiere ese consumo (denominador).

La clasificación anatómico-clínica actualmente utilizada en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas en España es inadecuada ya que sólo permite identificar subgrupos terapéuticos. Por ejemplo, los preparados con cimetidina pertenecen al grupo A02B1: la «A» indica el grupo anatómico (aparato digestivo y metabolismo), el «02» indica el grupo terapéutico general (antiácidos, antiflatulentos y antiulcerosos) y la «B1» el subgrupo terapéutico (antihistamínicos H₂). La clasificación propuesta por el Drug Utilization Research Group es la clasificación anatómico-terapéutica-química en la que la cimetidina tiene el código A02BA01. Esta clasificación también permite diferenciar cuando se utiliza un fármaco solo y en asociación con otros.

El consumo de medicamentos puede expresarse como el dinero gastado por el sistema sanitario o por los usuarios en un medicamento; refleja el coste económico que representa su consumo, pero no indica la cantidad de fármaco prescrita (ya que el precio de un medicamento puede variar de un país a otro) ni consumida. Otra forma de expresarlo es el número de prescripciones; refleja si se prescribe mucho o poco, pero tampoco refleja el consumo real ya que varía el número de envases que se pueden incluir en cada prescripción, las unidades (p. ej., tabletas) de cada envase y la cantidad de fármaco de cada unidad. Se puede expresar mejor el consumo mediante el número de unidades (p. ej., tabletas) consumidas y todavía mejor por los miligramos de fármaco consumidos que se obtienen multiplicando el número de unidades por la cantidad de fármaco de cada unidad. Con frecuencia se expresa como cantidad de fármaco consumida por 1.000 habitantes y año, y puede referirse a un país, a una Comunidad o a un Hospital. Esta expresión del consumo permite comparar el consumo entre áreas y su evolución en

el tiempo, pero continúa sin reflejar el número de pacientes que toma el medicamento.

La mejor forma de estimar el consumo de un medicamento es mediante la *dosis diaria definida* (DDD), que corresponde a la dosis de mantenimiento diaria media de un fármaco en su indicación principal. La DDD es una unidad internacional de medida establecida por la OMS. El consumo se expresa en número de DDD dividiendo el número total de miligramos vendidos por la DDD del medicamento y da una idea de los pacientes tratados con el medicamento. Con frecuencia se expresa como DDD por 1.000 habitantes y por día, ya que indica la proporción de la población que está expuesta al fármaco. La expresión en número de DDD permite comparar el consumo de los diferentes fármacos de un grupo terapéutico, los hábitos de diferentes áreas geográficas y la evolución del consumo con el tiempo. Además, el número de pacientes expuestos y la proporción de la población expuesta al fármaco son el denominador de muchos estudios farmacoepidemiológicos. La DDD tiene el inconveniente de que la dosis realmente prescrita varía con la indicación (p. ej., el ácido acetilsalicílico se utiliza a dosis bajas como antiagregante, a dosis medias como analgésico y a dosis altas como antiinflamatorio), es diferente en los niños o los enfermos renales o cuando se utiliza profilácticamente y también puede ser diferente por vía oral y parenteral.

Para validar la DDD se puede utilizar la *dosis diaria prescrita* (PDD) que se obtiene a partir de una muestra representativa de prescripciones. A su vez, para valorar la indicación para la que se utiliza el medicamento, se pueden utilizar los estudios que analizan los hábitos de prescripción de un fármaco y las estadísticas sobre las enfermedades encontradas más frecuentemente en la práctica clínica.

El consumo de medicamentos se expresa habitualmente para la población total, pero debe tenerse en cuenta que algunos fármacos se utilizan de forma específica en subgrupos de población, como el niño, el anciano o la embarazada, por lo que se debe conocer la distribución de la población por edad y sexo.

4.4. Expresión del valor terapéutico del medicamento

Para analizar la calidad del consumo es necesario conocer el valor terapéutico del medicamento. De forma semicuantitativa podría expresarse como *elevada* cuando ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos o cuando está claro que aporta un beneficio, *relativa* cuando puede ser útil, aunque no sea razonable (p. ej., muchas asociaciones a dosis fija que no han demostrado ninguna ventaja), *dudoso* o *nulo* cuando no aporta un claro beneficio, pero tampoco produce un claro perjuicio (p. ej., algunas coenzimas y algunos hepatoprotectores y vasodilatadores cerebrales) e *inaceptable* cuando el perjuicio puede ser mayor que el beneficio, como sucede con asociacio-

nes que reducen la eficacia o aumentan la toxicidad del principio activo principal, o fármacos que no han demostrado que aportan un beneficio y pueden producir un claro perjuicio.

5. Estudios de utilización de medicamentos

a) *Estudios de oferta de medicamentos.* Analizan la calidad de la oferta (es decir, de los medicamentos disponibles), y de la información ofrecida en los registros nacionales, catálogos nacionales oficiales y catálogos elaborados por la industria farmacéutica.

b) *Estudios cuantitativos de consumo.* Analizan las tendencias de consumo expresadas de forma económica, por número de envases, número de unidades o número de dosis diarias definidas. Permite comparar regiones y períodos, y promueven el estudio de las causas de las diferencias.

c) *Estudios sobre la calidad del consumo.* Analizan la calidad y la evolución de esa calidad para los medicamentos más utilizados y la utilidad potencial de los medicamentos en el sistema sanitario, a partir de un muestreo sobre los medicamentos más vendidos, con o sin receta.

d) *Estudios de cohorte de un grupo* relacionan el consumo de medicamentos, expresado como dosis diaria definida, con las indicaciones, lo que ha permitido identificar amplias variaciones entre países en el patrón de uso de los antidiabéticos, los psicofármacos, los antihipertensores y los antiulcerosos. También puede relacionarse el consumo de medicamentos con los resultados del tratamiento y con registros de natalidad, mortalidad y morbilidad; por ejemplo, la disminución en las ventas del Bendectin (una asociación de doxilamina y de piridoxina), ampliamente utilizado en Norteamérica como antiemético y del que se sospechó que producía efectos teratógenos, no se acompañó de una disminución en la frecuencia de efectos teratógenos y sí de un aumento de la hiperemesis gravídica.

e) *Estudios sobre hábitos de prescripción médica.* Analizan la prevalencia de la prescripción médica y la relación entre indicación y prescripción a partir de las cifras de venta obtenidas por empresas privadas especializadas, las cifras de adquisiciones elaboradas por organismos oficiales, las historias clínicas o un muestreo de prescripciones médicas hospitalarias y extrahospitalarias. Se analizan las motivaciones de la prescripción a partir de los datos antes señalados o de un muestreo de prescripciones médicas. Las *auditorías sobre utilización de medicamentos* se empezaron a realizar en los hospitales para valorar si los fármacos se utilizaban correctamente. Habitualmente se seleccionan fármacos de alto coste (cefalosporinas de tercera generación, ranitidina parenteral o agentes de biotecnología), de amplio uso (cardiotónicos o diuréticos), de pequeño índice terapéutico (aminoglucósidos) o de uso restringido (diversos antibióticos). Tras establecer los criterios de cómo deberían utilizarse (indicación, dosis y pauta de administración, control y seguimiento), se selecciona una muestra de pacientes expuestos y se analiza si cumplen dichos criterios. Posteriormente puede realizarse una actividad que intente corregir los desvíos y analizar si consigue corregirlos. Algunos de estos estudios indican que los antibióticos pueden utilizarse de forma incorrecta en el 42 % de las ocasiones. En los *estudios orientados a problemas específicos* se analiza la utilización de fármacos y métodos terapéuticos en situaciones fisiológicas o patológicas especiales o en tratamientos farmacológicos problemáticos.

f) *Estudios sobre cumplimiento de la prescripción.* Comparan la frecuencia de prescripción con la de uso, la información del paciente sobre su enfermedad y tratamiento, y la relación médico-paciente, a partir de la información de los pacientes, los médicos y otro personal sanitario, o medidas directas como la determinación del fármaco o sus metabolitos en líquidos biológicos.

Desde el punto de vista asistencial la utilización de medicamentos se concreta en el establecimiento de unas normas de actuación mediante comisiones (Comisión de Farmacia y Terapéutica o Comisión de Infecciones) de carácter multidisciplinario en las que participan clínicos, farmacólogos clínicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud, donde se realiza una selección de los medicamentos que deben utilizarse prioritariamente, se establecen pautas de actuación en relación

con grupos de fármacos, como, por ejemplo, los antiinfecciosos, y se elaboran protocolos terapéuticos para enfermedades específicas.

6. Estudios de farmacovigilancia

a) *Casos clínicos.* Describen casos aislados sobre la eficacia o toxicidad de un determinado tratamiento. Generan una señal que sirve de alerta sobre la posibilidad de que un fármaco produzca un efecto, sirviendo para formular hipótesis que estimulen la investigación sobre una nueva indicación o una nueva reacción adversa, pero no permiten establecer una relación causal ya que no es posible descartar otras posibles explicaciones. El caso adquiere más fuerza si el efecto descrito desaparece al retirar la medicación y reaparece al reintroducirla. Este método permitió sospechar la focomelia por talidomida, el síndrome oculomucocutáneo por practolol, la hepatotoxicidad por halotano o la embolia pulmonar por anti-conceptivos orales.

b) *Series de casos.* Pueden proceder de un investigador, un grupo de investigadores, un hospital, una compañía farmacéutica o de las autoridades sanitarias. Permiten comparar las características de los casos y obtener

un perfil del efecto terapéutico o de la reacción adversa. Contribuyen a confirmar la existencia de una relación, pero no permiten establecer una relación causal ni dan idea de la frecuencia con que se produce en la población expuesta.

c) *Estudios de cohorte y caso-control.* Son estudios epidemiológicos observacionales en que se comparan dos poblaciones de características similares: una que ha estado expuesta a un tratamiento farmacológico y otra que no lo ha recibido. No son útiles para detectar reacciones adversas nuevas, pero son los métodos epidemiológicos más adecuados para verificar una hipótesis. Los *estudios de cohorte* pueden ser prospectivos o retrospectivos, la selección de los pacientes se realiza sobre la base de la exposición a un medicamento o no y permite detectar múltiples reacciones adversas; mediante impresos específicamente diseñados, o a partir de las historias clínicas, se realiza un seguimiento de ambas poblaciones para comparar la tasa de incidencia de las reacciones adversas que interese valorar (p. ej., la relación entre anticonceptivos y cáncer de mama o entre analgésicos y nefrotoxicidad). En los *estudios caso-control*, la selección de las poblaciones se realiza en función de que tengan o no una determinada enfermedad que se considere una reacción adversa relacionada con uno o varios medicamentos; a partir de las historias clínicas y de entrevistas con los pacientes se recogen los datos sobre la exposición previa a uno o varios medicamentos y se comparan los riesgos relativos de que el uso de un medicamento provoque dicha enfermedad. Es especialmente útil para el estudio de reacciones adversas graves que sean poco frecuentes (p. ej., fármacos que pueden producir agranulocitosis o síndrome de Guillain-Barré). Así pues, en los estudios de cohorte se parte de la exposición a un medicamento y se analizan las reacciones adversas, mientras que en el caso-control se parte de la reacción adversa y se analiza la exposición a fármacos (fig. 11-7). En los *estudios caso-cohorte*, los casos se identifican como en los estudios caso-control, pero para la comparación se utiliza una cohorte de individuos expuestos (p. ej., mujeres con cáncer de mama comparadas con un grupo de mujeres expuestas a los posibles agentes causales).

d) *Metaanálisis.* Permite combinar los resultados de múltiples estudios (ensayos clínicos, estudios de cohorte y estudios caso-control), cuyo tamaño individual no permite sacar conclusiones válidas, para llegar a una única conclusión sobre la eficacia y la toxicidad de un determinado tratamiento (p. ej., la eficacia y toxicidad de los aminoglucósidos en una y en tres tomas al día). También se utilizan como base para la elaboración de protocolos terapéuticos y de estudios de farmacoeconomía.

e) *Notificación voluntaria.* Es un método de detección de reacciones adversas que emplea la OMS en su programa internacional de farmacovigilancia en que participan más de 45 países. Su objetivo principal es detectar precozmente las reacciones adversas nuevas o graves y alertar a las autoridades sanitarias para que tomen me-

Estudio de cohorte A

		Reacción adversa	
		Presente	Ausente
Fármaco	Presente (expuestos)	a	b
	Ausente (no expuestos)	c	d

Riesgo entre expuestos = $a/(a + b)$
 Riesgo entre no expuestos = $c/(c + d)$
 Riesgo relativo = $\frac{a/(a + b)}{c/(c + d)} \approx \frac{a \times d}{b \times c}$
 Riesgo atribuible = $|a/(a + b) - c/(c + d)|$

Estudio caso-control B

		Reacción adversa	
		Presente (casos)	Ausente (controles)
Fármaco	Presente	a	b
	Ausente	c	d

Odds ratio = $\frac{a \times d}{b \times c}$

Fig. 11-7. Estudio de cohorte (A) y estudio caso-control (B).

CONFIDENCIAL

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE _____ Sexo _____ Edad _____ Peso (kg) _____

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción). (Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados). _____

FÁRMACO(S)* (indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Véase nota 2)				

*Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES	Fechas		Desenlace (p. ej., mortal, recuperado, secuelas, etc.)
	Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES

.....

MÉDICO QUE NOTIFICA

Nombre y apellidos

Dirección

Población

Teléf.

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas

_____/_____/_____
Firma Fecha

Fig. 11-8. Tarjeta amarilla del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Tabla 11-9 Algoritmo de Karch y Lasagna

Criterio	Valoración de la relación causal			
	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal razonable	Sí	Sí	Sí	Sí
Respuesta al fármaco conocida	Sí	Sí	Sí	No
Mejoría de la reacción al retirar el fármaco	Sí	Sí	Sí o no	Sí o no
Reaparición de la reacción al reintroducir el fármaco	Sí	?	?	?
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	No	Sí	No

didadas que las eviten. Las sospechas de reacciones adversas a medicamentos son notificadas por el médico que las detecta, el farmacéutico u otros profesionales sanitarios, a los Centros Regionales de farmacovigilancia en impresos específicos: *tarjeta amarilla*. Estos centros, con estricto control de la confidencialidad del paciente y del médico notificador, codifican las notificaciones, las evalúan y las envían al Centro Coordinador Nacional que a su vez las envía a un Centro Internacional de la OMS. En España existe el Sistema Español de Farmacovigilancia que coopera con este programa y al que todos los médicos deben notificar sus *sospechas* de reacciones adversas. En la tarjeta amarilla se recogen las características del paciente, los medicamentos sospechosos, los períodos de administración, la enfermedad para la que se administran y las características de la posible reacción adversa (fig. 11-8). Este programa depende de la motivación y la voluntad del médico notificador, permite detectar reacciones adversas nuevas y vigilar las reacciones adversas de todos los fármacos en uso. Es particularmente útil para la detección de reacciones adversas de baja incidencia ya que, al agrupar a un gran número de países, la población bajo estudio es muy grande. La relación causa-efecto entre la administración del medicamento y la reacción adversa se cataloga desde definida hasta improbable sobre la base de los criterios recogidos en el algoritmo de Karch y Lasagna (tabla 11-9).

f) *Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados*. Se incluyen los pacientes que ingresan en un área hospitalaria independientemente del motivo de su ingreso. Se recogen los medicamentos tomados por el paciente antes y durante su ingreso y las enfermedades pre-

sentadas por el paciente al ingreso y al alta a partir de la historia clínica del paciente y de entrevistas con los pacientes y los médicos. Es especialmente útil para el estudio de efectos agudos y subagudos, permite detectar nuevas interacciones y reacciones adversas y valorar cuantitativamente sospechas previas. Un ejemplo es el programa norteamericano Boston Collaborative Drug Surveillance Program.

g) *Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción (Prescription Event Monitoring)*. Consiste en identificar a los primeros 5.000-10.000 pacientes tratados con un nuevo medicamento y pedirles que notifiquen todos los acontecimientos anómalos que ha tenido el paciente, independientemente de que se sospeche o no que se trata de una reacción adversa. Permite generar y verificar hipótesis sobre nuevas reacciones adversas y su gran ventaja es que permite establecer la incidencia de las reacciones adversas.

h) *Estudios de farmacovigilancia poscomercialización (Post-marketing surveillance)*. Las compañías farmacéuticas recogen las reacciones adversas que los prescriptores les comunican y las notifican al Sistema de notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas. Cada vez con más frecuencia diseñan estudios de cohorte de un grupo en que se recogen de forma sistemática los resultados del tratamiento con un nuevo fármaco en los primeros 5.000-10.000 pacientes. Su principal problema es la falta de un grupo control que permita estimar el riesgo.

i) *Fusión de registros clínicos (Record Linkage Systems)*. Recoge en una gran base de datos todos los informes sobre los acontecimientos médicos ocurridos en una

Tabla 11-10. Características de las principales técnicas de detección de reacciones adversas a medicamentos

Técnica	Coste	Sensibilidad	Indicador precoz	Indicador a largo plazo	Número de fármacos monitorizados
Notificaciones anecdóticas	+	+	++++	±	+++
Notificación voluntaria	++	++	+++	±	++++
Estadísticas vitales	+	0	+++	+	++
Monitorización intensiva	++	+++	++	0	++
Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción	++++	++++	++	++	+
Estudios de cohorte	+++	++++	+	++	+
Estudios de caso-control	++	+++	++	+++	+++
Fusión de registros	++++	++++	+	+++	++++

determinada población junto con los tratamientos recibidos, tanto en régimen extrahospitalario como hospitalario. Un ejemplo es la General Practitioners Research Database que recoge datos sobre acontecimientos clínicos y tratamientos de 4,4 millones de personas que ha servido para analizar la relación entre arritmias y terolidina, intentos suicidas tras antidepresivos y alteraciones hepáticas tras AINE. Otros ejemplos son las bases de datos de Medicaid en Estados Unidos y de Saskatchewan en Canadá. Estas bases permiten detectar reacciones adversas de baja frecuencia.

Las características de los diferentes métodos de farmacovigilancia en relación con su coste, sensibilidad, utilidad como indicadores precoces, número de fármacos monitorizados y detección de efectos a corto y largo plazo se resumen en la tabla 11-10.

VII. FARMACOECONOMÍA

1. Conceptos

La farmacoeconomía se define como la disciplina que estudia el coste del tratamiento farmacológico para el sistema sanitario y la sociedad. Es una rama de la economía sanitaria que se apoya en la farmacoepidemiología (fig. 11-9) y ayuda a tomar decisiones sobre el desarrollo de nuevos medicamentos, su producción, consumo, prescripción y utilización en la práctica clínica. Si la farmacoepidemiología se centra en el estudio de la efectividad de un fármaco (es decir, de su eficacia en la práctica clínica), la farmacoeconomía se centra en el estudio de su eficiencia (es decir, del coste de esa efectividad). Su objetivo es analizar la eficiencia de los fármacos para proporcionar elementos de decisión que ayuden a encontrar soluciones socialmente aceptables para la utilización de los medicamentos, en el contexto de una demanda sanitaria ilimitada y de una limitada capacidad de la sociedad para satisfacerla.

2. Métodos

Para que un estudio de farmacoeconomía ayude a tomar decisiones sobre la utilización de los medicamentos debe incluir el estudio de los resultados clínicos y de los costes y debe incluir al menos dos alternativas de tratamiento para decidir cuál de las dos es más adecuada. Los estudios que incluyen solamente la evaluación del coste o que analizan la efectividad de una sola alternativa de tratamiento proporcionan una información parcial que no permite tomar decisiones (fig. 11-10).

Además, los estudios de farmacoeconomía deben especificar el punto de vista desde el que se realiza el estudio, ya que la perspectiva del estudio cambia cuando se contempla desde el punto de vista del paciente, el médico prescriptor, el gerente de un hospital, las autoridades sa-

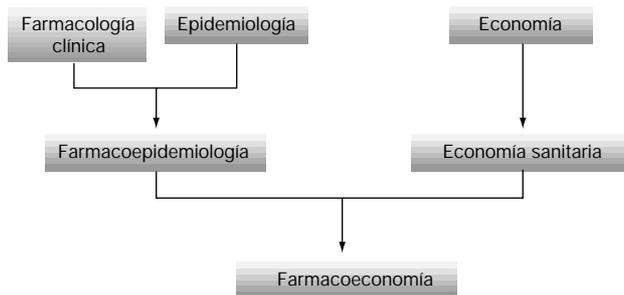


Fig. 11-9. Relación entre farmacoeconomía y farmacoepidemiología.

nitarias o la sociedad en general. Idealmente debe contemplarse desde la perspectiva más amplia, que es la de la sociedad, pero desglosando los diversos apartados de forma que pueda ser valorado también desde el punto de vista de los restantes sectores.

2.1. Valoración de los resultados clínicos

La forma más sencilla de valorar el resultado clínico de un estudio es utilizar un parámetro principal (p. ej., aumento de la esperanza de vida), pero con frecuencia el tratamiento farmacológico actúa sobre múltiples parámetros, siendo posible que mejore unos y no cambie o empeore otros. Cuando el efecto del tratamiento se quiere expresar en términos de mejoría global, puede haber una notable disparidad de opiniones sobre el valor de cada parámetro. Por ello se han elaborado índices específicos para cada enfermedad que dan un valor a cada parámetro y permiten cuantificar el efecto global del tratamiento. Estos índices no permiten comparar el efecto del tratamiento sobre diferentes enfermedades. Los índices de calidad de vida utilizan parámetros comunes que pueden aplicarse a cualquier enfermedad. Por ejemplo, se puede multiplicar los años en que el tratamiento prolonga la calidad de vida por una fracción que indica la calidad de vida con la que se van a vivir. Las reacciones adversas del tratamiento pueden incluirse en la valoración global del paciente o pueden considerarse dentro de los costes del tratamiento.

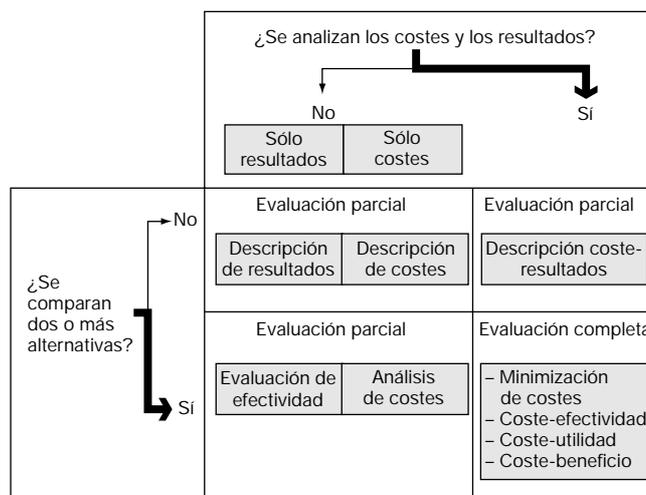


Fig. 11-10. Diferencia entre un estudio de farmacoeconomía parcial y completo. Para que sea completo debe incluir el estudio del beneficio clínico y de los costes e incluir al menos dos alternativas de tratamiento.

2.2. Valoración del coste

El coste sanitario incluye los gastos de personal (profesionales sanitarios, personal auxiliar y personal administrativo), instalaciones, equipo y material fungible en que se incluyen los fármacos. Hay dos modelos básicos para valorar el coste de una enfermedad: valorar el coste de la enfermedad en general (dividiendo el coste total por la prevalencia de la enfermedad) y valorar el coste por paciente. En este último deben identificarse los conceptos que hay que incluir (que dependen de la perspectiva desde la que se contemple el estudio), medir cada concepto (p. ej., días de estancia hospitalaria) y establecer su coste. Los costes por paciente tienen la ventaja de poder individualizar el coste de cada concepto. Los costes incluyen los gastos sanitarios variables (p. ej., medicamentos y material fungible) y fijos (p. ej., personal, instalaciones y equipo), los gastos no sanitarios (p. ej., transporte, servicios sociales y pérdida de productividad laboral) y los costes intangibles (p. ej., dolor, ansiedad y pérdida de energía).

También debe tenerse en cuenta el aumento de gasto que representa la propia eficacia. Por ejemplo, si un tratamiento A cuesta 100 ptas. por paciente y alarga la esperanza de vida 10 años, el coste por año de vida de 10 ptas./año (100 ptas./10 años) será mayor que el de un tratamiento B que cuesta 25 ptas. por paciente y salva 8 años de vida con un coste por año de 3 ptas./año (25 ptas./8 años), pero en realidad el coste del tratamiento A es mayor, ya que debe tenerse en cuenta el mayor coste de cada año de vida adicional que será de 26 ptas./año (100-25) ptas./((10-8) años = 75/2 = 38 ptas./año.

2.3. Descuentos

Puede suceder que tanto el beneficio clínico como los costes de un tratamiento no se produzcan en el momento del estudio sino con un retraso de años. El cálculo del coste económico debe tener en cuenta este retraso y aplicar un descuento corrector en función de la demora con que se produzcan, especialmente cuando haya una diferencia temporal importante entre los métodos alternativos (p. ej., cirugía frente a tratamiento farmacológico de la úlcera péptica, tratamiento farmacológico de la hipertensión frente a tratamiento de la insuficiencia cardíaca hipertensiva o tratamiento de la hiperlipidemia frente al tratamiento de la coronariopatía). Es conveniente especificar los resultados del estudio sin descuentos, con descuentos aplicados a los costes y con descuentos aplicados a los costes y al beneficio clínico. En conjunto, la aplicación de estos descuentos reduce el valor de las medidas terapéuticas que tengan un claro componente preventivo.

3. Tipos de estudios

Un estudio de farmacoeconomía completo que incluya la evaluación de los resultados clínicos y del coste, al menos, de dos tratamientos alternativos (fig. 11-10) puede ser de cuatro tipos de menor a mayor complejidad:

3.1. Minimización de costes

El criterio principal y los resultados obtenidos en dicho criterio principal (p. ej., la efectividad) debe ser el mismo para los dos tratamientos, por lo que la evaluación se centra en comparar el coste de cada uno. Si el resultado principal (efectividad) es el mismo, pero hay diferencias en otros resultados secundarios (como las reacciones adversas), el análisis del coste debe incluir el derivado de estas diferencias secundarias.

3.2. Coste-efectividad

El criterio principal debe ser el mismo para ambos tratamientos, pero puede haber pequeñas diferencias entre ambos (p. ej., que la efectividad de un tratamiento sea mayor que la del otro). La evaluación debe analizar el coste por unidad de efectividad (p. ej., coste por año de vida adicional si la efectividad se valora por el alargamiento de la esperanza de vida). En algunos casos puede resultar difícil cuantificar la

efectividad para colocarla en el denominador, por ejemplo, si la efectividad es un parámetro intangible como la mejoría del dolor.

3.3. Coste-beneficio

Este tipo de estudio se plantea cuando el criterio de efectividad es diferente en cada tratamiento. Por ejemplo, que uno alargue la esperanza de vida y otro mejore la calidad de vida o que uno aumente la eficacia y otro reduzca la toxicidad. En este caso se intenta traducir el resultado clínico en dinero para sumar distintos aspectos positivos o aspectos positivos con aspectos negativos. Tanto desde el punto de vista del paciente como de los profesionales sanitarios que le atienden es difícil traducir a dinero el sufrimiento humano, pero debe entenderse que esa traducción sólo tiene como objetivo decidir si es preferible utilizar el tratamiento A o el tratamiento B. Parece difícil valorar aspectos como la pérdida de la vista, del oído, de una insuficiencia renal o de la vida humana y, sin embargo, las compañías de seguros lo realizan habitualmente. En los casos polémicos puede optarse por preguntar a los propios pacientes sobre supuestos teóricos cuánto estarían dispuestos a pagar para conseguir una determinada mejoría con el tratamiento.

3.4. Coste-utilidad

Es otra forma de comparar los resultados de dos tratamientos cuando los criterios de efectividad son distintos. Dado que el tratamiento farmacológico intenta en última instancia mejorar la calidad de vida del paciente, se intenta expresar la efectividad del tratamiento en términos de mejoría de su calidad de vida. La dificultad de este método está en llegar a un consenso sobre la forma de valorar esa calidad de vida. De acuerdo con la OMS, la calidad de vida se define como la percepción que tiene un individuo de su vida en el contexto de su cultura y del sistema de valores en que vive respecto a sus objetivos, expectativas, patrón de vida y preocupaciones. Por ello, un índice de calidad de vida debe recoger no sólo los aspectos relacionados con la propia enfermedad sino también la relación del paciente con su entorno, vida personal, familiar, social y profesional. Con frecuencia se utilizan índices más sencillos que reflejan la calidad de vida relacionada con la salud. Estos índices pueden ser genéricos (que se aplican a diferentes enfermedades) y específicos para situaciones, enfermedades o grupos de población concretas. Un ejemplo de índice genérico es el SF-36 (The Medical Outcomes Study Short Form) que incluye 36 puntos: 10 sobre la actividad física, 2 sobre la social, 3 sobre alteración de los roles por problemas emocionales, 4 sobre alteración de los roles por problemas físicos, 2 sobre el dolor, 5 sobre la salud mental, 4 sobre energía y 5 sobre la percepción de salud. Los índices específicos para una determinada enfermedad suelen incluir aspectos físicos, psicológicos y de dolor, incluyendo puntos sobre movilidad, actividad física, destreza, capacidad de realizar tareas de la casa y vida social, así como sobre dolor y estrés.

4. Criterios para la realización de un estudio de farmacoeconomía

Como sucede con los ensayos clínicos, también hay posibilidad de que un estudio de farmacoeconomía mal planteado lleve a conclusiones incorrectas. Por ello, es importante que tanto al plantear como al valorar un estudio de farmacoeconomía se tengan en cuenta los siguientes criterios:

- Objetivos del estudio incluyendo las características demográficas de la población en que se realiza.
- Motivos conceptuales y prácticos por los que se eligen los tratamientos alternativos.
- Opciones de tratamiento y métodos para comparar los resultados.
- Perspectiva desde la que se realiza el estudio. Si es desde la perspectiva de la sociedad, deben especificarse las repercusiones sobre cada sector, incluyendo el paciente. Deben describirse por separado los resultados del estudio y de los costes.

- e) Técnica utilizada (minimización de costos, coste-efectividad, coste-beneficio y coste-utilidad) y justificación.
- f) Método utilizado para conseguir los datos (estudio prospectivo o retrospectivo, ensayos aleatorios y controlados, metaanálisis y datos observacionales) y motivo de su utilización.
- g) Beneficio real obtenido y a qué coste.
- h) Procedimiento para valorar el beneficio clínico del estudio. Cuando se utilicen índices de calidad de vida, deben preferirse los genéricos a los específicos.
- i) Descripción detallada e individualizada de todos los costes, tanto los sanitarios (fijos y variables) como los no sanitarios e intangibles.
- j) Descuentos efectuados tanto sobre el coste como sobre los resultados clínicos.
- k) Análisis de sensibilidad que incluyen el intervalo de confianza y los intervalos de los principales parámetros.
- l) Comparación con otros estudios, teniendo en cuenta las diferencias de metodología y del grupo de población.

BIBLIOGRAFÍA

Monitorización de fármacos en terapéutica

- Armijo JA. Bases para la determinación de niveles plasmáticos de fármacos como guía terapéutica. *Tratado de Medicina Práctica Medicina*, 3.ª serie; 1983; 58: 67-93.
- Brown GR, Miyata M, McCormack P. Drug concentration monitoring: an approach to rational use. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 187-194.
- Campbell M. Community-based therapeutic drug monitoring: useful development or unnecessary distraction? *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 271-274.
- Destache CI. Use of therapeutic drug monitoring in pharmacoconomics. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 608-610.
- Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. *Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring*, 3.ª ed. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992.
- Holford NHG, Tett S. Therapeutic drug monitoring: the strategy of target concentration. En: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's drug treatment: A guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management*, 4.ª ed. Auckland: ADIS International, 1997.
- Tonkin A, Bochner F. Therapeutic drug monitoring and patient outcome: a review of the issues. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 169-174.
- Vozëh S. Cost-effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 131-140.

Cumplimiento terapéutico

- Cramer JA, Spilker B. *Patient compliance in medical practice and clinical trials*. Nueva York: Raven Press, 1991.
- Evans L, Spelman M. The problem of non-compliance with drug therapy. *Drugs* 1983; 25: 63-76.
- Lucena MI. Cumplimiento de la prescripción como elemento de respuesta terapéutica. *Medicine*, 3.ª serie, 1983; 58: 3729-3737.
- Rudd P, Lenert L. Pharmacokinetics as an aid to optimizing compliance with medications. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 1-6.
- Urquhart J. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics: review of recent research. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 202-215.

Información sobre medicamentos

Farmacología clínica

- Grahame-Smith DG, Aronson JK. *Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy*, 2.ª ed. Oxford: Oxford University Press, 1992.

- Laurence DR, Benett PN. *Clinical Pharmacology*, 7.ª ed. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1992.
- Melmon KL, Morrelli HF, Hoffman BB, Nierenberg DW. *Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology: basic principles in therapeutics*, 3.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1992.
- Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's drug treatment: A guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management*, 4ª ed. Auckland: ADIS International, 1997.

Terapéutica

- Becker TM. *Manual práctico de quimioterapia del cáncer*. Barcelona: Salvat, 1985.
- Ewald GA, McKenzie CR. *Manual de terapéutica médica*, 9.ª ed. Barcelona: Masson-Little, Brown, 1996.
- Foz M, Erill S, Soler C. *Terapéutica en medicina interna*. Barcelona: Doyma, 1983.
- Graef JW. *Manual de terapéutica pediátrica*, 4.ª ed. Barcelona: Salvat, 1990.
- Rakel RE. *Conn: terapéutica actual*. Buenos Aires: Panamericana, 1994.

Interacciones

- Griffin JP, D'Arcy PF, Speirs CJ. *A manual of adverse drug interactions*, 4.ª ed. Londres: Wright, 1988.
- Hansten PD, Horn JR. *Drug interactions and updates*. Vancouver: Applied therapeutics, 1996.
- Stockley IH. *Drug interactions: a source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management*, 2.ª ed. Oxford: Blackwell, 1991.

Reacciones adversas

- Benichou C. *Adverse drug reactions: a practical guide to diagnosis and management*. Chichester: Wiley, 1994.
- D'Arcy PF, Griffin JP. *Iatrogenic diseases*, 3.ª ed. Oxford: Oxford University Press, 1986.
- Davies DM. *Textbook of adverse drug reactions*, 4.ª ed. Oxford: Oxford University Press, 1991.
- Dukes MNG. *Meyler's side effects of drugs*, 12.ª ed. Amsterdam: Elsevier, 1992.

Intoxicaciones

- D'Arcy PF, Griffin JP. *Drug-induced emergencies*. Bristol: John Wright and Sons, 1980.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning*. Amsterdam: Elsevier, 1988.
- Proudfoot A. *Intoxicaciones agudas: diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: Doyma, 1985.

Catálogos y farmacopeas

- Catálogo de especialidades farmacéuticas*. Madrid: Consejo General de colegios de farmacéuticos, anual.
- Intercon. *Índice de especialidades farmacéuticas, prescripción racional de fármacos*. Madrid: Edimsa, anual.
- Martindale. *The Extra Pharmacopoeia: evaluated information on the world's drugs and medicines*, 31.ª ed. Londres: The Royal Pharmaceutical Society, 1996.
- Vademecum Internacional. *Especialidades farmacéuticas y biológicas, productos y artículos de parafarmacia, métodos de diagnóstico*. Madrid: Medicom, anual.

Guías farmacológicas

British National Formulary. Londres: British Medical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain, anual.

Guía de Prescripción. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, anual.

Guía Farmacológica para la Asistencia Primaria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.

Ensayos clínicos

Meinert CL. *Clinical trials: Design, conduct, and analysis*. Oxford: Oxford University Press, 1986.

Spilker B. *Guide to clinical trials*. Nueva York: Raven Press, 1991.

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

Svensson CK. Ethical considerations in the conduct of clinical pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 217-222.

Wells FO, Griffin JP. Ethics Committees for clinical research: Experience in the United Kingdom. *Drugs* 1989; 37: 229-232.

Farmacoepidemiología: utilización de medicamentos y farmacovigilancia

Carvajal A. *Farmacoepidemiología*. Valladolid: Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid, 1993.

Einarson TR, Bergman U, Wiholm BE. Principles and practice of pharmacoepidemiology. En: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management*, 4.^a ed. Auckland: ADIS International, 1997, pp. 371-392.

Inman WHW. *Monitoring for drug safety*, 2.^a ed. Lancaster: MTP Press Ltd, 1986.

Kahn HA. *An introduction to epidemiologic methods*. Oxford: Oxford University Press, 1983.

Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*, 2.^a ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993.

Ministerio de Sanidad y Consumo. *Estudios de utilización de medicamentos*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989.

Vallvé C. *Seguridad y medicamentos. Reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas de la farmacovigilancia*. Barcelona: J. R. Prous, 1987.

Farmacoeconomía

Davey PG, Malek M, Dodd T, MacDonald T. Pharmacoeconomics and drug prescribing. En: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management*, 4.^a ed. Auckland: ADIS International, 1997.

Sacristán JA, Badía X, Rovira J. *Farmacoeconomía: evaluación económica de los medicamentos*. Madrid: Editores Médicos, 1995.

Spilker B. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*, 2.^a ed. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1996.