
Un repaso rápido a la farmacoepidemiología y su aplicación en el estudio de reacciones adversas a medicamentos

L.A. García Rodríguez

CEIFE (Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica). Universidad Complutense. Madrid.

Introducción

La epidemiología es aquella ciencia que estudia la frecuencia y los determinantes de las enfermedades en las poblaciones humanas. Los estudios epidemiológicos se pueden dividir en estudios experimentales y observacionales, que son aquellos en los que el investigador no interviene en la asignación de la variable de exposición. Otra clasificación básica del tipo de estudio epidemiológico es aquella que separa los estudios descriptivos de los analíticos. Los primeros son aquellos que describen la distribución de un determinante (uso de medicamentos) en relación con persona, espacio, y tiempo. Los segundos son aquellos que investigan la asociación entre un determinado factor de riesgo (consumo de medicamentos) y estados de salud. Esta presentación se centra en los estudios analíticos observacionales.

La farmacoepidemiología es una subdisciplina de reciente aparición y puede ser definida como la aplicación del método y razonamiento epidemiológico en el estudio de los medicamentos como factor determinante de salud de las poblaciones. Desde una visión de salud pública, su principal objetivo es la evaluación del impacto que los medicamentos ejercen sobre el nivel general de morbilidad y mortalidad en nuestras poblaciones. Su campo abarca el estudio tanto de los efectos beneficiosos como de los efectos adversos de los medicamentos en las poblaciones humanas. La mayor contribución de la farmacoepidemiología al progreso del conocimiento científico ha sido, sin duda alguna, en el campo de la seguridad de los fármacos. Por consiguiente, la aplicación de la farmacoepidemiología como instrumento en la evaluación del perfil de seguridad de los medicamentos centrará la mayor parte del resto de este artículo.

El campo de investigación farmacoepidemiológica es muy amplio debido a la existencia del gran número de fármacos utilizados para el tratamiento de múltiples condiciones médicas. Además, es rara la enfermedad que no haya sido asociada al menos una vez con el uso de fármacos, recordando que no existe medicamento completamente inocuo. En un mundo ideal, uno desearía conocer el perfil cualitativo y cuantitativo completo de la seguridad de todos los fármacos comercializados.

Reacciones adversas: clasificación y tipo de estudios

Los efectos adversos de los fármacos se pueden clasificar según tres parámetros: latencia, frecuencia y gravedad.

La latencia se refiere al período de inducción entre el comienzo del tratamiento y la aparición de reacciones adversas. Un efecto adverso agudo se presenta poco tiempo tras el comienzo del tratamiento (reacción anafiláctica). Un efecto adverso crónico requiere un tratamiento prolongado (tromboembolismo venoso). Existen otros efectos adversos que ocurren a lo largo de todo el período de tratamiento (toxicidad gastrointestinal). Por último, algunas reacciones adversas a medicamentos (hepatotoxicidad) pueden ser de aparición aguda como consecuencia del uso de ciertos fármacos (halotano), o crónica en asociación con otros fármacos (sulfasalacina).

La frecuencia de los efectos adversos de los medicamentos es un elemento clave para la selección del método epidemiológico que se va a utilizar en la evaluación de la seguridad de los fármacos. Arbitrariamente se pueden clasificar los efectos adversos como frecuentes cuando

presentan una incidencia superior a uno por 1.000 usuarios (exantema debido al uso de ampicilina) y raros cuando la incidencia es inferior a uno por 10.000 usuarios (discrasias sanguíneas debidas al uso de AINE). Las técnicas tradicionales como los estudios de campo se usan principalmente para estudiar los efectos adversos frecuentes. Los efectos adversos cuyo riesgo oscila entre uno por 1.000 y uno por 10.000 usuarios son aquellos en los que se está dedicando actualmente la mayor parte de recursos en la investigación farmacoepidemiológica. Sólo en contadas ocasiones, las técnicas tradicionales han permitido evaluar este tipo de riesgos, siendo éste el campo más indicado para la utilización de nuevas fuentes de información como son las bases de datos automatizadas. En cuanto a los efectos adversos raros, su evaluación era imposible hasta la llegada de aquéllas.

La gravedad de los efectos adversos abarca a todo el espectro de condiciones patológicas, desde un simple dolor de cabeza a reacciones que pueden resultar en la muerte del paciente (fallo hepático fulminante). Los efectos adversos leves (variables *soft*) se estudian generalmente en los ensayos clínicos, a condición de que tengan una frecuencia relativamente alta. Los efectos adversos graves (variables *hard*), definidos como aquellos que llevan al paciente a consultar a un médico, o a ser ingresado en un hospital, son los que más se prestan a ser estudiados con el diseño de estudio observacional. Los efectos adversos también se pueden subdividir entre reacciones con un componente orgánico y reacciones con un componente funcional. Son más fáciles de estudiar enfermedades que tienen un claro componente orgánico con una sintomatología obvia como la ginecomastia, que aquellas con un componente mayoritariamente funcional y escasa sintomatología como la neutropenia.

La información sobre la seguridad de los fármacos procede principalmente de tres fuentes de datos. Los ensayos clínicos pueden ofrecer estimadores del riesgo exclusivamente para los efectos adversos frecuentes originados en una población muy seleccionada y tal vez poco representativa de la población general tratada. En los años sesenta, surgieron los primeros programas nacionales de notificaciones voluntarias. La finalidad primordial de estos sistemas es la de servir como una red de vigilancia sobre las reacciones adversas de los medicamentos dando señales de alarma que necesitan un análisis exhaustivo individual. Las virtudes y las limitaciones de este sistema son de sobra conocidas.

Brevemente, su fuerza reside en monitorizar a poblaciones enteras y su principal defecto radica en el sesgo de notificación. El origen de la farmacoepidemiología procede de la intención de ir más allá de los ensayos clínicos, así como de ofrecer un contexto cuantitativo en el que la información aportada por las notificaciones espontáneas pueda ser interpretada con rigor científico. Los dos diseños de estudio más frecuentemente utilizados en farmacoepidemiología son el estudio de casos y controles y el estudio de cohortes. Cuando existe preocupación acerca del riesgo asociado con varias patologías, el estudio de cohortes es el diseño preferido, y consiste en la identificación y seguimiento de un grupo de personas expuestas a los fármacos sometidos a estudio y de otro grupo de personas no expuestas a estos fármacos durante períodos lo suficientemente largos. Este diseño ofrece la posibilidad de estimar tanto el riesgo absoluto como el riesgo relativo asociado con determinados fármacos. Cuando existe una preocupación acerca de un determinado efecto adverso, lo habitual es realizar un estudio de casos y controles. En primer lugar se identifican casos de un tipo de patología en una población bien definida y se selecciona una muestra aleatoria de controles (sujetos con riesgo de desarrollar la patología en estudio) en esa misma población fuente. Después, se recoge información sobre el consumo farmacéutico anterior a la fecha de la enfermedad en los casos y su correspondiente fecha en los controles para calcular estimadores de riesgo relativo asociado con múltiples medicamentos.

Estudios farmacoepidemiológicos y bases de datos

Los dos criterios clave para evaluar la validez de un estudio farmacoepidemiológico son los mismos que los de cualquier estudio epidemiológico: una medición completa y precisa de las variables de exposición (principalmente del consumo farmacéutico) y un error de clasificación mínimo de las variables resultantes (efectos adversos sometidos a estudio). Además, a menudo se requiere información sobre variables de confusión importantes para poder interpretar correctamente los resultados de los estudios farmacoepidemiológicos. Los estudios farmacoepidemiológicos se pueden clasificar en orden creciente según la complejidad de la investigación: 1) las variables resultantes y de exposición son medidas adecuadamente y existe poca confusión. En estos estudios, los resultados pueden

ser interpretados con suficiente confianza; por ejemplo, riesgo de malformaciones congénitas (focomelia) y consumo de talidomida durante el embarazo, o el síndrome óculo-mucocutáneo asociado con el consumo de practolol; 2) la identificación y la medición de las variables resultantes y de exposición resultan problemáticas y/o existen algunas variables de confusión que deben ser ajustadas adecuadamente. Es preciso interpretar estos estudios con mayor cautela; por ejemplo, el riesgo de hemorragia gastrointestinal asociado con el consumo de AINE, o la hepatotoxicidad de ciertos antibióticos (compuesto de amoxicilina y ácido clavulánico), y 3) en este último caso, además, los sesgos de confusión son de tal magnitud que su ajuste resulta una labor casi inalcanzable. La interpretación de estos estudios está siempre presidida por un aura de incertidumbre; por ejemplo, la depresión inducida por el uso de bloqueadores β -adrenérgicos, o el riesgo de muerte súbita en los asmáticos asociado al uso de agonistas β_2 -adrenérgicos. En esta circunstancia donde es imposible prevenir metodológicamente los sesgos de confusión, sólo un ensayo clínico aleatorizado de suficiente magnitud y éticamente aceptable puede proporcionar la respuesta.

La innovación más sobresaliente de estas últimas décadas en farmacoepidemiología ha sido, sin duda alguna, la utilización de las bases de datos automatizadas para la investigación de los efectos de los medicamentos. Los avances incesantes en el mundo de la informática y la creciente oferta de datos informatizados sanitarios han significado un salto cualitativo en la eficiencia de recogida de la información necesaria para la realización de estudios epidemiológicos sobre la seguridad de los medicamentos. La creación de unidades de investigación cuya principal actividad es la validación y el trabajo con estos datos fue el último eslabón en el proceso de consolidación de las bases de datos automatizadas como una de las herramientas más utilizadas en la farmacoepidemiología moderna. Entre los pioneros, cabe destacar al *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* (BCDSP) que contribuyó en los años setenta al desarrollo de la primera base polivalente (*multipurpose*) de datos sanitarios. El seguimiento de cohortes con más de 10.000 usuarios de un medicamento dejó de ser una entelequia y las respuestas a un gran número de preguntas empezaron a verse publicadas en numerosos artículos. Algunos ejemplos de estas bases de datos incluyen las bases de datos de organizaciones privadas proveedoras de asis-

tencia sanitaria (*Group Health Cooperative* de Puget Sound en los EE.UU.), datos administrativos centralizados por organismos gubernamentales (la provincia de Saskatchewan en Canadá, o la región de Friuli-Venezia Giulia en Italia) o archivos de historias clínicas de la población atendida por médicos de asistencia primaria (*General Practice Research Database* [GPRD] en Gran Bretaña).

Son imprescindibles tres tipos de datos en una base de datos automatizada para su uso en la investigación epidemiológica. Estos datos son los referentes a las estadísticas demográficas, al consumo medicamentoso y a los acontecimientos clínicos. Los datos demográficos deben incluir la fecha de nacimiento, el sexo, el período de seguimiento en la base de datos y el estado vital. Los datos sobre uso medicamentoso deben incluir la descripción del fármaco, la cantidad prescrita, la dosis, la forma de presentación y la fecha de prescripción. Los datos clínicos deben contener los diagnósticos relacionados con ingresos hospitalarios e idealmente también aquellos relacionados con consultas a especialistas. Es importante que la información esté estructurada de tal forma que sea posible reconstruir con una única clave personal de identificación (p. ej., tarjeta individual sanitaria) el historial cronológico de todos los datos por individuo. La medición de la exposición a los medicamentos con prescripción-receta tiene mayor exactitud y fiabilidad cuando es extraída a través de archivos informatizados que a través de entrevistas o de información contenida en las historias clínicas. Sin embargo, la validez y lo completo de la información clínica se presentan como el mayor reto al trabajar con bases de datos automatizadas. Le corresponde siempre al investigador convencer al público de la validez de los diagnósticos registrados en la base de datos, y son pocos los casos en donde esto sea posible sin tener acceso a los datos originales contenidos en los informes clínicos manuales.

Estudio con la *General Practice Research Database*

A continuación, se presenta con brevedad un estudio realizado con la base de datos de GPRD. A finales de la década de los ochenta, médicos generales empezaron a informatizar su consulta en varios países. Concretamente en el Reino Unido, las características del sistema nacional de salud británico son tales, que los médicos generales disponen en sus consultas de toda la

información clínica relevante sobre la población atendida. El médico generalista posee un archivo personal para cada persona atendida con un registro exhaustivo de sus recetas, consultas médicas y hospitalizaciones. Una compañía inglesa, Vamp Health, desarrolló y comercializó una aplicación informática mediante la que el médico pasaba a informatizar la mayor parte de la información clínica que previamente se guardaba en documentos.

El sistema permite registrar de forma estandarizada los datos demográficos del paciente, sus prescripciones y todos los diagnósticos clínicos. Además, existe un campo de texto libre para registrar información adicional relativa al paciente. El sistema fue validado a partir del año 1990 y desde entonces se ha recogido la información procedente de unos 2.000 médicos generalistas que cubre aproximadamente una población cercana a los 4.000.000 de personas. Actualmente, el sistema es mantenido por una agencia dependiente del Departamento de Salud.

El objetivo de este estudio fue obtener una estimación del riesgo de afectación hepática aguda relacionada con 2 antibióticos de amplia utilización, la amoxicilina y el compuesto de amoxicilina/ácido clavulánico, así como evaluar la contribución de ciertos factores de riesgo en la ocurrencia de daño hepático agudo. Se utilizó un diseño de estudio de cohortes retrospectivo. La cohorte de usuarios de amoxicilina estudiada abarcó 360.333 pacientes y la de amoxicilina/ácido clavulánico 93.433 pacientes que recibieron al menos una prescripción de estos fármacos entre enero de 1991 y diciembre de 1992. La ventana de exposición fue definida como el período de tiempo que se extiende hasta un máximo de 45 días después de cada prescripción. La duración del consumo fue definida como el número de prescripciones consecutivas (con un intervalo máximo entre una y otra de 45 días). Para clasificar a una persona como caso de afectación hepática, se utilizaron los criterios de función hepática publicados como resultado de una reunión de expertos. El daño hepático se consideró agudo cuando el proceso se resolvió en el plazo de 6 meses. Se identificaron todas las personas con un código OXMIS para daño hepático en la base de datos. El historial médico informatizado de estas personas, excluyendo datos sobre uso de medicamentos, fue revisado manualmente. En este proceso, se excluyeron los pacientes en quienes no se confirmó el diagnóstico codificado de daño hepático, así como los pacientes que pre-

sentaban una de las siguientes patologías concomitantes: hepatitis viral, colecistitis, cáncer de hígado y de las vías biliares.

Al final, quedaron 177 pacientes para quienes se procedió a obtener toda la información disponible en la consulta del médico generalista relacionada con el acontecimiento identificado (con un interés especial para los valores de función hepática). En los documentos enviados, toda identificación personal, así como la información sobre la prescripción se suprimió antes de ser revisados. Después de la revisión, 35 pacientes fueron clasificados como casos de daño hepático agudo, de quienes 17 fueron hospitalizados. La tasa de incidencia de daño hepático agudo asociada con el uso de amoxicilina fue de 0,3 por 10.000 prescripciones (IC del 95%, 0,2-0,5), y de 1,7 por 10.000 (IC del 95%, 1,1-2,7) con el compuesto de amoxicilina/ácido clavulánico. El riesgo relativo de daño hepático agudo asociado con amoxicilina/ácido clavulánico respecto a amoxicilina fue de 6,3 (IC del 95%, 3,2-12,7). Entre los expuestos a amoxicilina/ácido clavulánico, el riesgo fue tres veces mayor en tratamientos prolongados que después de la primera prescripción. El riesgo también se incrementó con la edad. La mayoría de los casos expuestos (76%) a amoxicilina/ácido clavulánico presentaron una lesión de tipo colestático. En conclusión, el uso del compuesto amoxicilina/ácido clavulánico se asocia a un mayor riesgo de hepatitis aguda que el uso de amoxicilina. El riesgo absoluto mayor se encuentra entre las personas de edad avanzada que reciban varias prescripciones consecutivas de amoxicilina/ácido clavulánico con una tasa de incidencia superior a uno por 1.000 usuarios. La utilidad del presente estudio estriba en que permite elaborar directrices para un uso más racional y seguro del compuesto de amoxicilina y ácido clavulánico. En este caso, la prescripción de amoxicilina en un grupo de 10.000 pacientes en vez de amoxicilina/ácido clavulánico evitaría la aparición de 2 casos de hepatitis.

Conclusiones

Para finalizar, cabe mencionar varios factores que deben ser tenidos en cuenta al decidir cuándo realizar un estudio farmacoepidemiológico. Entre ellos, se deben mencionar los siguientes: magnitud y gravedad del riesgo asociado con el medicamento, novedad del medicamento, características de la población sometida a tratamiento y disponibilidad de fuen-

tes de datos y de personal de investigación con experiencia.

La investigación farmacoepidemiológica, por medio de la identificación de pacientes con un alto riesgo de sufrir reacciones adversas a los medicamentos y la separación de la población tratada en grupos de bajo y alto riesgo, ofrece al colectivo médico la posibilidad de prescribir fármacos con una confianza razonable en un grupo, y de tener un cuidado especial en el tratamiento farmacológico del otro. En resumen, la contribución esencial de la farmacoepidemiología es la de disminuir la incertidumbre y ayudar al uso seguro y beneficioso de los medicamentos en nuestra sociedad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

García Rodríguez LA, Jick H. Comparison of the risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole and other anti-ulcer medications. *BMJ* 1994; 308: 503-506.

García Rodríguez LA, Jick H. The risk of upper gastrointestinal bleeding and/or perforation associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-772.

García Rodríguez LA, Walker AM, Pérez Gutthann S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal hospitalizations in Saskatchewan: a cohort study. *Epidemiology* 1992; 3: 337-342.

García Rodríguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Int Med* 1996. En prensa.

Jick H, Jick SS, Derby LE. Validation of clinically important information recorded on a general practitioner-based computerized data resource in the U.K. *BMJ* 1991; 302: 766-768.

Ray WA, Griffin MR. Use of Medicaid data for pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 837-849.

Sigler C, Cygan R, Van de Carr S. 1980 to 1990 English language bibliography of pharmacoepidemiologic research using computerized administrative databases. *J Clin Res Pharmacoepidemiol* 1992; 6: 313-326.

Walker AM, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S. La epidemiología y la industria farmacéutica. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 465-468.

DISCUSIÓN

M. PORTA: Me gustaría, en primer lugar, felicitar a vuestro grupo por la contribución en la utilización de bases de datos aplicadas a la farmacoepidemiología. Dicha labor ha supuesto un progreso sustancial en España y, a la vez, una novedad muy importante respecto a la situación que hace unos años analizábamos en esta misma sala en el marco de la reunión de la Fundación Dr. Antonio Esteve dedicada al ensayo clínico. Un tema clásico al pensar sobre las bases de datos ha sido el de la disponibilidad de información sobre los posibles factores de confusión. ¿Podría usted comentarnos cómo se solventan estas limitaciones? Tal vez ello sea posible mediante la obtención de la información requerida o de ciertas estrategias metodológicas. Una segunda pregunta se refiere a las áreas sustantivas de la farmacología en las que, a tu juicio, las bases de datos han ejercido un papel primordial durante los últimos años. Pregunto por aquellas en las que cuestiones clínicas de gran interés han podido ser abordadas y resueltas mediante la utilización de bases de datos.

L.A. GARCÍA RODRÍGUEZ: En parte, usted ya ha respondido a la primera pregunta. Aunque algunas bases de datos sí disponen de informa-

ción sobre tabaco, alcohol u obesidad, factores de confusión similares han sido siempre el punto débil de muchas de ellas. En el caso de que una variable de confusión dificulte de forma importante la interpretación de los resultados del estudio, se procede a realizar un análisis reducido específico de estos datos. Ello es posible siempre que se trate de pocos pacientes, obteniéndose la información a través de cuestionarios orientados a las variables que deseamos recoger. A veces, el peso de la variable de confusión de una determinada base de datos es tan importante que impedirá la realización del estudio. Respecto a su segunda pregunta, y por mi actividad profesional, pienso que una de las mayores contribuciones de las bases de datos a la farmacología la ha aportado el área de la seguridad de los medicamentos. Quizá cabría esperar que en el futuro se analice cómo utilizar bases de datos para estudiar la eficacia o para realizar, con mayor validez, estudios descriptivos sobre medicamentos. A pesar de todo, las bases de datos han sido y siguen siendo infrutilizadas, probablemente debido a los problemas metodológicos implicados en su empleo y a la falta de financiación para la in-

vestigación con dichas bases de datos. Es primordial entender el mecanismo por el que se ha obtenido la información, y ser consciente de que, salvo en contadas ocasiones, muchas bases de las que disponemos no han sido creadas para investigar.

A. SALINAS: Quisiera agradecer vuestra aportación a la metodología de la que muchos hemos aprendido a la hora de aplicarla a estudios incluso de otros ámbitos. En su presentación, usted ha comentado que a partir del grupo de enfermos inicialmente incluido, se descartó un número de casos gracias a la posibilidad de revalidar los datos de la historia clínica. ¿La inclusión inicial de estos pacientes fue consecuencia de una mala técnica de los que recogieron los datos o fue por insensibilidad del sistema?

L.A. GARCÍA RODRÍGUEZ: Se trata de una base de datos donde la información es introducida por médicos que la obtienen directamente de sus pacientes. Lo único que sucede a veces, es que dichos datos pueden presentar ciertas imprecisiones justificables por el propio acto médico en sí, o por su posterior codificación. En el momento de introducir un diagnóstico en la base de datos, difícilmente se conoce cuál será la posterior aplicación de este dato. Incluso a veces, puede ser que la primera anotación en la base de datos sea únicamente una orientación diagnóstica a confirmar posteriormente con determinadas pruebas específicas que se solicitan en aquel momento. Además, los datos deben simplificarse para una más fácil codificación. Por lo tanto, aunque sí puede hablarse de ciertas limitaciones, no lo consideraría como un problema de técnica inapropiada de los que introducen la información.

F. DE ABAJO: Ante todo querría unirme a las felicitaciones precedentes porque me parece que su trabajo está abriendo brecha en algo que se está gestando en nuestro país y que puede ser muy importante en el futuro. En relación con la información sobre la exposición a fármacos, mencionaba usted que probablemente es la que está mejor recogida comparativamente a los estudios tradicionales. Sin embargo, siempre se ha achacado a este tipo de estudios la dificultad en recoger información sobre automedicación. ¿Existe alguna base de datos que esté recogiendo esta información?, y ¿puede ser un obstáculo el hecho de no disponer de ella, por ejemplo, en estudios de hemorragia digestiva y antiinflamatorios? Una segunda cuestión que me preocu-

pa bastante más está relacionada con la resistencia en aceptar los resultados que emanan de estos estudios, como sucede con todas las cosas nuevas, por parte de determinados expertos y autoridades sanitarias. ¿Cuál es su opinión sobre el grado de aceptación de los datos que proporcionan los estudios epidemiológicos sobre bases de datos por parte de las autoridades reguladoras?

L.A. GARCÍA RODRÍGUEZ: El tema de la automedicación constituye otra de las limitaciones de las bases de datos. A diferencia de lo que sucedía con el problema de los factores de confusión, no existe un método válido que permita recuperar la información sobre automedicación. Por ello, suelen estudiarse campos en los cuales este factor tiene poca influencia o en los que existen datos, obtenidos con otros estudios, que permiten asegurar que la automedicación no constituye un factor de confusión importante, o en todo caso, que su distribución es proporcional sobre los distintos grupos de comparación. Con referencia al segundo tema, aunque se ha apreciado cierta resistencia a aceptar los datos obtenidos con este tipo de estudios, últimamente se observa una clara tendencia por parte de las autoridades reguladoras a utilizar datos de los estudios epidemiológicos como información adicional sobre los medicamentos. Incluso se ha dado el caso, en Inglaterra, por ejemplo, y con los contraceptivos hormonales, de adoptarse ciertas medidas limitando el uso de fármacos a partir de resultados obtenidos mediante bases de datos.

M.A. BELMONTE: Me gustaría saber su opinión sobre un proyecto de seguimiento epidemiológico establecido en Francia mediante Minitel, donde se registraban las enfermedades transmisibles y permitía analizar, en el mismo momento, la extensión de determinadas epidemias. De forma semejante, ¿se podría crear una base de datos de farmacovigilancia permanente mediante Internet u otro sistema similar?

L.A. GARCÍA RODRÍGUEZ: La segunda pregunta la podría responder De Abajo mucho mejor que yo. En cuanto al sistema francés que ha comentado lo desconozco, pero por lo que ha mencionado es algo diferente a los que he presentado anteriormente, que contienen datos que han sido informatizados a partir de un momento determinado, pero que ya se recogían anteriormente con el sistema clásico impreso de seguimiento del paciente.

M. PORTA: En España, en los últimos lustros, se ha producido un importante progreso en la in-

investigación, aunque parece que no existe todavía una conexión entre ésta y la práctica asistencial tan estrecha como sería deseable. Ello significa que no debemos conformarnos únicamente con la publicación de los resultados, sino que se debe ir más allá avanzando en la difusión de los resultados y su integración en la práctica profesional. Relacionado con todo ello, cabría mencionar la importancia de una metodología que todavía no se ha comentado hoy, la del metaanálisis, así como ese interesante proyecto llamado «Colaboración Cochrane». Esta iniciativa, a partir de bases de datos, pretende sintetizar la información científica para ofrecer más elementos sólidos de decisión al médico asistencial.

J. GÉRVAS: Otro tema que no se ha comentado es el de la base de ensayos clínicos que se está creando en España, como algo realmente excepcional. Aprovecho la ocasión para preguntar si se conoce algún otro ejemplo como el del dietilestilbestrol, es decir, que a partir del empleo del fármaco deba esperarse otra generación para observar los efectos adversos. ¿Podrían las bases de datos prevenir los errores que se cometieron, o estaríamos igual de indefensos?

M.A. BELMONTE: Este tema estaría relacionado con el desarrollo de bases de datos de seguimiento longitudinal de pacientes con enfermedades crónicas. A partir de datos de visitas individuales, se puede recoger información de los pacientes para posteriormente realizar estudios longitudinales con toda la información acumulada durante años. Un ejemplo de ello sería el Proyecto ARAMIS (*Arthritis Rheumatism & Aging Medical Information System*) de los EE.UU. sobre enfermedades reumáticas (20.000 pacientes a lo largo de 15 años). Aunque casos concretos y excepcionales como el del dietilestilbestrol son siempre muy difíciles de prever, las bases de datos pueden proporcionar información general sobre determinados aspectos de interés de muchas enfermedades.

M. PORTA: Para responder a Juan Gervas diría que sí es posible, al menos en teoría, pero que en la práctica siempre dependerá de la sagacidad y la astucia de los clínicos. Si partimos de buenos registros informatizados, y cumpliéndose una serie de condiciones inherentes a la enfermedad objeto de interés, las bases de datos pueden ayudarnos de forma considerable a resolver problemas como los que se han comentado, pero siempre necesitaremos al profesional capaz de reflexionar críticamente sobre lo que ve, intuye e ignora (sí,

capaz de percibir las fronteras de su ignorancia) en el día a día. Por añadidura, un epidemiólogo que sepa metodología nunca estará de más.

F. DE ABAJO: Es preciso recordar que todo estudio parte de una hipótesis, y que a partir de ella los nuevos sistemas te ofrecen más información y de una manera más rápida.

J. GÉRVAS: Estoy de acuerdo con este planteamiento, pero me refería a que existen problemas tan inesperados que no pensamos en ellos. Preguntaba por sistemas inteligentes bien desarrollados que ayudaran a despertar el interés hacia determinados aspectos de la investigación que pasan desapercibidos.

S. PÉREZ GUTTHANN: Hoy se han presentado ejemplos muy específicos sobre bases de datos, que pueden llevar a interpretar que existen más limitaciones que ventajas con su empleo. Sin embargo, como usuaria de bases de datos automatizadas para el estudio de reacciones adversas, puedo garantizar que permiten resolver problemas de una forma rutinaria que serían imposibles de solventar por otros métodos.

J. BIGORRA: Debemos felicitarlos de que personas como García Rodríguez y Pérez Gutthann hayan decidido regresar a España, lo que ha permitido la posibilidad de conocer la tecnología de bases de datos automatizadas y su aplicación a estudios de farmacoepidemiología en nuestro país. Sin embargo, dado que dependemos de bases de datos de otros países, siempre estaremos limitados a evaluar medicamentos que estén comercializados en estos países, sin poder analizar productos que únicamente se empleen en nuestro país. Además tanto los hábitos tóxicos y dietéticos como la automedicación y el clima, son muy distintos entre un país y otro. Partiendo de que España dispone de un sistema sanitario de amplia cobertura, ¿qué es lo que impide que se empiece a crear ya una base de datos de este tipo en nuestro país?

A. SALINAS: Nosotros empezamos hace 5 años con esta idea de obtener una base de datos clínica para la investigación retrospectiva y prospectiva. Los principales factores que impiden una adecuada puesta en marcha de este sistema dependen, como se ha mencionado, tanto del médico como de la administración. Desde la dificultad de escribir a máquina del propio médico y el miedo al ordenador, hasta la dificultad de disponer de dotaciones adecuadas, tanto para la inversión inicial como para su mantenimiento.