

Introducción a la Medicina Basada en Evidencias

Medwave. Año XI, No. 9, Septiembre 2011. Open Access, Creative Commons.

Estudios sobre los eventos adversos de las intervenciones

Autor: Miguel Araujo Alonso⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Hospital de Los Andes, Medwave

Correspondencia: maraujo@medwave.cl

doi: 10.5867/medwave.2011.09.5132

Ficha del Artículo

Citación: Araujo M. Estudios sobre los eventos adversos de las intervenciones. *Medwave* 2011 Sep;11(09). doi: 10.5867/medwave.2011.09.5132

Fecha de envío: 23/8/2011

Fecha de aceptación: 26/8/2011

Fecha de publicación: 1/9/2011

Origen: solicitado

Tipo de revisión: sin revisión por pares

Resumen

En la sección Series, Medwave publica artículos relacionados con el desarrollo y discusión de herramientas metodológicas para la investigación clínica, la gestión en salud, la gestión de la calidad y otros temas de interés. En esta edición se presentan dos artículos que forman parte del programa de formación en Medicina Basada en Evidencias que se dicta por e-Campus de Medwave. El artículo siguiente pertenece a la Serie "**Introducción a la Medicina Basada en Evidencias**".

Desarrollo

"*Los medicamentos son venenos útiles*". De esta manera definió el farmacólogo inglés James W. Black, premio Nobel de medicina, las dos caras de los fármacos que utilizamos en medicina. Los efectos tóxicos de los medicamentos se han observado desde siempre. Hipócrates, por ejemplo (460 a.c.), instruyó a sus estudiantes y colegas: "*al administrar una sustancia a un paciente para curar un mal, lo importante es no hacer daño*". Voltaire, en su obra "El médico a palos", expresó dudas acerca del uso adecuado de los medicamentos por parte de los médicos, señalando: "*ellos prescriben medicamentos de los que saben poco, a pacientes de los que saben nada*".

Las primeras noticias de la era contemporánea sobre problemas de seguridad de medicamentos datan de finales del siglo pasado. Entre ellos podemos citar episodios de muerte súbita en pacientes anestesiados con cloroformo y los casos de ictericia en pacientes tratados con arsenicales.

Ya en el siglo XX, la primera advertencia seria sobre los riesgos de los fármacos tuvo lugar en 1937 en Estados Unidos, cuando un elixir de sulfanilamida produjo la muerte de 107 personas, en su mayoría niños, debido al dietilenglicol que se utilizaba como excipiente en su preparación. Este episodio provoca que se dicten normas legales para supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su distribución, para lo cual se crea la *Food and*

Drug Administration (FDA), primera agencia reguladora de este tipo que aparece en el mundo.

La segunda gran advertencia tuvo a Europa como escenario, a comienzos de la década de los 60', cuando se produce en Alemania un brote de una malformación congénita extremadamente rara llamada meromelia o focomelia. Se caracterizaba por una aplasia de los huesos largos de las extremidades, de tal modo que las manos y los pies venían a nacer directamente de la cintura escapular y pelviana, a modo de aletas. En 1958 se describió el primer caso, en 1959 eran ya 17, 126 en 1960 y 477 en 1961. El brote no parecía confinado a Alemania y comenzaron a aparecer casos en Gran Bretaña y Australia. Inicialmente se pensó en factores hereditarios, pero su carácter epidémico indujo a pensar en la intervención de factores externos, hasta que se logró dar con el agente causal, la tristemente célebre talidomida. Es a raíz de este desastre que se toma conciencia a nivel mundial del peligro potencial de los medicamentos y se impulsa el desarrollo de sistemas de vigilancia de eventos adversos a escala internacional.

En ocasiones, la identificación de los eventos adversos tarda mucho tiempo en producirse. Para el ácido acetilsalicílico, transcurrieron casi 40 años desde su introducción hasta que se descubrió que podía ser causa de hemorragia gastrointestinal.

Hemos utilizado los medicamentos para poner de relieve el tema, sin embargo, el problema está presente en la mayoría de las intervenciones que se realizan en salud,

incluyendo los métodos diagnósticos y las estrategias preventivas.

La mayoría de las fuentes de evidencia sobre los efectos adversos de las intervenciones son las mismas que hemos comentado en series anteriores. Revisaremos cada una de ellas con un ejemplo:

Reportes de casos y series de casos

Ejemplo:

*Hair loss induced by dopamine agonist: case report and review of the literature*¹.

Estudios de corte transversal

Ejemplo:

*Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device*².

¿Qué le parece: es una serie de casos, una cohorte o un estudio de prevalencia?

Estudios de casos y controles

Ejemplo:

*Use of alpha-blockers and the risk of hip/femur fractures*³.

Estudios de cohort

Ejemplo:

*Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy?*⁴

Ensayos clínicos

Ejemplo:

*Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial*⁵.

A estos diseños debemos sumar además los estudios de post-marketing y los registros específicos de eventos adversos que existen a nivel de muchos países o a escala internacional. Como ejemplo de ello, citaremos aquí las publicaciones disponibles en formato electrónico de la [UK Medicines Control Agency](#), [MedWatch de la US Food and Drug Administration](#) y el [Australian Adverse Drug Reactions Bulletin](#). Es importante hacer notar la dificultad para estimar riesgo en eventos adversos de muy baja ocurrencia, por la falta de poder (tamaño muestral insuficiente) de los estudios, la necesidad de contar con grupos control altamente comparables y de investigar cada caso específico para establecer si existe una potencial relación de causa-efecto entre el evento y la exposición. En términos prácticos ello implica que, en la mayoría de los casos, los esfuerzos por determinar una frecuencia precisa del evento son inconducentes o dan origen a cifras sin sustento sólido.

Al respecto, el *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)* califica la frecuencia de los eventos adversos en las siguientes categorías generales:

Categoría	Frecuencia
Efectos adversos comunes o frecuentes	Más de 1%
Efectos adversos poco comunes o infrecuentes	Más de 0,1% y menos de 1%
Efectos adversos raros	Más de 0,01% y menos de 0,1%
Efectos adversos muy raros	Menos de 0,01%

Tabla I: Categorías de efectos adversos según su frecuencia.

Categorías FDA

La lógica del proceso de introducción de un nuevo fármaco es primero asegurar que cumpla condiciones mínimas de seguridad y avanzar luego con una secuencia de estudios que va aportando progresivamente información sobre su farmacocinética en seres humanos, su efectividad, las dosis óptimas, y finalmente, su comportamiento una vez aplicado de manera masiva, para detectar posibles eventos adversos de baja frecuencia pero potencialmente graves y sus efectos de largo plazo.

En ese contexto, la FDA clasifica los ensayos terapéuticos de la siguiente manera:

1. Estudios preclínicos

Se realizan en animales y su objetivo fundamental es detectar problemas de seguridad (carcinogénesis, teratogénesis, etc.).

2. Ensayos Fase I

Se trata de estudios no controlados en voluntarios sanos (y eventualmente en pacientes con enfermedad avanzada sin otra alternativa de tratamiento), generalmente con menos de 100 individuos. Su objetivo es evaluar toxicidad, farmacocinética, identificar la dosis máxima segura o evaluar la respuesta a distintas dosis.

Ejemplo:

*Phase I study of eniluracil, oral 5-fluorouracil and gemcitabine in patients with advanced malignancy*⁶.

3. Ensayos Fase II

Pueden ser controlados o no, en pacientes con enfermedad –entre 100 y 300 habitualmente- para los que se está desarrollando una nueva intervención. Su objetivo es proveer información preliminar sobre eficacia y seguridad clínica.

Ejemplo:

*A phase-II study of trovafloxacin for the treatment of Chlamydia trachomatis infections*⁷.

4. Ensayos Fase III

Estudios de mayor envergadura, comparativos, en más de 300 y hasta varios miles de individuos, frecuentemente multicéntricos y, por lo general, randomizados. Su objetivo es la demostración concluyente de efecto y medir efectos clínicos finales (mejoría de supervivencia, menores efectos adversos). Se les llama también pivotaes o confirmatorios cuando existe una hipótesis previa que se somete a confirmación y existe un cálculo de poder y del tamaño muestral necesario.

Ejemplo:

*A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients*⁸.

5. Ensayos Fase IV

Se realizan después de la aprobación (post marketing), por ejemplo para evaluar el fármaco en una nueva población de pacientes, o en pacientes con distinto estado de avance de la enfermedad. Su objetivo es obtener información adicional sobre riesgos, beneficios, uso óptimo, evaluación de nuevos usos, efectos de largo plazo, o eventos adversos raros pero clínicamente importantes.

Ejemplos:

*Tramadol post-marketing surveillance in health care professionals*⁹.

*Post-marketing drug surveillance--concepts, insights and applications*¹⁰.

Se debe recordar que estas categorías están dirigidas a la regulación de fármacos y no se aplican en otras tecnologías, tales como equipos y dispositivos médicos, intervenciones quirúrgicas, terapias génicas o vacunas. Por su parte, también podrá observar en la práctica gran variabilidad y superposición entre estudios de una categoría y otra, estudios calificados como "I/II" ó "II/III", o estudios declarados como tipo I pero aleatorizados.

Referencias

1. Miwa H, Kondo T. Hair loss induced by dopamine agonist: case report and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003 Oct;10(1):51-2. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, Mely L, Le Roux P, Brouard J, Huiart L; Réseau de Recherche Clinique en Pneumologie Pédiatrique. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. *Allergy.* 2001 Oct;56(10):944-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Souverein PC, Van Staa TP, Egberts AC, De la Rosette JJ, Cooper C, Leufkens HG. Use of alpha-blockers and the risk of hip/femur fractures. *J Intern Med.* 2003 Dec;254(6):548-54. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Gaist D, García Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol.* 2001 Mar;56(12):931-3. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003 Oct 1;290(13):1739-48. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Morgan-Meadows S, Thomas JP, Mulkerin D, Berlin JD, Bailey H, Binger K, Volkman J, Alberti D, Feierabend C, Marrocha R, Arzooonian RZ, Wilding G. Phase I study of eniluracil, oral 5-fluorouracil and gemcitabine in patients with advanced malignancy. *Invest New Drugs.* 2002 Nov;20(4):377-82. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Martin DH, Jones RB, Johnson RB. A phase-II study of trovafloxacin for the treatment of Chlamydia trachomatis infections. *Sex Transm Dis.* 1999 Aug;26(7):369-73. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE; Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology.* 2001 Nov 13;57(9):1595-602. ↑ | [PubMed](#) |
9. Knisely JS, Campbell ED, Dawson KS, Schnoll SH. Tramadol post-marketing surveillance in health care professionals. *Drug Alcohol Depend.* 2002 Sep 1;68(1):15-22. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Fassihi AR, Robertson SS. Post-marketing drug surveillance--concepts, insights and applications. *S Afr Med J.* 1990 Jun 2;77(11):577-80. ↑ | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.