



Análisis de datos de reacciones adversas

Preparado por Luis M. Molinero (Alce Ingeniería) Mayo 2004

CorreoE: bioestadistica@alceingenieria.net

 [Artículo en formato PDF](#)

www.seh-lelha.org/stat1.htm

Introducción

Cualquier fármaco, y también cualquier intervención médica, se lleva a cabo con la intención de curar, aliviar, prevenir o diagnosticar una enfermedad, pero lamentablemente puede también producir efectos adversos, con un riesgo que, dependiendo de cada caso concreto, irá desde valores mínimos o casi nulos a valores muy altos. Aunque sea difícil de calcular, no debiéramos ignorar el riesgo de los tratamientos, y el orden de magnitud debiera ser conocido por el médico, y también por el paciente, y aceptado, entendiendo que el beneficio esperable del fármaco o de la intervención compensan ante los posibles riesgos de éstos.

Si nos restringimos al ámbito de los fármacos, los países avanzados cuentan con sistemas de farmacovigilancia encargados de centralizar la supervisión de la seguridad y eficacia de los fármacos utilizados, quienes son responsables de recoger y analizar los datos de reacciones adversas, que se sospecha hayan sido producidas por los fármacos utilizados en el mercado.

En España los primeros pasos para la creación del sistema de farmacovigilancia se dieron en la década de los setenta, y en 1983 España se incorporó al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud ([WHO](#)). En 1992 se creó una base de datos informatizada denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española de Datos de Reacciones Adversas). En este sistema colabora activamente la industria farmacéutica, quienes habitualmente cuentan con unidades específicas de farmacovigilancia, pero además, tal y como se establece en la Ley General de Sanidad de 1986, así como en la Ley del Medicamento de 1990, todo profesional sanitario, sea médico, farmacéutico, veterinario, o personal de enfermería, está obligado a notificar a las autoridades sanitarias las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos de las que tengan conocimiento, así como a colaborar con el Sistema Español de Farmacovigilancia. Actualmente tenemos también que tener en cuenta nuestra integración en la Comunidad Europea, donde se creó en 1993 la [Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos EMEA](#), que empezó a estar operativa en 1995.

De la información recogida en FEDRA parece ser que España está en el grupo de países con mayor tasa de notificación, con una media similar a Alemania y a Francia, aunque inferior a países como EE.UU., Irlanda, Noruega, Nueva Zelanda, Reino Unido o Suecia.

El procedimiento de recogida de datos utilizado por nuestro sistema de farmacovigilancia se denomina de **notificación espontánea**, y se ha revelado como un método bastante eficiente y ágil para identificar riesgos potenciales, siendo útil para alertar de la posible existencia de reacciones adversas causadas por los fármacos, y para generar hipótesis que permiten identificar y cuantificar los riesgos, para posteriormente llevar a cabo acciones reguladoras que pueden conducir a modificar las condiciones de uso terapéutico autorizadas, o incluso a suspender, o retirar el medicamento.

Uno de los defectos que se achaca al sistema de notificación espontánea es la baja tasa de notificaciones que se producen en el ámbito de la atención primaria, lo cual hace que aunque el sistema se ha revelado de una probada eficacia para la detección de reacciones adversas graves, quizás no lo sea tanto en el ámbito de las reacciones de menor gravedad. Sin embargo, también en ese entorno es necesaria la información basada en datos, ya que los estudios revelan como factores de riesgo asociados a las reacciones adversas la edad avanzada y la polifarmacia, factores que están creciendo en las sociedades avanzadas. Además el uso de fármacos en prevención primaria en pacientes sanos también está creciendo, así como el número de sujetos

que se automedican.

La necesidad de un sistema de farmacovigilancia radica, entre otras cosas, en que los ensayos clínicos tienen serias limitaciones en cuanto a la evaluación de la seguridad de los fármacos, debido a que están limitados en cuanto a los pacientes expuestos y al tiempo de experimentación, así como a las características de los pacientes, ya que éstos pacientes se seleccionan con características muy concretas en cuanto a patología, edad, y habitualmente no toman otros fármacos, lo que los hace muy diferentes de los pacientes que en mucho mayor número van a consumir esos fármacos, y van a estar por tanto no sólo expuestos a reacciones adversas causadas por el producto, sino a posibles interacciones entre medicamentos.

Por ello parece también razonable que los estudios que se efectúan sobre fármacos ya comercializados, y en concreto en los [estudios observacionales](#), el apartado de reacciones adversas se lleve a cabo con meticulosidad, que los resultados se obtengan de forma correcta y se presenten también de manera completa y clara. En la era de los [meta-análisis](#) es si cabe más importante, ya que en las revisiones sistemáticas quizás sea posible generar hipótesis relativas a reacciones adversas, debido a que precisamente su baja incidencia hace difícil que se obtengan conclusiones en estudios aislados, pero sí combinando varios estudios.

Sin embargo resulta curioso que en esta época de la medicina basada en la evidencia, y por lo tanto basada en datos, los profesionales sanitarios quizás tengan más incertidumbre a la hora de decidir cuándo interrumpen un tratamiento que a la hora de prescribirlo, debido a que la información sobre reacciones adversas menos graves, o no existe, o resulta difícil de conseguir.

En mi experiencia personal, relativa a los trabajos de investigación publicados, en general, el apartado relativo a reacciones adversas suele estar presentado de manera muy dispar de unos estudios a otros, y con frecuencia de forma poco sistemática e incluso confusa, de tal manera que casi siempre que he colaborado en algún meta-análisis ha sido muy difícil, si no imposible, combinar los datos relativos a efectos adversos de los diferentes estudios.

En la actualidad, en los países como España, en los que crece la población de edad avanzada, y en la que cada vez se consumen más fármacos, sobre todo en ese grupo de población, con cada vez también más situaciones de automedicación, es de esperar que el problema de las reacciones adversas no sea desdeñable. He intentado localizar estadísticas de mortalidad por reacciones adversas en España, pero no he sido capaz de encontrarlas. Seguro que existen, pero no las he encontrado. Sin embargo en el [web del CDER](#) (Center for Drug Evaluation and Research) de la FDA (U.S. Food and Drug Administration), me ha sorprendido leer que "las reacciones adversas causan alrededor de 100,000 muertes anuales, siendo la cuarta causa de muerte por delante de las enfermedades pulmonares, diabetes, SIDA, neumonía y accidentes de tráfico".

Centers for Education & Research on Therapeutics™

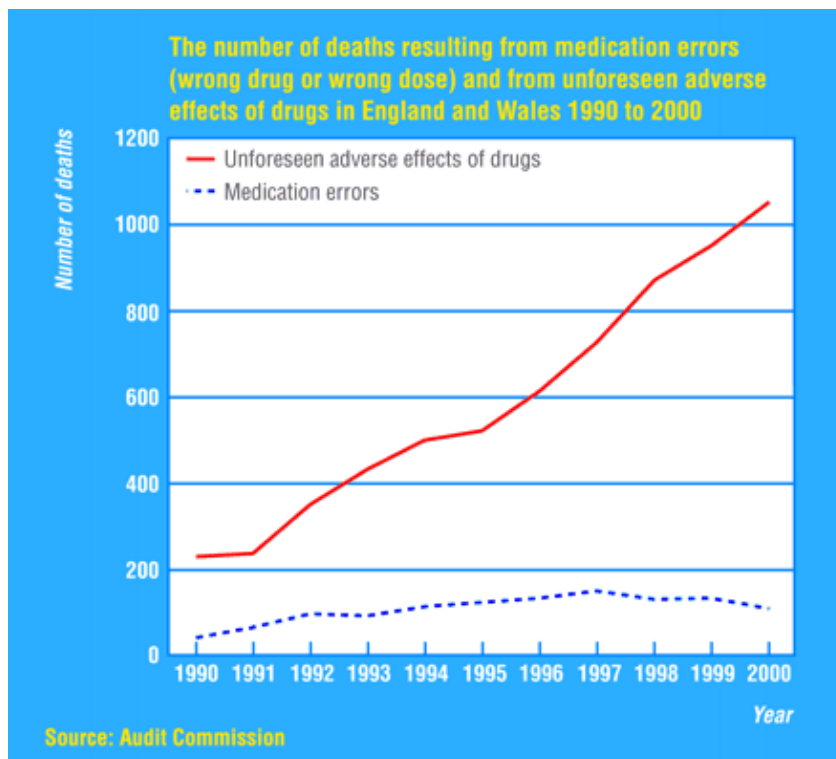
Why Learn about Adverse Drug Reactions (ADR)?

- Over 2 MILLION serious ADRs yearly
- 100,000 DEATHS yearly
- ADRs 4th leading cause of death ahead of pulmonary disease, diabetes, AIDS, pneumonia, accidents and automobile deaths
- Ambulatory patients ADR rate—unknown
- Nursing home patients ADR rate—350,000 yearly

Institute of Medicine, National Academy Press, 2000
 Lazarou J et al. *JAMA* 1996;279(15):1200–1205
 Gurwitz JH et al. *Am J Med* 2000;109(2):87–94

Fuente: [U.S. Food and Drug Administration • Center for Drug Evaluation and Research. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions](#)

Por otro lado, en [BMJ](#) de 5 de enero de 2002 podemos leer que "el número de pacientes que mueren en Inglaterra y Gales a causa de errores en prescripción de fármacos o debido a una reacción adversa muestra una marcada tendencia creciente" y que "el problema es que nadie sabe exactamente la magnitud del problema".



Fuente: [BMJ Vol. 324 5 Enero 2002 pág. 8 bmj.com Adverse reactions to drug increase](#)

Aunque en un trabajo de investigación normalmente los datos de reacciones adversas son de fácil análisis, requiriendo pruebas estadísticas sencillas, dado que habitualmente únicamente se registra el número de casos, y se trata por tanto de estimar una frecuencia, quizás convenga que meditemos sobre el asunto y hagamos algunas consideraciones.

El primer problema es cómo clasificar las reacciones adversas, asunto que es muy importante, sobre todo en el establecimiento de los Sistemas de Farmacovigilancia y en las bases de datos asociadas. A efectos de un trabajo de investigación quizás no sea tan decisiva esa clasificación, pero deben ser presentadas con claridad, tanto de forma global como haciendo todas las distinciones que se consideren oportunas, en cuanto a **gravedad**, en cuanto a posible **relación con el fármaco**, y parece lógico que se distinga y se documente de forma clara la frecuencia de aquellas reacciones adversas que están descritas en la información básica de seguridad del producto, y que por tanto a priori pueden tener una mayor relación causal con el mismo, así como las posibles **interacciones** con otros fármacos encontradas.

El informe [CONSORT \(Statement for Reporting Randomized Trials\)](#), que sirve de guía para la presentación de los resultados de los ensayos aleatorizados, en su ítem 19 dice que se indicarán "Todas las reacciones adversas y efectos indeseados en cada grupo de intervención", pero no va más allá, y no aporta ninguna información en cuanto a cómo presentar los datos de reacciones adversas. Desconozco si existe alguna otra guía de este tipo que oriente sobre cómo presentar los resultados de reacciones adversas.

Dado que los ensayos clínicos aleatorizados se consideran el mejor método para estudiar la eficacia de un fármaco o de una intervención terapéutica, pero que en estos estudios no se puede evaluar la seguridad en las mismas condiciones en las que después se van a utilizar esos fármacos o esas intervenciones, los estudios epidemiológicos observacionales pueden ser de gran utilidad en este campo, y por tanto queremos hacer hincapié en la importancia de presentar adecuadamente también en ellos los datos de reacciones adversas encontradas.



Estimación de frecuencias cuando existen observaciones incompletas

En la estimación de frecuencias de reacciones adversas se presenta a menudo el problema de que hay observaciones incompletas: pacientes que abandonan, pérdidas de seguimiento, etc. Aunque existen métodos estadísticos para tratar este tipo de observaciones, nos encontramos que no se suelen utilizar cuando se estiman frecuencias de reacciones adversas y que los datos perdidos simplemente se ignoran, con lo que probablemente la frecuencia estimada resulta optimista.

Otro problema que se presenta en la estimación de frecuencias de reacciones adversas es que, salvo cuando se trata de reacciones graves o incluso fatales, éstas pueden ocurrir en repetidas ocasiones para el mismo paciente, en cuyo caso además de considerar el número de pacientes con reacción adversa, es necesario también indicar el número de veces que éstas ocurren.

Como ya hemos apuntado, cuando existen observaciones incompletas (también se llaman en estadística observaciones censuradas), utilizar la frecuencia media (número de sucesos / número de pacientes) no es lo más correcto. Si en el denominador incluimos todos los pacientes, también los casos perdidos, con lo que la frecuencia disminuye, la estimación será optimista. Si, por el contrario, se excluyen los casos perdidos, disminuyendo por tanto el denominador y aumentando en consecuencia la frecuencia, la estimación será pesimista. Lo más correcto es tener en cuenta la información que existe en esos abandonos, y utilizar por ejemplo un método similar al empleado en los análisis de supervivencia, teniendo en cuenta que ahora el suceso es la aparición de reacción adversa. Podemos emplear el [método de Kaplan–Meier](#) para estimar la frecuencia de reacciones adversas a partir de nuestros datos. La importancia de usar o no este tipo de estimación depende de los diferentes factores: del tamaño de la muestra, del número de abandonos y cuándo se producen, y del número de reacciones adversas observado.

Veamos un ejemplo. Supongamos que tenemos un estudio en el que los pacientes se siguen durante un año y en el que en una rama tenemos 10 pacientes, de los cuales 3 presentan reacción adversa, y 2 abandonan el estudio pero sin haber presentado reacción adversa, y lo hacen después de que se presente la segunda reacción adversa y antes de que haya un tercer paciente con reacción adversa.

Podemos representar esta situación en un esquema como el de la siguiente figura, en el que una línea horizontal se representa el tiempo de duración del estudio y los * indican la aparición de reacción adversa, mientras que los círculos marcan los abandonos:



Con estos datos utilizando el método de Kaplan–Meier podemos estimar la probabilidad de no tener reacción adversa durante un año como:

$$\frac{9}{10} \times \frac{8}{9} \times \frac{5}{6} = \frac{2}{3}$$

Y por lo tanto la probabilidad de tener reacción adversa será la complementaria $1 - 2/3 = 0.33$.

En este caso si estimamos la probabilidad de tener reacción adversa durante un año como el nº pacientes con reacción adversa/total de pacientes, el valor hubiese sido $3/10 = 0.3$, que es más optimista, mientras que si no tenemos en cuenta los abandonos, el valor hubiese sido $3/8 = 0.38$ que es bastante más pesimista. La estimación mediante el método de Kaplan–Meier se encuentra en un punto intermedio.

Evidentemente en el cálculo influye cuándo se producen los abandonos. Si éstos hubieran ocurrido entre la primera y segunda reacción adversa, la estimación sería:

$$1 - \frac{9}{10} \times \frac{6}{7} \times \frac{5}{6} = 0.36$$

Las diferencias no serían tan importantes si el número de pacientes fuera mayor, por ejemplo si el número de pacientes fuera 30 y las reacciones y abandonos se produjeran como en este último ejemplo, la estimación sería:

$$1 - \frac{29}{30} \times \frac{26}{27} \times \frac{25}{26} = 0.105$$

frente a la estimación simplista de $3/30 = 0.1$

Hemos considerado que los pacientes sólo sufren la reacción adversa una vez, pero en la práctica las cosas pueden ser más complicadas, de tal manera que la reacción adversa se puede presentar en varias ocasiones para el mismo paciente a lo largo del estudio, en cuyo caso otro dato a estimar es la frecuencia de reacciones adversas por paciente, que de forma simplista estimaríamos como el número de reacciones adversas partido por el número de pacientes.

De una forma más rigurosa utilizaremos el mismo procedimiento anterior para estimar, mediante el método de Kaplan–Meier, la probabilidad de al menos una reacción adversa durante el periodo, la probabilidad de 2 o más reacciones adversas y así hasta el número máximo de reacciones adversas experimentadas por un mismo sujeto durante el estudio. La suma de todas esas probabilidades nos dará la estimación de la frecuencia media.

El lector interesado en los cálculos así como en la estimación de los intervalos de confianza puede consultar el artículo de [Menjoge](#)

Estimación de la probabilidad para una reacción adversa que todavía no ha ocurrido

Otra consideración que nos parece interesante destacar es la circunstancia de que un hecho no haya ocurrido en un grupo finito de pacientes no garantiza que nunca vaya a ocurrir en el futuro, y puede ser sensato considerar que para una proporción 0 también podemos calcular un límite superior para un intervalo de confianza del 95%. Desgraciadamente la experiencia confirma que la ley de Murphy se cumple y todo lo que puede ocurrir ocurre. Esto debiera tenerse en cuenta sobre todo por parte del lector cuando se informa sobre nuevas técnicas todavía con un pequeña casuística, y en las que no se ha presentado ninguna complicación hasta el momento.

Muchos programas permiten calcular ese intervalo de confianza, basándose en la distribución binomial, y también tenemos [calculadoras en Internet](#) que nos permiten obtenerlo.

El límite superior del intervalo de confianza del 95 % nos proporciona una estimación de la "peor situación" compatible con la información proporcionada por nuestros datos. En la siguiente tabla se presenta, en tanto por 1, dicho límite para diferentes tamaños de muestra:

Tamaño de muestra	Límite superior del int.confianza 95 % para P=0
5	0.52
6	0.46
7	0.41
8	0.37
9	0.34
10	0.31
20	0.17
30	0.12
40	0.09
50	0.07
100	0.04
200	0.02
500	0.007
1000	0.0037

Evidentemente en el cálculo de ese límite sólo intervienen los datos y no otra información o conocimientos que podamos tener sobre la probabilidad de que el suceso ocurra. Está claro que todo lo que no ha ocurrido no tiene la misma probabilidad de que ocurra en un futuro, y que si se dispone de algún tipo de conocimiento sobre los mecanismos que pueden provocar una reacción adversa o un efecto indeseado, ese límite superior se puede matizar. Se podría entonces utilizar un [enfoque bayesiano](#), en el que por un lado manejamos unos conocimientos a priori, que ponderan la probabilidad de que el suceso ocurra, y por otro tenemos una información aportada por nuestros datos. Cuándo los datos son pocos, muestra pequeña, pesará más la información a priori, mientras que si la muestra es grande la evidencia aportada puede ser mayor.

Número de pacientes que es preciso tratar para perjudicar a un paciente

Al igual que se define el [número de pacientes que es necesario tratar](#) (abreviado NNT), como el número de pacientes que se estima que es necesario tratar con el nuevo tratamiento, en lugar de con el tratamiento control, para prevenir un suceso, una medida útil del riesgo de un fármaco y de fácil comprensión, es el parámetro "número de pacientes que es preciso tratar para perjudicar a un paciente" (en inglés abreviado **NNH**)

"number needed to harm"), que se calcula de forma similar al NNT.

[\[Ejemplo de NNH\]](#)

Epílogo

Aunque los ensayos clínicos aleatorizados proporcionan en general información de gran calidad para la evaluación de la eficacia de los tratamientos, sin embargo su tamaño, suficiente para demostrar beneficio, suele ser escaso para detectar efectos adversos cuya incidencia es en principio baja. Por ello las revisiones sistemáticas, utilizando técnicas de meta-análisis, pueden ser de gran interés en este campo, y es por tanto primordial una adecuada presentación de los datos.



Por otro lado el número de revisiones sistemáticas en las que se analiza con profundidad el tema de las reacciones adversas de un tratamiento es muy pequeño, probablemente, entre otros motivos, porque la disparidad en la presentación de datos de reacciones adversas en los trabajos, así como por el carácter marginal que en ocasiones tienen dentro de la presentación, hacen que sea bastante difícil combinar los resultados de reacciones adversas de los diferentes trabajos incluidos en la revisión.

Dado que las estadísticas nos revelan que la prevalencia de reacciones adversas no es ni mucho menos desdeñable, parece lógico tomar conciencia del problema y prestar más atención a la presentación de estos resultados, recogidos de forma clara y comprensible, tanto por número de pacientes con reacciones adversas como por número total de reacciones, desglosándolos además según la posible relación con el fármaco y la gravedad de las mismas. Cuando el número de abandonos es importante, como ocurre en muchos estudios observacionales, puede estar indicado el utilizar técnicas estadísticas de análisis de supervivencia para estimar la frecuencia de las reacciones adversas.

También parece lógico distinguir de forma clara, aquellas reacciones adversas que en la información previa del producto se clasifica como probable.

Las estimaciones a partir de muestras siempre se acompañan de intervalos de confianza, de tal manera que incluso una proporción de cero (ningún caso) para un suceso que por nuestros conocimientos previos se considera como posible, no garantiza que en otro estudio o en otro grupo de pacientes no ocurra, y si la muestra es pequeña la magnitud de nuestra certeza, medida por el intervalo de confianza, tampoco será muy grande.

Referencias

-  [Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions](#)
U.S. Food and Drug Administration • Center for Drug Evaluation and Research
This learning module was developed based on a needs survey sent to all third year medicine clerkship directors and all medicine residency program directors in the United States...
-  [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios](#)
-  [European Medicines Agency EMEA](#)
-  [The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use \(ICH\)](#)
ICH is a unique project that brings together the regulatory authorities of Europe, Japan and the United States and experts from the pharmaceutical industry in the three regions to discuss scientific and technical aspects of product registration...
- 

[CIOMS](#)

The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) is an international, non-governmental, non-profit organization established jointly by WHO and UNESCO in 1949...

[EudraVigilance](#)

EudraVigilance, the European data processing network and management system, has been launched in December 2001. It has been developed according to internationally agreed standards. As a result, the European Medicines Agency (EMA) managed to implement successfully the electronic data exchange of Individual Case Safety Reports (ICSRs) of authorised medicinal products...

[MedDRA \(Medical Dictionary for Regulatory Activities\)](#)

MedDRA (the Medical Dictionary for Regulatory Activities), the new global standard medical terminology, will soon supersede or replace terminologies currently in use with the medical product development process. Major global regulatory authorities (within the US, Europe and Japan) are adopting MedDRA and moving toward requiring its use. The FDA, for example, has already implemented MedDRA within its Adverse Event Reporting System (AERS). European authorities are beginning to use MedDRA as a key part of their electronic database systems...

[MedWatch, the FDA Medical Products Reporting Program](#)

Is an initiative designed both to educate all health professionals about the critical importance of being aware of, monitoring for, and reporting adverse events and problems to FDA and/or the manufacturer and; to ensure that new safety information is rapidly communicated to the medical community thereby improving patient care. The purpose of the MedWatch program is to enhance the effectiveness of postmarketing surveillance of medical products as they are used in clinical practice and to rapidly identify significant health hazards associated with these products...

[General Practice Research Database \(GPRD\)](#)

The General Practice Research Database (GPRD) is the world's largest computerised database of anonymised longitudinal patient records from general practice, containing more than 35 million patient years of data. It is a significant resource for the following areas of study:– clinical epidemiology, drug safety, drug utilisation, health outcomes, health service planning and pharmacoconomics...

[B I F A P Base de datos para la Investigación fármacoepidemiológica en Atención Primaria](#)

Proyecto BIFAP El Proyecto BIFAP consiste en evaluar la viabilidad de crear una base de datos que agregue información procedente de consultas informatizadas de médicos de atención primaria del Sistema Nacional de Salud. La base de datos recibirá el nombre de BIFAP, y el objetivo final es que se convierta en fuente de información y herramienta de investigación permanente, de titularidad pública, destinada fundamentalmente a la realización de estudios epidemiológicos...

On estimation of frequency data with censored observations

Shailendra S. Menjoge

Pharmaceutical Statistics Volume 2, Issue 3 , Pages 191 – 197
2003 John Wiley & Sons, Ltd.

Published Online: 2 Sep 2003

DOI: 10.1002/pst.37

[Abstract](#)

• Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea
Editores: Grupo IFAS. Madrid 1998

[Editorial Jarpyo](#)

• [Graphpad Quickcalcs](#)

Confidence interval of a proportion or count online calculator

• [Exact Binomial and Poisson Confidence Intervals on line calculator](#)

The formulas used in this web page are also available as Excel macros, which you can download in the file: [confint.xls](#) (42k long)

• [Online Confidence Interval Bayesian Calculator](#)

The calculator on this page computes both a central confidence interval as well as the shortest such interval for an observed proportion based on the assumption that you have no prior information whatsoever. In other words, as far as you know, the true proportion in the parent population could be any number in the range [0, 1], with all possibilities being equally likely. The less valid this assumption, the less reliable will be the confidence limits computed here. If this seems a bit severe, remember that virtually all statistical tests make assumptions, often hidden...

• [Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis](#)

Sheena Derry and Yoon Kong Loke

BMJ, Nov 2000; 321: 1183 – 1187



[Indice de artículos](#)

[Principio de la página](#) 