

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

---

## Calidad de las publicaciones de casos de reacciones adversas a medicamentos en la sección de cartas de cuatro revistas españolas.

---

**Paula García Llopis<sup>1</sup>, Vicente Palop Larrea<sup>2</sup>, Inocencia Martínez-Mir<sup>3</sup>, Francisco J. Morales Olivas<sup>4</sup>, Ermengol Sempere Verdú<sup>5</sup>.**

1. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de La Ribera. Alzira (Valencia).
2. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de La Ribera. Subdirección Asistencial Departamento de la Ribera. Alzira (Valencia).
3. Dirección de Área de Servicios Médicos. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (Fundación HGV).
4. Departamento de Farmacología. Universitat de València.
5. Centro de Salud de Paterna. Valencia.

Paula García Llopis  
E-mail: paulagarciallopis@hotmail.com

Citar como: García Llopis P; Palop Larrea V; Martínez-Mir I.; Morales Olivas F. J.L; Sempere Verdú E.  
Calidad de las publicaciones de casos de reacciones adversas a medicamentos en la sección de  
cartas de cuatro revistas españolas. fml. 2016; 20(29):8p

Recibido el	08/2013
Aceptado el	9/2016
Publicado el	9/2016

---

## INTRODUCCIÓN

La comercialización de un nuevo medicamento es el fin de un largo periodo de investigación, y el comienzo de su uso en la población general, y no en grupos de personas seleccionadas que participan en los ensayos clínicos que rara vez superan los 5.000 pacientes. Tras su lanzamiento se realizan o deberían realizarse<sup>1</sup> estudios post-comercialización por los propios laboratorios farmacéuticos para poder detectar cualquier reacción adversa a medicamentos (RAM), pero son necesarios también otros métodos.

Aunque hay diferentes conceptos de RAM, el más básico y utilizado es el de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1972: “la respuesta a un fármaco que es perjudicial y no deseada y que aparece con las dosis administradas normalmente en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, o modificación de una función fisiológica”<sup>2</sup>. Algunas definiciones posteriores incluyen los errores de medicación, el fracaso terapéutico y las reacciones a contaminantes o componentes inactivos, en un intento por ofrecer una visión más global de las RAM<sup>3</sup>.

La estrategia más utilizada para comunicar sospechas de RAM es la notificación voluntaria. En nuestro país se basa en la notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), mediante la Tarjeta Amarilla, de cualquier sospecha de efecto adverso relacionado con el medicamento. Se trata de un sistema efectivo, pero con algunas limitaciones, ya que su voluntariedad, la escasa implicación de los profesionales sanitarios, y el desconocimiento de la importancia de este tipo de programas, hacen que se comunique solamente un bajo porcentaje del total de RAM acontecidas a la población. Por otra parte, el desconocimiento del denominador hace imposible el cálculo de la incidencia y prevalencia de las RAM.

Hay numerosos métodos para estimar la causalidad de una sospecha de RAM. Una revisión de 2008<sup>4</sup> incluye 34 métodos diferentes y concluye que no hay un método universal aceptado para

la estimación de la causalidad de las RAM debido a problemas de reproducibilidad y validación. El SEFV utiliza el algoritmo de Karch y Lasagna modificado<sup>5,6</sup> para clasificar la sospecha de RAM como definida, probable, posible, condicional e improbable.

Un método de alerta de sospechas de RAM más ágil es la publicación de casos aislados en revistas científicas; es una manera rápida de comunicar una sospecha a un gran número de profesionales sanitarios, aunque existe una gran controversia acerca de la verdadera utilidad. Algunos autores han defendido esta modalidad de comunicación de alertas<sup>7,8</sup>, y otros no le reconocen ninguna utilidad<sup>9</sup>. Si bien es cierto que desde 1961, año en que WG McBride destapó el caso de la talidomida a través de una carta de 13 líneas en *Lancet*<sup>10</sup>, se acepta la utilidad potencial de las publicaciones de RAM en materia de farmacovigilancia.

Las ventajas que se le suponen a la publicación de casos de sospecha de RAM se ven a veces limitadas por la falta de calidad y de información relevante del paciente, de la reacción y/o de las causas alternativas<sup>11,12,13,14</sup>. Esto ha motivado la publicación de guías<sup>15,16,17</sup> con la información básica que deben contener los artículos de casos de sospechas de RAM, o consejos<sup>18,19,20</sup> al respecto.

Tras la publicación del trabajo de Sempere et al.<sup>21</sup>, en 2006 en la revista *Atención Primaria*, los editores de la misma<sup>22</sup>, manifestaron su intención de mejorar aspectos cualitativos de las publicaciones de casos de sospecha de RAM en la sección *Cartas al Director (CD)*. Estos propósitos pueden tener diversos efectos, ya que, aunque el objetivo es aumentar la calidad de las publicaciones de casos de RAM, una excesiva rigurosidad puede derivar en una disminución del número de originales y/o generar un desinterés en los profesionales por remitir casos. Un estudio preliminar<sup>23</sup>, exclusivamente cuantitativo, pone de manifiesto la drástica reducción de la publicación de casos de RAM en esa revista.



El objetivo del presente estudio es evaluar la calidad de los casos de RAM publicados en la sección de CD en cuatro revistas españolas entre abril de 2006 y marzo de 2008, y comparar los resultados con los del periodo de 1994 a 1998<sup>21</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Diseño.** Estudio descriptivo retrospectivo de la calidad de las publicaciones de casos de RAM aparecidas durante un periodo de dos años (abril de 2006 - marzo de 2008) en la sección de CD de cuatro revistas españolas de medicina interna o general.

Se escoge este periodo, para incluir los casos publicados después del trabajo de Sempere et al.<sup>21</sup> y observar los efectos de los propósitos editoriales de cambios<sup>22</sup>, ambos de marzo de 2006. Se ha utilizado el mismo método de análisis que el desarrollado en el estudio de Sempere et al.<sup>21</sup> y se han comparado los resultados de ambos trabajos.

**Población de estudio.** Se han seleccionado las revistas Medicina Clínica (MC), Revista Clínica Española (RCE), Atención Primaria (AP) y Anales de Medicina Interna (AMI), por ser las incluidas en el trabajo de Sempere et al.<sup>21</sup>. Se ha considerado caso la publicación de sospechas de RAM en la sección CD de las cuatro revistas seleccionadas; se han excluido los casos relacionados con plantas medicinales, drogas de abuso o sobredosis intencionadas de fármacos y las cartas que describen diversos casos de RAM (series de casos) y en cuya presentación no se pueden distinguir las características individuales de cada uno. Una investigadora (PGL) revisaba, seleccionaba y documentaba las CD que versaban sobre RAM, y todos los investigadores, médicos y farmacéuticos con experiencia en farmacovigilancia (FV), las evaluaban de forma consensuada. La inclusión de los casos se realizó en tres fases: en una primera se seleccionaron todas aquellas cartas cuyo título sugería que se trataba de un

caso y, tras una primera lectura, se descartaron las que no cumplían los criterios de inclusión; la segunda consistió en preparar la discusión sobre cada carta rellenando un cuestionario diseñado ad hoc. Por último, la fase de evaluación de los casos fue realizada de forma conjunta por el grupo de expertos (todos los autores).

**Mediciones.** Las variables estudiadas fueron las siguientes: a) datos de la revista. CD publicadas; b) procedencia y notificación al SEFV. Fecha de publicación, procedencia del caso (atención primaria u hospitalaria y servicio o unidad) y notificación o no al SEFV; c) datos del paciente. Edad, sexo, peso, antecedentes patológicos, medicación concomitante; d) datos del medicamento implicado. Nombre del principio activo, nombre comercial, grupo terapéutico, indicación, dosis, vía y periodo de administración, tipo (reciente o no); e) datos de la RAM. Aparato y sistema afectados, inicio y final de la reacción, periodo de latencia, reexposición, retirada del fármaco sospechoso, mejoría a la retirada, exploraciones pertinentes, conocimiento según los autores, interacciones farmacológicas; f) otros datos. Algoritmo de causalidad, gravedad de la RAM, calidad documental, valor científico y educacional (VCE), relevancia de la publicación.

La definición de RAM es la utilizada por la OMS<sup>2</sup>. La relación de causalidad se estableció mediante el algoritmo del SEFV<sup>5,6</sup>, que distingue cinco categorías de imputación: improbable ( $\leq 0$  puntos), condicional (1-3 puntos), posible (4-5 puntos), probable (6-7 puntos) y definida ( $\geq 8$  puntos). La clasificación en grupos terapéuticos de los principios activos se realizó mediante el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)<sup>24,25</sup>. Se consideró medicamento reciente si su comercialización en el mercado español se había realizado en los cinco años anteriores a la publicación de la carta. Para la codificación de la RAM se utilizó la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 9 Modificación Clínica

(CIE-9 MC)<sup>26</sup>. La gravedad se determinó con la aplicación de la escala que utiliza el SEFV: reacción leve, moderada, grave, mortal o no codificable<sup>27</sup>.

La calidad documental se definió como la aparición de una serie de criterios considerados mínimos<sup>18,19,20</sup> y que están incluidos en la tabla 1. A cada criterio se le adjudicó un punto, pudiendo oscilar la calidad documental entre los valores 0 y 12.

El VCE se obtuvo calculando la media de las puntuaciones subjetivas de los miembros del grupo evaluador, y su rango oscila entre 0 y 10 puntos, con un máximo de cinco puntos para el valor científico y otros cinco para el educacional. Por valor científico se consideró si la publicación aportaba algún aspecto nuevo sobre la RAM, si estaba bien documentada, si la revisión bibliográfica era adecuada o si postulaba algún mecanismo nuevo a una RAM ya conocida. Por valor educacional se consideró si la publicación podría introducir cambios en la prescripción del medicamento implicado.

La relevancia de la publicación de la RAM ya se definió en el trabajo de Sempere et al.<sup>21</sup> a partir de una propuesta de Meyboom et al.<sup>28</sup>, constando de cuatro variables: gravedad, conocimiento previo, VCE y tipo de medicamento implicado (reciente o no). Para el cálculo numérico de la relevancia se usa el método publicado por Sempere et al.<sup>21</sup>, con valores que oscilan entre 0 y 10.

Análisis estadístico. Los resultados se presentan en porcentajes para las variables cualitativas y como media aritmética  $\pm$  desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas. Se han realizado las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, y de homocedasticidad de Levene. Como pruebas estadísticas, se han utilizado la prueba Chi cuadrado ( $\chi^2$ ), t de Student y ANOVA. Se ha realizado una comparación bivariable. Como límite de significación estadística se ha tomado el 95%. Los resultados se han presentado en tablas y figuras. Se han utilizado los programas informáticos Microsoft Access 2007®, Microsoft Excel 2007® y SPSS 15.0 2006®.

## RESULTADOS

De un total de 771 CD publicadas en las cuatro revistas incluidas durante el periodo de estudio, 93 corresponden a sospechas de RAM, de las cuales son incluidas en el estudio 73 que corresponden a 79 pacientes y a 97 principios activos. Son excluidas cinco cartas sobre sobredosis o drogas de abuso, cinco sobre uso de plantas medicinales, tres series de casos y siete cartas que no cumplen la definición de RAM utilizada en este trabajo.

Datos de la revista. Los casos de RAM suponen entre el 2,7% y el 18,2% de las CD publicadas (tabla 2).

Procedencia y notificación al SEFV. La procedencia de las cartas es mayoritariamente el ámbito hospitalario (89%). En cuanto a los servicios a los que pertenecen los notificadores, la mayoría son remitidas desde Medicina Interna (38,4%), seguido por Atención Primaria (8,2%), Endocrinología (8,2%) y Dermatología (5,5%). Nueve cartas (12,3%) incluyen la notificación de la sospecha de RAM al SEFV; de éstas, ocho son de Medicina Clínica y una de Atención Primaria.

Datos de los pacientes. La edad, presente en todas las cartas, distribuye a los pacientes incluidos en 63,3% entre 15 y 64 años, y 36,7% de mayores de 65 años. Los casos afectan a 41 hombres y 37 mujeres (en un caso no se consigna el sexo). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las medias de edad de cada sexo. Entre los casos en los que consta el número de principios activos que recibe el paciente, la media, sin contar el implicado en la RAM, es de 2,5 (DE=2,2) principios activos por paciente.

Datos del medicamento implicado. Solamente en un 5,2% de los casos (cinco principios activos) consta el nombre comercial del medicamento implicado en la RAM. Entre los grupos terapéuticos más frecuentes, destaca el grupo N, fármacos activos sobre el sistema nervioso, con cerca de



un 40%, y el grupo L, agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, con un 22% de los medicamentos implicados en RAM. Los antiepilépticos carbamazepina y fenitoína aparecen tres veces cada uno, topiramato cuatro veces, y el interferón alfa pegilado es sospechoso de una RAM en cuatro ocasiones. Entre las indicaciones más frecuentes (figura 1) se encuentran las enfermedades del sistema nervioso y órganos de los sentidos (17,7% de los principios activos sospechosos de producir RAM se prescribieron para estas indicaciones), neoplasias (15,2%), trastornos mentales (15,2%) y enfermedades del sistema circulatorio (15,2%). La vía de administración más frecuente fue la vía oral (60,9%), seguida de la parenteral (28,3%). Los principios activos responsables de 9 casos (11,4%) eran de reciente comercialización en el momento de publicación de la carta, y son los siguientes: telitromicina, erlotinib, ezetimiba (2 casos), dutasterida, pioglitazona, tenofovir, iloprost inhalado, pregabalina.

Datos de la RAM. En cuanto a la distribución de las RAM por aparatos y sistemas (figura 2), las más frecuentes son las que afectan al sistema circulatorio y a la piel (17,7% y 15,2%, respectivamente), seguidas de las enfermedades endocrinológicas y metabólicas (13,9%) y de las del sistema osteomioarticular (12,7%). El medicamento implicado en la producción de la RAM se retiró en el 89,9% de los casos y la RAM mejoró en el 81%, existiendo reexposición positiva al medicamento implicado en el 11,4% de los casos (nueve ocasiones). Según los autores de las cartas, la mayoría de las veces (54,4%) la RAM que comunicaban era bien conocida, en un 31,6% era anecdótica y en un 14% era desconocida. En 11 pacientes (13,9%) la RAM es debida a una interacción medicamentosa (todas entre dos principios activos, excepto dos de ellas, producidas entre 3 y 4 fármacos).

Otros datos. En cuanto a la puntuación del algoritmo de causalidad, las medias son similares en las cuatro revistas estudiadas y no se han detectado diferencias estadísticamente significativas.

Un 45% del total se clasifican como probables y aproximadamente la otra mitad se consideran posibles (20,3%) o condicionales (24,1%). La mayoría de las RAM notificadas (44%) eran consideradas graves por el grupo de evaluadores, seguidas de las moderadas (37%). 2 casos resultaron mortales (3%). Los resultados de los criterios mínimos de publicación considerados, y los referentes al valor científico y educacional, la relevancia de la publicación y la calidad documental, están resumidos en las tablas 1 y 3, respectivamente, junto con los obtenidos por Sempere et al.<sup>21</sup>.

## DISCUSIÓN

Con el fin de comparar los resultados de este estudio con los de Sempere et al.<sup>21</sup> (1994-1998) se han seleccionado las mismas revistas y se han evaluado con los mismos criterios. Esta comparación tiene algunas limitaciones, ya que el panorama de las publicaciones biomédicas españolas ha cambiado desde 1998. Como ejemplos, la revista *Atención Primaria* cambió su periodicidad de quincenal a mensual en enero de 2007, y la revista *Anales de Medicina Interna* suspendió su publicación en julio de 2008. Además, la revista *Atención Primaria* ha introducido cambios cualitativos en su política editorial<sup>22</sup> en las publicaciones de casos de RAM en formato de CD. Por otra parte, tras el aumento en la publicación de casos de RAM que se ha observado en otros periodos<sup>29</sup>, actualmente nos encontramos en una tendencia a la disminución de este tipo de publicaciones<sup>23</sup>. Como se planteó en el estudio preliminar<sup>23</sup>, los motivos que pueden haber provocado la disminución en el número de casos de RAM publicados en formato de CD, pueden ser una pérdida de la calidad de las CD enviadas a publicar, del interés por parte de los responsables de la revista, por parte de los profesionales que diagnostican casos de RAM, o una suma de ellos. En este trabajo se observa un aumento de dichas publicaciones en *Medicina Clínica*, pero una disminución en las demás revistas, de aproximadamente el 12%, similar al del periodo 1994-1998<sup>21</sup>.

En cuanto a la procedencia de las publicaciones, la atención especializada es la mayoritaria (89%), tal y como se observó en el periodo anterior (81,7%). Esto contrasta con los resultados obtenidos por el SEFV a través de la notificación espontánea mediante Tarjeta Amarilla, en los que suele observarse una mayor participación extrahospitalaria<sup>30</sup>.

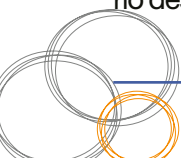
Por otra parte, los datos de notificación simultánea de las sospechas de RAM al SEFV siguen siendo bajos, ya que sólo un 12,3% de las cartas incluyen este dato (un 12% en el trabajo de Sempere et al.<sup>21</sup>). La inclusión del requisito de notificación a los centros de FV entre las normas de publicación de casos de RAM de las revistas médicas, ya ha formado parte de algunas recomendaciones, con escasos resultados.

El rango de edad mayoritario es el de los adultos, resultado similar al del trabajo de Sempere et al.<sup>21</sup>, y a los publicados por los centros de farmacovigilancia. Sin embargo, en los estudios hospitalarios es el rango de los ancianos el más prevalente, doblando incluso el riesgo de sufrir eventos adversos frente a pacientes más jóvenes, ya que se trata una población más frágil y polimedicada. No contamos con ningún caso por debajo de 15 años, debido a que no se han incluido revistas pediátricas<sup>21,30</sup>.

La polimedicación puede considerarse un factor de riesgo para la aparición de RAM, por tanto, cabría esperar un mayor porcentaje de casos publicados en pacientes que reciben varios fármacos. Sin embargo, en el presente trabajo, la media de principios activos por paciente, sin contar el implicado en la RAM, es de 2,5, dato similar al del periodo 1994-1998, y solamente el 21,5% tomaban cuatro o más medicamentos. Estas bajas cifras pueden sugerir cierto sesgo en cuanto a la selección de los casos para publicar por parte de los autores, ya que en los pacientes polimedicados es más difícil establecer la relación de causalidad con un medicamento concreto, y es necesario descartar posibles interacciones fármaco-fármaco.

Los subgrupos farmacológicos más frecuentemente implicados son antiepilépticos, antineoplásicos y analgésicos (opioides y antiinflamatorios no esteroideos por igual). El estrecho margen terapéutico, la alta toxicidad y el elevado consumo son factores que pueden explicar los resultados obtenidos. Se observa una escalada de posición del grupo de los antineoplásicos con respecto al trabajo de Sempere et al.<sup>21</sup>, posiblemente por tratarse de una parcela terapéutica que incorpora novedades rápidamente. La presión social que existe para la comercialización de nueva terapia antineoplásica, y la asociación de estos tratamientos a una elevada toxicidad intrínseca, puede derivar en una mayor tolerabilidad a los efectos adversos de estos fármacos. Sin embargo, la mayoría del total de casos incluidos corresponden a medicamentos no recientes, incluso en mayor proporción que en el periodo 1994-1998. Este posible defecto en la comunicación de RAM de medicamentos nuevos que debería ser prioritaria, y la falta de nombre comercial, son dos puntos que deben ser corregidos, pues se conoce el papel crucial que desempeñan los excipientes en algunas reacciones.

En cuanto a la causalidad de los casos publicados, "probable" es la categoría más frecuente, RAM bien conocidas, que mejoran al retirar el medicamento sospechoso, y graves en su mayoría. La evolución respecto al periodo anterior se refleja en una disminución de las de gravedad moderada (50,2% vs 37%) y un aumento de las RAM graves (28,5% vs 44%), manteniéndose estable el número de leves y mortales. Estos datos sugieren una mejora de la publicación de RAM que se orientaría hacia las de mayor relevancia. En cambio, en las notificaciones recogidas mediante el sistema de Tarjeta Amarilla suelen registrarse valores más bajos de RAM graves<sup>30</sup>. Por el contrario, son pocos los casos de RAM desconocidas, con reexposición o mortales. En cuanto al conocimiento previo, los datos difieren de Sempere et al.<sup>21</sup> ya que en nuestro estudio hay un mayor porcentaje de RAM bien conocidas (75%



vs 54,4%), y menor de RAM anecdóticas (18,3% vs 31,6%) y desconocidas (10,2% vs 14%).

La calidad documental es menor de la esperada 7,6 (DE: 1), ya que en el trabajo de Sempere et al.<sup>21</sup> se obtiene una puntuación de 9,5 (DE: 1,2).

El valor científico y educacional (VCE) aplicado a la evaluación de las RAM es un concepto nuevo en el trabajo de Sempere et al.<sup>21</sup>. Se trata de una variable subjetiva y, por tanto, de difícil estandarización. En el presente trabajo el VCE ha sido moderado, con 5,7 puntos sobre 10 (DE: 2,1), destacando la revista *Medicina Clínica* sobre las demás. Comparando con el trabajo de Sempere et al.<sup>21</sup> (4,6 (DE: 1,9)), podemos afirmar que este criterio ha mejorado. La relevancia también es un concepto novedoso en el trabajo de Sempere et al.<sup>21</sup>. Se construye un método cuantitativo con el que se pretende clasificar las sospechas de RAM por su importancia o trascendencia. El resultado de la relevancia en el presente trabajo ha sido algo mayor que el obtenido por Sempere et al.<sup>21</sup>. La aplicación de estos conceptos se justifica por el hecho de que en la evaluación de las publicaciones de RAM deben tenerse en cuenta el mayor número posible de factores, que ofrezcan una visión más amplia, y no exclusivamente el resultado de un algoritmo de causalidad.

En resumen, la relevancia y el valor científico y educacional han sido bajos aunque ligeramente superiores frente a los del periodo 1994-1998. Ha aumentado la notificación de casos graves y reacciones desconocidas, pero ha disminuido la calidad documental.

La necesidad de crear mecanismos para la vigilancia de los efectos causados por los medicamentos después de su comercialización es incuestionable. También lo es la capacidad de difusión de información de las publicaciones científicas, especialmente si se trata de casos poco frecuentes o inesperados. Ahora bien, no hay que olvidar la generación de falsas alarmas como principal inconveniente de la comunicación de casos aislados<sup>7</sup>, y son los autores de las pu-

blicaciones y los responsables de las revistas, los encargados de que la información sea de la calidad necesaria para su correcta interpretación.

## BIBLIOGRAFÍA

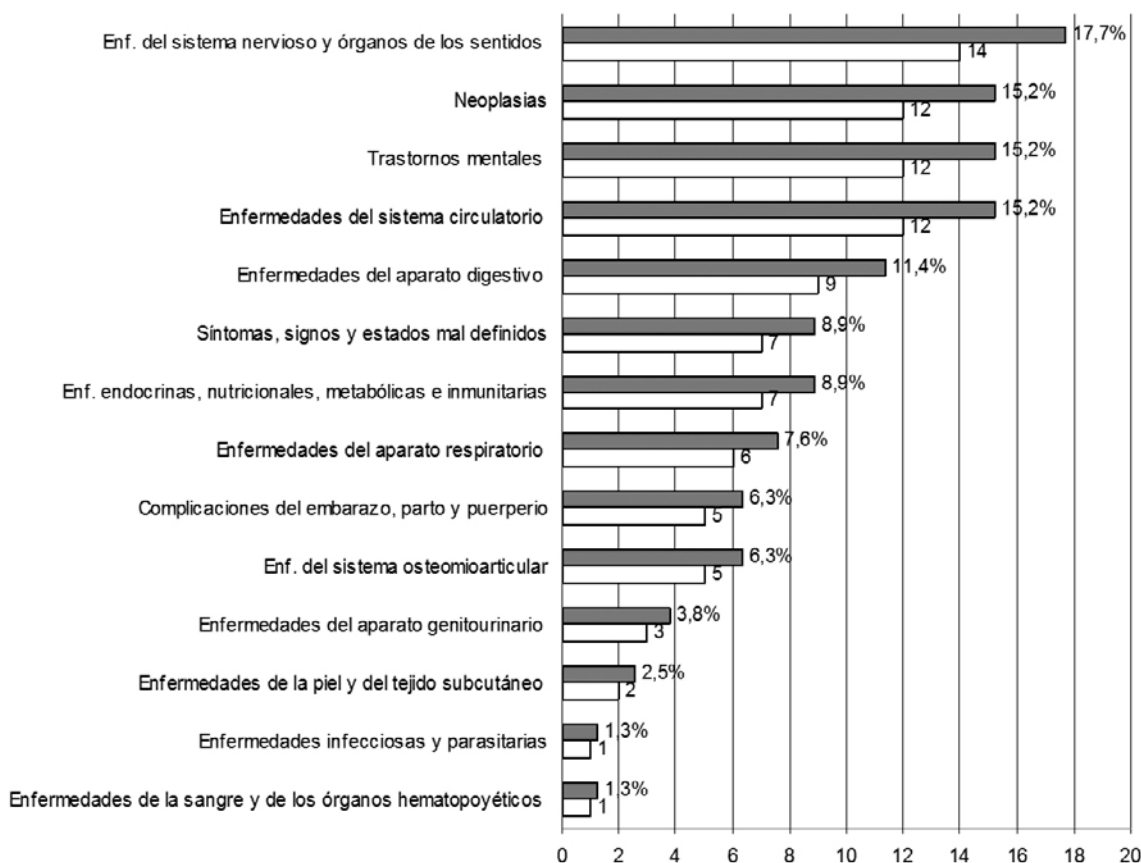
- 1 Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE N° 30, noviembre 2007).
- 2 Organización Mundial de la Salud, *International drug monitoring: the role of national centres. Technical report series n° 498*. Ginebra. 1972.
- 3 Directive 2001/83/EC, *Official Journal of the European Communities N° L311/67, Vol. 44, 28 de noviembre de 2001*.
- 4 Agbabiaka TB, Savovi J, Ernst E. *Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf* 2008; 31:21-37.
- 5 Karch FE, Lasagna MD. *Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-54.
- 6 Meyboom RHB, Roger RJ. *Causality classification at pharmacovigilance centres in the European Community. Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992; 1:87-9.
- 7 Venning GR. *Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284:249-52.
- 8 Vandenbroucke JP. *In defense of case reports and case series. Ann Intern Med* 2001; 134:330-4.
- 9 Loke YK, Price D, Derry S, Aronson JK. *Case reports of suspected adverse drug reactions: systematic literature survey of follow-up. Br Med J* 2006; 332:335-39.
- 10 McBride WG. *Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet* 1961; 2:1358.
- 11 Ferguson JA, Mockbee C, Erbele S, Muniz E. *Evaluation of published case reports' standards and notification. Drug Inf J* 2002; 36:303-8.
- 12 Abanades S, Farre M. *Guidelines for anecdotes might include more information. Br Med J* 2003; 327:290.
- 13 Aronson JK. *Anecdotes as evidence. Br Med J* 2003; 326:1346.
- 14 Kelly WN. *The quality of published adverse drug event reports. Ann Pharmacother* 2003; 37:1774-8.
- 15 Auriche M, Bertrand P, Blay N, Danan G, Hamel J, Imbs J, et al. *Les bonnes pratiques de publication de cas cliniques de pharmacovigilance: commentaires. Therapie* 1997; 52:123-8.

- 16 Venulet J. Informativity of adverse reactions data in medical publications. *Drug Inf J* 1985; 19:357-65.
- 17 Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, Bergman U, Edwards RI, Fernandez AM, et al. Guidelines for Submitting Adverse Event Reports for Publication. *Drug Saf* 2007; 30:367-73.
- 18 Jones JK. Criteria for journal reports of suspected drug reactions. *Clin Pharm* 1982; 1:554-5.
- 19 Edwards IR, Lindquist M, Wiholm BE, Napke E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet* 1990; 336:156-8.
- 20 Laporte JR, Lience E. Información mínima que deben contener las publicaciones sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1991; 97:56-7.
- 21 Sempere E, Palop V, Bayón A, Sorando R, Martínez-Mir I. Calidad de la publicación de reacciones adversas a medicamentos en la sección de Cartas al Director de cuatro revistas españolas de medicina interna y medicina general. *Aten Primaria* 2006; 37:187-93.
- 22 Gené Badia J. Calidad de la publicación de reacciones adversas [Comentario editorial]. *Aten Primaria* 2006; 37:193-4.
- 23 García Llopis P, Martínez-Mir I, Palop Larrea V. Reacciones adversas y cartas al director. *Aten Primaria*. 2009;10(41):585-6.
- 24 Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. (BOE N° 264, noviembre 2003). Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2003-11-04/pdfs/A38970-39019.pdf> [consultado el 8-8-2013].
- 25 Sitio web del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/> [consultado el 8-8-2013].
- 26 CIE-9-MC. 7ª Edición en castellano. Madrid:Ministerio de Sanidad y Consumo;2010.
- 27 Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Masson-Salvat;1993;147-70.
- 28 Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 17:374-89.
- 29 Gil A, Vargas E, García M, García M, Terleira A, Moreno A. Reacciones adversas a medicamentos en la bibliografía médica española: comparación de tres períodos. *Med Clin (Barc)*. 1999; 112:55-6.
- 30 Notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Año 2009. *Bol. farmacovigil. Comunitat València*. Marzo 2010. Volumen II. Número 73. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/170020/boletin-vigilancia73.pdf> [consultado el 8-8-2013].

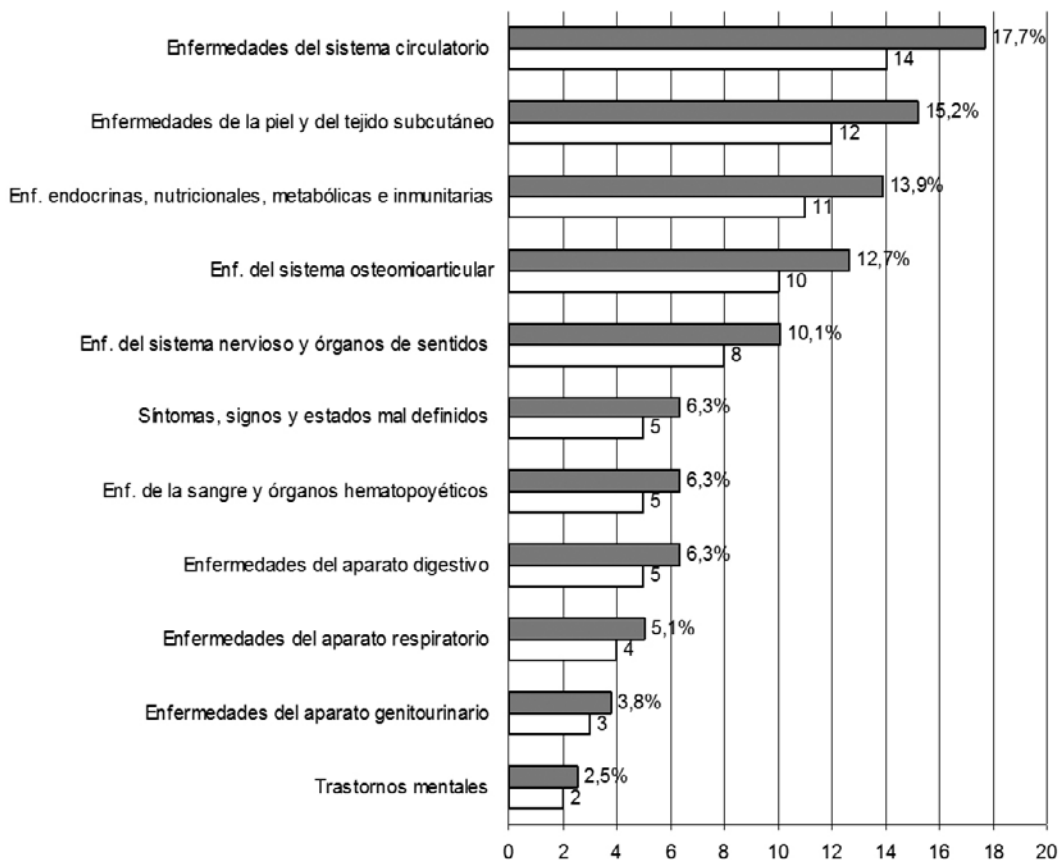




**Figura 1.** Indicación de los medicamentos implicados por sistemas según el CIE-9 MC en porcentaje y número de casos incluidos.



**Figura 2.** Distribución de las reacciones adversas a medicamentos por sistemas según el CIE-9 MC en porcentaje y número de casos incluidos.



**Tabla 1. Criterios para la evaluación de la calidad documental<sup>18,19,20</sup>**

	Años 1994- 8*	Años 2006-8
	n = 235	n = 79
N (%)		
<b>Relacionados con el paciente</b>		
1. Edad	234 (99,6)	79 (100)
2. Sexo	232 (98,7)	78 (98,7)
3. Peso	15 (6,4)	3 (3,8)
4. Antecedentes patológicos	212 (90,2)	70 (88,6)
<b>Relacionados con medicamentos no implicados</b>		
5. Pauta de los otros fármacos administrados	128 (54,5)	49 (62,0)
<b>Relacionados con medicamento/s implicado/s</b>		
6. Indicación del fármaco implicado	231 (98,3)	78 (98,7)
7. Dosis del fármaco implicado	181 (77,0)	53 (67,0)
8. Vía de administración del fármaco implicado	174 (74,0)	74 (93,6)
9. Periodo de administración del fármaco implicado	204 (86,8)	12 (15,2)
<b>Relacionados con la reacción adversa</b>		
10. Periodo de latencia	208 (88,5)	72 (91,1)
11. Inicio y final de la reacción	218 (92,8)	76 (96,2)
12. Exploraciones complementarias	202 (86,0)	76 (96,2)

\* Datos del periodo 1994-1998 obtenidos del trabajo de Sempere *et al.*<sup>21</sup>

**Tabla 2. Resultados de las variables relacionadas con las revistas**

	MC	RCE	AP	AMI	Total
Ejemplares publicados en el periodo de estudio	80	22	29	24	150
CD publicadas en el periodo de estudio	356	105	150	160	771
CD de casos de RAM publicados	65	10	4	14	93
% CD de casos de RAM	18,2%	9,5%	2,7%	8,8%	12%
CD de casos de RAM/ejemplar	0,8	0,4	0,1	0,6	0,6
CD incluidas en el estudio	52	6	2	13	73
% CD incluidas en el estudio	71,2%	8,2%	2,7%	17,8%	

CD: cartas al director; RAM: reacción adversa a medicamentos; MC: Medicina Clínica; RCE: Revista Clínica Española; AP: Atención Primaria; AMI: Anales de Medicina Interna.

**Tabla 3. Valor científico y educacional, relevancia y calidad documental de las publicaciones por revista y periodo de estudio\***

		MC	RCE	AP	AMI	TOTAL
		N (%)				
Casos incluidos	1994-1998	136	23	40	36	235
	2006-2008	57	7	2	13	79
Medicamentos recientes	1994-1998	35 (25,7)	3 (13,0)	6 (15,0)	4 (11,1)	48 (20,4)
	2006-2008	6 (10,5)	2 (28,5)	0 (0)	0 (0)	8 (10,1)
Reacciones desconocidas	1994-1998	14 (10,3)	2 (8,7)	6 (15,0)	2 (5,6)	24 (10,2)
	2006-2008	10 (17,5)	0 (0)	0 (0)	1 (7,6)	11 (13,9)
Reacciones graves o mortales	1994-1998	44 (32,4)	12 (52,2)	4 (10,0)	20 (55,6)	80 (34,0)
	2006-2008	29 (50,7)	2 (28,6)	0 (0)	6 (46,1)	37 (46,8)
		Media (DE)				
Algoritmo de causalidad (0-10)	1994-1998	6,0 (2,1)	5,1 (2,0)	6,0 (2,9)	5,7 (1,9)	5,9 (2,2)
	2006-2008	5,5 (2,5)	3,7 (2,6)	3,5 (2,1)	5,3 (1,9)	5,3 (2,4)
Valor científico y educacional (0-10)	1994-1998	5,2 (1,8)	4,3 (1,6)	3,8 (2,0)	3,7 (1,7)	4,6 (1,9)
	2006-2008	5,9 (2,1)	5,1 (2,2)	3,8 (4,1)	5,4 (2,2)	5,7 (2,1)
Relevancia (0-10)	1994-1998	3,5 (1,5)	3,1 (1,6)	2,4 (1,7)	2,8 (1,2)	3,2 (1,6)
	2006-2008	4,7 (1,5)	5,4 (1,6)	2,5 (0,7)	4,7 (1,3)	4,5 (1,5)
Calidad documental (0-12)	1994-1998	9,5 (1,2)	9,6 (1,3)	9,6 (1,4)	9,5 (1,2)	9,5 (1,2)
	2006-2008	7,6 (1,1)	7,4 (1,2)	8 (0)	7,9 (0,6)	7,6 (1)

\* Datos del periodo 1994-1998 obtenidos del trabajo de Sempere *et al.*<sup>21</sup>  
 MC: Medicina Clínica; RCE: Revista Clínica Española; AP: Atención Primaria; AMI: Anales de Medicina Interna; DE: desviación estándar