

# 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

E. Sempere<sup>a</sup>, V. Palop<sup>b</sup>, A. Bayón<sup>c</sup>, R. Sorando<sup>d</sup> e I. Martínez-Mir<sup>e</sup>

**Objetivo.** Conocer la calidad y la relevancia de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) publicadas como Cartas al Director en las revistas médicas españolas.

**Diseño.** Estudio descriptivo.

**Participantes.** Cartas al director sobre RAM aparecidas durante 5 años (1994-98).

**Emplazamiento.** Cuatro revistas españolas (*Medicina Clínica*, *Revista Clínica Española*, *ATENCIÓN PRIMARIA* y *Anales de Medicina Interna*).

**Mediciones principales.** Las características de los pacientes, de los medicamentos, de las reacciones adversas, el algoritmo de causalidad, los criterios mínimos y la relevancia de la publicación.

**Resultados.** De 2.244 cartas, 204 (9,1%) se referían a RAM e incluían 235 casos. Los subgrupos terapéuticos más implicados fueron: anticoagulantes y antiplaquetarios, antibióticos y antineoplásicos. El 20,4% de los medicamentos era reciente. Las RAM más frecuentes afectaron al sistema nervioso (13,6%), el hígado (10,2%), la piel y anejos (9,8%), reacciones generales (9,8%) y aparato digestivo (8,1%). El 50,2% fueron moderadas y el 34%, graves/mortales. El valor medio ( $5,9 \pm 2,2$ ) del algoritmo de causalidad fue similar entre revistas; las RAM fueron: 28 (11,9%) definidas, 182 (77%) posibles o probables y 26 (11,1%) improbables o condicionales; el 10,2% eran desconocidas. No se detectaron diferencias en la media ( $9,5 \pm 1,2$ ) de criterios mínimos de publicación. La relevancia de la publicación fue de  $3,2 \pm 1,6$  puntos, superior en *Medicina Clínica*.

**Conclusiones.** La publicación de RAM supone una parte importante de la sección de Cartas al Director en las revistas estudiadas. La relación de causalidad es aceptable y la calidad documental elevada, con pocas reacciones desconocidas y a medicamentos recientes. La relevancia ha sido escasa, aunque superior en *Medicina Clínica*.

**Palabras clave:** Reacciones adversas a medicamentos. Calidad. Criterios.

QUALITY OF THE PUBLICATION OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN THE LETTERS TO THE EDITOR SECTION OF FOUR SPANISH INTERNAL MEDICINE AND GENERAL MEDICINE JOURNALS

**Objective.** To assess the quality and relevance of adverse drug reactions (ADRs) published as Letters to the Editor (LE) in Spanish medical journals.

**Design.** Observational study.

**Participants.** LE on adverse drug reactions published over 5 years (1994-98).

**Setting.** Four Spanish medical journals (*Medicina Clínica*, *Revista Clínica Española*, *ATENCIÓN PRIMARIA*, and *Anales de Medicina Interna*).

**Main measurements.** Patient characteristics, drugs, ADR, causality algorithm, minimum criteria, and publication relevance.

**Results.** Out of 2,244 LE, 204 (9.1%) reported ADRs, which included 235 cases. The therapeutic subgroups most commonly implicated were anticoagulants and antiplatelet drugs, antibiotics, and antineoplastic agents; 20.4% of the drugs were recently marketed. ADRs most commonly involved the nervous system (13.6%), liver (10.2%), skin and appendages (9.8%), general reactions (9.8%), and the digestive system (8.1%). The reactions were moderate in 50.2% of cases and severe/fatal in 34%. The mean causality algorithm value ( $5.9 \pm 2.2$ ) was similar among journals. Of the ADRs, 28 (11.9%) were definitive, 182 (77%) possible or probable, and 26 (11.1%) improbable or conditional; 10.2% were unknown. There were no differences in the mean minimum publication criteria ( $9.5 \pm 1.2$ ). Publication relevance was  $3.2 \pm 1.6$  points, and higher in *Medicina Clínica*.

**Conclusions.** ADRs constitute an important part of LE in the journals studied. The causal relationship is acceptable, the documentation quality is high, with few unknown reactions and ADRs to recently marketed drugs. Relevance is generally low, although greater in *Medicina Clínica*.

**Key words:** Adverse drug reactions. Quality. Criteria.

English version available at

[www.atencionprimaria.com/158.098](http://www.atencionprimaria.com/158.098)

A este artículo sigue un comentario editorial (pág.193)

<sup>a</sup>Centro de Salud de Paterna. Valencia. España.

<sup>b</sup>Subdirección de Atención Primaria. Hospital de la Ribera de Alzira. Valencia. España.

<sup>c</sup>Centro de Salud Trinitat. Valencia. España.

<sup>d</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

<sup>e</sup>Dirección de Área de Servicios Médicos. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia-Fundación HGU. Valencia. España.

Correspondencia:  
E. Sempere Verdú.  
Centro de Salud de Paterna.  
Conselleria de Sanitat. Valencia.  
Clot de Joan, s/n. 46980 Paterna.  
Valencia. España.  
Correo electrónico: mere@comv.es

Manuscrito recibido el 9 de septiembre de 2004.  
Manuscrito aceptado para su publicación el 18 de mayo de 2005.

## Introducción

La publicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en las revistas médicas sigue teniendo un destacado papel como método de farmacovigilancia (FV), a pesar de las críticas derivadas por el bajo nivel de evidencia de la comunicación de casos aislados y por el retraso entre la detección de una RAM y su publicación<sup>1</sup>. Se considera que la FV nació en 1961, cuando McBride publicó varios casos de focomielia por talidomida en la sección de Cartas al Director (CD) de la revista *The Lancet*. Recientemente Arnaiz et al<sup>2</sup>, en el año 2001, han demostrado que la publicación de casos aislados sigue teniendo gran importancia al comprobar que, de los 22 medicamentos retirados del mercado español por motivos de seguridad en la década de los noventa, en el 59% la decisión se basó en la publicación de casos en revistas médicas.

Sin embargo, para evitar la generación de falsas alarmas es necesario que la comunicación de casos de RAM cumpla con unos criterios mínimos que garanticen su calidad<sup>3-5</sup>. En 1982, Venulet<sup>6</sup> comprobó que la información considerada mínima constaba sólo en el 21% de las publicaciones de RAM, situación que ya había mejorado sustancialmente a principios de los años noventa<sup>7</sup>.

En España, los estudios realizados sobre la publicación de casos de RAM han sido escasos y se han centrado sobre todo en aspectos como la causalidad o la inclusión de un conjunto mínimo de criterios<sup>8,9</sup>. No obstante, no hay estudios que analicen otros aspectos de la publicación de RAM, como las características de los pacientes o la importancia de la publicación.

Los objetivos del presente estudio han sido conocer las características, la relación de causalidad, la calidad documental (o aparición del conjunto mínimo de criterios) y la relevancia de la publicación de sospechas de RAM en la sección de Cartas al Director de 4 revistas españolas de medicina interna y general.

## Pacientes y método

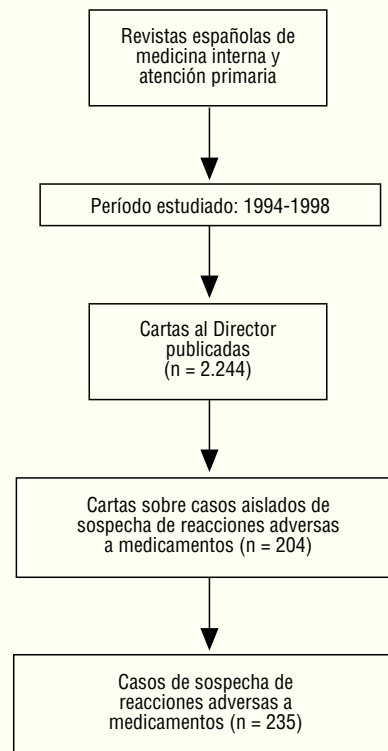
### Diseño

Se trata de un estudio descriptivo de casos aislados de RAM aparecidos en la sección de CD de cuatro revistas españolas de medicina interna (MI) o medicina general (MG) entre 1994 y 1998.

### Población de estudio

Se seleccionaron las cuatro primeras revistas del «Índice de citas e indicadores bibliométricos de revistas de medicina interna y sus especialidades 1990-1991», según el número de citas: *Medicina Clínica*, *Revista Clínica Española*, *ATENCIÓN PRIMARIA* y *Anales de Medicina Interna*<sup>10</sup>. Un investigador revisaba, seleccionaba y documentaba las CD que versaban sobre RAM, y un gru-

### Material y métodos Cuadro resumen



## Esquema general del estudio

Estudio descriptivo sobre la calidad y la relevancia de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos publicadas en la sección de Cartas al Director de 4 revistas de medicina interna y medicina general españolas (período 1994-1998).

po de médicos con experiencia en FV las evaluaba de forma consensuada.

### Mediciones

*Variables estudiadas.* a) De las revistas: CD publicadas; b) procedencia y notificación de la RAM: año de publicación, procedencia (atención primaria, hospital, servicio de farmacia, servicio de farmacología clínica, servicio de FV, servicio de urgencias u otra) y notificación al servicio de FV; c) sobre los pacientes: edad, sexo, peso y antecedentes patológicos; d) sobre los medicamentos administrados: total y tipo de medicamento (reciente o no reciente), principio activo, dosis, indicación, vía y período de administración; e) la reacción adversa y su período de latencia; f) el algoritmo de causalidad; g) la gravedad de la reacción; h) la calidad documental; i) el valor científico o educacional, y j) la relevancia de la publicación.

La definición de RAM es la utilizada por el Sistema Español de FV<sup>11</sup>. La relación de causalidad se estableció mediante el algoritmo del Sistema Español de FV, que distingue 5 categorías de im-

putabilidad: improbable ( $\leq 0$  puntos), condicional (1-3 puntos), posible (4-5 puntos), probable (6-7 puntos) y definida ( $\geq 8$  puntos)<sup>12</sup>.

La codificación de los medicamentos se realizó mediante la Clasificación Anatómica de Especialidades Farmacéuticas de la European Pharmaceutical Market Research Association. Los motivos de prescripción se codificaron con la Clasificación Internacional de Enfermedades. Se consideró medicamento reciente si su comercialización en el mercado español se había realizado en los 5 años anteriores a la publicación. Para la codificación de la RAM se utilizó la terminología de la OMS.

La gravedad se determinó con la aplicación de la escala que utiliza el Sistema Español de FV: reacción leve, moderada, grave, mortal o no codificable<sup>13</sup>.

La calidad documental se definió como la aparición de una serie de criterios considerados mínimos<sup>3-5</sup>:

– Relacionados con el paciente:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Peso.
4. Antecedentes patológicos.

– Relacionados con el medicamento implicado:

5. Indicación.
6. Dosis.
7. Vía de administración.
8. Período de administración

– Otros:

9. Pauta posológica de los medicamentos no implicados (indicación, dosis, vía y período de administración).

– Relacionados con la RAM:

10. Período de latencia.
11. Inicio y final.
12. Realización de exploraciones complementarias pertinentes.

A cada criterio se le adjudicó un punto; así, la calidad documental podía oscilar entre 0 y 12. El valor científico o educacional se obtenía calculando la media de las puntuaciones subjetivas de los miembros del grupo evaluador, y su rango oscilaba entre 0 y 10 puntos, con un máximo de 5 para el valor científico y otros 5 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 previamente conocida. Por valor educacional se consideró si la publicación podría inducir cambios en la prescripción del medicamento implicado.

La relevancia de la publicación de las RAM se definió, a partir de una propuesta de Meyboom et al<sup>14</sup>, por 4 variables: gravedad, conocimiento previo, valor científico o educacional y tipo de medicamento implicado (reciente o no). Su valor oscilaba entre 0 y 10 (tabla 1).

#### Análisis estadístico

Los resultados se presentan como porcentajes para las variables cualitativas y como media aritmética  $\pm$  desviación estándar (DE)

para las cuantitativas. Se ha realizado una comparación bivariable. Como límite de la significación estadística se ha tomado el 95%. Los resultados se han representado en tablas y figuras. Se han utilizado los programas informáticos SPSS 1996 y Office 97.

## Resultados

De las 2.244 CD publicadas, 204 (9,1%) trataban sobre RAM, que han correspondido a 235 casos. El porcentaje de CD sobre RAM ha sido similar para cada revista (tabla 2). La procedencia fue: en 192 casos (81,7%) hospitalaria, en 44 (18,7%) de atención primaria, en 21 (8,9%) de servicios de farmacia, en 17 (7,2%) de servicios de farmacología, en 15 (6,4%) de centros de FV y en 12 (5,1%) de servicios de urgencia. La notificación a los centros de FV constaba en 33 casos (14,0%).

La edad media fue de  $53,2 \pm 20,3$  años, sin diferencia entre sexos y con un 53,7% de varones. Había 85 casos (36,2%)  $> 64$  años, 143 (60,9%) adultos y 6 (2,6%)  $< 15$  años.

Se administraron 554 medicamentos ( $2,4 \pm 1,6$  por caso) y estuvieron implicados 267 ( $1,1 \pm 0,4$  por caso). En 24 casos (10,2%) se debió a la interacción entre medicamentos. Más del 60% de los medicamentos implicados se concentró en 5 grupos terapéuticos: terapia antiinfecciosa sistémica (19,9%), sistema nervioso (15%), aparato cardiovascular (11,2%), sangre y órganos hematopoyéticos (9,4%) y

**TABLA 1** Cálculo de la relevancia<sup>a</sup> de la publicación de reacciones adversas. Variables implicadas, con sus valores, puntuación y peso relativo

	Valores	Puntuación <sup>b</sup>	Peso <sup>c</sup>
<b>a) Conocimiento de la reacción (25%)</b>			
Desconocida	0	2,50	25,0%
Anecdótica	1	1,25	12,5%
Bien conocida	2	0	0,0%
<b>b) Gravedad de la reacción (25%)</b>			
Mortal	4	2,50	25,0%
Grave	3	1,66	16,6%
Moderada	2	0,83	8,3%
Leve	1	0	0,0%
<b>c) Medicamento reciente (25%)</b>			
Reciente	1	2,50	25,0%
No reciente	2	0	0,0%
<b>d) Valor científico o educacional (VCE) (25%)</b>			
Rango <sup>d</sup>	0-10	0-2,50	0-25,0%

<sup>a</sup>Rango de puntuación de la relevancia: 0-10.

<sup>b</sup>Puntuación: rango de valores posibles (0 a 2,5) según el peso adjudicado a cada valor de la variable.

<sup>c</sup>Peso relativo de cada variable, o valor de la variable sobre la relevancia.

<sup>d</sup>VCE es una variable cuantitativa continua. El valor se obtiene de dividir la puntuación por 0,25.

**TABLA 2** Variables determinantes de la relevancia, algoritmo de causalidad y calidad documental por revista. Casos de reacciones adversas a medicamentos en revistas españolas, período 1994-1998

	Medicina Clínica (n = 136)		Revista Clínica Española (n = 23)		Atención Primaria (n = 40)		Anales de Medicina Interna (n = 36)		Total (n = 235)		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Medicamentos recientes	35	(25,7)	3	(13,0)	6	(15,0)	4	(11,1)	48	(20,4)	NS
Reacciones desconocidas	14	(10,3)	2	(8,7)	6	(15,0)	2	(5,6)	24	(10,2)	NS
Reacciones graves o mortales	44	(32,4)	12	(52,2)	4	(10,0)	20	(55,6)	80	(34,0)	< 0,001 <sup>a</sup>
	Media ± DE		Media ± DE		Media ± DE		Media ± DE		Media ± DE		p
Algoritmo de causalidad <sup>d</sup>	6,0 ± 2,1		5,1 ± 2,0		6,0 ± 2,9		5,7 ± 1,9		5,9 ± 2,2		NS
Calidad documental <sup>b</sup>	9,5 ± 1,2		9,6 ± 1,3		9,6 ± 1,4		9,5 ± 1,2		9,5 ± 1,2		NS
Valor científico y educacional <sup>c</sup>	5,2 ± 1,8		4,3 ± 1,6		3,8 ± 2,0		3,7 ± 1,7		4,6 ± 1,9		< 0,0001 <sup>e</sup>
Relevancia <sup>d</sup>	3,5 ± 1,5		3,1 ± 1,6		2,4 ± 1,7		2,8 ± 1,2		3,2 ± 1,6		< 0,0001 <sup>e</sup>

NS: no significativo; DE: desviación estándar.

<sup>a</sup>Diferencias significativas a favor de *Revista Clínica Española* y *Anales de Medicina Interna*.

<sup>b</sup>Calidad documental o número de criterios mínimos de publicación (puntuación: de 0 a 12).

<sup>c</sup>Valor científico y educacional (puntuación: de 0 a 10).

<sup>d</sup>Relevancia (puntuación de 0 a 10).

<sup>e</sup>Diferencias significativas de *Medicina Clínica* con *ATENCIÓN PRIMARIA* y *Anales de Medicina Interna*.

**TABLA 3** Los 10 subgrupos terapéuticos implicados más frecuentes (140 medicamentos sobre un total 267 medicamentos implicados). Reacciones adversas a medicamentos en revistas españolas, período 1994-1998

Subgrupos terapéuticos	N	(%)
B01 Anticoagulantes y antiplaquetarios	17	(6,4)
J01 Antibióticos	17	(6,4)
L01 Antineoplásicos	17	(6,4)
M01 Antiinflamatorios y antirreumáticos	15	(5,6)
J05 Antivirales (excluidas vacunas)	14	(5,2)
C01 Cardioterapia	13	(4,9)
J03 Quimioterapia sistémica	13	(4,9)
N05 Psicofármacos	13	(4,9)
P01 Antiparasitarios	11	(4,1)
C02 Hipotensivos	10	(3,7)
Subtotal	140	(52,4)

**TABLA 4** Las 10 indicaciones más frecuentes de los medicamentos implicados (80 medicamentos sobre un total de 267). Reacciones adversas a medicamentos en revistas españolas, período 1994-1998

Indicación	N	(%)
Hipertensión arterial	16	(6,0)
Sida	13	(4,9)
IAM	9	(3,4)
Depresión	8	(3,0)
Desconocida	6	(2,2)
Automedicación	6	(2,2)
Conjuntivitis	6	(2,2)
Epilepsia	6	(2,2)
Esquizofrenia	5	(1,9)
Insuficiencia cardíaca	5	(1,9)
Subtotal	80	(29,9)

IAM: infarto agudo de miocardio

aparato digestivo y metabolismo (9%). Los subgrupos y las indicaciones más frecuentes se reflejan en las tablas 3 y 4. En 48 casos (20,4%) la reacción se debió a medicamentos recientes, que en 6 casos era desconocida (tabla 2).

Cinco grupos supusieron más de la mitad de las reacciones: del sistema nervioso (13,6%), hepáticas, (10,2%), piel y anejos (9,8%), generales (9,8%) y del aparato digestivo (8,1%). En las RAM particulares hubo una gran dispersión y destacó la hepatitis, con 24 casos (9,5%) (tabla 5).

En cuanto a la causalidad de las reacciones, 3 (1,3%) fueron improbables, 23 (9,8%) condicionales, 64 (27,2%) posibles, 117 (49,8%) probables y 28 (11,9%) definidas. En 168 casos (75%) las RAM eran bien conocidas previamente,

en 24 (10,2%) desconocidas y en 43 (18,3%) anecdóticas. En 6 casos se debieron a la retirada de la medicación. La reexposición se realizó en 32 (13,6%) casos y en 31 fue positiva.

En 118 casos (50,2%) la RAM fue moderada, en 67 (28,5%) grave, en 37 (15,7%) leve y en 13 casos (5,5%) mortal (tabla 2). La gravedad fue similar entre sexos y no aumentó con la edad ni con el número de principios activos administrados.

Se hicieron constar 9,5 ± 1,2 criterios mínimos (calidad documental) por caso, sin diferencias entre revistas (tabla

**TABLA 5** Las 10 reacciones adversas más frecuentes según la terminología de la OMS\* (79 reacciones sobre un total de 235). Casos de reacciones adversas a medicamentos en revistas españolas, período 1994-1998

Reacción*	N	(%)
Hepatitis (incluida colestática)	24	(9,5)
Síndrome neuroléptico maligno	9	(3,8)
Reacción anafiláctica	8	(3,4)
Artritis	6	(2,6)
Diabetes mellitus, empeoramiento	6	(2,6)
Metrorragia	6	(2,6)
Insuficiencia renal aguda	5	(2,1)
Vasculitis	5	(2,1)
Trombocitopenia	5	(2,1)
Pancreatitis	5	(2,1)
Subtotal	79	(32,9)

\*OMS: códigos del WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring of Adverse Reaction Terminology.

2). En el 100% de los casos constaban 4 criterios, en el 80% 9 o más, y en 4 (1,7%) los 12 criterios (tabla 6). Se detectaron diferencias significativas en el valor científico o educacional y en la relevancia de la publicación a favor de *Medicina clínica* (tabla 2).

## Discusión

La importancia de la publicación de las sospechas de RAM en revistas médicas está avalada por el elevado por-

**TABLA 6** Criterios mínimos de publicación (calidad documental). Porcentaje de los casos de reacciones adversas publicadas en cuatro revistas españolas en los que se describe cada criterio, período 1994-1998

Criterio	N	(%)
Edad	234	(99,6)
Sexo	232	(98,7)
Indicación <sup>a</sup>	231	(98,3)
Inicio y final de la reacción	218	(92,8)
Antecedentes patológicos	212	(90,2)
Período de latencia	208	(88,5)
Período de administración <sup>a</sup>	204	(86,8)
Exploraciones pertinentes	202	(86,0)
Dosis <sup>a</sup>	181	(77,0)
Vía de administración <sup>a</sup>	174	(74,0)
Pauta de otros medicamentos <sup>b</sup>	128	(54,5)
Peso	15	(6,4)

<sup>a</sup>Criterios referidos a los medicamentos implicados en las reacciones adversas a medicamentos. <sup>b</sup>Medicamentos no implicados en las reacciones adversas a medicamentos.

Discusión  
Cuadro resumen



### Lo conocido sobre el tema

- La publicación de sospechas de reacciones a medicamentos ha sido y sigue siendo uno de los pilares básicos de la farmacovigilancia.
- Hay dudas sobre la calidad de estas publicaciones, con el consiguiente peligro de generación de falsas alarmas.
- Se conoce poco sobre la relación de causalidad y la relevancia de estas publicaciones.

### Qué aporta este estudio

- La publicación de sospechas de reacciones a medicamentos supone una parte importante de la sección de las Cartas al Director.
- La relación de causalidad es aceptable, con una calidad documental elevada, pero en general son de escasa trascendencia, con pocas reacciones publicadas a medicamentos recientes o reacciones previamente desconocidas.

centaje de reacciones previamente desconocidas que se publican antes de ser notificadas a los centros de FV<sup>2,15</sup>. Esto explica que durante el período estudiado (1994-1998) las revistas españolas dedicaran el 9,1% de las CD publicadas a la comunicación de casos de RAM. Este interés por la FV ha experimentado un notable incremento en la bibliografía española desde el período 1972-1974, en el cual los artículos de cualquier índole sobre esta materia suponían sólo el 2,1% del total<sup>9</sup>.

La mayoría de RAM publicadas en las revistas españolas procede de la atención especializada (81,7%), con una contribución escasa de la atención primaria. Sin embargo, el médico de familia es el profesional que tradicionalmente más contribuye a la notificación mediante tarjeta amarilla, al menos en España, y se estima que atiende una media de 2 RAM al día<sup>16</sup>. La notificación simultánea a los servicios de FV (12%) de los casos publicados es deficitaria, y podría mejorarse si las revistas recomendasen la comunicación previa a los centros de FV.

El predominio del grupo de edad intermedia constatado en este estudio coincide con la mayoría los estudios descriptivos y centros de FV, pero no con los de ámbito hospitalario, donde predominan los ancianos<sup>17-21</sup>. Igualmente, el equilibrio detectado entre varones y mujeres contrasta también con la mayoría de los estudios de FV, en los que predominan las mujeres<sup>22</sup>.

Los grupos de medicamentos implicados con más frecuencia coinciden con los datos de los centros de FV<sup>20,23</sup>. El porcentaje de RAM a medicamentos recientes (25,7%), es escaso y debería ser mejorado por las revistas que aspiren a ser vehículo de auténticas novedades que permitan detectar alertas<sup>24</sup>. En este sentido, se detecta una tendencia de *Medicina Clínica* a destacar sobre las demás revistas.

La distribución de las reacciones por aparatos y sistemas coincide de forma general con los datos de los centros de FV<sup>20,25</sup>, aunque con un mayor porcentaje de reacciones hepáticas (10,2%); esto contrasta con los estudios de ámbito hospitalario, en los que la RAM más frecuente suele ser la gastrointestinal por antiinflamatorios no esteroides<sup>26,27</sup>.

La elevada relación de causalidad detectada, con el 77% de RAM posibles o probables y el 11,9% definidas, era la esperada en las revistas científicas, ya que lo contrario generaría falsas alarmas o el escepticismo de los lectores. Durante el período estudiado se publicó un escaso porcentaje (10,2%) de RAM previamente desconocidas, similar al de los casos notificados a los centros de FV<sup>28</sup> y superior al de los estudios españoles de ámbito hospitalario<sup>29</sup>, lo cual sugiere que la función de las revistas españolas respecto a la FV es más bien docente o de traslado a la comunidad científica española de las novedades aparecidas con anterioridad en revistas de mayor impacto.

Si se tiene en cuenta que pocas veces es ético realizar la reexposición al medicamento sospechoso, el 13,2% de los casos con reexposición positiva obtenido en el presente estudio se puede considerar aceptable y cercano al 19,2% obtenido por Haramburu et al<sup>7</sup>.

La gravedad de las RAM publicadas es un indicador de su importancia, por lo que sería deseable que en las revistas apareciese un elevado porcentaje de reacciones graves. En el período estudiado, el 34% de la RAM publicadas fue grave o mortal, porcentaje muy superior al registrado en los centros españoles de FV<sup>20</sup> y en otros estudios españoles<sup>30</sup>.

En conjunto se puede considerar que las cuatro revistas estudiadas tienen una elevada calidad documental, ya que incluyen la mayoría de los criterios mínimos recomendados en la bibliografía para la publicación de RAM<sup>3-5,8</sup>. Los resultados son similares a los referidos por Gil et al<sup>9</sup> para el período 1992-1994. No obstante, algunos criterios, como el peso o la pauta de los medicamentos no implicados, aún se hacen constar de forma deficitaria; esta carencia sería fácil de subsanar si las revistas propusiesen una lista de criterios mínimos para la publicación de RAM.

El valor científico o educacional, al igual que la relevancia, es un concepto nuevo introducido por Meyboom et al<sup>14</sup> que, pese a una cierta subjetividad, supone un valor añadido a la gravedad y la calidad documental de las RAM. En este trabajo, la única revista que ha superado el valor medio ha sido *Medicina Clínica* (5,2 sobre 10).

La relevancia de la publicación ha sido baja y de nuevo ha destacado *Medicina Clínica*, aunque sin alcanzar el valor medio, sobre ATENCIÓN PRIMARIA y *Anales de Medicina Interna*. Este concepto de relevancia no se había utilizado hasta el presente, por lo que no se han podido realizar comparaciones<sup>14</sup>. Con su utilización se ha intentado ir más allá de la descripción de las RAM con las clásicas categorías de imputabilidad de los algoritmos de causalidad, método por otra parte insuficiente para determinar la importancia de una publicación.

En conclusión, se puede afirmar que la publicación de RAM en las revistas españolas de medicina interna y medicina general tiene una calidad elevada en cuanto a la inclusión de los criterios mínimos de publicación y a la relación de causalidad, aunque en conjunto su relevancia es escasa, sin alcanzar el aprobado ninguna de ellas, aunque destaca ligeramente *Medicina Clínica*. Las causas se deben a que la mayor parte de lo que se publica se refiere a reacciones bien conocidas, de poca gravedad y reacciones a medicamentos antiguos.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a F.J. Morales-Olivas los comentarios y aportaciones a este trabajo.

## Bibliografía

1. Aronson J K. Anecdotes as evidence. We need guidelines for reporting anecdotes of suspected adverse drug reactions. *BMJ*. 2003;326:1346.
2. Arnaiz JA, Carné X, Riba N, Codina C, Ribas J, Trilla A. The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference for use of drug withdrawals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001; 57:89-91.
3. Jones JK. Criteria for journal reports of suspected drug reactions. *Clin Pharm*. 1982;1:554-5.
4. Edwards IR, Lindquist M, Wiholm BE, Napke E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet*. 1990;336:156-8.
5. Laporte JR, Lienc E. Información mínima que deben contener las publicaciones sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 1991;97:56-7.
6. Venulet J, Blattne R, Von Büow J, Berneker CG. How good are articles on adverse drug reactions? *BMJ*. 1982;284:252-4.
7. Haramburu F, Bégaud B, Péré JC. Comparison of 500 spontaneous and 500 published reports of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;39:287-8.
8. Bravo R, Campos C. Comunicación de reacciones adversas a medicamentos por médicos de atención primaria. *Aten Primaria*. 1995;15:155-61.
9. 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.
10. Terrada ML, López JM, Alexandre R, Zorrilla V, Mota A, Giménez JV. Índice de citas e indicadores bibliométricos de revistas. Españolas de medicina interna y sus especialidades 1991.

- Barcelona: Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia. Doyma editores; 1993.
11. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;21:247-54.
  12. Meyboom RHB, Rover RJ. Causality classification at Pharmacovigilance Centres in the European Community. *Pharmacoepidemiol Drug Safety.* 1992;1:87-9.
  13. 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. p. 147-70.
  14. Meyboom RHB, Kekster YA, Egbert CG, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or casual. The role of causality assesment in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997;17:374-89.
  15. Rossi AC, Knapp DE. Discovery of new adverse drug reactions. *JAMA.* 1984;252:1030-3.
  16. Moride Y, Haramburu F, Requejo A, Bégau B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;43:177-81.
  17. Planells H, Rodríguez JM, Jiménez NV. Reacciones adversas a medicamentos que motivan la admisión hospitalaria detectadas mediante el diagnóstico de ingreso. *Farm Hosp.* 1993;17:133-43.
  18. San Miguel MT, Vila MN, Azorín MD, Sanz JA, Díaz MS, De la Rubia A, et al. Atenciones en puerta de urgencias por reacciones adversas a medicamentos. *Farm Clin.* 1992;9:24-9.
  19. Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;33:61-8.
  20. Notificaciones recibidas durante el año 2001. *Boletín de Farmacovigilancia Comunidad Valenciana.* 2001;57:869-78.
  21. Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drug in general practice in England: analysis of 48 cohorts studies. *Br J Pharmacol.* 1998;46:505-11.
  22. Stephens MDB. Introduction. En: Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA, editores. *Detection of new adverse drug reactions.* 4th ed. London: Macmillan Reference LTD; 2000. p. 1-58.
  23. Laporte JR, Capellà D. El Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc).* 1994;103:335-6.
  24. Morales-Olivas FJ, Palop V, Ferrer JM. Experiencia de un centro regional del sistema español de farmacovigilancia. 1: Centro de la Comunidad Valenciana. En: Debajo de FJ, Madurga M, Olalla JF, Palop R, editores. *La farmacovigilancia en España.* Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 1992. p. 45-55.
  25. Carvajal A, Martín-Arias LH, Álvarez A. Experiencia de un centro regional del sistema español de farmacovigilancia. En: De Abajo FJ, Madurga M, Olalla JF, Palop R, editores. *La farmacovigilancia en España.* Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 1992. p. 57-70.
  26. Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, Harrison PI, Reynolds JM, Aronson JK, et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42:423-9.
  27. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa de ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc).* 2002;118:205-10.
  28. Notificaciones recibidas durante el año 1997. *Boletín de Farmacovigilancia Comunidad Valenciana.* 1997;41:606-17.
  29. Muñoz MJ, Ayani I, Rodríguez-Sasiaín, Gutiérrez G, Aguirre C. Monitorización en un servicio de urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en niños y adultos. *Med Clin (Barc).* 1998;111:92-8.
  30. Hidalgo A, García J, Carvajal A. Mortalidad y morbilidad producidas por fármacos. Aproximación a su magnitud en nuestro medio. *Pharm Care Esp.* 1999;1:179-83.

## COMENTARIO EDITORIAL

# Calidad de la publicación de reacciones adversas

J. Gené-Badía

Editor adjunto de la revista ATENCIÓN PRIMARIA.

El análisis comparativo de las reacciones adversas a medicamentos publicados en la sección de Cartas al Director de cuatro revistas españolas de medicina interna y medicina general elaborado por Sempere et al ha animado al comité editorial de la revista ATENCIÓN PRIMARIA a reconsiderar su política en este tema. El trabajo muestra que las cartas publicadas en las diferentes revistas tienen características similares. Los casos suelen estar bien descritos, ya que aportan información suficiente sobre el paciente, su enfermedad, el medicamento consumido y la reacción adversa. También permiten establecer una relación de causalidad<sup>1</sup> pero, en conjunto, su relevancia es escasa, los autores no lle-

gan a aprobar ninguna de ellas y únicamente destacan ligeramente las de la revista *Medicina Clínica*. Tal como señalan los autores, las revistas españolas publican reacciones bien conocidas, de poca gravedad y de medicamentos antiguos. Seguramente, esto es debido a que los clínicos españoles remiten a las revistas de mayor impacto las cartas de reacciones adversas más interesantes.

La ligera ventaja de la revista *Medicina Clínica*, aunque puede atribuirse a su superior índice de impacto, seguramente también se debe al hecho de que ha publicado su política editorial respecto a este tema. El año 1991, el Secretario General de *Medicina Clínica* clarificaba la infor-

### Puntos clave

- La bibliografía biomédica es, probablemente de largo, el sistema más efectivo para la detección inicial de reacciones adversas a medicamentos comercializados.
- Las Cartas al Director sobre efectos adversos deben complementar y no sustituir los sistemas de farmacovigilancia.
- La revista ATENCIÓN PRIMARIA está interesada en publicar cartas de reacciones adversas de fármacos prescritos en atención primaria cuando éstas sean realmente novedosas o cuando hagan referencia a fármacos de reciente comercialización.
- El caso clínico, el consumo del fármaco y la reacción adversa han de estar perfectamente descritos, y también debe clarificarse la relación de causalidad.

mación mínima que deben contener las publicaciones sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos<sup>2</sup>. Señalaba claramente que sólo publicaría las reacciones adversas que tuvieran interés editorial.

Hasta este momento, la revista ATENCIÓN PRIMARIA ha seguido la política de publicar la práctica totalidad de las reacciones adversas a medicamentos que recibía como cartas al director. Seguramente no tiene sentido seguir en esta línea cuando los programas de farmacovigilancia a través de la tarjeta amarilla están plenamente consolidados. La publicación de casos aislados de reacciones adversas conocidas sólo tiene sentido para contribuir a refrescar la memoria del médico práctico. Seguramente, este tipo de información está mejor ubicada en el contexto de un artículo de revisión de las secciones de la revista destinadas a formación continuada que en la sección de cartas al director.

El comité editorial entiende que una revista destinada a publicar investigación en atención primaria debe hacer contribuciones más importantes para favorecer la seguridad del consumo de medicamentos después de su comercialización. Los expertos señalan que la literatura biomédica es, probablemente de largo, el sistema más efectivo para la detección inicial, ya que las descripciones de los casos son detalladas, los revisores han comprobado su calidad, no responden a incentivos comerciales y están abiertas a todas las partes interesadas. Evidentemente, no todos los casos publicados son verdaderas reacciones adversas y hay el riesgo de que se produzcan falsos positivos, pero sirven para alertar sobre reacciones nuevas, advierten sobre sucesos infrecuentes y permiten identificar a grupos pobla-

cionales de riesgo<sup>3</sup>. La revista ATENCIÓN PRIMARIA desea avanzar en esta línea. El comité editorial está interesado en publicar cartas de casos aislados de reacciones adversas de fármacos prescritos en atención primaria cuando éstas sean realmente novedosas o cuando hagan referencia a fármacos de reciente comercialización. Este tipo de artículos puede animar a realizar estudios originales que tengan un diseño experimental y sirvan para comprobar hipótesis generadas por las observaciones clínicas. Estos trabajos pueden aparecer en la sección de originales de la revista ATENCIÓN PRIMARIA si superan el proceso de revisión.

A pesar de que la información clínica que aparece en las cartas de reacciones adversas suele ser de calidad, deseamos prestar especial atención a que aparezcan todos los aspectos considerados esenciales<sup>1,2</sup>. Deben aportar información sobre la edad, el sexo, las características clínicas del paciente, el fármaco sospechoso y otros fármacos consumidos simultáneamente, con información de las fechas de su toma, las dosis y las vías de administración, la indicación que motivó su uso, la secuencia temporal entre la aparición del acontecimiento y la administración del fármaco, el curso clínico, otras enfermedades y factores ambientales relevantes así como sus fechas correspondientes, la experiencia previa del paciente con el fármaco sospechoso o los antecedentes de reacciones a otros fármacos análogos consumidos, las publicaciones previas sobre el mismo caso, si las hubo, y otros factores que puedan ser relevantes para comprobar algunas reacciones específicas (p. ej., concentraciones sanguíneas, datos de laboratorio, histología y origen étnico). Si se dispone, es muy interesante notificar cómo ha evolucionado el efecto adverso con la supresión del fármaco y qué ha sucedido si se ha vuelto a exponer al medicamento.

La revista ATENCIÓN PRIMARIA está interesada en publicar cartas de reacciones adversas a fármacos prescritos en atención primaria cuando éstas sean realmente novedosas o cuando hagan referencia a medicamentos de reciente comercialización que estén clínicamente bien descritas y en las que se pueda establecer la relación de causalidad. La notificación del efecto a los sistemas de farmacovigilancia de la tarjeta amarilla ha de preceder el envío del artículo a la editorial.

### Bibliografía

1. Edwards IR, Lindquist M, Wiholm BE, Naike E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet*. 1990;336:156-58.
2. 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.
3. Stricker B, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ*. 2004;329:44-7.