

ORIGINALES

Comunicación de reacciones adversas a medicamentos por médicos de atención primaria



R. Bravo Toledo* y C. Campos Asensio**

Centro de Salud El Greco y Hospital Universitario. Getafe. Madrid.

Objetivo. Estudiar la aportación de los médicos de atención primaria (AP) al conocimiento de los efectos adversos a fármacos, a través de la publicación de casos de tos producida por los inhibidores del enzima conversiva de la angiotensina (IECA), en la bibliografía médica.

Diseño. Estudio retrospectivo y observacional.

Sujetos. Se evaluaron los artículos relativos a tos producida por IECA encontrados en una búsqueda bibliográfica realizada en las bases de datos MEDLINE, Excerpta Medica e Índice Médico Español, en su versión CD-ROM, en el período de 1982 a 1991.

Mediciones y resultados principales. Se utilizó un cuestionario de información mínima. Se obtuvieron 119 casos de pacientes publicados en 53 artículos. La media de autores y referencias por artículo fue de 2,88 y 8,54, respectivamente. El tipo de artículo más empleado fue la carta, siendo el fármaco enalapril el responsable de la tos en la mayoría de los casos.

Todos los artículos estudiados incluían datos de, al menos, seis de los ítems de información mínima. Los más frecuentemente reseñados fueron edad, sexo, dosis, motivo de la prescripción, remisión del efecto adverso al suspender la medicación e información sobre publicaciones previas. Los autores de AP aportaron mayor información en sus artículos, que el grupo cuya procedencia no era la AP. Hay diferencia, estadísticamente significativa ($p < 0,005$), en los ítems de información referentes a la información sobre presencia de otras enfermedades y estudio de otros procesos patológicos.

Conclusiones. Los autores de AP publicaron menos casos de pacientes con tos causada por IECA, aunque la calidad es similar a los de otra procedencia. La información aportada considerada mínima fue superior a la reseñada en estudios previamente realizados.

PRIMARY CARE DOCTORS NOTIFICATION OF DRUGS ADVERSE REACTIONS

Objective. To study the contribution of Primary Care doctors to the understanding of adverse side-effects to drugs, through publication in the medical bibliography of cases of cough produced by Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) inhibitors.

Design. A retrospective observation study.

Subjects. The articles found in a bibliographic search through the data bases MEDLINE, Excerpta Medica and Índice Médico Español, all in CD-ROM, for the period 1982-1991. The notifications found of cases relating to cough produced by ACE inhibitors were evaluated through a minimum information data questionnaire.

Measurements and main results. A minimum information questionnaire was used. 119 cases of patients were found in 53 articles. The average of authors and references per article was 2.88 and 8.54, respectively. The most frequent type of article was the letter, with Enalapril being the drug responsible for the cough in the majority of cases.

All the articles studied included data from at least 6 of the minimum information items, the most common being: age, gender, dosage, reason for prescription, remission of the adverse reaction on stopping the medication and information on previous publications. Primary Care authors contributed more information in their articles than those authors who did not come from Primary Care. There is a statistically significant difference ($p < 0.005$) in the information items which refer to information on the presence of other illnesses and to the study of other pathological processes.

Conclusions. The Primary Care authors published less cases of cough caused by ACE inhibitors, although their quality is similar to those from other sources. The information contributed which can be considered minimum was superior to that reviewed in previous studies.

*Médico. Centro de Salud El Greco. 10.ª Área Insalud. Getafe. Madrid.

**Farmacéutica. Biblioteca Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

Dirección para la correspondencia: Dr. Rafael Bravo Toledo.
Centro de Salud El Greco. Avda. Reyes Católicos, s/n. 28904 Getafe. Madrid.

Manuscrito aceptado para su publicación el 26-IX-94.

Introducción

El peso que en la prescripción de medicamentos tiene la atención primaria (AP) y el carácter continuado y multidisciplinar de ésta en lo relativo a la atención de la población, hacen que la AP se vea obligada a desempeñar un papel preponderante en la detección de efectos adversos de medicamentos, una vez que el fármaco ha sido comercializado, lo que ha venido a llamarse "farmacovigilancia"¹.

A lo largo del tiempo se han desarrollado diferentes métodos de farmacovigilancia, como la comunicación esporádica de casos únicos en la literatura biomédica, los programas de notificación espontánea y la monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción¹.

A pesar de que en estos sistemas la participación de los profesionales del primer nivel de asistencia médica es importante y va en ascenso², seguramente sea en el más antiguo de todos ellos, la comunicación de casos a las publicaciones biomédicas, donde el papel de la AP sea menor. El relativo "rodaje" de un fármaco antes de su utilización generalizada y la importancia dada a las reacciones adversas graves, susceptibles de asistencia especializada u hospitalaria, hacen que desde la AP sea difícil conseguir la originalidad e importancia buscadas por los editores^{3,4}.

La publicación en revistas médicas es uno de los caminos más efectivos para la comunicación de nuevos efectos adversos, pero presenta limitaciones inherentes al sesgo de cualquier actuación clínica, y no suelen contener toda la información necesaria, siendo la calidad de estos informes muy variable^{5,6}. En respuesta a esto, se ha propuesto que las publicaciones incluyan unos elementos de información mínimos y algunas

revistas publican normas o listas para los potenciales autores^{3,7-9}.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) son unos fármacos utilizados como antihipertensivos y en la insuficiencia cardíaca, que en poco tiempo han alcanzado un lugar importante en el arsenal terapéutico de los médicos asistenciales.

Aunque tardíamente, la tos se ha revelado como uno de los efectos adversos más frecuentes de este grupo de medicamentos y, a pesar de su carácter leve, obliga en muchos casos a la supresión del tratamiento^{10,11}. Se caracteriza por ser persistente, seca, irritativa y aumentar con el decúbito y por la noche, ser más frecuente en mujeres y en no fumadores, no tener relación con la dosis y ser resistente a los tratamientos habituales^{11,12}.

La aparición de este efecto adverso leve, previamente desconocido y debido a un grupo de fármacos de amplio uso en AP, nos permite estudiar la aportación de los médicos generales al conocimiento publicado de las reacciones adversas a medicamentos. Hemos cuantificado el número de trabajos que incluyen la comunicación de casos de tos inducida por IECA, en publicaciones biomédicas nacionales e internacionales, desde 1982 a 1991, y además evaluamos la calidad de éstos, basándonos en criterios de información mínima que deben contener este tipo de comunicaciones, comparado el nivel de calidad entre autores provenientes del primer nivel de asistencia médica o AP y entre los facultativos de otros niveles asistenciales.

Material y métodos

Se identificaron todos los artículos que contenían información sobre comunicación de casos de tos inducida por el grupo de antihipertensivos IECA, en 3 bases de datos biomédicas: MEDLINE, Excerpta Medica (Embase) e Índice Médico Español (IME) en CD-ROM.

MEDLINE. Se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE en soporte CD-ROM durante los años 1982 a 1991, distribuida por Silver Platter[®] y en su edición de 1994.

Se utilizaron los MESH o descriptores *angiotensin converting enzyme inhibitors* con todos los descriptores que se situaban por debajo de él en la clasificación jerárquica (captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, ramipril, saralasin, sarcosine-8-isoleucine angiotensin II y teprotide); así mismo, se utilizaron los descriptores *Ki-*

ninase II /antagonists and inhibitors y *Proline /antagonists and inhibitors* para los años previos en que los términos mencionados no se utilizaban como descriptores en esta base de datos; combinados con el descriptor *cough*, mediante el operador booleano de unión *and*.

Excerpta Medica. La búsqueda se realizó en la subbase de Excerpta Medica en CD-ROM denominada *Drugs & Pharmacology*, en los años de 1982 a 1991, distribuida por Silver Platter[®] en su edición de 1992, utilizando como descriptores todos los nombres genéricos de los IECA y el término *cough*, con similar unión booleana.

IME. En la base de datos del IME en CD-ROM, edición de 1993, distribuida por Micronet[®], se buscó mediante la utilización de los descriptores *tos* y cada uno de los nombres de los IECA, en búsqueda libre y sin limitación por años.

Otros. La búsqueda en bases de datos se complementó con la lectura de las referencias de los trabajos encontrados, revisiones recientes sobre el tema^{11,12} y obras de referencia en reacciones adversas a medicamentos como el *Meyler's Side Effects of Drugs* (Elsevier).

Unidad de estudio. De las publicaciones encontradas, se seleccionaron aquellas en las que se comunicaban casos o series de casos relativos a tos por IECA. Para ello se utilizaron descriptores adicionales utilizados por las propias bases de datos, la lectura de los resúmenes o *abstracts* y, en caso de duda, la lectura del trabajo completo. Sólo se consideraron las comunicaciones en las que el caso clínico se podía individualizar, desechándose las colecciones o series de casos en las que los datos se presentaban de forma conjunta. Teniendo en cuenta un total de 119 casos el poder al estudio es del 54,4% (poder para detectar un 10% de cumplimiento más suponiendo una $p=50\%$ y un nivel de confianza del 95%, para grupos de comparación desiguales).

De cada artículo seleccionado se recogieron características bibliográficas: número de autores, nacionalidad y lugar de traba-

jo de éstos, tipo de publicación, número de referencias y características específicas: número de casos que se publicaban en cada artículo y medicamento implicado.

Lugar de trabajo. Se recogió el lugar de trabajo de cada uno de los autores del apartado de dirección o de la lectura del artículo completo, separándolos en 2 grupos o niveles de atención sanitaria, según los autores trabajaran en AP o no. Se consideraron como médicos de AP aquellos que trabajaban en dicha parcela de la medicina, independientemente de su especialidad (que en muchos casos no figura en los artículos). En las publicaciones (un total de dos) en las que existía una colaboración entre los 2 niveles de asistencia sanitaria, se asignó como lugar de trabajo aquel al que pertenecía el primero de los autores firmantes.

Unidad de análisis. Cada caso individualizado referido en las publicaciones de estudio. A cada uno de los casos publicados se le aplicó un cuestionario (tabla 1), que recogía la presencia o ausencia de datos de información mínima que deben contener las publicaciones de casos sobre reacciones adversas, elaborado ad hoc por los autores y basado en las recomendaciones de prestigiosos autores y grupos, recogidas en la literatura^{5,7-9}. La información se anotó como presente cuando aparecía explícitamente o se podía deducir de la lectura completa del artículo y como ausente cuando el lector no podía responder a la cuestión planteada.

Grado de concordancia. Los 2 autores leyeron de forma separada cada uno de los artículos y cumplieron la totalidad de los cuestionarios, los ítems que generaron desacuerdo fueron comentados y se alcanzó un consenso en todos excepto en cinco. En estos casos la revisión fue efectuada por un tercer evaluador que asignó el valor de forma definitiva.

Los datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS+. Se aplicó la prueba de ji cuadrado para comparar el grado de cumplimiento de cada criterio en cada nivel sanitario (atención primaria o no), con corrección por continuidad y, en

TABLA 1. Datos mínimos que deben contener las publicaciones sobre reacciones adversas a medicamentos

1. Edad o fecha de nacimiento
2. Sexo
3. Dosis
4. Fármacos tomados simultáneamente
5. Otras enfermedades o procesos patológicos
6. Motivo de prescripción
7. Secuencia temporal entre la aparición del acontecimiento y la administración del fármaco
8. Remisión de la reacción adversa al suspenderlo
9. Reparación de la reacción adversa, al administrarlo de nuevo
10. Duración del efecto adverso
11. Estudio enfermedades que pudieran explicar la reacción adversa
12. Búsqueda de información en la industria farmacéutica u organismo oficial
13. Información sobre publicaciones previas

Modificada de las referencias 5,7 y 9.

TABLA 2. Datos bibliográficos de los artículos sobre tos inducida por IECA, desglosados según la procedencia de los autores

	AP	No AP	Procedencia desconocida	Total
Artículos	10	38	5	53
Casos	17	93	9	119
Autores	30	112	11	153
Referencias	69	360	24	453
N.º casos/artículo	1,7	2,4	1,8	2,2
N.º autores/artículo	3	2,9	2,2	2,9
N.º referen/artículo	6,9	9,4	4,8	8,5

AP: atención primaria.
IECA: inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina.

su caso, test exacto de Fisher. Asignando el valor 1 al cumplimiento de un criterio y 0 al no cumplimiento, se creó una variable suma según el nivel sanitario, utilizando para su tratamiento estadístico la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

Resultados

Resultados cuantitativos

Se recuperaron un total de 281 artículos de las 3 bases de datos, repartidos de la siguiente manera: 135 en Excerpta Medica, 124 en MEDLINE y 22 en IME. Una vez separados aquellos que no eran comunicaciones de casos en los cuales pudieran individualizarse los datos por paciente, los artículos repetidos en dos o en las 3 bases de datos, y 3 artículos que no pudieron ser evaluados por estar escritos en un idioma de difícil traducción por los autores (alemán y japonés), se obtuvieron 54 artículos que recogían información de 121 pacientes con tos producida por IECA. En éstos, 2 pacientes es-

taban duplicados, desestimándose una publicación completa y uno de los casos de otra, quedando un total de 119 casos publicados en 53 artículos. De acuerdo con la tabla 2, el mayor número de publicaciones (38/53 artículos) y de casos (93/119) corresponde a autores cuya procedencia no es la AP, con diferencia con respecto a los autores de AP (10/53 y 17/119 casos). En cinco de los artículos no fue posible conocer la adscripción de los autores, éstos comunicaban 9 casos.

La media de autores por artículo fue de 2,88 con un intervalo de confianza (IC) de $\pm 0,42$, con valores similares independientemente de su procedencia (3,00 $\pm 0,98$ en AP y 2,89 $\pm 0,51$ en no AP). Cerca de tres cuartas partes (n=39) de los artículos tuvieron dos o más autores, siendo 1 y 4 firmas por artículo lo más frecuente. La media de referencias por artículo ha sido de 8,54 (IC= $\pm 1,84$), distribuyéndose en 6,90 $\pm 1,13$ para AP, 9,47 $\pm 2,44$ en no AP y 4,80 en el grupo restante. La mayor frecuencia corresponde a 6 referencias por artículo,

presentando citas bibliográficas el 96% de los artículos.

Con respecto al país de publicación de los autores, los españoles publicaron un total de 14 artículos, trece fueron de procedencia norteamericana y siete de autores franceses, los 19 artículos restantes se repartieron entre diez nacionalidades distintas. La mayor parte de los artículos de autores de AP fueron de procedencia española.

De los tipos de artículo empleados para la descripción de este efecto adverso, la carta fue el formato más utilizado (26/53), predominando casi en exclusiva dentro de las publicaciones de autores provenientes de AP (9 de un total de 10 comunicaciones).

La comunicación corta ocupaba un segundo lugar del total (18/53); los autores cuya procedencia no era la AP fueron los que las emplearon con mayor frecuencia (15/18).

El medicamento del grupo de los IECA responsable del efecto adverso más descrito fue el enalapril como responsable de tos en 65 casos, seguido del captopril con 47 casos y en menor grado el lisinopril y quinapril (6 y 1 caso, respectivamente). Esta proporción se invierte si consideramos aisladamente el grupo de autores de AP (10 casos de captopril por 7 de enalapril), perteneciendo a los casos de los otros dos IECA a autores no AP o desconocidos.

Resultados cualitativos

En cuanto a la información aportada, se observó que todos los casos estu-

TABLA 3. Cumplimiento de los datos mínimos de los casos aportados por los artículos desglosados por procedencia de los autores

Datos mínimos	AP (n=17)		IC*	No AP (n=93)		IC*
	Número	Porcentaje		Número	Porcentaje	
Edad	17	100	—	84	90,3	82,4-95,5
Sexo	17	100	—	84	90,3	82,4-95,5
Dosis	17	100	—	86	92,5	85,1-96,9
Fármacos administrados simultáneamente	4	23,5	6,81-49,9	47	50,5	40,0-61,0
Otras enfermedades y antecedentes	15**	88,2	63,6-98,5	55	59,1	48,5-69,2
Motivos de prescripción	17	100	—	92	98,9	94,2-99,9
Secuencia temporal	15	88,2	63,6-98,5	62	66,7	56,1-76,1
Remisión de la RA al suspenderlo	17	100	—	81	87,1	78,6-93,2
Reaparición de la RA al readministrarlo	5	29,4	10,3-55,9	34	36,6	26,8-47,2
Duración de la RA	12	70,6	44,1-89,7	66	71	60,6-79,9
Estudio de enfermedad que explicara RA	16**	94,1	71,3-99,8	44	47,3	36,9-57,9
Búsqueda información industria farmacéutica o sistema de farmacovigilancia u organismo oficial	2	11,8	1,5-36,4	18	19,4	11,9-28,9
Información sobre publicaciones previas	15	88,2	63,6-98,5	92	98,9	94,2-99,9
Total	169	76,4	—	846	70,4	—

AP: atención primaria. IC: intervalos de confianza. RA: reacción adversa.
*Límites exactos de confianza para p considerando una distribución binomial.
**Diferencia estadísticamente significativa p<0,05.

diados incluían información en al menos seis de los ítems, y aproximadamente la mitad (55 casos) en 10 o más de los ítems. Existe sólo un artículo que dé información completa de los 13 puntos básicos. Los datos más ampliamente reseñados fueron los de motivo de la prescripción (98%), información sobre publicaciones previas (97%), sexo (93%), edad o fecha de nacimiento (92%), dosis (90%), y remisión del efecto adverso al suspender la medicación (88%).

Los datos sobre fármacos administrados simultáneamente (47%), reaparición del efecto adverso en la readministración del IECA (35%), así como de si se recabó información de la industria farmacéutica y/u organismo oficial (22%) han sido los menos indicados en los artículos estudiados. Para efectuar comparaciones con publicaciones previas, se contabilizó el número de publicaciones que presentaban simultáneamente información en los seis primeros ítems, dando un total de 31 (29%), de las cuales cuatro correspondían al grupo de AP y 27 al de no AP.

En la tabla 3 se expresan los resultados obtenidos, en el cumplimiento de los datos de información considerados mínimos, desglosados según la procedencia de sus autores. Al analizar cada ítem de forma individualizada, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de AP en los ítems referentes a la información sobre otras enfermedades y antecedentes, y al estudio de otras enfermedades o procesos patológicos que pudieran explicar la reacción adversa.

De los 2 grupos, fueron los autores de AP los que mayor información aportaron en sus artículos, con una media de ítems con información de 9,94 ($\pm 1,56$) para el grupo de AP y de 9,09 ($\pm 1,59$) para el grupo de no AP, con un valor de $p=0,03$.

Discusión

Uno de los primeros temas de discusión en este tipo de trabajos es si se ha conseguido alcanzar una cobertura exhaustiva, deseable para conseguir la totalidad de los artículos publicados sobre el tema, hecho casi utópico dado el volumen de la literatura biomédica actual.

Aunque en la elección de las bases de datos primaron criterios de disponibilidad, creemos con otros autores¹³ que la combinación de MEDLI-

NE y EMBASE da una cobertura más que aceptable para el hallazgo de la mayor cantidad de referencias posibles; además, como indicamos en el apartado material y métodos, el uso de estas bases de datos se complementó con otras fuentes.

La inclusión de una base de datos española podría haber inclinado la balanza hacia publicaciones de nuestro país; esto no fue así, ya que sólo 3 publicaciones se recuperaron exclusivamente a partir del IME.

Las características puramente bibliográficas de los artículos encontrados siguen las tendencias actuales de aumento del número de autores y de referencias. Así, a pesar de la rigidez que las revistas adoptan para aceptar las comunicaciones que se publican en formato de carta y comunicación corta (mayoría de nuestra colección), encontramos una mayor proporción de autoría múltiple, superior a la esperada por estudios precedentes sobre publicaciones de reacciones adversas a medicamentos¹⁴. Igualmente la proporción de artículos sin referencias es más bajo que lo apreciado en estos estudios, si bien la media de referencias por artículo de nuestra selección es menor.

La publicación de casos en revistas médicas es una de las maneras más efectivas de alertar de nuevas reacciones adversas a medicamentos, previamente desconocidas, y que posteriormente serán confirmadas por estudios más complejos. Sin embargo, se ha apuntado que la cantidad de información que los autores proporcionan no siempre es la necesaria para que los lectores puedan conocer la naturaleza y curso clínico de la reacción adversa^{5,9,14} y sobre todo para que éstos puedan establecer una relación causal entre el medicamento y la reacción producida¹⁵. En un trabajo de revisión de 5.737 publicaciones⁶ sobre series de pacientes con determinadas reacciones adversas, se puso de manifiesto que gran parte de los artículos omiten datos importantes y sólo un 19% proporcionan simultáneamente la información considerada como necesaria.

El mismo autor, en un trabajo posterior⁵, analizó 1.379 publicaciones en las que se describían casos aislados de reacciones adversas a medicamentos (RAM); sólo un 21% refieren información considerada "mínima" sobre sexo, edad, dosis diaria, duración del tratamiento con el fármaco

sospechoso, fármacos administrados simultáneamente y curso clínico.

En un estudio sobre publicaciones de RAM, en 3 revistas médicas generales españolas^{16,17}, durante 2 períodos de 2 años, separados por un intervalo de 12 años, se observa que, si bien la cantidad de artículos publicados aumenta, la calidad se mantiene o varía poco, estos niveles de calidad venían determinados por la cantidad de información aportada que es similar a la de los estudios reseñados anteriormente.

En nuestro trabajo analizamos la información dada sobre 13 ítems considerados mínimos, encontrando que, si bien sólo un artículo cumplía todos los requisitos, todos los casos estudiados incluían información en al menos seis de los ítems. Al considerar la información simultánea de los seis primeros ítems de nuestro estudio, análogos a los analizados por otros autores, también encontramos un mayor cumplimiento (29%).

Los autores que trabajaban en AP publicaron menos pero con similar o mayor calidad que los de no AP. Los artículos escritos por autores de AP aportaron, en general, más información que la del resto de los autores, con diferencias significativas en la media del total y en dos de los ítems. Así, son los ítems referentes a otras enfermedades o procesos patológicos, y el estudio de la patología que pudiera explicar la reacción adversa, en los que mayor información aportaron estos autores. Aunque no conocemos análisis diferenciales de las publicaciones sobre RAM de médicos de AP, sí podemos comparar con otros sistemas. De esta forma, en un estudio sobre notificación voluntaria de RAM a un centro regional de farmacovigilancia¹⁸, no se encontraron diferencias respecto de la calidad de las notificaciones entre médicos de AP, médicos de un servicio de urgencia hospitalario y médicos de hospital.

Los motivos por los que los autores de AP publicaron en menor grado podrían ser, entre otros, la poca sensibilidad investigadora de una especialidad eminentemente práctica, y la escasez y juventud de los canales de comunicación científica de este colectivo y de la especialidad en sí misma. Se podrían añadir otros factores inherentes al proceso de comunicación de este tipo de publicaciones, como son la necesidad de rodaje de un fármaco antes de su utiliza-

ción en AP y la primacía otorgada a las reacciones adversas graves, que impiden conseguir la novedad y originalidad que para la publicación de este tipo de artículos exigen las revistas.

A pesar de todo, pensamos que la aparición de este efecto adverso leve, y previamente desconocido, debido a un grupo de fármacos de amplio uso en AP, como la tos por inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina (IECA), nos permitiría encontrar una mayor aportación de los médicos generales, una vez que se minimizaran los factores limitantes reseñados anteriormente, hemos visto que no ha sido así, al menos no en la proporción deseada.

Sin embargo, la presencia de la AP probablemente sea, en el caso de la tos por IECA, mayor que en otros medicamentos y otras reacciones adversas, si bien este detalle no podemos confirmarlo al no haber encontrado estudios que exploren este tema. Morales Olivas, en un análisis sobre publicaciones de RAM en revistas pediátricas¹⁴ no encuentra ninguna originada en el ámbito de la AP.

Por otro lado, encontramos 5 artículos de los que no pudimos conocer la procedencia de sus autores. Parece importante señalar la necesidad de consignar los datos de los autores lo más ampliamente posible en los artículos, para así facilitar su localización.

En el total de las referencias de nuestra búsqueda inicial, hemos encontrado un tanto por ciento pequeño, pero no despreciable, de casos de publicaciones duplicadas, en la mayor parte consistentes en añadir uno o 2 pacientes a un caso idéntico, para dar los mismos resultados y conclusiones a los de la primera publicación, generándose así otro artículo. Este tipo de publicaciones fraudulentas hace que los pacientes y las observaciones sean contados varias veces, dando lugar a errores

de apreciación de la verdadera incidencia y a ocupar con publicaciones triviales el siempre valioso espacio de las revistas biomédicas⁴.

Finalmente, merece la pena señalar que fueron las publicaciones de autores españoles las más numerosas. No obstante, si descartamos las 3 publicaciones que se localizaron, exclusivamente a través del IME las publicaciones de nuestro país serían relegadas a un segundo lugar por las de procedencia norteamericana. En el caso de artículos publicados por autores de AP, la casi totalidad son de procedencia española.

Lo anteriormente apuntado nos daría una indicación del nivel científico alcanzado por nuestros autores, y sobre todo de su preocupación por todo lo relacionado con los medicamentos y farmacovigilancia, donde la ayuda del médico asistencial es más reclamada y necesaria para otras especialidades y para las autoridades sanitarias.

Bibliografía

1. de Abajo FJ, Marin-Bun M, Madurga M, Salcedo F. La farmacovigilancia en Atención Primaria. *Farmacoterapia* 1992; 9: 234-241.
2. Capellá D, Avila P, Cabeza L, Moreno V, Vidal X, Laporte JR. Cuatro años de experiencia en farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 93-96.
3. Soffer A. The Practitioner's Role in Detection of Adverse Drug Reactions. *Chest* 1984; 86: 808-809.
4. Huth EJ. How to Write and Publish Papers in the Medical Sciences. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990; 69-76.
5. Venulet J. Informativity of adverse drug reaction data in medical publications. *Drug Information J* 1985; 19: 357-365.
6. Venulet J, Blattner R, von Bülow J, Berneker CG. How good are articles on adverse drug reactions? *Br Med J* 1982; 284: 252-254.
7. Laporte JR, Lience E. Información mínima que deben contener las publicaciones sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 56-57.
8. Jones JK. Criteria for journal reports of suspected adverse drug reactions. *Clin Pharmacy* 1982; 1: 143-144.
9. Berneker CG, Ciucci AG, Joyce J. Standards for reporting adverse drug reactions. *Br Med J* 1983; 287: 1.720.
10. Coulter DM, Edwards IR. Cough associated with captopril and enalapril. *Br Med J* 1987; 294: 1.521-1.523.
11. Just PM. The Positive Association of Cough with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 82-87.
12. Israilli ZH, Hall WD. Cough and Angio-neurotic Edema Associated with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy. A Review of the literature and Pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234-242.
13. Biarez O, Sarrut B, Doreau CG, Etienne J. Comparaison and evaluation of nine bibliographic databases concerning adverse drug reactions. *DICP Ann Pharmacother* 1991; 25: 1.062-1.065.
14. Morales Olivas FJ, Carpi Lobaton R. Publicaciones sobre reacciones adversas a medicamentos en revistas pediátricas españolas entre 1980 y 1984. *An Esp Pediatr* 1989; 30: 116-118.
15. Case B, Oszko MA. Use of an algorithm to evaluate published reports of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 121-122.
16. Gil López-Oliva MA. Reacciones adversas a medicamentos en la literatura médica española [tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 1990.
17. López-Oliva AG, Vargas E, García Arenillas M, Laredo L, Moreno A. Reacciones adversas a medicamentos en la literatura médica española. *Rev Farmacol Clin Exp* 1990; 7 (Supl 2): 101.
18. Navarro FA, López Gil JA, García Saiz MM, Cavada E, de Cos MA. Análisis comparativo de las notificaciones de reacciones adversas (RAM) en Atención Primaria y medio hospitalario. *Rev Farmacol Clin Exp* 1990; 7 (Supl 2): 98.