

## Directrices para cumplimentar las notificaciones de reacciones adversas<sup>1</sup> con vistas a su publicación

[Versión en español del artículo "Guidelines for submitting adverse event reports for publication", publicado simultáneamente en las revistas: *Drug Safety* 2007;30(5):367-373 y *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007;16:581-587].

*William N. Kelly,<sup>1</sup> Felix M. Arellano,<sup>2,3</sup> Joanne Barnes,<sup>4</sup> Ulf Bergman,<sup>5</sup> Ralph I. Edwards,<sup>6</sup> Alina M. Fernandez,<sup>7</sup> Stephen B. Freedman,<sup>8</sup> David I. Goldsmith,<sup>9</sup> Kui A. Huang,<sup>10</sup> Judith K. Jones,<sup>11</sup> Rachel McLeay,<sup>12</sup> Nicholas Moore,<sup>13</sup> Rosie H. Stather,<sup>12</sup> Thierry Trenque,<sup>14</sup> William G. Troutman,<sup>15</sup> Eugene van Puijenbroek,<sup>16</sup> Frank Williams<sup>17</sup> y Robert P. Wise<sup>18</sup>*

1. William N. Kelly Consulting, Inc. Oldsmar, Florida, USA
2. Risk Management Resources, Bridgewater, New Jersey, USA
3. Risk Management Resources, Zaragoza, Spain
4. University of Auckland, Auckland, New Zealand
5. Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
6. Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden
7. TAP Pharmaceutical Products, Inc., Lake Forest, Illinois, USA
8. The Hospital of Sick Children, Toronto, Ontario, Canada
9. Goldsmith Pharmacovigilance and Systems, New York, New York, USA
10. Pfizer Pharmaceuticals, New York, New York, USA
11. The Degge Group, Ltd., Arlington, Virginia, USA
12. Wolters Kluwer Health, Auckland, New Zealand
13. Université Victor Segalen, Bordeaux, France
14. Centre Hospitalier Universitaire, Reims, France
15. University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico, USA
16. Netherlands Pharmacovigilance Centre, 's-Hertogenbosch, The Netherlands
17. United States Navy, Bethesda, Maryland, USA
18. United States Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, USA.

### Resumen

La publicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en los que se incluyen fitoterapia, medicinas alternativas, vacunas u otros productos biológicos y sanitarios es importante para la vigilancia post-comercialización. La publicación puede reforzar señales importantes planteadas en estas notificaciones de reacciones adversas. Por desgracia, la falta de información fundamental en los casos publicados puede limitar el valor de dichas publicaciones, al no proporcionar suficientes detalles tanto respecto a 1) el diagnóstico diferencial o la valoración inicial de la asociación causa-efecto, como a 2) una explicación biológica o farmacológica razonable. Si está adecuadamente descrita, la publicación de una o más reacciones adversas puede proporcionar una señal útil de posibles riesgos asociados con el uso de un medicamento que podría requerir investigaciones posteriores. En una revisión realizada por un grupo de autores, se encontró que en la mayoría de las principales revistas los requisitos para publicar casos de reacciones adversas eran mínimos, y algunas no tenían ninguno. Tomando como base una revisión de la literatura y nuestra experiencia en la revisión de notificaciones de reacciones adversas en el ámbito regulador, académico y de la industria farmacéutica, hemos identificado la información que consideramos necesaria en toda presentación de un caso de sospecha de reacción adversa para su publicación. Estas directrices han sido respaldadas por la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología (ISPE; [www.pharmacoepi.org](http://www.pharmacoepi.org)) y la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (IFOP; [www.isoonline.org](http://www.isoonline.org)), y son de acceso libre en las páginas web de estas sociedades. Estas sociedades recomiendan su amplia difusión, y que las revistas biomédicas adopten estas guías y las apliquen a los casos que les envíen para publicación. También animan a las facultades de medicina, farmacia y enfermería a incorporarlas dentro de los programas orientados a la detección, evaluación y notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

### 1. Introducción

La publicación de casos de reacciones adversas representa una parte importante en el seguimiento post-comercialización de la seguridad de medicamentos que incluyen fitoterapia, medicinas alternativas, vacunas y otros productos biológicos y sanitarios. La publicación de estos casos ayuda a identificar riesgos potenciales asociados a medicamentos, y sirve como señales de posibles reacciones adversas que requerirán estudios posteriores más formales. Si están adecuadamente documentadas, las publicaciones de casos de una o más reacciones adversas pueden ayudar a alertar a los

médicos de estos posibles efectos. Lo que es aún más importante, pueden desarrollarse hipótesis de efectos asociados a medicamentos que podrán evaluarse y cuantificarse formalmente en ensayos clínicos y estudios observacionales. Por último, este proceso proporciona a los responsables de tomar decisiones una comprensión más completa del potencial de beneficio y riesgo de un medicamento.

En general, la publicación de casos de reacciones adversas surge cuando el profesional sanitario, en el curso de la práctica asistencial habitual, sospecha

<sup>1</sup> En el original utilizan "adverse event report" cuando existe una relación causal con el medicamento, por lo que se ha traducido por "reacción adversa"

que puede darse una relación causal entre un medicamento y una reacción adversa. Además de notificar este caso, o serie de casos, en respuesta a las recomendaciones o normas sanitarias vigentes, el profesional o las propias autoridades competentes pueden, asimismo, decidir el envío de estas observaciones a una revista biomédica para su publicación.

Los casos de reacciones adversas publicados en revistas biomédicas pueden tener un impacto clínico significativo, especialmente los casos raros, que pueden no haber sido detectados en ensayos clínicos. Pueden suponer señales de posibles problemas, incrementar la sensibilidad hacia posibles asociaciones, y estimular futuras notificaciones. Es posible que los lectores asuman que estas publicaciones de sospechas de reacciones adversas han pasado un intenso filtro previo, tanto de revisión editorial, como de revisión por pares; la revista debe indicar claramente cuál es la situación a tal respecto. En cualquier caso, está demostrado que la cantidad de información varía en las notificaciones publicadas (1-13). Su valor se limita, e incluso pueden confundir cuando falta información relevante del paciente, de la reacción, o de todas las exposiciones potencialmente relevantes, del proceso clínico de toma de decisiones, y, lo que es más importante, de las posibles etiologías alternativas. Incluso cuando contienen toda la información fundamental, con frecuencia no se puede llegar a un diagnóstico definitivo del efecto adverso.

Es posible que varios casos (serie de casos) proporcionen una señal más potente que uno solo, aunque también pueden limitarse a reflejar un factor de confusión sistemática por la indicación o por otros sesgos. Estos casos pueden constituir el fundamento de nuevas hipótesis, pero no pueden proporcionar información cuantitativa sobre el riesgo de la población, porque representan una proporción desconocida de las reacciones adversas asociadas a un medicamento (numerador desconocido debido a infranotificación), y no se conoce el número total de pacientes expuestos (denominador desconocido). Tampoco pueden proporcionar una información equilibrada sobre los factores de riesgo para dicho acontecimiento. Para identificar y cuantificar los factores de riesgo, es preciso realizar estudios epidemiológicos basados en la población.

## 2. La necesidad de directrices para la publicación de sospechas de reacciones adversas

En revisiones y editoriales previos se ha expresado cierta preocupación sobre la calidad de las

publicaciones de reacciones adversas (1-13). En 1985, en el contexto de una conferencia internacional, diversos profesionales y editores de importantes revistas médicas propusieron unas directrices destinadas a las revistas para la revisión de casos de sospechas de reacciones adversas presentadas para su publicación (1). Otro grupo de trabajo designado por las autoridades francesas también publicó unas recomendaciones en 1997 (14). Sin embargo, en una revisión reciente se encontró que en muchas de las principales revistas los requisitos para publicar sospechas de reacciones adversas seguían siendo mínimos, y algunas no tenían ninguno (12).

## 3. Métodos

Debido a las deficiencias de muchos casos publicados y a la incongruencia interna de los requisitos de publicación, el Consejo Director de la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología (ISPE) designó en 2004 un grupo de trabajo para examinar la necesidad de unas directrices aplicables a la publicación de casos de reacciones adversas. Este grupo estaba constituido por profesionales de EE.UU., Europa y Nueva Zelanda, expertos en farmacología clínica, farmacoepidemiología, farmacovigilancia, regulación de medicamentos, farmacia, plantas medicinales, seguridad de medicamentos y publicaciones biomédicas.

El grupo de trabajo realizó una revisión de la literatura desde 1966 hasta 2005, para encontrar posibles directrices anteriores aplicables a la publicación de casos de reacciones adversas, y para evaluar la necesidad de nuevas guías. Se realizó una búsqueda en MEDLINE utilizando los términos ingleses *adverse* y *guidelines*, y *adverse* y *published*. Se solicitaron otras publicaciones relevantes sobre valoración de la causalidad a expertos en este campo.

## 4. Resultados

La búsqueda de la literatura mostró una continua preocupación sobre la calidad de los casos publicados de reacciones adversas (2-13). En la revisión solamente se encontró una guía disponible, publicada en 1985 (1). Existe además otra guía, publicada en 1997, de difícil acceso (14). Las directrices originales de 1985 se elaboraron a partir de la estructura e información solicitada por las autoridades reguladoras para la notificación de sospechas de reacciones adversas, tales como el formulario 1639 de MedWatch de la FDA (predecesor del actual formulario 3500 de MedWatch) y el formulario del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) usado por agencias reguladoras de todo el

mundo. Además, también se valoraron para identificar los elementos clave en las notificaciones de los casos los elementos de información que se han incluido en el proyecto de Intercambio Europeo de Casos en Farmacovigilancia (EuroSCaPE, *European Single Case in Pharmacovigilance Exchange*) (parte del Sistema de Intercambio de Datos Electrónico de la Unión Europea) que se ha desarrollado en el documento E2B con los elementos estándar para la transmisión electrónica de casos de reacciones adversas, dentro de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) (15, 16).

## 5. Las directrices

Con una amplia participación de miembros interesados de las sociedades ISPE e ISoP, el grupo de trabajo desarrolló las directrices que aquí se presentan, que fueron aprobadas por los consejos directivos de ambas organizaciones.

En la tabla I se recogen los datos elementales que el grupo de trabajo recomienda se tengan en cuenta cuando se elabora para publicación un caso de sospecha de reacción adversa. Muchos de los elementos que aparecen como «imprescindibles» en los casos de sospechas de reacciones adversas están basados en el estudio de la evaluación de la causalidad de acontecimientos adversos de Hill (17) y el trabajo de validación de Naranjo et al (18). Aunque parte de que la información recomendada pueda no ser relevante en casos concretos (como por ejemplo errores de medicación o interacciones farmacológicas), es necesario que los autores que envían casos a publicación expliquen por qué falta parte de la información recomendada, con el fin de aclarar si tales datos existen pero no se incluyen, o simplemente no existen. Además, el caso en cuestión debe haber sido previamente notificado por los autores a la autoridad correspondiente y, si es posible, en el informe se especificará el número de notificación, con el objeto de detectar la eventual duplicación de casos que podrían incluirse también en comunicaciones remitidas por las autoridades para su publicación.

La información en los casos de reacciones adversas debe ser suficiente para describir las características del caso explicadas anteriormente. La extensión de algunas comunicaciones será necesariamente más larga que otras, debido a su complejidad; en consecuencia, exigir que la notificación se ajuste a un número concreto de palabras puede obstaculizar una descripción adecuada, por lo que este requisito debe evitarse.

## 6. Ejemplo de caso

El ejemplo de caso de la tabla II es completamente ficticio, y en modo alguno implica causalidad para ninguno de los fármacos mencionados.

## 7. Discusión

Las directrices propuestas en este trabajo describen tres niveles de información esencial sobre sospechas de reacciones adversas, que los autores deben considerar en el momento de la redacción. La inclusión de una información lo más completa posible permitirá un diagnóstico diferencial más estructurado y claro del acontecimiento. Estas directrices están basadas en las guías originales para publicación de sospechas de reacciones adversas publicadas en el *Drug Information Journal* en 1985 (1).

La publicación de casos con arreglo a las directrices aquí presentadas cumple tres objetivos principales. En primer lugar, los casos de reacciones adversas bien documentados pueden alertar a los médicos del posible riesgo de una reacción adversa asociada a un medicamento; esta mayor sensibilidad puede permitir diagnósticos más tempranos en casos posteriores, con un mejor pronóstico debido a un tratamiento más precoz, incluyendo la posibilidad de suspender la medicación sospechosa.

En segundo lugar, para las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica, que deben evaluar cuidadosamente los casos de reacciones adversas, una información completa y sólida como la propuesta en las directrices es fundamental para ayudar a identificar posibles factores de riesgo asociados y establecer el diagnóstico diferencial de una reacción adversa. Los efectos adversos raros pueden también contribuir a desarrollar la definición de caso para estudios epidemiológicos.

En tercer lugar, las directrices pueden emplearse en calidad de marco docente para la evaluación de las sospechas de reacciones adversas. Este marco destaca la necesidad de que los médicos incluyan en su diagnóstico diferencial de cualquier nuevo acontecimiento médico una posible causa farmacológica, y subraya la información importante que hay que considerar cuando se evalúa una sospecha de reacción adversa a un medicamento.

No proporcionar una información bien documentada en los casos publicados puede tener resultados negativos. Cuando la publicación de una sospecha de reacción adversa asocia una reacción con un medicamento concreto, este dato puede ser sobreinterpretado por los médicos en el sentido de una relación causal confirmada. Sin embargo, si la información es

**Tabla II. Ejemplo de caso**

**ANTECEDENTES:** Los casos publicados de reacciones adversas carecen con frecuencia de la información adecuada para evaluar la relación de causalidad. Por lo tanto, se han desarrollado directrices para mejorar el contenido de la información relevante en torno al caso.

**OBJETIVO:** Ejemplificar la aplicación de las directrices a la publicación de un caso clínico.

**CASO:** Un hombre de 75 años de edad, de raza blanca, consultó a su médico por aumento de cansancio y sensación de pesadez en hemiabdomen derecho desde la semana anterior. Tenía antecedentes de artrosis de larga evolución, en tratamiento con ibuprofeno (1 o 2 comprimidos de 200 mg al día) o paracetamol (acetaminofen) a demanda (máximo 1 o 2 comprimidos de 500 mg/día), y se prescribió asimismo diclofenaco 75 mg dos veces al día en caso de un dolor más intenso. Aproximadamente 4 semanas antes de la consulta, debido a un empeoramiento de la artrosis, se le había prescrito el AINE X aprobado recientemente (nombre de la marca<sup>®</sup>) xxxmg dos veces al día, que había tomado regularmente desde entonces. Su historia incluía hipertensión e hiperlipidemia tratadas sin problemas con ramipril y simvastatina durante varios años. Su ingesta semanal de alcohol era de 5-6 vasos de vino, no tenía historia de enfermedad hepática, no había viajado recientemente, era sexualmente estable y no tenía antecedentes de abuso de drogas. En la consulta la exploración física era normal, sin fiebre ni otros signos de infección o inflamación. Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron: ALT 780U/L (10 veces por encima del límite superior de la normalidad [x LSN), AST 792 U/L (10 x LSN) y fosfatasa alcalina 192 U/L (2,5 x LSN), bilirrubina normal. No tenía signos de fallo hepático ni de deterioro de la función renal. La ecografía hepática era normal. La serología para hepatitis B y C fue negativa, con marcadores positivos de hepatitis A previa. No se realizó biopsia hepática, y no se determinaron las concentraciones séricas de fármacos. Se retiró el fármaco X y las concentraciones de AST y ALT disminuyeron a aproximadamente 5 x LSN en 1 semana, y se normalizaron en 1 mes. Su nivel de fosfatasa alcalina permaneció ligeramente elevado. No se realizaron cambios en ninguna de sus otras medicaciones. Continuó utilizando analgésicos sin prescripción y diclofenaco a demanda, durante este periodo.

**DISCUSIÓN:** Puesto que no se realizó biopsia hepática, los datos disponibles sólo permiten un diagnóstico de lesión hepatocelular (20). La historia médica, demográfica y personal de este paciente no sugiere ninguna enfermedad hepática subyacente (20, 21). La secuencia temporal del comienzo del nuevo fármaco y del inicio de la enfermedad es consistente con una lesión hepatocelular por el medicamento. Aunque no se intentó la reexposición, la rápida mejoría de los niveles de enzimas hepáticas después de la retirada del fármaco X (es decir, retirada positiva) sugiere una asociación entre la lesión hepática y el uso del fármaco. La clara regresión de las enzimas hepáticas a pesar del uso continuado de los otros fármacos hace improbable su asociación. El consumo regular de alcohol y paracetamol podría haber contribuido al acontecimiento. No existen datos de hepatitis viral actual (serología negativa de hepatitis B y C, hepatitis A antigua), ni de infección o litiasis biliar. Es posible que existan otras causas de lesión hepatocelular (por ejemplo, otros virus o exposiciones a tóxicos), pero la historia clínica no las sugiere. No había un claro abuso de alcohol o uso de otras medicaciones hepatotóxicas o plantas. En la búsqueda realizada en *Reactions*<sup>®</sup> no se encontraron notificaciones publicadas de reacciones adversas similares con el fármaco X. Aunque las reacciones adversas hepáticas no se mencionan en la ficha técnica del fármaco X, se han notificado reacciones hepáticas con otros fármacos del mismo grupo terapéutico o químico.

**CONCLUSIÓN:** Nuestra opinión es que es verosímil una relación entre el fármaco y la aparición de una aparente hepatitis, y los prescriptores y usuarios del fármaco X deben estar alerta ante la posibilidad de estas reacciones adversas. Este caso se ha notificado a las Autoridades Sanitarias (registrado con el número 06-xxxx) y al laboratorio fabricante.

incompleta, pueden faltar aspectos clave de la posible asociación, sobre todo si la reacción adversa puede también relacionarse estrechamente con la indicación del fármaco («confusión por indicación»), o con nuevos síntomas emergentes relacionados con la indicación («sesgo protopático») o, por último, asociarse con otros tratamientos concomitantes utilizados junto con el fármaco sospechoso. Una información inadecuada sobre el riesgo podría dar lugar a que el médico dejara de prescribir un fármaco que podría ser en realidad útil. Además, la publicación múltiple de un solo caso insuficientemente documentada, bien en dos revistas o como un caso aislado y posteriormente dentro de una serie, sin que se incluyan documentación o referencias adecuadas, puede llevar a una doble contabilización, con los consiguientes problemas en el caso de reacciones adversas poco frecuentes.

La notificación de un caso, ¿debe requerir el consentimiento del paciente? Hasta hace poco tiempo no se requería tal consentimiento, y como en las publicaciones los casos se describen de manera anónima, la posibilidad de identificación del paciente queda restringida a un número muy pequeño de médicos activos en el mismo centro. Sin embargo, en

vista de la importancia que se concede actualmente a las recomendaciones éticas y de confidencialidad, lo ideal sería solicitar el consentimiento antes de realizar una comunicación detallada del caso, puesto que el paciente podría ser identificable. Sin embargo, este permiso puede ser menos importante en las series de casos, que contienen menos datos sobre pacientes individuales. Dado que los reglamentos y usos en materia de confidencialidad varían en función de los países, puede ser aconsejable consultar la Agencia de Protección de Datos, si existe, y, si se tiene duda, obtener el consentimiento del paciente.

El creciente interés por la seguridad de los medicamentos en la pasada década ha puesto de manifiesto nuestra falta de conocimiento sobre alteraciones asociadas a muchos fármacos, tales como la necrosis hepática y las anomalías del intervalo QT. Una descripción cuidadosa de las características clínicas relevantes en los casos publicados puede contribuir a aumentar nuestro conocimiento de la seguridad de los medicamentos, que es esencial para que los médicos prescriptores y los pacientes puedan sopesar adecuadamente los riesgos y beneficios previsibles en sus decisiones terapéuticas.

ISPE e ISoP solicita a las revistas biomédicas y a sus editores que adopten estas recomendaciones y anima encarecidamente a las facultades de medicina, farmacia y enfermería para incorporarlas en sus programas.

#### Agradecimientos

No se ha recurrido a ninguna fuente de financiación para elaborar estas directrices, y los autores no están sujetos a ningún conflicto de intereses que sea directamente relevante para el contenido de las mismas. Este trabajo ha sido enviado por la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología (ISPE) y la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (ISoP)\*. Todos los autores participaron como miembros de ISPE o de ISoP, y los puntos de vista expresados no manifiestan necesariamente posiciones de su gobierno, institución o compañía.

ISPE tiene como misión la promoción de la salud pública. Se trata de un foro internacional abierto para el intercambio de información científica entre académicos, administraciones e industria para el desarrollo de políticas; es asimismo proveedor de formación y defensor de la farmacoepidemiología y la gestión del riesgo terapéutico. ISoP es una organización científica internacional no lucrativa, destinada a fomentar la farmacovigilancia, tanto científica, como educacionalmente, y a mejorar todos los aspectos de la seguridad y el uso adecuado de los medicamentos en todos los países. ISPE e ISoP celebran reuniones y simposios periódicos encaminados a poner en común experiencias y objetivos. Ambas sociedades respaldan estas directrices y apoyan su publicación.

(\*) Las «Directrices para cumplimentar las notificaciones de reacciones adversas con vistas a su publicación», publicadas simultáneamente en *Drug Safety* 2007; 30(5): 367-73 y en *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007;16: 581-7, son un documento de acceso libre, sin *copyright* asignado, que puede ser reproducido, copiado o citado sin permiso, con la condición de que su contenido permanezca inalterado.

Traducción elaborada por Gloria Manso y Carmen Esteban (Grupo de Trabajo del Comité Técnico del SEFV-H) y revisado por M<sup>a</sup> Luisa Romana García (Profesora titular de traducción especializada. Universidad Pontificia Comillas (Madrid)) y por Mariano Madurga (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, [www.agemed.es](http://www.agemed.es)).

#### Referencias

1. Venulet J. Informativity of adverse reactions data in medical publications. *Drug Inf J* 1985; 19: 357-65.
2. Cohen LG, Rovers JP. Addendum to guidelines for reporting adverse drug reactions. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 1800.
3. Aronson JK. Anecdotes as evidence. *BMJ* 2003; 326: 1346.
4. Abanades S, Farre M. Guidelines for anecdotes might include more information. *BMJ* 2003; 327: 290.
5. BMJ paper styles. Drug points [online]. Available from URL: <http://bmj.bmjournals.com/advice/sections.shtml> [Accessed 2005 Sep 9]
6. Ferguson JA, Mockbee C, Erbele A, et al. Evaluation of published case reports' standards and notification. *Drug Inf J* 2002; 36: 303-7.
7. DeBakey L, DeBakey S. The case report I. Guidelines for preparation. *Int J Cardiol* 1983; 4: 357-64.
8. Abrutyn E. Better reporting of adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1985; 102: 264-5.
9. Berneker GC, Ciucci AG, Joyce J. Standards for reporting adverse drug reactions. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1720.
10. Haramburu F, Begaud B, Pere JC, et al. Role of medical journals in adverse drug reaction alerts. *Lancet* 1985; II: 550-1.
11. Venulet J, Blattner R, von Bulow J, et al. How good are articles on adverse drug reactions?. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 252-4.
12. Kelly WN. The quality of published adverse drug event reports. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1774-8.
13. Loke YK, Price D, Derry S et al. Case reports of suspected adverse reactions: systematic literature survey of follow-up. *BMJ* 2006; 332: 335-9.
14. Auriche M, Bertrand P, Blay N, et al. Les bonnes pratiques de publication de cas cliniques de pharmacovigilance: commentaires. Groupe de Travail sur les Bonnes Pratiques de Publication de Cliniques en pharmacovigilance: commentaires. *Thérapie* 1997; 52: 123-7.
15. Monteagudo JL. Data exchange in the European pharmacovigilance. *Stud Health Technol Inform* 1996; 28: 69-77.
16. International Conference on Harmonisation: guidance on data elements for transmission of individual case safety reports; availability. Notice. Food and Drug Administration. HHS. *Fed Regist* 1998; 63: 2396-404.
17. Hill AB. The environment and disease: association or causation?. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300.
18. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
19. Edwards IR, Lindquist M, Wiholm BE, et al. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet* 1990; 336: 156-58.
20. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-6.
21. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs: I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-30.

Tabla I. Información a considerar en la presentación de una notificación de reacción adversa para su publicación

Categoría	Información		
	Imprescindible	Altamente deseable	Si es relevante
<b>Título</b>	Coherente con el contenido de la notificación		
<b>Paciente</b>			
Demografía	Grupo de edad, sexo	Edad exacta, peso	Altura, raza y etnia, estado obstétrico, índice de masa corporal, ocupación
Estado actual de salud	Enfermedad o síntomas que están siendo tratados con el fármaco sospechoso	Duración de la enfermedad	Gravedad de la enfermedad / síntomas. Tratamiento previo de la enfermedad activa
Historial médico	Historial médico relevante para la reacción adversa	Exposición previa al medicamento o grupo farmacológico. Factores de riesgo subyacentes	Historia de alcohol, tabaco y sustancias de abuso, circunstancias sociales relevantes, historia familiar, fármacos que toman las personas con las que convive
Exploración	Resultados anormales de exploración o laboratorio. En caso de uso del medicamento fuera de indicación, documentar el motivo	Resultados basales de laboratorio con el rango de valores normales del laboratorio	Resultados físicos negativos pertinentes
Situación del paciente	Presencia o ausencia de muerte, circunstancias que comprometen la vida, ocasionan hospitalización o prolongación de la hospitalización o incapacidad significativa	Situación varios meses después del acontecimiento adverso	
<b>Fármaco</b>			
Identificación	Fármaco sospechoso identificado por nombre genérico. Los productos de fitoterapia deben ser identificados por los dos términos en latín de los ingredientes de la planta, las partes de la planta, y el tipo de preparación (ej.: planta cruda o extracto). Nombre comercial y nombre del fabricante para los productos industriales.	El nombre comercial del medicamento sospechoso con la dosis y la unidad. Para los extractos de plantas, el tipo y la concentración del solvente de extracción utilizado. Para los productos de plantas, establecer si el producto está autorizado o tiene licencia, y si se ha obtenido una muestra para análisis y cuál ha sido el resultado.	Formulación del producto. Para los productos industriales derivados de plantas, si el producto fue estandarizado para qué constituyentes y concentración, y para los extractos, la relación fármaco-extracto
Dosis	Dosis aproximada, duración del tratamiento	Dosis exacta, fechas de inicio y final	Concentración del fármaco en el suero o en otros fluidos. Fechas de reinicio
Administración		Vía	Adherencia del paciente al tratamiento
Conexión reacción-fármaco	Duración del tratamiento antes de la reacción adversa	Intervalo primera dosis-reacción, intervalo última dosis-reacción	Intervalo resolución-última dosis
Tratamientos concomitantes	Evaluación de la posible contribución de tratamientos concomitantes	Descripción de los tratamientos concomitantes, incluidos los de no prescripción, plantas o medicinas alternativas	Dosis de inicio y fin de los tratamientos concomitantes
Reacción adversa	Descripción de la reacción adversa y su gravedad comparada con definiciones establecidas <sup>a</sup> . Desenlace de la reacción adversa.	Descripción de la reacción adversa y su gravedad, fecha de inicio y duración de la reacción adversa	Descripción de cada caso si está implicado más de un paciente. Tratamiento específico de la reacción adversa
Discusión	Incluir la presencia o ausencia de datos que apoyen una relación causal, incluyendo la secuencia temporal, el efecto de la retirada y de la reexposición (o razón por la que esto no fue posible) (18)	Procedimientos diagnósticos realizados para confirmar el diagnóstico final. Plausibilidad biológica. Evaluación de causas alternativas	Para notificaciones de series de casos, seguir las recomendaciones de Edwards et al (19)
	Discusión de comunicaciones previas de la reacción adversa en revistas biomédicas, y en la ficha técnica.	Discusión de notificaciones previas de las agencias reguladoras	Discusión de los estudios clínicos planificados o en desarrollo en relación con la reacción adversa

(a): Utilizar los criterios de la conferencia de consenso, cuando sea posible