



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS EN NIÑOS CON  
EPILEPSIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA**

**PRESENTA**

**TANIA MONSERRAT GUTIÉRREZ ZARCO**



**MÉXICO, D.F.**

**2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Liliana Aguilar Contreras

**VOCAL:** Kenneth Rubio Carrasco

**SECRETARIO:** Francisca Trujillo Jiménez

**1er. SUPLENTE:** Myrna Deciga Campos

**2° SUPLENTE:** Alejandra Rosete Reyes

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, TORRE DE INVESTIGACIÓN “DR. JOAQUÍN CRAVIOTO”, TERCER PISO, LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA.

**ASESOR DEL TEMA:**

\_\_\_\_\_  
QFB Francisca Trujillo Jiménez

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

\_\_\_\_\_  
M en F Ernestina Hernández García

**SUSTENTANTE:**

\_\_\_\_\_  
Tania Monserrat Gutiérrez Zarco

*“Siempre que tengas un deseo ardiente y trabajes duro, nada es imposible”*

*-Masashi Kishimoto-*

*A mis padres y a mi hermano...  
que me han llenado de amor y a quienes este libro y logro en mi vida  
deben mucho más de lo que parece.*

*A mi tutora y asesora de tesis...  
quienes me regalaron la idea de escribir este trabajo.*

*y a mis amigos...  
que hacen mi mundo más divertido.*

## Agradecimientos

A mis **padres** José y María Eugenia; por su paciencia, comprensión y amor, por todo el tiempo que les robe pensando en mí. Gracias por motivarme en las situaciones difíciles, ustedes son mi más grande ejemplo de lucha ante la adversidad, por enseñarme que las cosas se consiguen con esfuerzo, dedicación y a veces sufrimiento. Sé que no es fácil llegar, se necesita lucha, deseo pero sobre todo apoyo como el que he recibido durante este tiempo, fueron la luz de mi camino. Hoy veo concluida mi carrera universitaria gracias a ustedes. Los amo, gracias por compartir y dedicarme gran parte de sus vidas.

A mi **hermano** Daniel; hemos crecido juntos, fuiste un gran compañero de juegos, travesuras, platicas y miedos, gracias. Por los múltiples favores fallidos y acertados, por ser no solo un apoyo, sino también un amigo, por tener que soportarme a través de todo este recorrido, por hacerme enojar pero también reír. Por tu sonrisa, por tu compañía. Gracias.

A la **UNAM y a la Facultad de Química** por darme la oportunidad de ser orgullosamente Puma, por acogerme desde la preparatoria, aprendí mucho durante estos siete años y no defraudaré a mi *alma mater*. Ahora en mi memoria quedan los recuerdos del lugar donde viví, aprendí y crecí como persona y profesionista. Gracias por brindarme todos los conocimientos necesarios de esta profesión y darme la oportunidad de compartirlos por el bien de este hermoso país.

A mi asesora **Francisca Trujillo Jiménez**, por creer en nuestro trabajo, ser parte de este proyecto y apoyarme en todo lo que estuvo a su alcance, gracias. Por su tiempo y su amabilidad para guiarme. Siempre tendrá mi respeto y admiración

A mi supervisora técnica **Ernestina Hernández García**, por sus consejos, comprensión y tiempo dedicado en este proyecto, por abrirme las puertas de su laboratorio y por el ánimo que me dio para concluir este proyecto. Mil gracias.

Al Dr. **Raúl Rodríguez**, a la Dra. **Liliana Carmona**, a la M en C **Liliana Rivera** y a la psicóloga **Aline Morales** quienes durante mi estancia en el INP me brindaron su asesoría y tiempo para este proyecto.

A mis amigos **Adrian, Lorena, Juan, Jesús, Mariana, José, Anita, Eduardo y Omar** por dejarme estar a su lado todo este tiempo, permitirme conocerlos y formar recuerdos que perduraran por siempre en mi corazón y en mi memoria, sin todos ustedes no hubiera logrado esto, de cada uno he aprendido cosas valiosas, nos hemos peleado, estresado, a veces tuvimos uno que otro malentendido, pero sobre todo hemos reído juntos, nunca imagine que me divertiría tanto durante estos años de universidad, gracias a ustedes lo disfruté mucho. Sé que en este mundo no existen las coincidencias existe el destino y el haberlos conocido no fue una coincidencia, era parte de mi destino. Vivimos una gran aventura y ahora vamos por más.

A mi amiga **Susana García** por tu amistad, tenacidad, comprensión, por mostrarme que no importa si nuestra historia no tiene un inicio feliz importa en lo que decides convertirte. Gracias por tus consejos, por escucharme, por compartir todos estos años conmigo, porque me permitiste entrar en tu vida y dejarme ver que eres una persona que nunca se rinde. Por todo esto y más. Gracias. Te quiero.

A mi amiga **Nayeli Velázquez**, fue muy divertido ser amiga de una persona tan apasionada, a lo largo de este tiempo me has mostrado que la mejor forma de afrontar las situaciones difíciles es con una sonrisa pues siempre has tenido una chispa especial que a todos nos contagia. Por escucharme, soportarme, por todas las risas, fiestas, clases, lagrimas y demás momentos felices compartidos. Mil gracias.

A **Miriam Lira** y **Verónica Portillo** quienes se convirtieron en mis mejores amigas y compañeras en lo que fue este camino a la titulación. A Verónica por su apoyo, compañía, amistad, risas y por las largas pláticas, salidas, incoherencias y demás momentos que disfrutamos tanto dentro como fuera del INP, gracias. A Miriam porque fuiste un gran apoyo en los momentos más estresantes, por tu paciencia, tu consideración, tu amistad incondicional y compañía, por compartir conmigo hobbies y gustos similares, por todos los momentos de risas y gritos, gracias. Las quiero y aprecio mucho chicas.

Y a todas aquellas personas que han estado en mi vida y contribuyeron con un granito de arena, no queda más que decirles gracias.



## INDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<i>Objetivo general</i>	6
<i>Objetivos Particulares</i>	6
<b>CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Farmacovigilancia</b>	<b>8</b>
1.1.1 Definición	8
1.1.2 Antecedentes históricos de la farmacovigilancia	8
1.1.3 Farmacovigilancia en México	10
1.1.4 Farmacovigilancia en pediatría	11
<b>1.2 Reacciones adversas a medicamentos (RAM)</b>	<b>11</b>
1.2.1 Definición	11
1.2.2 Clasificación de las reacciones adversas	12
1.2.2.1 Clasificación de acuerdo Rawlings y Thompson	12
1.2.2.2 Clasificación de las RAM con base en su severidad	13
1.2.2.3 Clasificación de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2002	14
1.2.3 Relación de causalidad o imputabilidad	15
1.2.4 Métodos de detección de RAM	16
1.2.5 Frecuencia e incidencia de las RAM	17
<b>1.3 Generalidades de la epilepsia</b>	<b>17</b>
1.3.1 Definición	17
1.3.2 Epidemiología de la epilepsia	17
1.3.4 Tratamiento de la epilepsia	18
<b>CAPÍTULO 2. DISEÑO EXPERIMENTAL</b>	<b>21</b>
2.1 Metodología	23
2.2 Diagrama de flujo	25
<b>CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y ANÁLISIS</b>	<b>26</b>
<b>CAPÍTULO 4. CONSLUSIONES</b>	<b>46</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>48</b>
Anexo 1.	49
Anexo 2	51
Anexo 3	54
Anexo 4.	57
<i>Definiciones operacionales de farmacovigilancia</i>	59
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>60</b>





## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Total de expedientes del INP registrados _____	27
Tabla 2. Género de los pacientes _____	28
Tabla 3. Grupo etario de los pacientes del INP _____	28
Tabla 4. Frecuencia de FAE utilizados por los pacientes _____	29
Tabla 5. Pacientes que presentaron RAM _____	30
Tabla 6. Género de los pacientes con RAM _____	31
Tabla 7. Grupo etario de los pacientes con RAM _____	32
Tabla 8. Tipo de terapia _____	33
Tabla 9. Causalidad de las RAM _____	34
Tabla 10. Severidad de las RAM _____	34
Tabla 11. Sistemas afectados por las RAM _____	36
Tabla 12. Frecuencia de los FAE que _____	37
Tabla 13. Descripción de las reacciones adversas detectadas _____	38
Tabla 14. Frecuencia de las reacciones adversas del AVP _____	39
Tabla 15. Frecuencia de reacciones adversas de TPM _____	41
Tabla 16. Frecuencia de reacciones adversas de DFH _____	42
Tabla 17. Frecuencia de reacciones adversas de CBZ _____	43
Tabla 18. Frecuencia de reacciones adversas de OXC _____	43
Tabla 19. Frecuencia de reacciones adversas de VGB _____	44



---

# INTRODUCCIÓN



En los últimos años a nivel mundial se ha comenzado a reconocer que las reacciones adversas a medicamentos, constituyen un problema de salud pública frecuente en la práctica clínica que, determina una importante morbimortalidad.

La farmacovigilancia (FV) nace por la necesidad de evaluar el uso, los efectos y la seguridad de los medicamentos durante su comercialización. Uno de los grandes inconvenientes de la FV, es que existe un bajo grado de notificación espontánea en el mundo; en el caso de México se acentúa más, sobre todo en los reportes de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en niños.

Está demostrado que los medicamentos no se comportan igual en cuanto a sus reacciones adversas durante las fases I,II y III de la investigación clínica que en la fase IV, en la que al estar expuesta una gran cantidad de la población a un medicamento dado, la posibilidad de que aparezcan nuevas RAM o interacciones medicamentosas se hace más factible.

En el caso particular de la epilepsia se dispone de muchos antiepilépticos para tratar los diferentes tipos de crisis, los cuales presentan reacciones adversas específicas, la detección de estas es difícil y complicada en pacientes pediátricos, dado que muchas de las RAM solo son conocidas en adultos; además no hay referencia de la presencia de estos efectos en pacientes pediátricos mexicanos.

Estudios de farmacovigilancia intensiva permiten estimar con mayor precisión la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos, ya que implica la búsqueda específica del problema en una población definida, como es el caso de pacientes pediátricos con epilepsia. Este tipo de estudios de FV permite no solo conocer la frecuencia y características de las RAM sino estimar su impacto en términos de morbimortalidad y constituye una herramienta para gestionar los riesgos relacionados con el uso de medicamentos.

Por lo tanto la aplicación de métodos de farmacovigilancia resulta fundamental para contribuir a la identificación de RAM, planificar estrategias de prevención y promover el uso racional de los medicamentos.



---

# JUSTIFICACIÓN



Para el Instituto Nacional de Pediatría (INP) es necesario iniciar trabajos de investigación en farmacovigilancia, para detectar reacciones adversas a medicamentos relacionados a ciertos grupos de pacientes o a ciertos tipos de medicamentos, con el fin de investigar e identificar las RAM más graves, frecuentes y factores de riesgo correlacionados a la aparición de éstas.

En el caso de los pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia, en donde el esquema de tratamiento generalmente implica el uso de más de un fármaco antiepiléptico, la presencia de reacciones adversas es más probable. Por lo tanto es muy importante iniciar este tipo de estudios para detectar las RAM en estos pacientes, reportarlas, prevenirlas y manejarlas con el fin de brindar una mejor calidad de vida para el paciente pediátrico. Además se pretende mostrar la importancia de la farmacovigilancia como una herramienta de prevención y control de las reacciones adversas para mejora de la terapia del paciente, fomentando el reporte de las mismas.



---

# OBJETIVOS



## **Objetivo general**

Detectar el tipo y frecuencia de las RAM que se presentan en pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia y tratamiento antiepiléptico en el INP mediante un estudio retrospectivo, con la finalidad de mostrar la importancia de la farmacovigilancia

## **Objetivos Particulares**

- Describir las RAM y evaluar su severidad en pacientes pediátricos con epilepsia para evaluar la frecuencia en la que se presentan en este grupo de estudio.
- Determinar la relación causal entre la reacción adversa y el medicamento utilizando el algoritmo de Naranjo.
- Clasificar las RAM por edad, género, FAE, órgano y/o sistemas afectados para que la información pueda servir de base para la prevención de la ocurrencia de reacciones adversas a medicamentos y con esto mejorar la atención y calidad de vida del paciente.



---

# **Capítulo 1.**

# **ANTECEDENTES**





## 1.1 Farmacovigilancia

### 1.1.1 Definición

La Organización mundial de la salud (OMS) define a la FV como la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objeto de identificar información, nuevas reacciones adversas y prevenir los daños a los pacientes.<sup>1,2</sup>

### 1.1.2 Antecedentes históricos de la farmacovigilancia

A nivel nacional e internacional, la percepción de lo que se acepta como seguro y consecuentemente las exigencias de seguridad de los medicamentos se han ido modificando en el siglo XX hasta la fecha conforme se han producido avances en los conocimientos farmacológicos y también a raíz de los desastres de terapéuticos que pusieron de manifiesto las consecuencias negativas que derivan del empleo de los medicamentos.<sup>2</sup>

En la época de los griegos, Hipócrates, Sócrates, Dioscórides y Galeno con sus estudios sobre plantas medicinales denotan la importancia de determinar las consecuencias de su empleo. Posteriormente, en la civilización islámica, distintos personajes tuvieron un papel importante en promover la seguridad de los medicamentos, sugiriendo el ensayo previo en animales para evitar su toxicidad. Por su parte, Paracelso estableció que todas las cosas son veneno, y no hay nada que no lo sea, solamente la dosis determina que una cosa sea o no veneno.

A finales del siglo XV la utilización de antimonio fue prohibido en París, generando así el uso racional de medicamentos. Más tarde, en Londres 1785 William Withering descubrió los efectos benéficos de las hojas *Digitalis purpurea*, en su estudio cita las reacciones obtenidas al administrar dosis elevadas y repetidas; además identifica los pacientes en los que los medicamentos tenían efectos benéficos, aplicando la evaluación riesgo-beneficio. En los años siguientes, con el aislamiento de alcaloides, se realizaron estudios clínicos para determinar su actividad farmacológica y su toxicidad.

En 1847, el uso de éter y cloroformo como anestésicos era común, sin embargo el uso indiscriminado de este último, llevó a la detección gradual de problemas relacionados con su



administración, como la muerte de un paciente debido al empleo de cloroformo como anestésico para retirarle una uña del pie. Más tarde, se reportaron otros casos de intoxicación y muerte súbita, hasta que en 1877 se asignó un comité para la investigación profunda sobre la seguridad de los medicamentos.

En el siglo XIX surgió la industrialización de la producción de medicamentos a nivel mundial, como el ácido acetilsalicílico, acetaminofén, aumentando así el número de medicamentos disponibles. En 1922 se describieron casos de ictericia debidos al tratamiento de la sífilis con 3-amino-4-hidroxifenilarsénico (Salvarsán). En 1937, se reportaron 105 muertes en EUA por sulfanilamida y dietilenglicol en formulación líquida, por lo que la FDA (Food and Drug administration) obtuvo más facultades para tomar medidas en regular la seguridad de los medicamentos.

La llamada explosión farmacológica después de la segunda guerra mundial permitió el desarrollo vertiginoso de medicamentos para tratar enfermedades de la mayoría de los sistemas del organismo; sin embargo, la disponibilidad llevó al uso irracional lo que condujo a efectos desafortunados.

En Francia 1954, el medicamento stalinon, compuesto orgánico de estaño, provocó la muerte de 102 de 217 pacientes intoxicados, ya que la preparación contenía impurezas, lo que marcó la pauta en la necesidad de asegurar la pureza e inocuidad de un producto medicinal.

A principios de la década de los sesenta, el uso irracional de la talidomida provocó la mayor tragedia causada por un medicamento. Ganó popularidad por su acción antiemética en mujeres embarazadas; pero poco a poco se presentaron casos de malformaciones congénitas, siendo la focomelia, la característica más notable de la exposición intrauterina de la talidomida. A raíz del desastre de dicho medicamento, cambió en forma fundamental el desarrollo de la investigación farmacológica. Se introdujeron nuevas y más exhaustivas pruebas de toxicidad en animales, se comenzó a exigir ensayos clínicos controlados como prueba necesaria de eficacia y seguridad de los medicamentos para autorizar su comercialización. La OMS convocó a la 16ª Asamblea Mundial de Salud en 1963, estableciendo la necesidad de un medio para la rápida comunicación sobre RAM, por ello muchos países comenzaron a implementar métodos de vigilancia y se establecieron los primeros sistemas de notificación voluntaria.



En 1968 se instauró el proyecto piloto del programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos, con el objetivo de recolectar la mayor cantidad posible de reacciones adversas en una base de datos, con la cooperación de las autoridades de cada nación. En 1978 se acordó que las actividades del programa se trasladarían al Centro Colaborador de la OMS para el Monitoreo Internacional de Medicamentos de Uppsala (UMC). Para 2002, el UMC contenía aproximadamente tres millones de reportes referentes a casos de reacciones adversas a medicamentos, facilitando la comunicación entre los países miembros, que hoy son alrededor de 67. Estos centros nacionales de farmacovigilancia se encuentran generalmente en hospitales, escuelas de medicina y centros de información de medicamentos. En 1990, se logró la introducción de un método estándar de notificación, para reportar de acuerdo con las categorías de reacciones adversas a medicamentos.

A partir de ello, se han creado numerosas asociaciones y organizaciones en el mundo con el fin de promover la investigación, intercambio y difusión de la información concerniente a la Farmacovigilancia.<sup>3</sup>

### **1.1.3 Farmacovigilancia en México**

En México a partir del 2001 existe el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), cuyas funciones son dirigir el desarrollo de la normatividad en materia, de sensibilizar a los diferentes actores del sector salud sobre la necesidad de apoyar la implementación y el desarrollo de un Sistema Nacional de Farmacovigilancia; así como la concentración y análisis de los reportes de RAM. El CNFV tiene como metas, motivar la cultura del reporte voluntario y apoyar en el establecimiento de métodos de FV para la detección de RAM en todos los centros de salud del país. La información se recolecta mediante un formato de reporte que establece la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de la Secretaría de Salud, el cual es analizado, utilizando el algoritmo de Naranjo para establecer la causalidad como lo indica la NOM-220-SSA1-2002.<sup>2,3</sup>



#### **1.1.4 Farmacovigilancia en pediatría**

Los niños constituyen una población de riesgo para presentar RAM, diversos factores contribuyen a explicar esta mayor susceptibilidad. La inmadurez fisiológica, especialmente durante el primer año de vida, determina modificaciones farmacodinámicas y variaciones en los efectos farmacológicos. A esto se le suma los problemas derivados de la escasa evidencia sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos debido a la falta de ensayos clínicos. Se puede afirmar que los niños son “huérfanos de evidencia”, y gran parte de los medicamentos se utilizan extrapolando datos de adultos. Más aún, muchos de los medicamentos habitualmente utilizados no han sido específicamente registrados para esta población o bien se prescriben en condiciones no contempladas en el registro.<sup>5</sup>

La farmacovigilancia a nivel pediátrico está determinada por varios factores que se tienen que tomar en cuenta antes de administrar cualquier fármaco, como la edad, el peso del niño y la talla.

### **1.2 Reacciones adversas a medicamentos (RAM)**

#### **1.2.1 Definición**

Las reacciones adversas a medicamentos se definen como: cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.<sup>4</sup> Los términos de evento adverso y reacción adversa no son intercambiables, el evento se refiere al medicamento y la reacción al paciente. El evento, episodio o acontecimiento adverso (EA) es cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento; es decir, únicamente se refiere a un evento que coincide en tiempo y forma con el tratamiento farmacológico, pero sin una relación bien definida.<sup>3</sup>



## 1.2.2 Clasificación de las reacciones adversas

### 1.2.2.1 Clasificación de acuerdo Rawlings y Thompson

Existen varias clasificaciones de reacciones adversas a medicamentos. La más aceptada es la de Rawlings y Thompson (1991); en esta, las RAM se categorizan de acuerdo con el mecanismo de acción en seis tipos:

- A) Tipo A (Dosis dependiente): relacionadas con las acciones del fármaco, es decir, se deben a una amplificación de las propiedades farmacológicas del medicamento. Son habituales y esperadas, ya que se pueden predecir farmacológicamente por la actividad conocida del fármaco; por lo general, no son clínicamente graves y producen una mortalidad bastante baja. Son previsibles y de menor severidad que las del tipo B, puesto que se identifican antes de la comercialización, son reacciones frecuentes (constituyen el 80% de todas las RAM), que al depender de la dosis, logran evitarse algunas veces al ajustarla de acuerdo con las condiciones del pacientes; comprenden los efectos tóxicos por sobredosis, los efectos colaterales (efecto no buscado, facultativo, pero inherente a la propia acción farmacológica del medicamento), los efectos secundarios (no relacionados con su acción farmacológica primaria, consecuencia indirecta, obligatoria de la acción de un medicamento) y los producidos por interacciones medicamentosas.<sup>3</sup>
- B) Tipo B (Dosis independiente): se presentan en una población susceptible, no dependen de la dosis ni guardan relación alguna con la acción farmacológica del producto. Son poco frecuentes, imprevisibles, suelen ser graves y producen una mortalidad elevada. Se pueden dividir en: inmunológicas es decir, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad; e idiosincráticas que se deben a anomalías en determinadas enzimas las cuales pueden ser congénitas o adquiridas.<sup>3,6</sup>
- C) Tipo C (Crónica: dosis y tiempo dependiente): estas reacciones pueden ser graves y frecuentes, se deben a tratamientos prolongados, denominándose reacciones crónicas (o continuas). Son aquellas donde el medicamento aumenta la frecuencia o el riesgo de aparición de una enfermedad “espontánea” en los pacientes que lo utilizan, en comparación con quienes no son expuestos al medicamento en cuestión.
- D) Tipo D (Retrasada: tiempo-dependiente): reacciones retardadas o retrasadas, difíciles de diagnosticar. Dentro de estas encontramos la teratogénesis y carcinogénesis.



E) Tipo E (Fin del uso por suspensión o abstinencia): incluyen reacciones por suspensión del medicamento (síndromes de abstinencia). Su incidencia es baja.

F) Tipo F (Falla; por falta inesperada de la farmacoterapia): por lo general aparecen en relación con interacciones farmacológicas, son dosis dependientes y presentan una incidencia alta; se manifiestan como una falla (inesperada) de la farmacoterapia.

La clasificación de Thompson y Rawlings para las RAM se puede aplicar fundamentalmente cuando se ha determinado su causalidad en relación directa con el medicamento, así como su naturaleza. Sin embargo, esta no es la categorización que se emplea para reportar las RAM a las autoridades sanitarias; para esto los eventos adversos y las reacciones adversas confirmadas deben clasificarse según la severidad.<sup>3</sup>

### **1.2.2.2 Clasificación de las RAM con base en su severidad**

*Leves.* Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

*Moderadas.* Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

*Graves (serias o severas).* Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

*Letales.* Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.<sup>4</sup>



### 1.2.2.3 Clasificación de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2002

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

*Cierta.* Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

*Probable.* Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.

*Posible.* Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.

*Dudosa.* Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.

*Condiciona/Inclasificable.* Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.



*No evaluable/Inclasificable.* Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.<sup>4</sup>

### 1.2.3 Relación de causalidad o imputabilidad

Muchos de los métodos utilizados para evaluar la causalidad han sido publicados y se basan en datos relacionados con la historia clínica del paciente, combinando criterios como la relación temporal entre los síntomas y el consumo del medicamento, en ocasiones con información obtenida de la literatura científica, en todos los casos se revisa si reapareció el evento cuando se readministra el medicamento y si el paciente mejoró cuando se suspendió el mismo.<sup>3</sup>

Para el establecimiento de la relación de causalidad se utiliza el algoritmo de naranjo, que contempla la secuencia temporal entre el fármaco sospechoso y la aparición del cuadro clínico, la credibilidad de la reacción adversa teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento, el desenlace de la reacción después de la retirada del fármaco y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del fármaco.<sup>9</sup> (Cuadro 1)

**Cuadro 1. Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM**

Pregunta	Sí	No	No se sabe	Puntos.
1. ¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0	
2. El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0	
6. ¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0	
7. ¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0	
8. ¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0	





9. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0	
Puntuación total				
Definida: > 9	Probable: 5-8;	Posible: 1-4;	Dudosa: 0 o inferior.	

Naranjo et al, Clin Pharmacol Ther 1981. 30;239-45

### 1.2.4 Métodos de detección de RAM

No solo basta conocer los tipos de RAM, su notificación, registro, análisis y evaluación sistemática constituyen la farmacovigilancia que comienza una vez que el medicamento se encuentra en la fase 4 (disponibilidad en el mercado), y comprende un conjunto de métodos que tiene por objeto la identificación, evaluación del riesgo y la valoración cuantitativa clínica de los efectos del uso agudo o crónico de los medicamentos, en el conjunto de la población.<sup>4</sup>

La FV se puede realizar de dos maneras básicas; a través de sistemas de métodos de vigilancia pasiva, activa o intensa. Los primeros son la notificación voluntaria o espontánea y el análisis de series de casos reportados; en los segundos se emplean métodos de supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción, métodos de diagnóstico de ingreso hospitalario, monitoreo intensivo de eventos adversos a la medicación así como estudios observacionales comparativos (transversales, casos y controles, cohorte).<sup>3</sup>

La notificación voluntaria o espontánea es la que más se utiliza, se ha observado que es el sistema más efectivo de identificar reacciones adversas nuevas, de baja incidencia o por medicamentos que no se consumen frecuentemente. Consiste en la observación de la posible RAM, recolección de información relacionada con la RAM y el envío voluntario de ésta al CNFV, donde se lleva a cabo su evaluación.

La vigilancia intensiva se basa en la recopilación de datos en forma sistemática, de todas aquellas sospechas de reacciones adversas que pueden ser interpretadas como producidas por los medicamentos en grupos de población definidos, su correspondiente análisis y evaluación posterior. Estos sistemas de vigilancia intensiva pueden ser prospectivos o retrospectivos y centrados en la investigación de efectos producidos por un medicamento o grupo farmacológico concreto, o bien centrados en el análisis de la susceptibilidad a las reacciones adversas por los medicamentos de una población de pacientes definida.<sup>7</sup>



### **1.2.5 Frecuencia e incidencia de las RAM**

Estudios previos estiman que las RAM constituyen el 4.7 % de los ingresos hospitalarios y representaron la sexta causa de muerte en EUA, además se ha demostrado que la incidencia de RAM en niños hospitalizados es del 9.5% y que constituyen el motivo de ingreso en el 2% de la población. En el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) en Uruguay, durante los años 2000 y 2001, se reportaron 70 eventos adversos a 69 medicamentos en 67 niños hospitalizados en dos de los servicios de hospitalización.<sup>8</sup>

## **1.3 Generalidades de la epilepsia**

### **1.3.1 Definición**

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes e importantes a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la epilepsia como una afección neurológica crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes y repetidas ocasionadas por descargas de neuronas cerebrales de forma descontrolada y excesiva, asociada a diversas manifestaciones y que puede ser sintomática, idiopática o criptogénica. Las manifestaciones clínicas de la epilepsia pueden ir desde episodios muy breves de inatención o pérdida transitoria de la conciencia (crisis de ausencias) hasta convulsiones intensas y prolongadas, o bien manifestarse como la pérdida del tono muscular o como una sensación subjetiva.<sup>10</sup>

### **1.3.2 Epidemiología de la epilepsia**

Se estima que en todo el mundo existen 50 millones de personas que padecen epilepsia, de las cuales el 90% se concentra en países en vías de desarrollo.<sup>9</sup> En México la prevalencia de la epilepsia se estima entre el 10.8 al 20 por 1000 habitantes, lo que resulta en que casi 2 millones de personas padecen la enfermedad. El inicio de la epilepsia es frecuente en etapas tempranas, en México el 75% de los pacientes con epilepsia son menores de 15 años. Siendo uno de los problemas por los cuales se solicitan más consultas en los servicios de Neurología en los centros de salud especializados.<sup>11</sup>

Ejemplo de ello es que, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), el 37% de los pacientes que solicitan una consulta en el servicio de Neurología, padecen epilepsia. Mientras que en el Hospital General de Zona No. 47 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se



reportó que el 13% de su consulta externa de pediatría también cursa con esta enfermedad y se considera un problema de salud prioritario.<sup>12</sup>

Ambos estudios muestran que las características clínicas de los pacientes pediátricos con epilepsia en este tipo de centros de atención pública a la salud son similares. En su mayoría, la edad de presentación de la primera crisis epiléptica fue en los primeros cinco años de vida, siendo la epilepsia sintomática la más frecuente (60-70%). Las crisis generalizadas predominaron con relación a las crisis parciales y aproximadamente en un 60-70% de los pacientes pediátricos se logró el control de las crisis.<sup>12, 13</sup>

### 1.3.4 Tratamiento de la epilepsia

El tratamiento farmacológico en los pacientes pediátricos con epilepsia se puede dividir en aquellos que toman un solo fármaco (50-60%) y los que toman 2 o más fármacos (40-50%) para controlar sus crisis, además el 30-40% de los pacientes a pesar de tener politerapia no logran el control de las crisis.<sup>12,13</sup> La mayoría de los fármacos antiepilépticos (FAE) presentan efectos adversos (Cuadro 2).

**Cuadro 2. Descripción de Reacciones Adversas a Medicamentos Antiepilépticos**

Medicamento FAE	Reacciones adversas
Acido valproico (AVP)	Sistema nervioso: Somnolencia, hiperactividad, inquietud, irritabilidad, confusión, malestar, cefalea, ataxia, desvanecimiento, astenia. Sistema endócrino y metabolismo: Hiperamonemia, alteraciones en la oxidación de ácidos grasos, deficiencia de carnitina. Sistema gastrointestinal e hígado: Náusea, vómito, diarrea, dispepsia, estreñimiento, pancreatitis, aumento de peso; insuficiencia hepática (puede ser letal), elevación transitoria de enzimas hepáticas. Sistema hematológico: Trombocitopenia, tiempo de sangría prolongado. Músculo esquelético: Temblores. Oculares: Visión borrosa, diplopía. Piel y anexos: Alopecia, eritema multiforme.
Fenitoína o difenilhidantoina (DFH)	Sistema nervioso: nistagmo, diplopía, vértigo, ataxia, disartria, confusión mental, mareo, insomnio, nerviosismo, sacudidas musculares, calambres y cefalea. Es importante señalar que los efectos tóxicos antes mencionados se presentan cuando se rebasan las concentraciones plasmáticas de 20 mcg/mL y todos también desaparecen al ajustar las dosis del tratamiento con cantidades menores de medicamento. Sistema gastrointestinal: náuseas, dolor epigástrico, anorexia, vómito y estreñimiento, efectos que se aminoran si se administra el producto en las comidas. Piel y mucosas: erupciones cutáneas morbiliformes, que pueden obligar incluso a interrumpir la medicación. Formas más raras de dermatitis e ictericia; en las encías es frecuente la aparición de hiperplasia gingival que se reduce mediante una buena higiene bucal y masaje a las encías. Sistema hematológico: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia, anemia aplásica y anemia megaloblástica. Sistema óseo: osteomalacia e hipocalcemia.
Lamotrigina (LMT)	Sistema nervioso: irritabilidad, agresión, tics, alucinaciones, confusión, cefalea, insomnio, somnolencia, temblor, vértigo. Sistema gastrointestinal: náusea, vómito y diarrea. Reacciones hepatobiliares: alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, daño hepático, falla hepática.



## ANTECEDENTES



	<p>Oculares: diplopía, visión borrosa y conjuntivitis.</p> <p>Piel y tejido subcutáneo: exantema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.</p> <p>Sistema hematológico: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis.</p> <p>Sistema inmunológico: síndrome de hipersensibilidad (incluye síntomas como, fiebre, linfadenopatía, edema facial, alteraciones hematológicas y hepáticas, coagulación intravascular diseminada, falla orgánica múltiple.</p> <p>Músculo esquelético: reacciones tipo lupus eritematoso.</p> <p>Otras: cansancio.</p>
Oxcarbazepina (OXC)	<p>Sistema nervioso: estados de confusión, apatía, depresión, agitación, somnolencia, cefalea, mareos, ataxia, temblor, nistagmo, trastornos de atención y amnesia.</p> <p>Metabolismo: hiponatremia.</p> <p>Sistema gastrointestinal: náusea, vómito y diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, pancreatitis y/o incremento en los niveles de lipasa y amilasa.</p> <p>Sistema cardiovascular: arritmia y bloqueo auriculoventricular.</p> <p>Oculares: diplopía, visión borrosa y trastornos visuales.</p> <p>Oído: vértigo</p> <p>Piel y tejido subcutáneo: exantema, alopecia, acné, urticaria, edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme.</p> <p>Sistema hematológico: leucopenia, depresión medular, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis.</p> <p>Sistema inmunológico: hipersensibilidad caracterizada por fiebre y exantema.</p> <p>Músculo esquelético: lupus eritematoso sistémico.</p> <p>Otras: fatiga y astenia.</p>
Carbamazepina (CBZ)	<p>Sistema nervioso: vértigo, somnolencia, trastornos en la coordinación, confusión, cefalea, fatiga, visión borrosa, alucinaciones visuales, diplopía pasajera, trastornos oculomotores, nistagmo, trastornos en el habla, movimientos involuntarios anormales, neuritis y parestesias periféricas, depresión con agitación, verborrea, <i>tinnitus</i> e hiperacusia.</p> <p>Sistema gastrointestinal: náusea, vómito, malestar gástrico y dolor abdominal, diarrea, constipación, anorexia, y sequedad de la boca y faringe, incluyendo glositis y estomatitis.</p> <p>Sistema Hepático: anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis, ictericia colestática y hepatocelular.</p> <p>Sistema hematológico: anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, depresión de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, eosinofilia y porfiria intermitente aguda.</p> <p>Piel: erupción prurítica y eritematosa, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de fotosensibilidad, eritema multiforme y nudoso, agravamiento del lupus eritematoso diseminado, alopecia y diaforesis.</p> <p>Músculo esquelético: artralgias, mialgias y calambres en las piernas.</p>
Vigabatrina (VGB)	<p>Sistema nervioso: sedación, somnolencia, fatiga, vértigo, nerviosismo, agitación, depresión, intento de suicidio, cefalea, nistagmo, temblores, parestesia, pensamiento anormal, deterioro o disminución de la concentración o alerta, confusión, psicosis, manías e hipomanía, amnesia incluyendo trastornos de la memoria.</p> <p>Sistema gastrointestinal: aumento de peso.</p> <p>Oculares: trastornos de la visión, como diplopía, defectos del campo visual y trastornos de retina (como atrofia retinal periférica) y muy excepcionalmente neuritis o atrofia óptica.</p>
Etosuximida (ETX)	<p>Sistema nervioso: somnolencia, letargo, euforia, mareos, cefalalgia, hipos, síntomas parkinsonianos, fofobia, Inquietud, agitación, ansiedad, agresividad, dificultad para concentrarse.</p> <p>Sistema gastrointestinal: náusea, vómito, anorexia.</p> <p>Sistema hematológico: eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica.</p>
Clonacepam (CZP)	<p>Sistema nervioso: amnesia anterógrada (olvido de acontecimientos próximos), somnolencia, sedación y ataxia, mareos, cefalea, confusión, depresión, disartría, cambios en la libido, temblor, alteraciones del comportamiento, amnesia, psicosis, nistagmo, alteraciones de la audición, debilidad muscular, excitabilidad, irritabilidad, comportamiento agresivo, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, alteraciones del sueño, pesadillas y sueños vívidos.</p> <p>Sistema gastrointestinal: náusea, vómito, diarrea, sequedad de boca y dolor epigástrico, hipersalivación.</p> <p>Sistema urinario: incontinencia y retención urinarias.</p> <p>Sistema respiratorio: hipersecreción bronquial, depresión respiratoria.</p> <p>Sistema hematológico: leucopenia, agranulocitosis, anemia, trombocitopenia, eosinofilia.</p> <p>Oculares: diplopía, alteraciones de la visión.</p> <p>Piel: ictericia, dermatitis, urticaria, prurito.</p>



Clobazam (CLB)	Sistema Nervioso: efecto sedante, cansancio, somnolencia, prolongación del tiempo de reacción, letargo, entorpecimiento de emociones, confusión, cefaleas, ataxia o un ligero temblor de los dedos, mareo, debilidad muscular, trastornos del habla, inestabilidad de la marcha y otras funciones motoras, nistagmo, inquietud, trastornos en la conciliación del sueño o del sueño mismo, irritabilidad, estados agudos de agitación, ansiedad, agresividad, delirio, accesos de rabia, pesadillas, alucinaciones, reacciones psicóticas, tendencia al suicidio. Sistema gastrointestinal: sequedad de boca, estreñimiento, inapetencia, náuseas. Piel: exantema y urticaria.
Fenobarbital (FNB)	Sistema nervioso: Somnolencia, ataxia, excitación, depresión del SNC, vértigo, delirio, cefalea. Sistema gastrointestinal: náusea, vómito o diarrea. Sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad que pueden consistir en edema localizado, especialmente en párpados, mejillas y labios así como dermatitis eritematosa.
Topiramato (TPM)	Sistema nervioso: depresión, agitación, somnolencia, estado de confusión, agresión, alucinaciones, nistagmo, desorden del lenguaje expresivo, ideas suicidas, parestesia, convulsión, cefalea, desórdenes del habla, amnesia y deterioro de la memoria. Sistema gastrointestinal: náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal. Metabolismo: acidosis metabólica, hiperamonemia. Sistema hematológico: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, púrpura, anemia y epistaxis. Piel: alopecia, erupciones. Otras: Astenia, fatiga.

Diccionario de especialidades farmaceuticas PLM. 2008. agosto de 2011 <<http://plm.wyeth.com.mx/>>

En el INP hasta el 2002, los FAEs más utilizados eran el ácido valproico (20%), carbamazepina (12%) y fenitoína (9%) en un esquema de monoterapia, los cuales eran combinados para esquemas de politerapia.<sup>13</sup>

Aunque los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades y pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las RAM son una causa frecuente de discapacidad e incluso pueden causar la muerte. En algunos países las RAM figuran entre las 10 principales causas de muerte dependiendo de la susceptibilidad de cada paciente, por lo cual, los medicamentos deben ser los más apropiados y seguros para cada paciente, y para ello es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad del uso clínico de los medicamentos.<sup>14</sup>



---

# **Capítulo 2.**

# **DISEÑO**

# **EXPERIMENTAL**



Estudio transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo a partir de los expedientes clínicos y documentos fuentes de pacientes pediátricos diagnosticados con epilepsia y tratados con fármacos antiepilépticos durante el periodo de enero de 2008 a diciembre de 2010 en el INP.

#### Criterios de inclusión

- Paciente de cualquier género, cubriendo la edad pediátrica y que se encuentre en la base de datos del INP del Servicio de Neurología hospitalizado o en consulta externa.
- Paciente que en su tratamiento tengan indicados fármacos antiepilépticos dentro del periodo previamente establecido.
- Pacientes que presentaran RAM durante el periodo de estudio y con FAE prescritos en el INP.

#### Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes incompletos o mal clasificados (que no contengan la información suficiente para detectar o describir las RAM).
- Expedientes que por razones desconocidas no esté disponible para su estudio.

#### MATERIALES

- Monografía de cada fármaco antiepiléptico.
- Expedientes de los pacientes con epilepsia.
- Base del INP de pacientes clasificados según la CIE-10 (Clasificación internacional de enfermedades, decima versión) como G40-41 del servicio de Neurología.
- Algoritmo de Naranjo.
- Formato de reporte de reacciones adversas a medicamentos de la COFEPRIS.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- Programas de Microsoft Office Excel y Word® versión 2007.
- Programa estadístico SPSS versión 19 para Windows.



## 2.1 Metodología

1. Se realizó una revisión bibliográfica en libros, revistas, artículos e internet acerca de la epilepsia, fármacos antiepilépticos, reacciones adversas, posología y farmacovigilancia.
2. Se diseñó un formato especial para este proyecto, el cual tuvo como base el formato de reporte de reacciones adversas a medicamentos de la COFEPRIS, e incluía el algoritmo de naranjo para realizar la evaluación de la causalidad (Anexo 1).
3. La recolección de datos se realizó directamente del expediente clínico del paciente y la información se vació en el formato previamente descrito.
4. En los expedientes en los cuales se detectaban sospechas de reacciones adversas se evaluó la causalidad mediante el algoritmo de Naranjo y la gravedad se estableció como se indica en la NOM-220-SSA1-2002 (Anexo 1). Al establecer la causalidad y la gravedad se consideran RAM y fueron registradas como tal.
5. Los datos recolectados fueron transcritos y utilizados para el llenado de la base de datos.

### Parámetros evaluados

- Datos generales del paciente: Iniciales, edad, género, nivel socioeconómico.
  - Antecedentes.
  - Diagnóstico actual.
  - Fármacos antiepilépticos que el paciente estaba recibiendo, dosis diaria, vía de administración, fecha de inicio, fecha de término y tipo de terapia FAE (monoterapia o politerapia).
  - Farmacoterapia concomitante.
  - Reacciones adversas detectadas (descripción, frecuencia, severidad, causalidad, FAE sospechoso).
6. Construcción de la base de datos
    - En un documento de Microsoft Office Word® versión 2007 se definió el nombre de las variables, el cual debió contar con un máximo de 8 caracteres y posteriormente se hizo la descripción de cada variable (indicado entre comillas). En el caso de las variables que contenían niveles se indicó y codificó (Anexo 2).





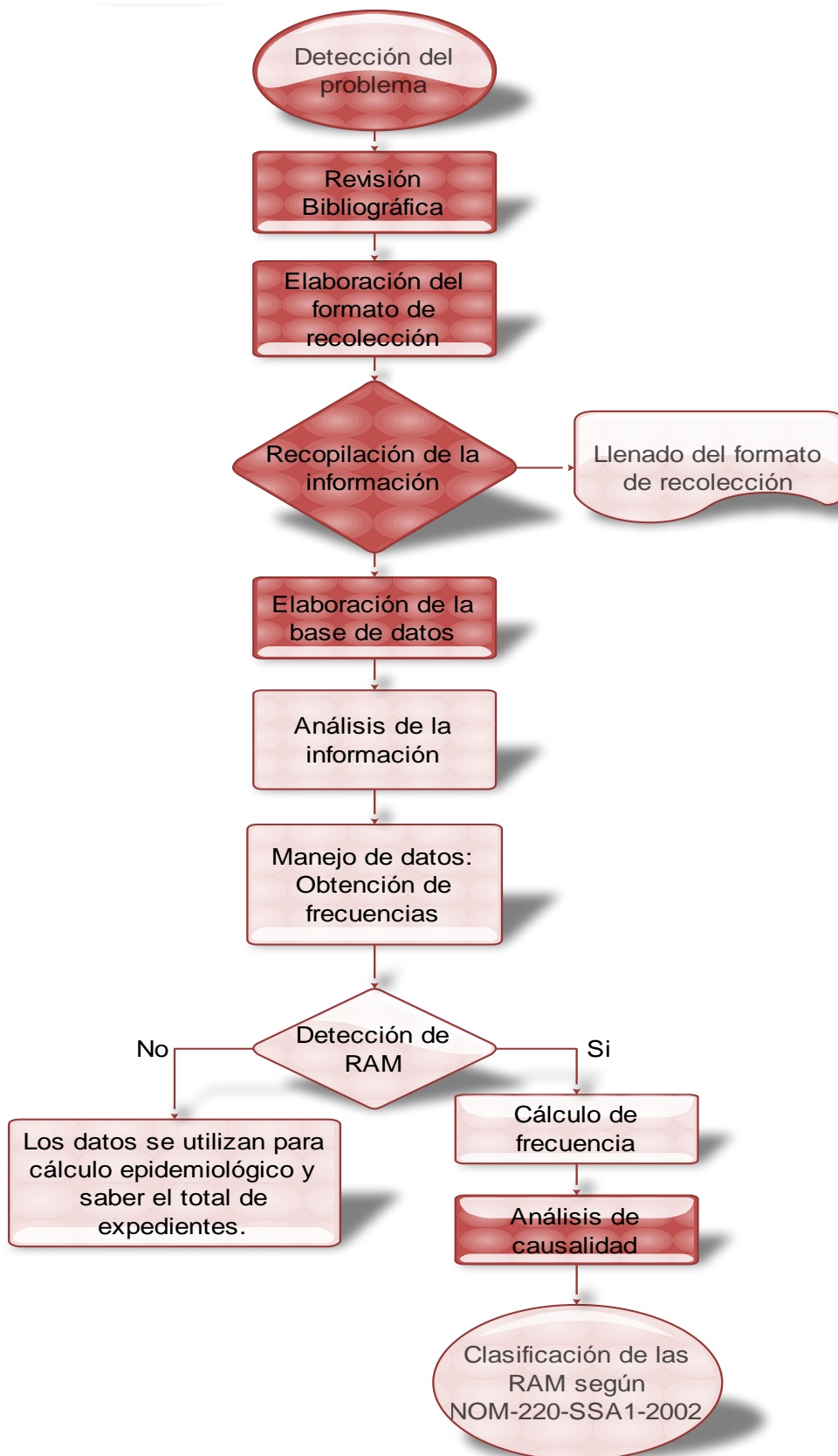
- Una vez estructurada la base de datos en Word, se pasó a una hoja de cálculo de Microsoft Office Excel® versión 2007. Para el tratamiento y reacciones adversas, se hizo un archivo individual (*Anexo 3 y 4*). De la base creada en Excel se generó un pegado especial para trasponer los datos al programa estadístico SPSS Statistics versión 19 para Windows.

#### Análisis estadístico

Para el análisis de los datos y por tratarse de un estudio observacional y descriptivo, se utilizó estadística descriptiva, mostrando medias aritméticas, desviaciones estándar y distribución de frecuencias en porcentajes. Las tablas y las gráficas realizadas nos representan la distribución de nuestros datos como porcentajes. Para todo esto se utilizó un programa de Microsoft Office Excel® versión 2007. En este tipo de estudio no se utilizó estadística de inferencia.



## 2.2 Diagrama de flujo





---

# **Capítulo 3.**

# **RESULTADOS Y**

# **ANÁLISIS**

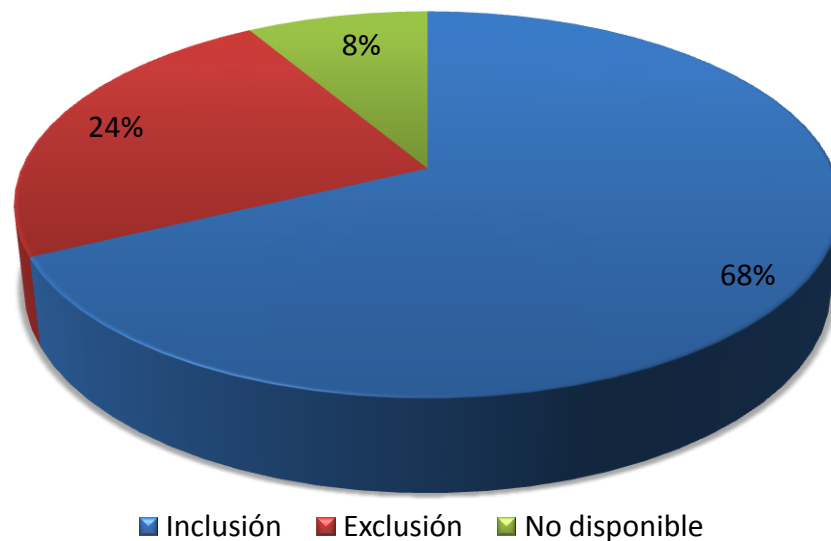


En la base de expedientes del INP del servicio de Neurología, se tenían registrados 518 expedientes de pacientes con diagnóstico de epilepsia en el periodo comprendido de enero de 2008 a diciembre de 2010, 351 (67.8%) cumplen con los criterios de inclusión, 123 (23.7%) fueron de exclusión y 44 (8.5%) no se encontraron disponibles para su revisión y análisis. (Tabla 1, Gráfica 1).

**Tabla 1. Total de expedientes del INP registrados de Enero de 2008 a diciembre de 2010**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Inclusión</b>	351	67.8
<b>Exclusión</b>	123	23.7
<b>No disponible</b>	44	8.5
<b>Total</b>	<b>518</b>	<b>100</b>

**Gráfica 1. Distribución de los expedientes en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión.**





De los 351 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión, 184 (52.4%) fueron niños y 167 (47.6%) niñas (Tabla 2). Los factores que pueden provocar las crisis epilépticas son muchos, por lo cual estas aparecen tanto en hombres y mujeres por igual. Estudios realizados en México demuestran que en nuestro país existen al menos un millón de personas con algún tipo de epilepsia, 42% son del género femenino y 58% masculino.<sup>15</sup> Estos datos coinciden con la incidencia de los pacientes del presente estudio.

**Tabla 2. Género de los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Masculino</b>	184	52.4
<b>Femenino</b>	167	47.6
<b>Total</b>	<b>351</b>	<b>100.0</b>

La clasificación según la edad de los niños que establece el INP es la siguiente:

- Neonatos: 0 - 1 mes
- Infantes: >1 mes – 2 años
- Niños: 3 - 11 años
- Adolescentes: 12 -16 años
- Jóvenes: 17 - 19 años

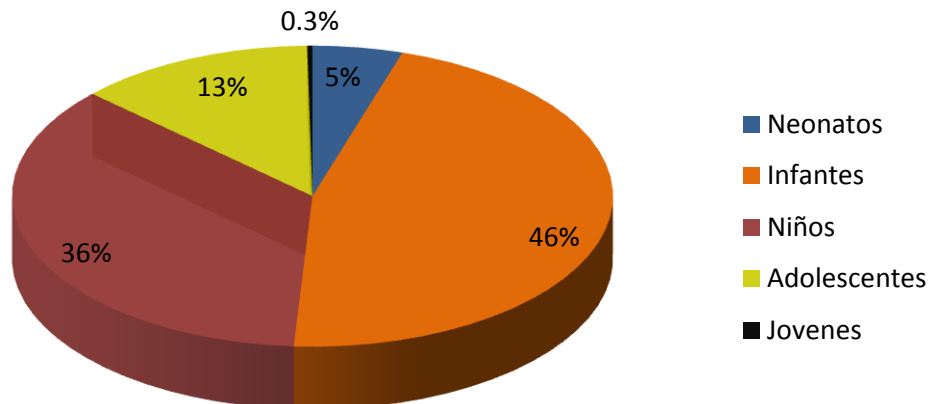
El grupo etario predominante es el de los infantes (46.2%) presentando una ligera ventaja al grupo de niños de 3 a 11 años. La edad en la que se presenta la primera crisis epiléptica es en los primeros cinco años de vida, lo que justificaría que los mayores porcentajes se encuentren en los grupos de infantes y niños.<sup>12,13</sup> (Tabla 3, Gráfica 2).

**Tabla 3. Grupo etario de los pacientes del INP**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Neonatos</b>	17	4.8
<b>Infantes</b>	162	46.2
<b>Niños</b>	126	35.9
<b>Adolescentes</b>	45	12.8
<b>Jóvenes</b>	1	0.3
<b>Total</b>	<b>351</b>	<b>100.0</b>



**Gráfica 2. Distribución de los pacientes pediátricos según la edad**



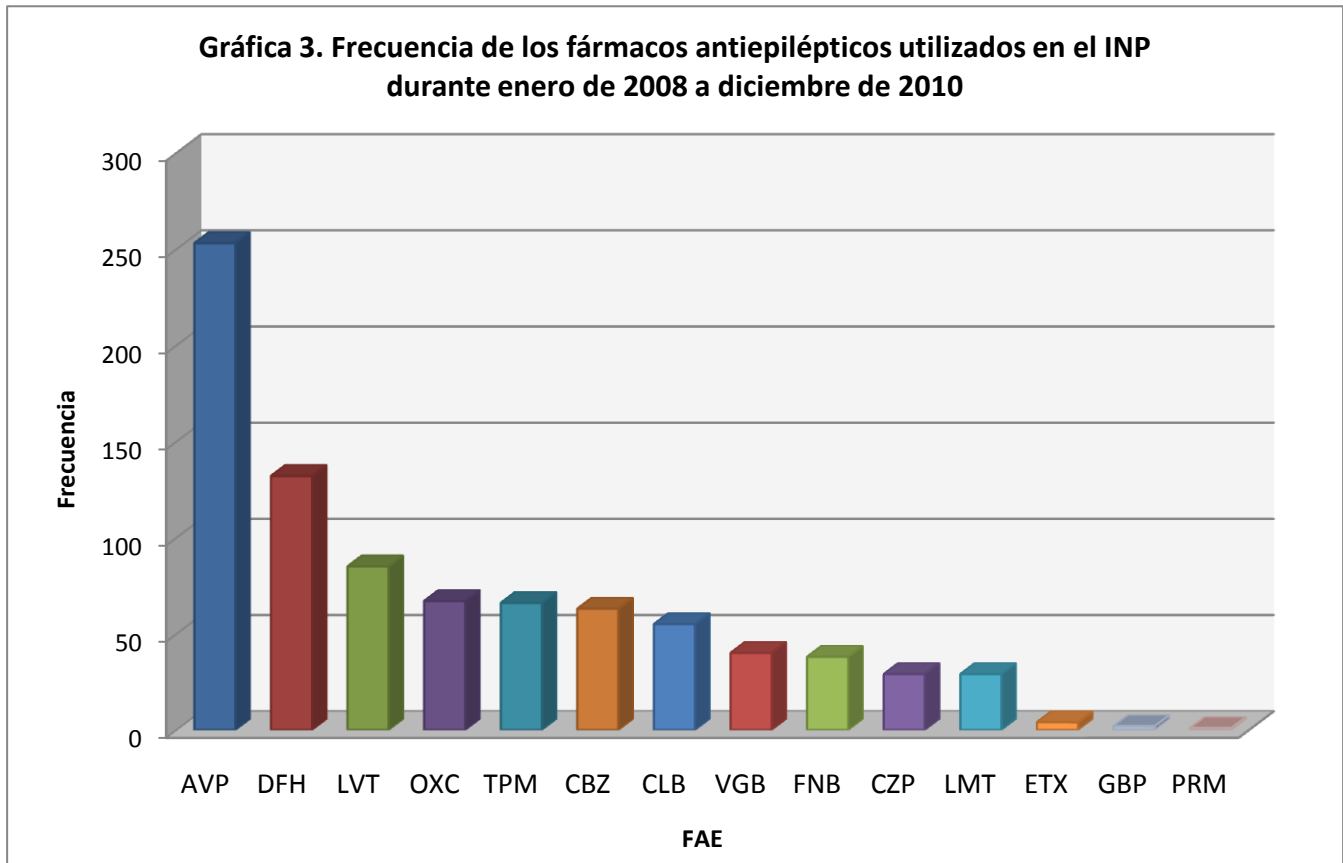
Se estima que por lo menos el 85% de la población pediátrica con epilepsia se puede controlar adecuadamente con medicamentos.<sup>16</sup> En México existen muchos fármacos antiepilépticos comercializados, en la tabla 4 se muestran FAE que se utilizaron en el INP y su frecuencia de uso en el periodo anteriormente establecido.

**Tabla 4. Frecuencia de FAE utilizados por los pacientes del INP en el periodo de Enero de 2008 a diciembre de 2010**

FAE	Frecuencia	Porcentaje
Acido valproico (AVP)	253	29.3
Fenitoína (DFH)	132	15.3
Levetiracetam (LVT)	85	9.8
Oxcarbamazepina (OXC)	67	7.8
Topiramato (TPM)	66	7.6
Carbamazepina (CBZ)	63	7.3
Clobazam (CLB)	55	6.4
Vigabatrina (VGB)	40	4.6
Fenobarbital (FNB)	38	4.4
Clonazepam (CZP)	29	3.4
Lamotrigina (LMT)	29	3.4
Etosuccimida (ETX)	4	0.5
Gabapentina (GBP)	2	0.2
Primidona (PRM)	1	0.1
<b>Total</b>	<b>864</b>	<b>100.0</b>



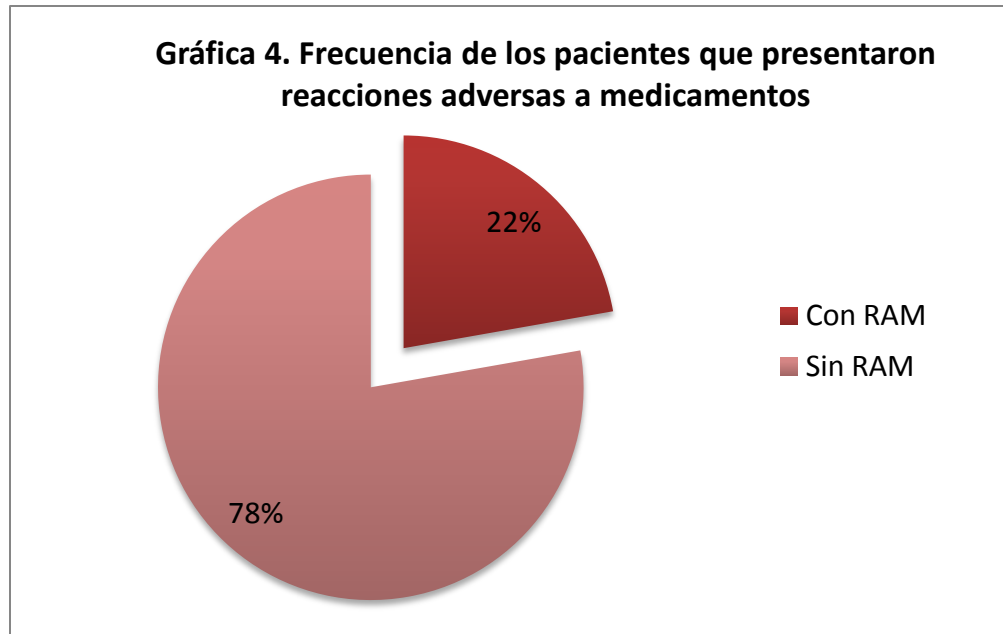
El fármaco predominante fue el AVP recetándose 253 veces (29.3%), seguido de la fenitoína o difenilhidantoína (15.3%), en la literatura se menciona que el AVP y DFH son considerados tratamientos de primera línea para la epilepsia por su amplio espectro de acción para el control de varios tipos de crisis epilépticas lo cual explicaría su extenso uso en el INP. (Gráfica 3).<sup>17,18</sup>



De 351 expedientes revisados, se detectaron y registraron 102 RAM en 78 expedientes, esto representa el 22.2% (Tabla 5, Gráfica 4).

**Tabla 5. Pacientes que presentaron RAM**

	Frecuencia	Porcentaje
Con RAM	78	22.2
Sin RAM	273	77.8
<b>Total</b>	<b>351</b>	<b>100</b>



El Centro Colaborador de la OMS para el Monitoreo Internacional de medicamentos en Uppsala refiere que la incidencia de las RAM varían entre 10 y 30% en los pacientes hospitalizados y que pueden presentar una tasa de mortalidad de 0.1 a 0.9%.<sup>28</sup> Lo que coinciden con este estudio, ya que se encontraron datos de frecuencia de 22.2%. Las RAM detectadas fueron del tipo previsible (relacionadas con la dosis y la acción farmacológica) e imprevisible (debido a las características idiosincráticas de los pacientes).<sup>3, 28</sup>

Respecto al género, diversos estudios han demostrado que pacientes femeninos tienen una probabilidad mayor que pacientes masculinos de desarrollar RAM, especialmente síntomas gastrointestinales.<sup>18</sup> En este estudio se observa que los niños (52.6%) presentaron más RAM que las niñas (47.4%) y aunque no se observa una diferencia significativa, esto es debido a que la epilepsia es más frecuente en varones. (Tabla 6, Gráfica 5)

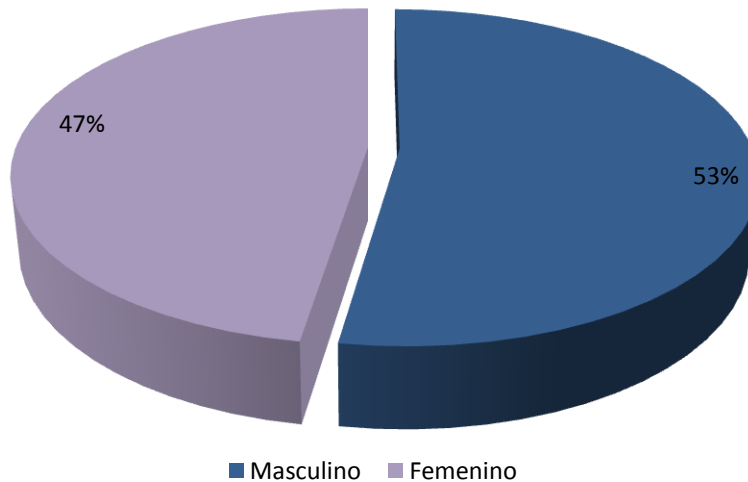
**Tabla 6. Género de los pacientes que presentaron RAM**

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Masculino</b>	41	52.6
<b>Femenino</b>	37	47.4
<b>Total</b>	78	100.0





**Gráfica 5. Distribución de los pacientes que presentaron RAM según su género**

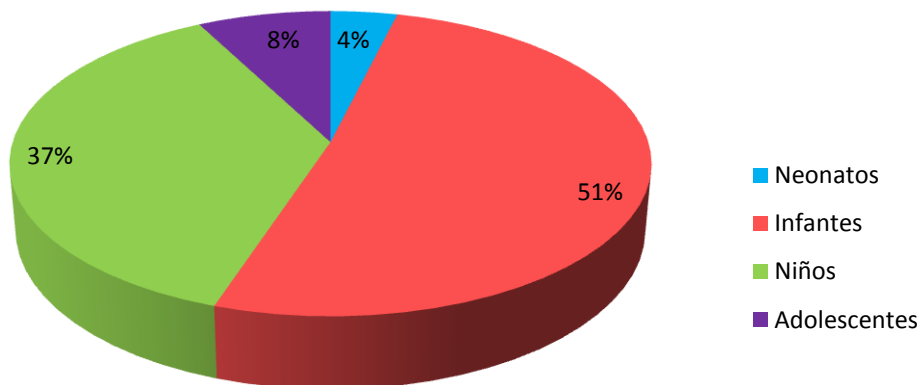


Se observó que la edad promedio fue 3.9 años  $\pm$  4.3, con la siguiente distribución 40 infantes, 29 niños, 6 adolescentes y 3 neonatos (Tabla 7, Grafica 6).

**Tabla 7. Grupo etario al que pertenecen los pacientes que presentaron RAM**

	Frecuencia	Porcentaje
Neonatos	3	3.8
Infantes	40	51.3
Niños	29	37.2
Adolescentes	6	7.7
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100.0</b>

**Gráfica 6. Grupo etario de los pacientes con RAM**





La edad y el grupo etario es de suma importancia dado que la población pediátrica, se distingue entre otros aspectos por la inmadurez de varios de sus aparatos y sistemas, lo que repercute en su fisiología, bioquímica e inmunología, situación que influye en la farmacodinamia, farmacocinética y sus mecanismos de metabolización de medicamentos y por lo tanto, los hace más vulnerables a los efectos de los medicamentos.<sup>5,19</sup> En otros estudios se ha demostrado que en niños menores de dos años se presenta como reacción adversa del tipo letal la hepatotoxicidad y algunos FAE presentan este tipo de RAM, por lo cual, se debe de tener un seguimiento en este grupo de pacientes.<sup>18</sup>

En numerosos estudios se ha demostrado que una terapia con numerosos medicamentos aumenta la probabilidad de desarrollar reacciones adversas.<sup>3,18</sup>

Se puede observar que hay una diferencia entre los pacientes que son tratados con monoterapia los cuales presentan un menor número de reacciones adversas, que los tratados con politerapia, 12 y 66 pacientes respectivamente. (Tabla 8)

**Tabla 8. Frecuencia de la terapia de los pacientes con RAM**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Monoterapia</b>	12	15.4
<b>Politerapia</b>	66	84.6
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100.0</b>

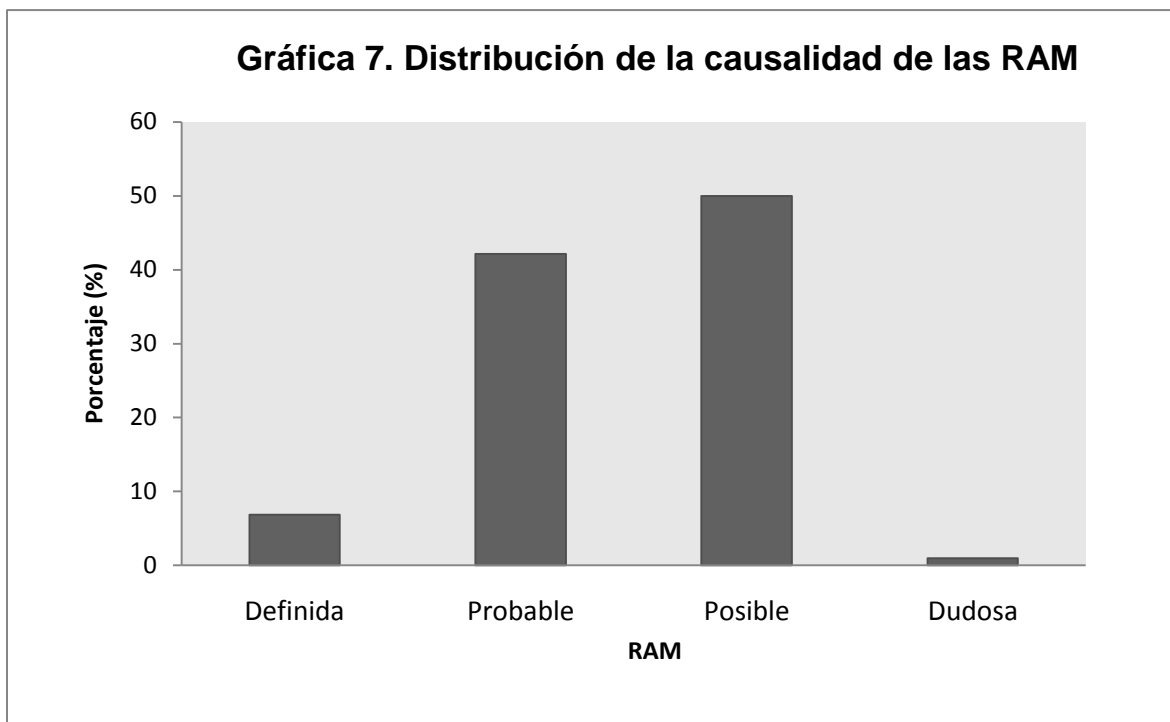
Es evidente que la politerapia puede ser un factor de riesgo para desarrollar RAM, ya que el 84.6% de los pacientes que presentaron reacciones adversas eran tratados con más de un FAE, por lo que se debe insistir en tener un control de las crisis en monoterapia, para evitar posibles interacciones farmacológicas que pueden ser causa de que se desarrollen las reacciones adversas.

De las 102 reacciones adversas a medicamentos detectadas, la causalidad “posible” se encontró en un 50% de las RAM, es decir, que la reacción adversa muestra una relación temporal razonable después de la administración del medicamento, pero se le puede atribuir al padecimiento, el 42.2 % fue “probable”, el 7% fue “definida”, en la cual la respuesta a la suspensión del medicamento es clínicamente evidente, solo en un caso la causalidad fue “dudosa” (Tabla 9, Gráfica 7).



Tabla 9. Causalidad de las RAM

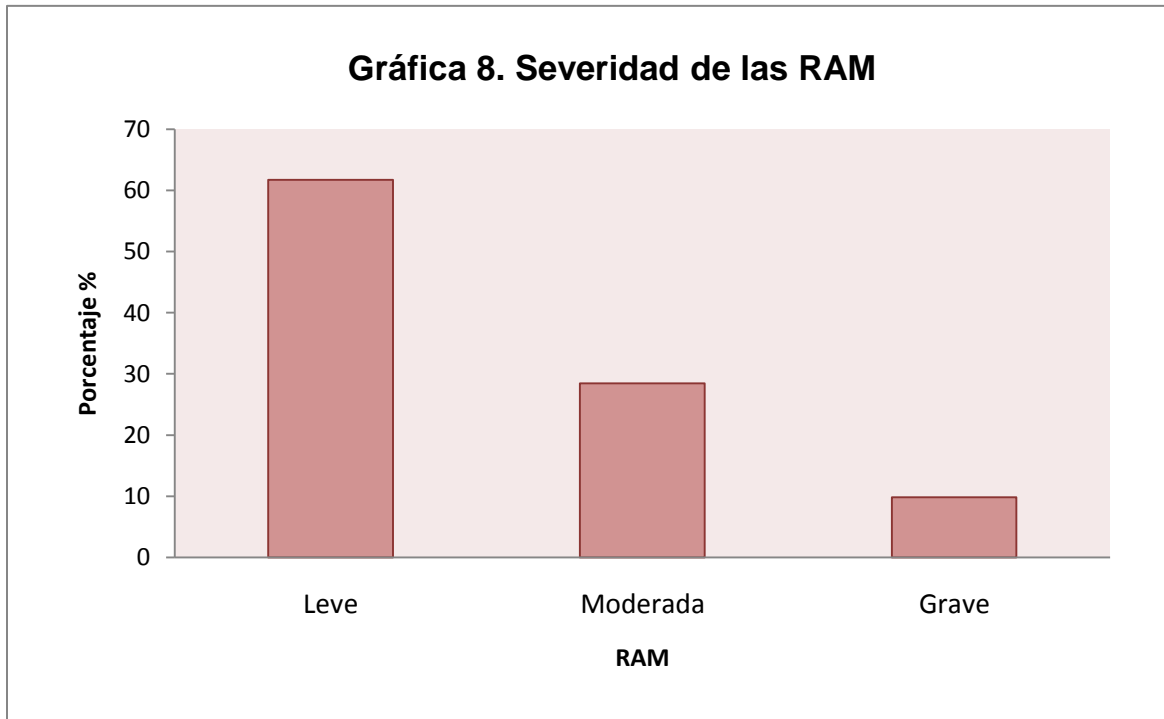
	Frecuencia	Porcentaje
<b>Definida</b>	7	6.9
<b>Probable</b>	43	42.2
<b>Posible</b>	51	50.0
<b>Dudosa</b>	1	1.0
<b>Total</b>	<b>102</b>	<b>100.0</b>



La severidad de las RAM fue leve en 61.8%, moderada en 28.4% y grave en 9.8%.(Tabla 10, Gráfica 8).

Tabla 10. Severidad de las RAM

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Leves</b>	63	61.8
<b>Moderadas</b>	29	28.4
<b>Graves</b>	10	9.8
<b>Total</b>	<b>102</b>	<b>100.0</b>



Los datos de este estudio indican que las reacciones adversas graves representan el 9.8% de RAM y la mayoría de estas desaparecieron al suspender el FAE implicado.

Los estudio acerca de la severidad de los FAE varía dependiendo de cada medicamento, por ejemplo se encontró en la literatura que la mayoría de los FAE pueden provocar una variedad de reacciones adversas graves que suelen ocurrir en los primeros seis meses de tratamiento, tales como erupciones en la piel, enfermedades sistémicas e insuficiencia renal en pacientes tratados con AVP (alrededor de 1 por cada 500 pacientes) y la incidencia de las reacciones adversas graves por DFH o FNB es poco frecuente.<sup>20</sup>

Se detectaron 102 reacciones adversas, en las cuales los sistemas más afectado fueron: el nervioso (40.2%), gastrointestinal (17.6%), dermatológico (14.7%), hematológico (11.8%) y endocrino (6.9%) (Tabla11, Gráfica 9).

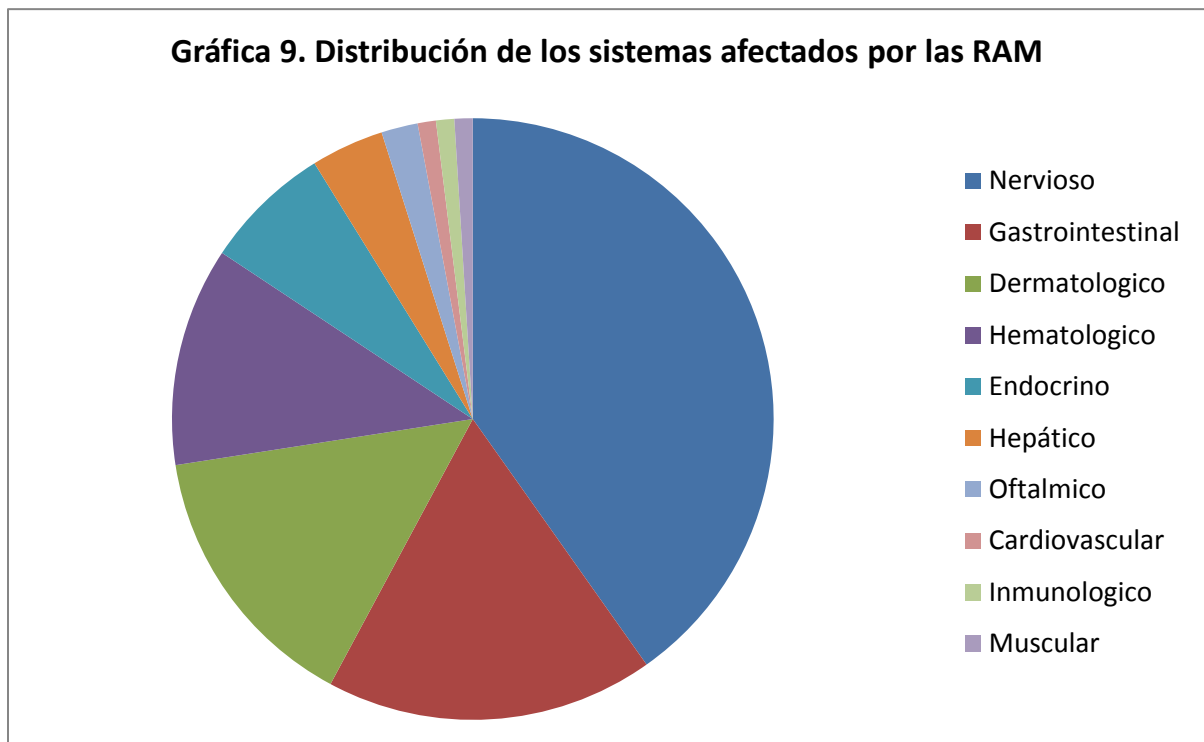


**Tabla 11. Sistemas afectados por las RAM**

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Nervioso</b>	41	40.2
<b>Gastrointestinal</b>	18	17.6
<b>Dermatológico</b>	15	14.7
<b>Hematológico</b>	12	11.8
<b>Endocrino</b>	7	6.9
<b>Hepático</b>	4	3.9
<b>Oftálmico</b>	2	2.0
<b>Cardiovascular</b>	1	1.0
<b>Inmunológico</b>	1	1.0
<b>Muscular</b>	1	1.0
<b>Total</b>	<b>102</b>	<b>100.0</b>

En diferentes fuentes de información consultadas, se observa que los sistemas frecuentemente afectados por FAE son el gastrointestinal y el nervioso lo que coincide con este estudio.<sup>18,20</sup>

**Gráfica 9. Distribución de los sistemas afectados por las RAM**



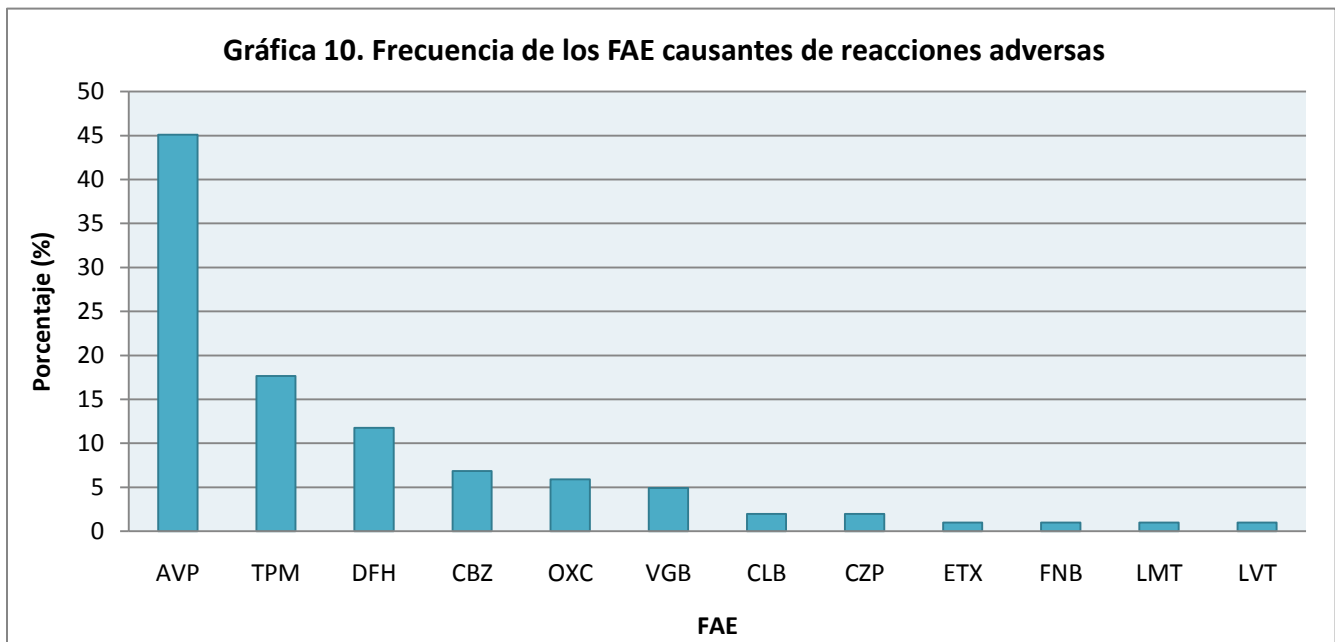


En la tabla 12 se enlistan los FAE que fueron los causantes de una o más RAM.

**Tabla 12. Frecuencia de los FAE que ocasionaron reacciones adversas**

	Frecuencia	Porcentaje
AVP	46	45.1
TPM	18	17.6
DFH	12	11.8
CBZ	7	6.9
OXC	6	5.9
VGB	5	4.9
CLB	2	2.0
CZP	2	2.0
ETX	1	1.0
FNB	1	1.0
LMT	1	1.0
LVT	1	1.0
<b>Total</b>	<b>102</b>	<b>100.0</b>

El fármaco con mayor número de RAM fue el ácido valproico (45.1%), el cual es el más usado en el INP y a nivel hospitalario;<sup>18</sup> el topiramato presentó 17.6% de RAM, este es un fármaco de segunda generación y es efectivo para crisis parciales, generalizadas y en síndrome de Lennox-gastaut; no es muy usado en el INP, pero fue el segundo FAE con mayor número de RAM. La fenitoína presentó un 11.8% de RAM, de este fármaco existen reportes de reacciones adversas no previsibles (reacciones dermatológicas). (Tabla 12, Gráfica 10).





La somnolencia se presentó en 20.6 %, la cual es una manifestación que está reportada y que tienen en común la mayoría de los FAE como ácido valproico, carbamazepina, clobazam, clonazepam y fenitoína. El 11.8% de las RAM fueron exantema y eritema (rash), todos estos tuvieron una severidad de moderada y grave, las cuales fueron causadas por FAE aromáticos (fenitoína, oxcarbamazepina y carbamazepina). En los casos de plaquetopenia (10.8%) no hubo registro de sangrado, la manifestación solo se hizo evidente en la biometría hemática y todas fueron causadas por AVP. La disminución del apetito (9.8%) en la mayoría de los casos fue de severidad leve debido a que solo causo pérdida de peso, esta RAM fue reversible al ajustar la dosis. (Tabla 13).

**Tabla 13. Descripción de las reacciones adversas a medicamentos detectadas**

<b>RAM</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Somnolencia	21	20.6
Exantema y eritema (rash)	12	11.8
Plaquetopenia	11	10.8
Disminución del apetito	10	9.8
Irritabilidad	10	9.8
Cefalea	5	4.9
Elevación de enzimas hepáticas	4	3.9
Hiperamonemia	4	3.9
Vómito	3	2.9
Dolor en epigástrico	2	2.0
Acidosis metabólica	1	1.0
Alopecia	1	1.0
Ansiedad	1	1.0
Bradicardia	1	1.0
Disminución de habilidades cognitivas	1	1.0
Estreñimiento	1	1.0
Exacerbación de crisis convulsivas	1	1.0
Edema facial	1	1.0
Fiebre	1	1.0
Gastritis	1	1.0
Hiperalgesia	1	1.0
Hiponatremia	1	1.0
Mareo	1	1.0
Nauseas	1	1.0
Neutropenia	1	1.0
Nistagmo	1	1.0
Parestesia	1	1.0
Pérdida de peso	1	1.0
Temblor	1	1.0
Visión borrosa	1	1.0
<b>Total</b>	<b>102</b>	<b>100.0</b>

**REACCIONES ADVERSAS QUE PRESENTARON CADA FAE.**

Se describirá de manera breve las RAM, su frecuencia, severidad y causalidad de los FAE con mayor número de reacciones adversas (Tabla 14)

**Tabla 14. Frecuencia de las reacciones adversas del AVP**

RAM	Frecuencia	Porcentaje	Severidad	Frecuencia	Causalidad	Frecuencia
Somnolencia	12	11.8	Leve	10	Posible	9
					Probable	1
			Moderada	2	Definida	1
					Probable	1
Plaquetopenia	11	10.8	Leve	9	Posible	6
					Probable	3
			Moderada	2	Probable	2
Hiperamonemia	4	3.9	Moderada	2	Probable	1
					Posible	1
			Grave	2	Definida	1
					Probable	1
Hepatotoxicidad	4	3.9	Leve	2	Probable	1
					Posible	1
			Moderada	2	Probable	1
					Posible	1
Irritabilidad	3	2.9	Leve	3	Posible	3
Disminución del apetito	3	2.9	Leve	3	Posible	1
					Probable	2
Vomito	2	2.0	Leve	1	Probable	1
			Moderada	1		1
Dolor en epigastrio	2	2.0	Leve	1	Definida	1
			Moderada	1		1
Temblores	1	1.0	Leve	1	Posible	1
Exantema y eritema (rash)	1	1.0	Moderada	1	Probable	1
Neutropenia	1	1.0	Leve	1	Posible	1
Bradicardia	1	1.0	Moderada	1	Posible	1
Alopecia	1	1.0	Leve	1	Posible	1
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>45.1</b>	<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>Total</b>	<b>46</b>
<b>Total RAM</b>	<b>102</b>	<b>100.0</b>				

Se observa que las reacciones adversas más frecuentes fueron la somnolencia y la plaquetopenia, con 11.8% y 10.8% respectivamente. La bibliografía refiere, que de las reacciones adversas del tipo hematológico del AVP, la más frecuente es la plaquetopenia





con valores de promedio de 1-24%,<sup>18</sup> lo que coincide con nuestro estudio ya que esta reacción se detectó con una frecuencia de 10.8%.

Una de las características del AVP que se han detectado a través de los estudios de farmacovigilancia, es que puede ocasionar diferentes reacciones de tipo idiosincráticas entre las que destacan: agranulocitosis, anemia aplásica, hepatotoxicidad y pancreatitis.<sup>18</sup> En el presente estudio se constata este dato, ya que en la tabla 14, se observa que la hepatotoxicidad representa el 3.9%.

La hiperamonemia inducida por AVP presentó una frecuencia del 3.9%, la mitad de estas reacciones adversas tuvieron una severidad grave dado que los pacientes presentaban somnolencia, hipoactividad, vómito y elevación de los niveles séricos de amonio, sintomatología con más de 4 días de duración, por lo cual fueron hospitalizados. En la bibliografía revisada, la hiperamonemia es reportada como efecto adverso infrecuente y grave del AVP, por lo cual se deben tomar las medidas adecuadas para normalizar las concentraciones de amonio lo más rápidamente posible, pues de lo contrario produce secuelas neurológicas graves e irreversibles.<sup>21,22</sup>

La severidad de las reacciones descritas en la tabla 14, tuvieron una frecuencia de 32 leves, 12 moderadas y 2 graves las cuales fueron descritas anteriormente (Gráfica 11).

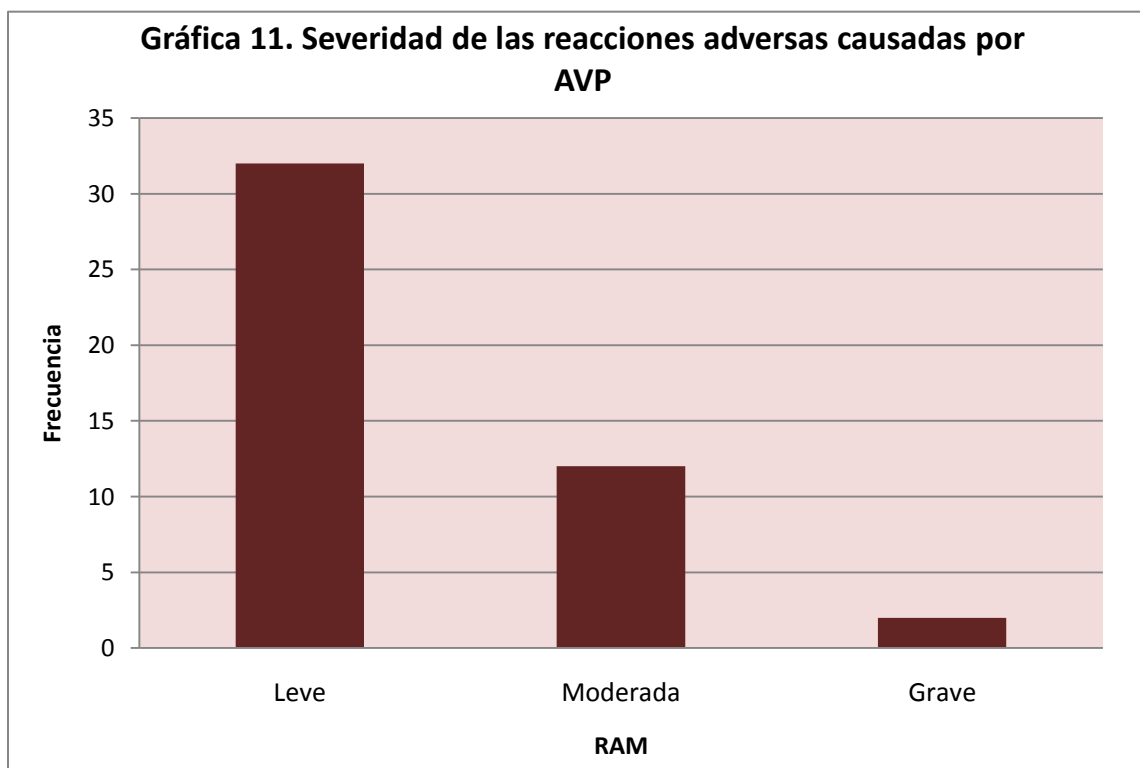


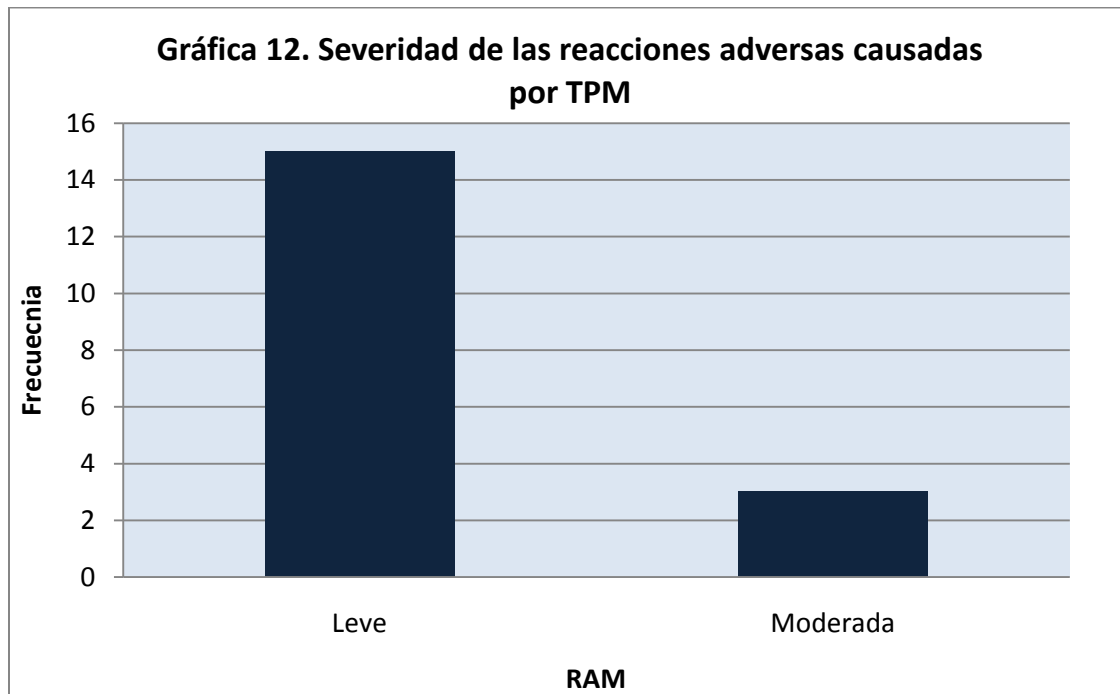


Tabla 15. Frecuencia de reacciones adversas de TPM

RAM	Frecuencia	Porcentaje	Severidad	Frecuencia	Causalidad	Frecuencia
Disminución del apetito	6	5.9	Leve	6	Probable	3
					Posible	3
Irritabilidad	4	3.9	Leve	4	Definida	1
					Probable	1
					Posible	1
					Dudosa	1
Acidosis metabólica	1	0.98	Moderada	1	Probable	1
Ansiedad	1	0.98	Leve	1	Posible	1
Cefalea	1	0.98	Leve	1	Posible	1
Exacerbación de crisis convulsivas	1	0.98	Moderada	1	Probable	1
Fiebre	1	0.98	Moderada	1	Posible	1
Hiperalgnesia	1	0.98	Leve	1	Posible	1
Parestesia	1	0.98	Leve	1	Posible	1
Pérdida de peso	1	0.98	Leve	1	Probable	1
<b>Total</b>	18	17.6	Total	18	Total	18
<b>Total RAM</b>	102	100.0				

Las reacciones adversas de los pacientes pediátricos tratados con topiramato son similares a los de adultos.<sup>23</sup> Las RAM más frecuentes reportadas en la literatura son somnolencia, disminución del apetito, irritabilidad, dolor abdominal y pérdida de peso.<sup>23,24</sup> En este estudio se encontró que la disminución de peso y la irritabilidad fueron las reacciones adversas predominantes con 5.9 y 3.9% respectivamente, otras RAM con menor frecuencia fueron ansiedad, acidosis metabólica, fiebre, parestesia, pérdida de peso, etc. (Tabla 15).

La severidad de las RAM antes descritas 15 fueron leves y 3 moderadas. En estudios similares se muestra que la mayoría reacciones adversas del topiramato son frecuentes y tolerables, por lo tanto, es necesario disminuir y ajustar la dosis de este fármaco para desaparecer las RAM. En los resultados recolectados se observa la misma tendencia dado que el topiramato no causó reacciones adversas clasificadas como graves. (Gráfica 12).



### Fármacos antiepilépticos aromáticos

Los fármacos antiepilépticos aromáticos son frecuentemente asociados a reacciones idiosincráticas de la piel. Este grupo de medicamentos consiste en carbamazepina (CBZ), fenitoína (DFH), oxcarbamazepina (OXC), lamotrigina (LMT) y felbamato. El espectro clínico de estas reacciones es muy amplio. Por lo general, se reportan como exantemas macopapulares que solo requieren la retirada del fármaco para su resolución. A veces puede ser más complejo con afectación multiórganica y ocasionalmente se pueden desarrollar condiciones severas como el síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.<sup>25</sup>

**Tabla 16. Frecuencia de reacciones adversas de DFH**

RAM	frecuencia	Porcentaje	Severidad	Frecuencia	Causalidad	Frecuencia
Exantema y eritema (rash)	8	7.84	Grave	3	Probable	3
			Moderada	4	Probable	3
					Posible	1
			Leve	1	Posible	1
Somnolencia	2	1.96	Leve	1	Posible	1
			Grave	1	Probable	1
Nistagmo	1	0.98	Grave	1	Probable	1
Disminución del apetito	1	0.98	Grave	1	Probable	1
Total	12	11.8	Total	12	Total	12
Total RAM	102	100				

**Tabla 17. Frecuencia de reacciones adversas de CBZ**

RAM	Frecuencia	Porcentaje	Severidad	Frecuencia	Causalidad	Frecuencia
Somnolencia	3	2.94	Leve	3	Probable	2
					Posible	1
Cefalea	2	1.96	Moderada	1	Definida	1
			Leve	1	Probable	1
Exantema y eritema (rash)	1	0.98	Moderada	1	Probable	1
Mareo	1	0.98	Leve	1	Probable	1
Total	7	6.9	Total	7	Total	7
Total RAM	102	100				

**Tabla 18. Frecuencia de reacciones adversas de OXC**

RAM	Frecuencia	Porcentaje	Severidad	Frecuencia	Causalidad	Frecuencia
Exantema y eritema (rash)	2	1.96	Grave	1	Probable	1
			Moderada	1	Probable	1
Cefalea	2	1.96	Leve	1	Probable	1
			Moderada	1	Posible	1
Hiponatremia	1	0.98	Moderada	1	Probable	1
Náusea	1	0.98	Moderada	1	Probable	1
Total	6	5.9	Total	6	Total	6
Total RAM	102	100				

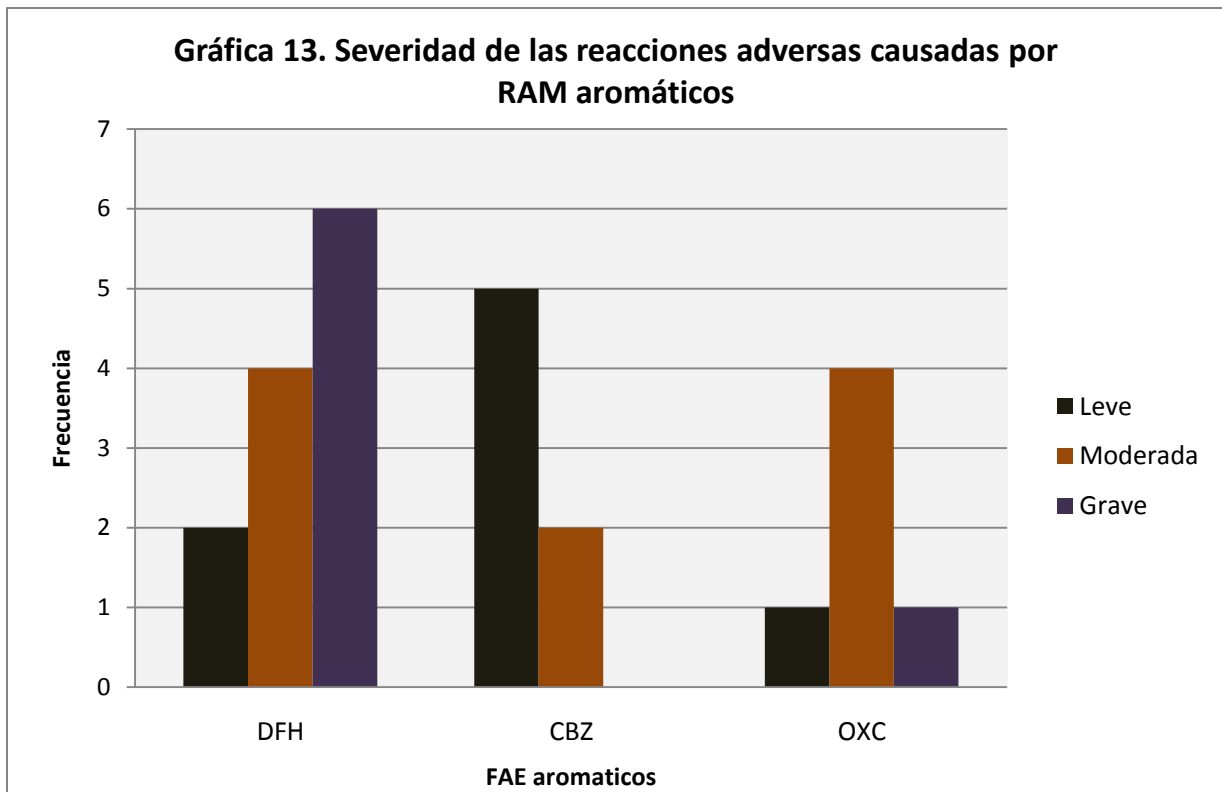
DFH, CBZ y OXC fueron responsables de reacciones adversas similares a las previamente descritas en otros FAE como son somnolencia, disminución del apetito, cefalea, náuseas y mareos, las cuales están reportadas en la literatura de cada medicamento (Tablas 16, 17 y 18).

La incidencia del síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos aromáticos en menores de 10 años es 1 por 1000 expuestos a FAE aromáticos,<sup>26</sup> en este estudio se observó que fenitoina, carbamazepina y oxcarbamazepina causaron exantema y eritema (rash) de manera predominante en comparación con otros FAE, 7.84%, 0.98% y 1.96% respectivamente, en todos los casos de hipersensibilidad fue necesario retirar el medicamento y en los más graves se necesitó tratamiento con antihistamínicos y días de hospitalización para vigilar la sintomatología de los pacientes. Aunque estas reacciones fueron clasificadas como graves



no se encontró descrito en los expedientes de los pacientes algún síndrome de Steven-Johnson (Tablas 16, 17 y 18).

La fenitoina (DFH) fue el medicamento que causó el mayor número de reacciones adversas dermatológicas graves, seguido de OXC, mientras que CBZ provocó exantema y eritema (rash) clasificado como moderado. (Gráfica 13).



**Tabla 19. Frecuencia de reacciones adversas de VGB**

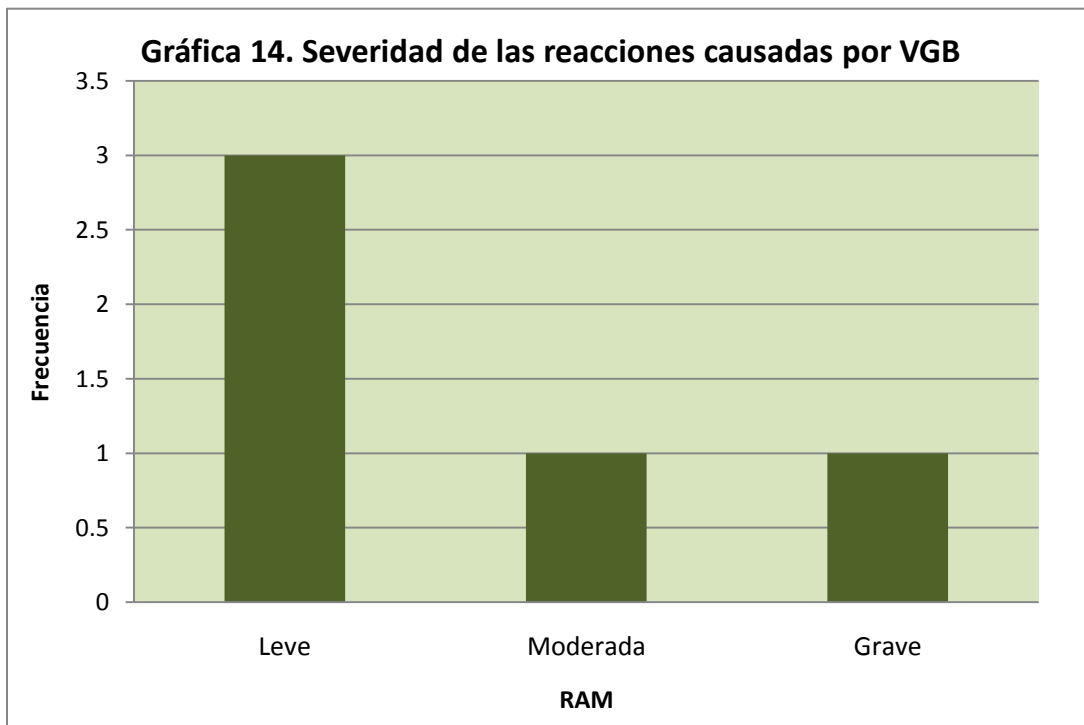
RAM	Frecuencia	Porcentaje	Severidad	Frecuencia	Causalidad	Frecuencia
Irritabilidad	2	1.96	Leve	1	Definida	1
			Moderada	1	Posible	1
Estreñimiento	1	0.98	Leve	1	Posible	1
Visión borrosa	1	0.98	Grave	1	Probable	1
Vómito	1	0.98	Leve	1	Posible	1
Total	5	4.9	Total	5	Total	5
<b>Total RAM</b>	<b>102</b>	<b>100</b>				



De las 102 RAM, 4.9% fueron causadas por vigabatrina, este FAE se aprobó en varios países para ser utilizado en epilepsia con crisis de tipo parcial compleja, de difícil control y en espasmos infantiles (Síndrome de West), en especial cuando está asociado a esclerosis tuberosa, lo cual ha hecho que este fármaco sea utilizado en la población pediátrica.<sup>27</sup> Las reacciones adversas más frecuentes en la mayoría de los estudios realizados fueron vértigo, náuseas, ataxia, estreñimiento, irritabilidad e hiperactividad, lo que concuerda con los resultados recabados, en este estudio (Tabla 19).

La VGB puede provocar daños permanentes en la visión, incluida la pérdida de la visión periférica y visión borrosa, se reporta una prevalencia en niños entre 15-30% aunque no es posible predecir qué pacientes van a desarrollar daños en la visión, se recomienda hacer una revisión con el oculista cada 3 meses de iniciado el tratamiento.<sup>27</sup> En este estudio se encontró un caso de visión borrosa después de un año de tratamiento con VGB en el cual había riesgo oftalmológico, el medicamento tuvo que retirarse y se cambio por otro FAE.

Las reacciones adversas de VGB son poco frecuentes y leves (Gráfica 14), es un medicamento que puede ser utilizado con muy buena potencia anticonvulsivante en las indicaciones antes señaladas siempre y cuando se tenga el seguimiento adecuado.





---

# **Capítulo 4.**

# **CONCLUSIONES**



En este estudio se sugiere que la frecuencia en la que se presentan las reacciones adversas a medicamentos es del 22.2% en los pacientes pediátricos diagnosticados con epilepsia, ya que los FAE dieron lugar a diferentes tipos de reacciones adversas las más frecuentes incluyen somnolencia, eritema y exantema (rash), plaquetopenia y disminución del apetito; estas RAM deben ser detectadas para poder ser minimizadas y si es posible evitarlas con el propósito de que el paciente tenga un mejor apego a su tratamiento y por tanto un adecuado control de crisis epilépticas, lo que se verá reflejado en su calidad de vida.

El ácido valproico fue el causante de un mayor número de reacciones adversas, de las cuales predominaron las leves, aunque se debe tener en cuenta que las reacciones idiosincráticas que causa el AVP como son hepatotoxicidad, hiperamonemia y alopecia, pueden causar secuelas irreversibles en los pacientes por lo cual, es necesario monitorear el uso de este FAE en niños.

Las RAM en su mayoría fueron causadas por FAE aromáticos, este tipo de reacciones son imprevisibles y pueden llegar a ser letales para los pacientes, en los cuales si no se tiene la vigilancia médica adecuada llegan a evolucionar en un síndrome de Steven-Johnson o en necrosis epidérmica tóxica. Además los pacientes que han presentado eritema y exantema (rash) a FAE aromáticos tienen el riesgo de volver a presentar esta sintomatología con otro FAE o reactividad cruzada de FAE lo que dificulta el tratamiento.

Lo previamente descrito indica que es fundamental e importante el desarrollo de las actividades de farmacovigilancia en los hospitales, ya que nos permitirá tener datos de frecuencia de RAM en este grupo de estudio, con la finalidad de minimizarlas, si es posible prevenirlas y realizar la toma de decisiones (en cuanto a continuar o no con el FAE), además de apoyar el uso racional de los medicamentos.

Este estudio nos da un amplio panorama de lo que sucede en los pacientes pediátricos que tienen prescrito algún fármaco antiepiléptico lo que hará posible generar señales de alerta, que contribuyan al uso seguro de los FAE.





---

# ANEXOS



Anexo 1.

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Investigador: _____	Fecha (dd/mm/aa): _____	No. _____
Expediente: _____	Clave CIE.10: _____	

Datos generales del paciente.		
Iniciales del paciente: _____	Género: M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
Fecha de ingreso al INP: _____	Nivel socioeconómico: N 1 2 3 4 5	
Edad al ingresar (aa/mm/dd): _____	Seguro Popular: Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Fecha de nacimiento: _____	Obesidad: <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/> Desnutrición <input type="checkbox"/>

Hallazgos clínicos de diagnóstico (Dx)
Antecedentes: _____
Diagnóstico Inicial: _____
Diagnóstico Actual: _____

Datos importantes de la historia clínica	
EEG <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No _____	
TAC <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No _____	
RMN <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No _____	
Niveles Séricos (FAE's) <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No _____	

Datos del tratamiento					
Medicamento(FAE'S)	Dosis diaria	Via de admon.	Fecha de terapia (D/M/A)		Indicación
			Inicio	Termino	

Señalar si la terapia de FAES's es:  Monoterapia  Politerapia  Monoterapia consecutiva

Farmacoterapia concomitante					
Medicamento	Fecha de terapia (dd/mm/aa)		Dosis diaria	Via de administracion	Indicación
	Inicio	Termino			

**Datos del último Tx**

Fecha del último Tx \_\_\_\_\_ Último Tx con: \_\_\_\_\_

**Adherencia al tratamiento**Apego: Lugar: Hospital  Casa  Si  No Si **NO** hubo apego, porque razón: \_\_\_\_\_Datos cognitivos Si  No 

Escolaridad: \_\_\_\_\_ Desempeño: \_\_\_\_\_

**Comentarios y observaciones****Datos de la sospecha de la Reacción adversa**Si No 

Descripción de la RAM (incluyendo los datos de exploración y de lab)	Fecha de inicio	FAE sospechoso	Consecuencia de la RAM*	Medidas tomadas*		Severidad	Causalidad
				A) Si No No se sabe	D) Si No No se sabe		
				B) Si No No se sabe	E) Si No No se sabe		
				C) Si No No se sabe	F) Si No No se sabe		
				A) Si No No se sabe	D) Si No No se sabe		
				B) Si No No se sabe	E) Si No No se sabe		
				C) Si No No se sabe	F) Si No No se sabe		
				A) Si No No se sabe	D) Si No No se sabe		
				B) Si No No se sabe	E) Si No No se sabe		
				C) Si No No se sabe	F) Si No No se sabe		

**\*Consecuencias de la RAM**1) Recuperado sin secuela 3) No recuperado 5) Muerte-el fármaco pudo haber contribuido 7) No se sabe  
2) Recuperado con secuela 4) Muerte-debido a la RAM 6) Muerte-no relacionada al medicamento**Medidas tomadas.**A) ¿Se retiró el medicamento sospechoso? D) ¿Se cambió la farmacoterapia?  
B) ¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? E) ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento?  
C) ¿Se disminuyó la dosis? F) Si no se retiró el medicamento ¿Persistió la reacción?**Severidad**

1) Leve 2) Moderada 3) Grave 4) Letal

**Causalidad (Utilizando el Algoritmo de Naranjo)**

A) Definida: &gt; 5 B) Probable: 5 - 8 C) Posible: 1 - 4 D) Dudosa: 0

Evaluación de causalidad de reacción adversa (Algoritmo de naranjo)	Si	No	No Se Sabe	RAM 1	RAM 2	RAM 3
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	1	0	0			
2. ¿Se produjo la RAM después de administrar el fármaco sospechoso?	2	-1	0			
3. ¿Mejóro la RAM tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	1	0	0			
4. ¿Reapareció la RAM tras readministración del fármaco?	2	-1	0			
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	2	0			
6. ¿Reapareció la RAM tras administrar placebo?	-1	1	0			
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	1	0	0			
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	1	0	0			
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	1	0	0			
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	1	0	0			
<b>PUNTUACION TOTAL</b>						



## Anexo 2

## Definición de las variables para la base de epilepsia

Numero de variable	Nombre de la variable	Descripción de la variable	Categoría
1.	No_reg	Número de registro del expediente en la base	"Personalizada para cada expediente"
2.	Nom_inv	Nombre del investigador	"1=Tania M Gutiérrez Zarco" "2=Otros nombres"
3.	No_exp	Número del expediente	"Numero personal de cada paciente en el INP"
4.	Clave_dx	Clave CIE 10 de epilepsia	"G40.0: Epilepsia idiopática y localización precisa (focal, parcial) y con convulsiones de presentación localizada" "G40.1: Epilepsia sintomática localizada (focal, parcial) y síndromes epilépticos con crisis parciales simples" "G40.2: Epilepsia sintomática localizada (focal, parcial) y síndromes epilépticos con crisis parciales complejas" "G40.3: Epilepsia generalizada idiopática y síndrome epilépticos" "G40.4: Otras epilepsias y síndromes epilépticos idiopáticos generalizados" "G40.5: Síndromes epilépticos especiales" "G40.6: Crisis de 'Gran mal' sin especificar (con o sin 'pequeño mal'*)" "G40.7: 'Pequeño mal' sin especificar y sin crisis de 'gran mal'*" "G40.8: Otras epilepsias" "G40.9: Epilepsias sin especificar" "G41: Estatus epiléptico"
5.	Inic_pac	Iniciales de cada paciente	"Personalizada para cada paciente"
6.	Fe_Ingr	Fecha de ingreso	"dd/mm/aaaa"
7.	Ed_ingre	Edad del paciente al ingresar	"aa/mm/dd"
8.	Fe_Nac	Fecha de nacimiento	"dd/mm/aaaa"
9.	Gpo_etar	Grupo etario	"1=Neonatos: 0-1 mes" "2=Infantes: >1mes-2años" "3=Niños:3-11 años" "4=Adolescentes: 12-16 años" "5=Jovenes: 17-19 años"
10.	Genero	Género del paciente	"1=Masculino" "2=Femenino"
11.	N_Soc_Ec	Nivel socioeconómico	"1=1N" "2=2N" "3=3N"



			"4=4N" "5=5N" "6=1XNG" "7=1X" "8=Otros"
12.	Seg_Pop	Seguro popular	"1=Si" "2=No"
13.	Edo_nutr	Estado nutricional	"1=Normal" "2=Desnutrición" "3=Obesidad" "4=Sobrepeso"
14.	Ant_pac	Antecedentes del paciente	"1=Familiares con epilepsia" "2=Epilepsia diagnosticada" "3=Tratado o en tratamiento con FAE" "4=Crisis febriles" "5=Presento una crisis convulsiva" "6=Ha presentado más de una crisis convulsiva" "7=Espasmos" "8=Crisis de ausencias" "9=Prematuro" "10=Antecedente de TCE" "11=Antecedente de EHI" "12=Alteración o deterioro en el neurodesarrollo" "13=Tumores o otras lesiones cerebrales" "14=Infecciones" "15=Defectos congénitos" "16=Otros"
15.	Dx_ini	Diagnostico inicial	"1=Crisis convulsivas" "2=Crisis convulsivas de difícil control" "3=Epilepsia en estudio" "4=Otros"
16.	Otr_diai	Otros diagnósticos iniciales	"Descripción de otras enfermedades por las cuales ingreso el paciente"
17.	Diag_CIE	Diagnostico actual de epilepsia según la clasificación del CIE-10	"1=G40.0: epilepsia idiopática y localización precisa (focal, parcial) y con convulsiones de presentación localizada" "2=G40.1: epilepsia sintomática localizada (focal, parcial) y síndromes epilépticos con crisis parciales simples" "3=G40.2: epilepsia sintomática localizada (focal, parcial) y síndromes epilépticos con crisis parciales complejas" "4=G40.3: epilepsia generalizada idiopática y síndrome epilépticos" "5=G40.4: Otras epilepsias y"



			<p>síndromes epilépticos idiopáticos generalizados”</p> <p>“6= G40.5: Síndromes epilépticos especiales”</p> <p>“7= G40.6: crisis de “Gran mal” sin especificar (con o sin “pequeño mal”*)</p> <p>“8=G40.7: “Pequeño mal” sin especificar y sin crisis de “gran mal”*</p> <p>“9= G40.8: Otras epilepsias”</p> <p>“10 =G40.9: epilepsias sin especificar”</p> <p>“9=G41: Estatus epiléptico”</p>
18.	Diag_epi	Diagnostico de epilepsia	“Diagnostico actual o ultimo diagnostico de epilepsia al hacer la consulta”
19.	Enf_con	Enfermedades concomitantes	“1=Si” “2=No”
20.	D_Ef_con	Enfermedades concomitantes	“Descripción de las enfermedades concomitantes”
21.	Est_EEG	Estudios de electroencefalograma	“1=Si” “2=No”
22.	Est_TAC	Estudio de tomografía axial computarizada	“1=Si” “2=No”
23.	Est_RMC	Estudios de resonancia magnética cerebral	“1=Si” “2=No”
24.	Est_NS	Estudios de niveles sericos de FAE’s	“1=Si” “2=No”
25.	Res_NS	Resultados de los niveles sericos	“1=Si, NS Normales” “1=Si, NS Bajos” “3=Si, NS altos”
26.	Res_EEG	Resultados de electroencefalograma	“Descripción de los resultados EEG”
27.	Res_TAC	Resultados de tomografía axial computarizada	“Descripción de los resultados TAC”
28.	Res_RMC	Resultados de resonancia magnética cerebral	“Descripción de los resultados RMC”
29.	Cr_in_ex	Criterios de inclusión y exclusión	“1= Inclusión” “2= exclusión” “3= No disponible”
30.	Observaciones	Observaciones que estén anotadas en el formato (puede o no haber)	“Datos relevantes o que pudieran estar involucrados en la enfermedad o terapéutica del paciente, así como sus datos cognitivos”
31.	Sosp_RAM	Sospecha de Reaccion adversa al medicamento (RAM)	“1=Si” “2=No”



## Anexo 3

Tabla de tratamiento

Numero de variable	Nombre de la variable	Descripción de la variable	Categoría
1.	No_reg	Número de registro del expediente en la base	"Personalizada para cada expediente"
2.	Inic_pac	Iniciales de cada paciente	"Personalizada para cada paciente"
3.	Gpo_etar	Grupo etario	"1=Neonatos: 0-1 mes" "2=Infantes: >1mes-2años" "3=Niños:3-11 años" "4=Adolescentes: 12-16 años" "5=Jovenes: 17-19 años"
4.	Genero	Género del paciente	"1=Masculino" "2=Femenino"
5.	Diag_CIE	Diagnostico actual de epilepsia según la clasificación del CIE-10	"1=G40.0: epilepsia idiopática y localización precisa (focal, parcial) y con convulsiones de presentación localizada" "2=G40.1: epilepsia sintomática localizada (focal, parcial) y sindromes epilépticos con crisis parciales simples" "3=G40.2: epilepsia sintomática localizada (focal, parcial) y sindromes epilépticos con crisis parciales complejas" "4=G40.3: epilepsia generalizada idiopática y síndrome epilépticos" "5=G40.4: Otras epilepsias y sindromes epilépticos idiopáticos generalizados" "6= G40.5: Síndromes epilépticos especiales" "7= G40.6: crisis de "Gran mal" sin especificar (con o sin ´pequeño mal´*) "8=G40.7: "Pequeño mal" sin especificar y sin crisis de ´gran mal´* "9= G40.8: Otras epilepsias" "10 =G40.9: epilepsias sin especificar" "9=G41: Estatus epiléptico"
6.	Enf_con	Enfermedades concomitantes	"1=Si" "2=No"
7.	N_Soc_Ec	Nivel socioeconómico	"1=1N" "2=2N" "3=3N" "4=4N" "5=5N" "6=1XNG" "7=1X"



			"8=Otros"
8.	Edo_nutr	Estado nutricional	"1=Normal" "2=Desnutrición" "3=Obesidad" "4=Sobrepeso"
9.	Ter_FAE	Terapia con FAE's en monoterapia o politerapia	"1=monoterapia" "2=politerapia" "3=monoterapia consecutiva;politerapia"
10.	Fe_UI_Tx	Fecha del ultimo tratamiento FAE's	"dd/mm/aaaa"
11.	FAE_ucon	FAE utilizado en el tratamiento de la ultima consulta	"AVP=Acido valproico" "DFH=Fenitoína" "FNB=Fenobarbital" "CLB=Clobazan" "ETX=Etosuccimida" "PRM=Primidona" "CBZ=Carbamazepina" "CZP=Clonazepam" "OXC=Oxcarbamazepina" "TPM=Topiramato" "LMT=Lamotrigina" "VGB=Vigabatrina" "LVT=Levetiracetam" "GBP=Gabapentina" "PGB=Pregabalina"
12.	Dsis_Uc	Dosis diaria del FAE utilizado en la ultima consulta	"mg/kg/d"
13.	FAE_Tx	FAE's utilizados a lo largo de todo el tratamiento farmacológico	"AVP=Acido valproico" "DFH=Fenitoína" "FNB=Fenobarbital" "CLB=Clobazan" "ETX=Etosuccimida" "PRM=Primidona" "CBZ=Carbamazepina" "CZP=Clonazepam" "OXC=Oxcarbamazepina" "TPM=Topiramato" "LMT=Lamotrigina" "VGB=Vigabatrina" "LVT=Levetiracetam" "GBP=Gabapentina" "PGB=Pregabalina"
14.	Dsis_TX	Dosis de los FAE's utilizados en el tratamiento	"mg/kg/d"
15.	FAE_ini	Fecha de inicio del FAE	"dd/mm/aaaa"
16.	FAE_ter	Fecha de termino del FAE	"1=continua" "dd/mm/aaaa"
17.	Med_con	Farmacoterapia concomitante	"1=Si" "2=No"
18.	N_Far_co	Numero de fármacos	"Dato numérico"





		concomitantes	
19.	Apeg_FAE	Apego a la terapia con FAE´s	"1=Si" "2=no"
20.	Apeg_lug	Lugar donde se lleva a cabo el apego terapéutico	"1=Casa" "2=Hospital" "3=ambos"
21.	Sosp_RAM	Sospecha de Reaccion adversa al medicamento (RAM)	"1=Si" "2=No"
22.	C_Far_co	Clasificación de los fármacos concomitantes	"Nombre de cada medicamento concomitante"



## Anexo 4.

Tabla de reacciones adversas a medicamentos

Numero de la variable	Nombre de la variable	Descripción de la variable	Categorías
1.	No_reg	Número de registro del expediente en la base	"Personalizada para cada expediente"
2.	Des_RAM	Descripción de la RAM	Descripción particular de cada RAM
3.	Fe_RAM	Fecha de reporte de la RAM en el expediente.	"dd/mm/aaaa"
4.	FAE_Sosp	FAE sospechoso de la RAM	"AVP=Ácido valproico" "DFH=Fenitoína" "FNB=Fenobarbital" "CLB=Clobazan" "ETX=Etosuccimida" "PRM=Primidona" "CBZ=Carbamazepina" "CZP=Clonazepam" "OXC=Oxcarbamazepina" "TPM=Topiramato" "LMT=Lamotrigina" "VGB=Vigabatrina" "LVT=Levetiracetam" "GBP=Gabapentina" "PGB=Pregabalina"
5.	Cons_RAM	Consecuencia de la RAM	"1=Recuperado sin secuelas" "2=Recuperado con secuelas" "3=No recuperado" "4=Muerte debida a la RAM" "5=Muerte-el medicamento pudo haber contribuido" "6=Muerte-no relacionada al medicamento" "7=No se sabe"
6.	Sev_RAM	Severidad de la RAM	"1=Leve" "2=Moderada" "3=Grave" "4=Letal"
7.	Cau_RAM	Causalidad de la RAM	"1=Definida" "2=Probable" "3=Posible" "4=Dudosa"
8.	Or_sis_a	Organo y/o sistema afectado por la RAM	"Organo y/o sistema afectado por la RAM"
9.	Dos_FAE	Dosis del medicamento sospechoso de la RAM	"mgkgd"
10.	V_admon	Vía de administración del medicamento sospechoso	"1=Via oral" "2=Via intravenosa"
11.	Apeg_FAE	Apego de la farmacoterapia con FAE's	"1= Si" "2=No"
12.	Ter_FAE	Terapia con FAE	"1=Monoterapia" "2=Politerapia"



			"3=Monoterapia consecutiva; politerapia"
13.	Tot_FAE	Total de FAE que tenia prescritos	"Dato numérico de FAE que tenía cuando se presento la RAM (excluyendo al fármaco sospechoso)"
14.	Tot_medc	Total de Medicamentos concomitantes que tenia prescritos	"Dato numérico de medicamentos concomitantes"
15.	Exts_int	Existe Interacción entre Algunos de los Medicamentos (que consume el paciente al momento de la RAM)	"1=Si" "2=No"
16.	Med_int	Medicamentos que Intervienen en la Interacción	"Nombre genérico del medicamento que interviene en la interacción"



## Definiciones operacionales de farmacovigilancia

**Algoritmo de Naranjo.** Método lógico para procesar la información sobre un evento adverso de manera escalonada, con el fin de identificar una reacción adversa y evaluar la posibilidad de una relación causa- efecto entre la reacción adversa y el medicamento.

**Causalidad.** Es la relación causa – efecto asociada a un evento luego de la administración de un medicamento.

**Centro Nacional de Farmacovigilancia en México (México CNFV).** Organismo de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud que tiene como función principal coordinar e integrar todas las fuentes de información sobre RAM, vacunas y dispositivos médicos nacionales e internacionales, así como evaluar y disseminar la información. El CNFV coordina e integra las actividades que llevan a cabo los centros estatales e institucionales y la industria farmacéutica informa a las áreas correspondientes de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para la toma de decisiones, y a los profesionales de la salud en el país; internacionalmente colabora con la OMS.

**Confidencialidad.** A la garantía de no divulgar la identidad y de los datos clínicos de los pacientes, así como la identidad de los profesionales de la salud, instituciones y organismos que formulan las notificaciones de sospechas de las Reacciones Adversas a Medicamentos.

**Epilepsia.** Afección crónica y recurrente de crisis paroxística (crisis epilépticas), desencadenadas por descargas eléctricas anormales que tienen manifestaciones clínicas variadas, de origen multifactorial, que se asocian a trastornos para-clínicos (anormalidades electroencefalográficas) y que se presentan de manera no provocada.

**Evento Adverso/ experiencia adversa.** A cualquier ocurrencia médica desafortunada de un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento.

**Farmacovigilancia (FV).** La OMS la ha definido como la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar, evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos de los productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales con el objetivo de identificar la información de nuevas RAM y prevenir los daños en los pacientes .



**Imputabilidad.** Es la apreciación clínica de la existencia de una relación causal entre la aparición de un cierto evento en un paciente dado y la administración de un medicamento a dicho paciente.

**Intensidad.** Cuando estamos ante un caso definido, probable, posible o dudoso se agrega a la causalidad, la intensidad, puede ser leve, moderada o grave.

**Paciente.** Al beneficiario directo de la atención médica.

**Paciente hospitalizado.** La asistencia médica se realiza por un equipo de especialistas que atienden aquellas patologías que requieren estudios o tratamientos que no pueden realizarse en forma ambulatoria.

**Paciente externo.** No requiere cuidados hospitalarios pero si medicación que se suministra en el hospital.

**Reacción Adversa a Medicamentos (RAM).** Es toda aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, terapéuticos o para modificar una función fisiológica.

**Reacción adversa inesperada.** Reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información contenida en la etiqueta o en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro, además no es posible inferirla por su actividad farmacológica.

**Reporte de sospecha de reacción adversa.** Al formato oficial llenado por notificador o por el responsable de farmacovigilancia correspondiente.

**Hipersensibilidad alérgica.** Para su producción es necesaria la sensibilización previa del individuo y la mediación de algún mecanismo inmunitario; por tanto, es necesaria la noción previa. Se trata de reacciones de intensidad no relacionada claramente, con la dosis administrada. Por Ejemplo: el choque anafiláctico producido en algunos pacientes por la ingesta de penicilina.

**Seguridad del paciente.** Conjunto de estructuras o procesos organizacionales que reducen la probabilidad de eventos adversos resultantes de la exposición al sistema de atención médica a lo largo de enfermedades y procedimientos. (Agency for Healthcare and Research de los EEUU).

**Sospecha de reacción adversa.** A cualquier manifestación clínica, no deseada que dé indicios o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.



---

# **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



1. Organización mundial de la salud (OMS). La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, No. 09, octubre de 2004. Disponible en: <<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>>
2. Secretaria de Salud. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). México. Disponible en: <[http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/antecedentes\\_farmaco](http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/antecedentes_farmaco)>
3. Castro-Pastrana LI, Gómez-Oliván LM. 1ª Ed. Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica. Toluca, México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2010. 334 pp.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación. México., D.F. 14 de noviembre del 2004. Disponible en: <<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html>>
5. Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santuario A, Giachetto G, Nanni L. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados un problema de salud pública. Rev Med Urug 2008; 24:161-166.
6. Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, ed. Textbook of adverse drug reactions. New York: Oxford University Press 1991:18-45.
7. Guía para la Creación y Operación de un Servicio de Farmacovigilancia en el Hospital. En Serie de Guías para la Buena Práctica de la Farmacia Hospitalaria. Ed. Asociación Mexicana de Farmacéuticos de Hospital, A.C. México, 2011.
8. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998; 279(15):1200-5.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981 Aug;30(2):239-45.
10. Informe sobre la Epilepsia en Latinoamérica, AG Publicidad, 2008. Disponible en: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/index.html>>
11. Rubio F, Resendiz J, Senties H, Alonso M, Salgado P, Ramos J. Epilepsia. Programa prioritario de epilepsia. Sector Salud. Primera edición. 2007.



12. Serrano-Martín J. Aspectos epidemiológicos de la epilepsia en un Hospital General de segundo nivel. *Plast. & Rest. Neurol.* 2004; 3:39-43.
13. Ruiz-García M, Sosa-de-Martínez C, González-Astiazarán A, Rueda-Franco F. Clinical-Etiological and Therapeutic profile of 719 Mexican epileptic children. *Childs. Nerv. Syst.* 2002;18:593-8.
14. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet.* 1998; 351(9110):1200-1.
15. Márquez L, Olivares L. Epilepsia en México. Estudio epidemiológico de una comunidad rural. *Salud pública de México.* 1979; 21: 487-495.
16. Rubio F, Resendiz J, Senties H, Alonso M, Salgado P, Ramos J. Epilepsia. Programa prioritario de Epilepsia 2007.
17. Resendiz J, Rodríguez E, Rivera J, Cruz E, Aguirre E. Guía Clínica epilepsia. México: Guías clínicas del hospital psiquiátrico infantil "Dr. Juan N. Navarro"; 2008. P 3-29
18. Gómez-Oliván L, Martínez L, Chamorro G, Téllez A. Factores que condicionan las reacciones adversas del ácido valproico en un Hospital Pediátrico en el Estado de Hidalgo, México. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas* 2005;36(3):5-12
19. Jasso-Gutiérrez L, Castellanos-Solís EC, Santos-Preciado JI. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66 (3):213-228.
20. Zeng K, Wang X, Xi Z, Yan Y. Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010;112: 291-295.
21. Young P, Finn BC, Alvarez F, Bruetman J, Trimarchi H. Encefalopatía asociada a valproato. *Rev Med Chile* 2007; 135: 1446-1449
22. García D, Nogue S, Sanjurjo E, Espigol G. Hiperamonemia secundaria a intoxicación aguda por ácido valproico. *Rev Toxicol* 2003; 20: 43-45
23. Micromedex Thompson Healthcare. [En línea] USP-DI: Drug Information for the Healthcare Professional. ©2000-2010. Micromedex. [Citado el: 14 de Agosto de 2011.] <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>.
24. Coppola G, Caliendo G, Maddalena M, Buono S, Pellegrino L, Pascotto A. Topiramate in refractory partial-onset seizures in children, adolescents and young adults: a multicentric open trial. *Epilepsy Research* 2001; 43: 225-260.
25. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Cross-reactivity pattern of rash from current aromatic antiepileptic drugs. *Epilepsy Research* 2008; 80: 194-200.





26. Verrotti A, Trotta D, et al. Síndrome de Hipersensibilidad a Anticonvulsivantes en Niños. Incidencia, Prevención y Tratamiento. *CNS Drugs* 2002; 16(3):197-205
27. Nariño D, y Ruíz de S. C. Uso clínico de vigabatrin en epilepsia: [revisión] *Acta Neurol. Colomb.* 2010; 26(1, supl.1): 8-17.
28. World Health Organization. Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Viewpoint Part 1. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala, Sweden. 2002, pp5-48.
29. Herrera JF, Pérez MA, Aguilar F, Antiepilepticos en pediatría: viejos medicamentos. *Rev Mex Pediatr* 1998; 65(3): 128-135.
30. Garaizar AC, Villaverde BA, Perez C, Herrera IM, Alvarez RA. fármacos antiepilépticos utilizados en la infancia. Nuevos productos y nuevos conceptos. *An Pediatr* 2003;58(2):136-45
31. Mei PA, Montenegro MA, Guerreiro MM, Guerreiro CA. Pharmacovigilance in epileptic patients using antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006; 64(2A):198-201.