

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**“IMPACTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A
FÁRMACOS SOBRE LA MORTALIDAD DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LAS UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
**MEDICINA DEL ENFERMO PEDIÁTRICO EN ESTADO
CRÍTICO**

PRESENTA:

DRA. ERIKA ESTHER BLASCO ARRIAGA

Tutor principal:

DRA. MARIBELLE HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ



México DF Febrero 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

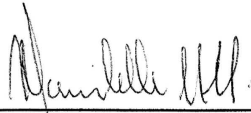
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOJA DE FIRMAS

**DRA REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DRA MARIBELLE HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO
TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA
TUTORA**

DEDICATORIAS

Dios a quién le debo la vida, y me ha dado las capacidades, y talentos que han podido manifestarse en estos años de formación académica.

A la persona que con su ejemplo de vida guió mis pasos, junto a su apoyo incondicional es uno de los pilares más importantes para concluir esta subespecialidad, mi madre.

A cada uno de mis maestros quienes han sido los ejecutores de este gran aprendizaje.

A mis compañeros de postgrado ya que junto a su apoyo hicieron de esta subespecialidad la mejor.

A todos y cada uno de mis amigos quienes siempre tuvieron palabras de aliento y motivación para los momentos difíciles.

A nuestros queridos pacientes y familiares quienes hacen de nuestra formación la mejor.

INDICE

INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	5
ANTECEDENTES	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	16
JUSTIFICACIÓN	16
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS	16
MÉTODOS	16
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	18
RESULTADOS	21
DISCUSION	24
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFIA	28
LIMITACION DEL ESTUDIO	30
ANEXOS	31
TABLAS Y GRAFICAS	33

INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia es la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la calidad, y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes, acerca de los efectos adversos a los medicamentos, productos biológicos, herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño a los pacientes.¹

Los Eventos Adversos a los Medicamentos (EAM), en base a su definición mas aceptada de la *International Conference on Harmonization Guidelines*, dice: es cualquier aparición medica indeseable en un paciente o en una investigación clínica en la que se haya administrado un producto farmacéutico que no necesariamente tiene una relación causal con ese tratamiento, además de cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable o no intencional, temporalmente asociada con el uso de cualquier dosis de un producto medicinal que pueda estar o no relacionado con el producto medicinal.⁴ Existen cinco categorías diferentes de los EAM: reacción adversa a los medicamentos (RAM), errores médicos, falla terapéutica, eventos adversos al retiro de un medicamento y la sobredosis.²

En todo el mundo la prevalencia de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) ha ido en aumento. Los medicamentos integran la lista de agentes etiológicos de diversas enfermedades de gravedad variable^{3,4}.

Las RAM representan un problema de salud bien caracterizado en adultos. Según Lazarou et al., en el año 1994 en Estados Unidos representaron el 4,9% de los ingresos hospitalarios y la sexta causa de muerte. Aunque la exposición de niños a medicamentos es menor que en adultos, las RAM también representan un problema en este grupo de edad con pocos estudios realizados en la actualidad⁴. En el metanálisis realizado por Impicciatore et al.⁵ se observó que el 9,5% de los niños hospitalizados presentan RAM; el 12% fueron graves.

Los niños son un grupo especialmente vulnerable para presentar RAM. Entre los motivos conocidos destacan la inmadurez fisiológica, que condiciona cambios en los parámetros farmacocinéticos y, por tanto, en la respuesta farmacológica, y la escasa evidencia científica disponible sobre eficacia y seguridad de los medicamentos en este grupo de edad.^{6,7}

Profundizar en este conocimiento permitirá elaborar estrategias para contribuir a la seguridad de los pacientes. Siendo imprescindible determinar la frecuencia y las características de las RAM en las Unidades de Cuidados Intensivos y conocer el impacto de las reacciones adversas a fármacos sobre la mortalidad en dichas terapias.⁸

MARCO TEÓRICO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las RAM se definen como cualquier efecto perjudicial, no deseado que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente para prevenir, diagnosticar, tratar una enfermedad o para modificar cualquier función biológica.⁹

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado y algunas características inherentes o adquiridas del paciente y que determinan el patrón individual de respuesta. De esta manera, algunas reacciones están determinadas principalmente por el medicamento (características físicas y químicas, farmacocinéticas, asociación a otro fármaco, formulación, dosis, frecuencia y vía de administración), otras por las características del individuo (edad, sexo, estado inmunológico, predisposición genética y hábitos tóxicos) y en otras, ambas variables, en pacientes y en medicamentos son importantes.^{10,11}

Los primeros reportes y sospechas de RAM datan de finales del siglo XIX, cuando se formó una comisión encargada de estudiar los casos de muerte súbita ocurrida en pacientes anestesiados con cloroformo en Inglaterra y de los casos de ictericia entre pacientes sifilíticos tratados con arsenicales.^{7,8} En la década de los 30 del siglo XX, en los Estados Unidos de América ocurrieron más de 100 muertes en niños por la administración de un jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol como disolvente. Este episodio provoca que se dicten normas legales para supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su distribución, fin para el que fue creada la Food and Drug Administration (FDA), la primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo.¹¹

El suceso que puede ser considerado como definitorio es conocido como "El desastre de la talidomida" ocurrido a inicios de los 60, con posterioridad a la introducción en el mercado de este medicamento, se detectó un marcado incremento de malformaciones genéticas hasta entonces extremadamente raras llamadas focomelia, que se caracterizaba por una aplasia de los huesos largos en las extremidades, identificándose a la talidomida como la responsable, lo que decidió su retirada del mercado.^{11,12}

Es a raíz del desastre de la talidomida que se toma conciencia en el ámbito mundial del peligro del uso de los medicamentos sin un sistema de vigilancia. En 1970 la OMS estableció como parte de sus programas y objetivos velar por la seguridad de los medicamentos surgiendo así la Farmacovigilancia, la cual se encarga del estudio y evaluación poscomercialización de los efectos agudos y crónicos de los tratamientos farmacológicos en la población.^{13,14}

La información obtenida de diversos estudios muestra que las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) en hospitales constituyen en la actualidad una patología emergente, con una elevada repercusión asistencial y económica.¹³ Resultados publicados por la revista *JAMA* sobre una compilación de 39 estudios prospectivos realizados en EE.UU. durante un periodo de 32 años en hospitales, muestran que las SRAM alcanzan el 15 % de las admisiones hospitalarias, de ellas el 6,7 % son de gravedad y el 0,32 % mortales.¹⁴ Datos recientes indican que 100 000 americanos mueren cada año por RAM, una de las 6 primeras causas de muerte en EE.UU. y 1,5 millones son hospitalizados.^{15,16}

Otros estudios estiman que las SRAM causan entre el 0,86 y el 3,9 % de las visitas a los servicios de urgencia y es responsable del 0,5 al 0,9 % de la mortalidad en pacientes hospitalizados.¹⁶

Las RAM se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en: **leves**, cuando se presentan con signos o síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización, y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento; **moderadas**, cuando interfieren con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente, requieren de tratamiento farmacológico, y pueden o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa; **graves**, corresponden a cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración del medicamento y que pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente, hace necesaria la hospitalización o prolonga la estancia hospitalaria, es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa y de alteraciones o malformaciones en el recién nacido y finalmente **letales**, porque el medicamento contribuye directa o indirectamente la muerte del paciente.¹⁷

Las RAM pueden ser evitables cuando se generan por errores en el diagnóstico de una enfermedad que llevan a la prescripción inadecuada de un medicamento, otras porque la prescripción fue incorrecta por ejemplo en la sobredosis, o las debido a que el médico no informó a los familiares del niño sobre los riesgos potenciales de uno o varios de los medicamentos que prescribió, o porque a pesar de una correcta prescripción, los padres decidieron modificarla, o debido a que el médico no consideró las posibles interacciones medicamentosas cuando en la prescripción se incluyó más de un medicamento.¹⁸

Las RAM son inevitables porque no son fácilmente predecibles, ya que a pesar de una adecuada prescripción pueden tener un efecto indeseable en alguna persona, en algún lugar, o en algún momento, y que solo se identificaran hasta que sucedan.¹⁹

Clasificación de las RAM:

Tipo A (aumentados): reacciones que son predecibles por el efecto farmacológico, a menudo se presentan como una exageración de los efectos farmacológicos de una droga. Hay relación dosis-efecto.

Tipo B (bizarro): no son predecibles desde los conocimientos básicos de la droga y no hay una relación dosis respuesta.

Tipo C (químicas): Reacciones cuyas características biológicas pueden ser predecidas o racionalizadas en términos de estructura química.

Tipo D (retardadas): Incluye carcinogenicidad y teratogenicidad.

Tipo E (finalizado tratamiento): Ocurre luego de la supresión de la droga.

Por convención la probabilidad de que un evento adverso esté asociado con la administración de un medicamento particular se clasifica:¹⁹

I. PROBADA: Una reacción que

- Muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento o en la que los niveles del medicamento han sido determinados en los líquidos o tejidos corporales

- Muestra un patrón de respuesta que se conoce se asocia con el medicamento sospechoso
- Se confirma mediante mejoría al suspender el medicamento y reaparición después de la readministración del medicamento
- No se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

II. PROBABLE: Una reacción que

- Muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento
- Muestra un patrón de respuesta conocido
- Se confirma al suspender el medicamento
- No se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente

III. POSIBLE: Una reacción que

- Muestra una relación temporal razonable
- Puede o no seguir un patrón de respuesta conocido
- Se puede explicar por las características del estado clínico del paciente

IV. DUDOSA: el evento está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado.

Las RAM se definen como los efectos no deseados de las drogas, representando esto en la actualidad un verdadero problema epidemiológico. Esta valoración necesita del ejercicio del poder de observación de profesionales de la salud y de una organización por encima de los individuos, que reciba, organice y difunda esa información y eventualmente tome medidas para mejorar el uso de los medicamentos o evitar sus efectos adversos.¹⁹

Para asegurar la precisión y consistencia en la observación del nivel de gravedad, se creó una clasificación en la cual se define de baja o alta gravedad de acuerdo a los niveles asignados, del nivel 1 al 3, de baja gravedad, del nivel 4 al 6 de alta gravedad.²⁰ Estos incluyen:

1. No requiere un cambio de tratamiento.
2. Tratamiento para los síntomas exhibidos con antídoto o solo sintomático.
3. Tratamiento requerido o la suspensión de la administración del fármaco.
4. Resulto en la transferencia del paciente a un mayor nivel de atención causando un daño permanente.
5. Cause daño permanente al paciente o produzca inestabilidad hemodinámica.
6. Resulto en muerte del paciente directa o indirectamente.

Papel del metabolismo de fármacos en la toxicidad

La baja incidencia y la falta de dosis-dependencia de las reacciones idiosincráticas hacen sospechar que una reacción adversa a un medicamento de este tipo se debería a la activación metabólica del compuesto madre a un producto tóxico. El metabolismo de las drogas ha jugado un papel esencial para que las RAM sean predecibles y por lo tanto prevenibles. La bioactivación de las drogas a metabolitos reactivos es el primer escalón de la toxicidad de

muchos químicos.²¹

Las enzimas involucradas mayormente en la bioactivación y subsecuente conjugación con proteínas son las citocromo P450. Los procesos de fase II de biotransformación, como la conjugación con sulfatos y ácido glucurónico, son mecanismos de detoxificación, que pueden producir en ciertas circunstancias metabolitos químicos reactivos. Para los antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs) se ha postulado que un grupo acil-glucuronido se une a una proteína y causa toxicidad idiosincrática²¹. En el caso del diclofenaco se ha demostrado que un metabolito (glucurónico) se puede unir directamente a una proteína y desplazar al grupo glucurónico, o reestructurarse a una forma intermediaria imina reactiva que se une a proteínas a través de grupos glucurónicos.²² Estas vías de activación química pueden iniciar directa o indirectamente la hepatotoxicidad. El uso de ratones para el estudio de la citocromo P450 han establecido el rol principal para la hepatotoxicidad del paracetamol, la mielotoxicidad del benceno y la inducción del linfoma por dimetilbenzantraceno.²³

Las células sanguíneas (especialmente los precursores de las células blancas en médula ósea), renales, pulmonares y del sistema nervioso todas son susceptibles a metabolitos tóxicos generados localmente o a distancia y transportados a tejidos blancos. Aunque el riñón es el mayor órgano afectado en la mayoría de los casos, los casos en donde la toxicidad estuvo mediada por metabolitos tóxicos fue raramente probada. Un daño renal moderado a severo ocurre en un 30% de pacientes que toman ciclosporina. Se propuso que esta toxicidad era debida a radicales libres producida a través de la citocromo P450 en el metabolismo de la ciclosporina, a partir que fue vista en microsomas hepáticos, una peroxidación lipídica.²⁴ Mas recientemente se evidenciaron puntos de formación de radicales hidroxilos como mecanismo de la toxicidad, efecto que se relaciona más con su efecto farmacológico que con su efecto metabólico, dado que la ciclosporina causa vasoconstricción renal, y posterior hipoxia asociada a la formación de radicales libres.²⁴

En contraste, el paracetamol induce nefrotoxicidad dependiendo de su metabolito y puede envolver más de un paso metabólico. Así como para la toxicidad hepática, los inhibidores de la citocromo P450 pueden bloquear la nefrotoxicidad por paracetamol en ratones, implicando al metabolito quinoneimina en los efectos de ambos órganos.²⁴ Sin embargo al contrario de la hepatotoxicidad, la nefrotoxicidad no es prevenida por N-acetilcisteína en ratones (22) ni tampoco en humanos. Esto ha llevado a los investigadores a proponer que el paracetamol conjugado con glutatión es el verdadero causante de la nefrotoxicidad dando un ejemplo raro de toxicidad mediada por fase II.²⁵

La dapsona, (4,4' diaminodifenilsulfona) es una droga usada para el tratamiento de la enfermedad de Hansen (27). Una de las reacciones idiosincráticas descritas durante la terapia con dapsona es un síndrome de hipersensibilidad multiorgánica llamado síndrome de hipersensibilidad a la dapsona (SHD) de baja incidencia.²⁵ Descrito por primera vez en los años 50 es una reacción idiosincrática, es decir una respuesta atípica de un enfermo a un medicamento que habitualmente no se produce al administrarlo en la mayoría de las personas. Las respuestas de idiosincracia suelen ser ocasionadas por diferencias genéticas en el metabolismo del fármaco o por mecanismos inmunitarios incluyendo las reacciones alérgicas.²⁶

Clínicamente se manifiesta por rash papular o exfoliativo, fiebre, malestar general con debilidad, seguido por ictericia con necrosis hepática, hepatitis, dolor epigástrico e hipogástrico, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, metahemoglobinemia, anemia hemolítica y monocitosis.²⁶ Se observa en el 5% de los pacientes medicado con dapsona, y aparece luego de la 5ª o 6ª semana desde el inicio de la terapia, aunque puede comenzar más tempranamente. La patogénesis no está bien establecida.²⁷ Se conoce que el metabolismo oxidativo de las sulfonas a través de la citocromo P450 produce un metabolito reactivo, tóxico para los linfocitos.²⁸ Las diferencias metabólicas en la producción y detoxificación de estos metabolitos son un factor importante en las reacciones de hipersensibilidad producidas por las sulfonas.²⁸

Lo expuesto anteriormente es para demostrar la evidencia del rol de la bioactivación y/o proteína-conjugación en reacciones adversas serias, encasilladas dentro de reacciones de hipersensibilidad.²⁸

Vale mencionar como afectan los riesgos individuales de desarrollar una reacción adversa, o cómo alteran la eficacia de un tratamiento con drogas de un individuo los estudios actuales sobre polimorfismos genéticos que codifican las enzimas que participan en el metabolismo de las drogas, los transportadores, los receptores y los canales iónicos. Los alelos mutantes, como un simple gen locus, son los más estudiados para ver los factores de riesgos individuales para desarrollar estas reacciones, e incluyen muchos genes que codifican estas enzimas metabolizadoras. Estos polimorfismos genéticos de drogas producen los fenotipos de pobres metabolizadores o metabolizadores rápidos de un numeroso número de drogas (ejemplo isoniazida). Las técnicas farmacogenómicas son un eficiente análisis de estos factores de riesgo y los test genotípicos serán una forma de optimizar la terapia con drogas en un futuro.²⁹

Papel del metabolismo de fármacos en la hipersensibilidad a drogas

Para comprender la hipersensibilidad que producen compuestos de bajo peso molecular (incluyendo drogas) hay que basarse en la hipótesis del hapteno donde la unión covalente de la droga (metabolito) juega un papel central en la inmunogenicidad y antigenicidad. Un dogma inmunológico dice que un compuesto con un peso molecular <1000 debe estar unido covalentemente a proteínas de alto peso molecular (>50.000) para ser inmunogénicas.²⁹ Estudios clásicos han demostrado que los químicos que se unen covalentemente a proteínas son agentes sensibilizantes.³⁰ Esta teoría requiere la bioactivación de la droga, la unión covalente a proteínas seguida por el procesamiento del antígeno y la respuesta inmune policlonal. La estimulación de una respuesta inmune por un conjugado droga-proteína (señal 1) requiere la presencia de señales como citoquinas y otros factores estimulantes (señal 2 y 3) para propagar la respuesta inmune. Esto sucede con el dinitro fluorobenceno que reacciona espontáneamente con grupos lisina de proteínas autólogas provocando una respuesta inmune.³⁰

El concepto de bioactivación y de conjugación proteica son fundamentales para entender las reacciones adversas por hipersensibilidad.³⁰ La unión con proteínas pueden producirse por dos mecanismos: por una reacción química directa o por generación de metabolitos electrofílicos

que reaccionan con grupos nucleofílicos sobre las proteínas. El rol del metabolismo en la hipersensibilidad de las drogas es controvertido. Un número limitado de drogas incluyendo penicilinas cefalosporinas, agentes anticancerígenos, pueden reaccionar directamente con grupos nucleofílicos presentes en las proteínas en condiciones fisiológicas. Se ha hecho hincapié cómo drogas de bajo peso molecular (penicilinas) pueden participar en reacciones inmunológicas una vez que se unen a transportadores macromoleculares.³¹ Los anticuerpos IgE en pacientes con anafilaxia no solamente están dirigidos solamente hacia las penicilinas sino a muchos determinantes hapténicos formados por reacción penicilinas-proteínas de los cuales el peniciloil es el mayor determinante antigénico.³¹

La mayoría de las drogas asociadas con toxicidad idiosincrática son químicamente inertes, por lo tanto forman metabolitos químicamente reactivos para iniciar una respuesta inmune. La formación de metabolitos reactivos químicamente por reacciones metabólicas normales (bioactivación) está bien establecida como el paso primario para muchas toxicidades de químicos, incluyendo carcinogénesis, necrosis o apoptosis. Aunque el papel preciso de la unión covalente a la unión a proteínas en estos procesos es un continuo estímulo de estudio. Las mayores enzimas envueltas en la bioactivación son las citocromo P450. Aunque hay un marcado interés en el rol de enzimas en células blancas quienes generan radicales libres o metabolitos electrofílicos con respecto a reacciones inmunológicas.³¹

Acorde a estos conceptos evaluados podemos decir que la disposición del antígeno puede influenciar en el tipo de respuesta inmune y en el sitio de daño tisular. La unión con proteínas cumple 2 funciones a) como señal inmunológica para estimular la proliferación de linfocitos T y b) como señal antigénica para los efectores directos de la respuesta inmune en las células target. El primer contacto de los complejos proteicos con el sistema inmune es el reconocimiento de la hapténización como cuerpo extraño por las células presentadoras de antígenos. Esto puede resultar en la activación de células B y de la proliferación de las T.³¹

Las reacciones a drogas que están inmunológicamente mediadas:

1. Requieren un período de sensibilización previa
2. Ocurren en una pequeña proporción de la población
3. Son atribuidas a dosis por debajo del rango terapéutico
4. Desaparecen luego de la discontinuación de la droga en la mayoría de los casos.

La clasificación de Gell y Coombs divide las alergias a las drogas en 4 tipos fisiopatológicos, llamadas:

Tipo I: anafilaxia

Tipo II: reacciones citotóxicas mediadas por anticuerpos

Tipo III: reacciones inmunes mediadas por complejos

Tipo IV: hipersensibilidad retardada

A pesar de que esta clasificación fue propuesta en los años 60 todavía es ampliamente usada. Desde el punto de vista inmunológico los efectos indeseables de los medicamentos pueden deberse a cualquiera de los posibles mecanismos.³²

Las reacciones de tipo I son de hipersensibilidad inmediata o reacciones anafilácticas, los pacientes presentan una combinación de los siguientes síntomas: urticaria, angioedema (siendo las manifestaciones más comunes), shock cardiorespiratorio (shock anafiláctico), asma, rinitis o conjuntivitis. La anafilaxia resulta de una rápida y masiva liberación de mediadores (más notablemente aminas vasoactivas, e histamina) de los mastocitos y basófilos donde se hayan depositados. Esto es seguido por la liberación de mediadores neoformados como tromboxanos, prostaglandinas y leucotrienos. Una particular clase de anticuerpos IgE, está involucrado. Típicamente la IgE se une por su gran afinidad a los receptores de superficie de células mastocíticas y basófilos, una determinada droga forma con ellos un complejo antígeno-anticuerpo, con degranulación de mastocitos y basófilos.³² En pacientes previamente sensibilizados, la reacción normalmente se desarrolla en corto tiempo (usualmente pocos minutos a horas) después de la administración, dependiendo de la vía de administración. Hay reacciones que pueden aparecer tardíamente (18- 24 horas) aunque se observan menos comúnmente.³²

Las manifestaciones más comunes en las reacciones de tipo II (reacciones citotóxicas) son: agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica inmunoalérgica.³³ Son mediadas por anticuerpos. Son causadas por anticuerpos citotóxicos, principalmente IgM e IgG . El primer mecanismo es la acción directa de macrófagos, neutrófilos y eosinófilos que están unidos a las inmunoglobulinas a través de la fracción FC del complemento a células blancas (especialmente sanguíneas). El segundo mecanismo es la activación mediada por los anticuerpos de la vía del complemento que resulta en lisis celular, ya sea por unión a la porción C3b o C3d a células target de superficie, o alternativamente unión a porción C5b-C9. En pacientes sensibilizados la latencia de aparición de las reacciones luego de exposiciones subsecuentes es corta, pero las manifestaciones clínicas como fiebre, infección post agranulocitosis, o púrpura debido a la trombocitopenia, son diagnosticadas solo después de unos pocos días.³⁴

Las reacciones tipo III involucran injuria por inmunocomplejos. Esta respuesta ocurre cuando el antígeno reacciona en los tejidos precipitando anticuerpos (especialmente IgM) formando microprecipitaciones alrededor de pequeños vasos, causando secundariamente daño a nivel celular. Cuando el antígeno está en exceso, los inmunocomplejos solubles son formados en el endotelio de los vasos sanguíneos, uniendo complemento y causando inflamación local.³⁴

Los complejos inmunes son primariamente depositados en pulmones, articulaciones riñones y la piel. El daño de los tejidos es iniciado con una inflamación local donde participa la activación del complemento. Muchas células como macrófagos, neutrófilos y plaquetas son atraídos al sitio de inflamación y contribuyen al daño tisular. La enfermedad del suero es el ejemplo más típico de las reacciones tipo III, generalmente se sospecha con la administración de drogas de bajo peso molecular, y se desarrolla 9 a 11 días después de la exposición.³⁴ Generalmente no se evidencia circulación de complejos inmunes, por lo que a veces se la denomina "enfermedad similar a la del suero".³⁴

En las reacciones tipo IV, no están involucrados anticuerpos, aunque pueden estar presentes en el suero de los pacientes. Las reacciones de tipo IV se manifiestan en la piel (dermatitis de contacto) en respuesta a drogas, cosméticos o químicos ambientales.³⁵ Los síntomas se

desarrollan en 2 a 14 días después de la exposición a un alérgeno (o droga) dependiendo si el paciente está sensibilizado o no. Se llevan a cabo cuando la droga es presentada a los linfocitos T por la célula presentadora de antígeno, que resulta en la estimulación de linfocitos y liberación de citoquinas.³⁵

Muchas limitaciones se han encontrado en esta clasificación de Gell y Coombs. Una droga simple puede inducir un grupo de reacciones de hipersensibilidad involucrando diferentes mecanismos. Por ejemplo se ha reconocido que la penicilina G y probablemente la mayoría de los betalactámicos pueden inducir anafilaxia, anemia hemolítica inmunoalérgica, enfermedad del suero o "enfermedad similar a la del suero" y dermatitis de contacto. Recientemente se publicó, aparte de otros reportes publicados, que un paciente desarrolló una reacción de tipo I a la cefalotina y una reacción de tipo IV a la ampicilina.³⁵

Esta clasificación de Gell y Coombs no está recomendada para la descripción de todas las reacciones alérgicas causadas por productos medicinales, pero se utiliza como base general, para implementar estrategias en evaluaciones preclínicas de las drogas.³⁵

Evaluación de causalidad

El mayor problema que el médico enfrenta al evaluar una RAM en un paciente en particular es el determinar si existe una asociación causal entre el efecto indeseable y el medicamento. Esto puede ser particularmente difícil ya que con frecuencia las manifestaciones de una reacción adversa a un medicamento son inespecíficas.³⁶

El medicamento sospechoso de ser el causante de la reacción se administra generalmente con otros medicamentos y con frecuencia los efectos clínicos adversos no se pueden distinguir de los síntomas de enfermedad subyacente. Los médicos tienen desacuerdos en la evaluación de gran cantidad de casos de reacciones adversas. Se han desarrollado varios algoritmos con diversos grados de complejidad para evaluar causalidad.³⁶ La mayoría de los algoritmos incluyen los siguientes criterios:

a) relación temporal entre la sospecha droga-reacción adversa; b) la presencia de un "dechallenge" positivo, ejemplo, mejoría luego de suspender la droga; c) la presencia de un "rechallenge" positivo ejemplo recurrencia de la reacción cuando se vuelve a administrar la droga; d) la falta de efecto confuso, ejemplo, droga o enfermedad concomitante que no pueda causar el mismo tipo de desorden.³⁷

En un intento por uniformizar la evaluación de la causalidad de las reacciones adversas a los medicamentos se han desarrollado varios algoritmos con diversos grados de complejidad. Un método simple, es la escala de Probabilidad de una Reacción Adversa a Medicamentos, "Algoritmo de Naranjo", es válida y confiable en una variedad de situaciones clínicas.³⁸ Dicha escala está constituida por un cuestionario simple que analiza sistemáticamente los diferentes factores que se deben evaluar para establecer una asociación causal entre el (los) medicamento (s) y las reacciones adversas observadas (como por ejemplo, patrones de respuesta, secuencia temporal, desaparición del evento al suspender el medicamento, reaparición del evento al reinstituir el medicamento, causas alternativas, respuesta a placebo, niveles corporales del

medicamento, relación dosis-respuesta, experiencia previa del paciente con el medicamento y confirmación de la evidencia por métodos objetivos). Cada pregunta se puede contestar afirmativamente (si) o negativamente (no), o no se sabe/no aplicable y se le debe asignar un puntaje. La probabilidad de una reacción adversa está determinada por el puntaje total, el cual puede obtener un valor entre -4 (evento no relacionado al medicamento) y +13 (un evento definitivamente relacionado con el medicamento).³⁸

ANTECEDENTES

En 1900 se podía comercializar cualquier sustancia sin restricción, incluyendo morfina, heroína, etc., se reportaron a partir de 1930 muertes por distintas sustancias: etilenglicol que buscaba mejorar el sabor de jarabes pediátricos, cloroformo utilizado para las uñas, ictericia por arsénico.³⁹

La Organización Mundial de la Salud inició el Programa Internacional de Monitoreo Farmacológico desde 1968, creando la UPPSALA (Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos), como un ente internacional centralizado para unificar la información sobre las características de seguridad de los medicamentos, actualmente ubicado en Uppsala, Suecia, en respuesta a los más de 10,000 casos de focomelia relacionados al empleo de talidomida.⁴⁰ Medicamento que había superado todos los controles posibles hasta su comercialización, y había producido en esta etapa teratogénesis, era evidente la necesidad de una herramienta de control en el momento en que el medicamento comenzaba a ser comercializado.⁴¹ La talidomida fue puesta a la venta en Alemania occidental en 1956 como antiemético y sedante. Por su aparente seguridad se comenzó a utilizar en embarazadas. Poco después fueron publicados los primeros casos de focomelia en revistas alemanas, si bien los autores no notaron el incremento de su frecuencia ni discutieron su etiología. La sospecha de que este defecto congénito era ocasionado por la Talidomida fue señalada en primer lugar por McBride (1961), un ginecólogo australiano. En el siguiente año, Wegerle noto un progresivo incremento de los casos de focomelia en su hospital, pensó en la Talidomida como posible agente etiológico, porque las madres de sus pacientes habían tomado el fármaco y porque el inicio de la epidemia coincidió con su comercialización. Miles de niños en todo el mundo sufrieron graves malformaciones esqueléticas, la sociedad y los medios de comunicación quedaron horrorizados ante la falta de protección que existía frente a los problemas y las compañías farmacéuticas y las administraciones sanitarias asumieron plenamente la necesidad de desarrollar sistemas que permitiesen garantizar la seguridad de los medicamentos.⁴²

Surge así la Farmacovigilancia que a lo largo de tres décadas demostró sobradamente su importancia en el control y la regulación de los medicamentos comercializados. La Farmacovigilancia desarrolla sistemas de recolección de información que también los utiliza para propósitos afines, ej. recepción de información sobre problemas de calidad de los productos farmacéuticos y sospecha de falsificación o adulteración. También utiliza las redes montadas, para la detección de problemas con otros materiales de uso médico, ej. jeringas, marcapasos etc.⁴³

La dinámica del sistema hace que haya un flujo de información en ambos sentidos entre los diversos escenarios, lo que se traduce también en el envío de información desde el nivel central del sistema a los integrantes periféricos. También la Farmacovigilancia puede elaborar sistemas de prevención y tratamiento de emergencia de las reacciones adversas.⁴⁴

La creación de un Sistema Nacional de Farmacovigilancia en un país brinda aportes científicos para la utilización racional de los medicamentos y permite a las autoridades entre otras cosas

implementar medidas tales como notificación de prospectos, cambio de dosis, de condiciones de venta o bien restricciones de uso hasta, en casos necesarios el retiro del mercado. En estos casos, las decisiones generadas deben contar con sólidos fundamentos científicos basados en criterios de responsabilidad compartida entre la Administración Central y las empresas elaboradoras.⁴⁵

Durante estos últimos 50 años, la actividad de farmacovigilancia ha crecido llegando a tener impacto nacional e internacional, proporcionando datos sobre los efectos adversos de los medicamentos y el uso racional de los medicamentos. En 1999, el informe del Instituto de Medicina de EEUU (errar es humano) mostró que había más de un millón de reacciones adversas a medicamentos prevenibles cada año en los EEUU, de los cuales 44000 a 98000 fueron mortales y 7000 se debieron a errores de medicación, con el fin de minimizar estos riesgos se inició un proyecto piloto por la Alianza Mundial para la Seguridad del paciente en colaboración con el Centro de Vigilancia de Uppsala, con la farmacovigilancia Centro Marroquí como coordinador del proyecto, quienes utilizando el método de la Sociedad Médica de Massachusetts, identificaron las reacciones adversas a los medicamentos, además de los errores de medicación, alertando a los médicos sobre la importancia de denunciar este tipo de errores, tomando conciencia de los factores que los causan, animándoles a desarrollar cultura de seguridad que lleva a una mayor sensibilización y subrayando la necesidad de un compromiso entre los profesionales de la salud en la prevención y la mejora de atención al paciente.⁴⁶

México se unió a este programa a partir de 1999 y la regulación nacional fue establecida en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 «Instalación y Operación de la Farmacovigilancia», emitida el 15 de noviembre de 2004. La norma es de observancia obligatoria, requiriendo el cumplimiento de la notificación de RAM y de estudios específicos de farmacovigilancia intensiva a solicitud de la autoridad. Es aplicable a todas las instituciones y profesionales de la salud, a los comercializadores y distribuidores de medicamentos y a las unidades de investigación clínica.⁴⁶

Un director de la División de Epidemiología y Bioestadística de la FDA señaló: " El reporte de las reacciones adversas a los medicamentos provenientes de la práctica médica debe continuar siendo el arma más simple, importante y valiosa de la vigilancia posmercado para reguladores y la industria . Esto provee señales tempranas sobre las precauciones y no debe ser reemplazados por otros métodos".⁴⁷

En la actualidad la NOM-220-SSA1-2012 de Instalación y operación de la Farmacovigilancia, publicada el 7 de Enero del 2013, menciona los métodos utilizados para las actividades de Farmacovigilancia, entre ellos la Notificación Espontánea y recalca que los profesionales de la salud tienen la **OBLIGACION** de notificar los eventos y reacciones adversas, tanto esperadas como inesperadas, de que tengan conocimiento.⁴⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) son frecuentes en la edad pediátrica, en Estados Unidos representaron entre el 4.5% - 9.5% de los ingresos hospitalarios, sin embargo se encuentra subestimada su incidencia y por tanto las repercusiones que pueden ocasionar en los pacientes críticos.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las reacciones adversas a fármacos más frecuentes en los pacientes pediátricos que ingresan a terapia intensiva? y ¿Cuál es el impacto que tienen en la mortalidad?

JUSTIFICACIÓN

Los niños son un grupo especialmente vulnerable para presentar RAM. Entre los motivos conocidos destacan la inmadurez fisiológica, que condiciona cambios en los parámetros farmacocinéticos y, por tanto, en la respuesta farmacológica, y la escasa evidencia científica disponible sobre eficacia y seguridad de los medicamentos en este grupo de edad. La identificación y notificación de las RAM es una práctica reciente en nuestro país, existiendo pocos estudios, la mayoría en adultos, y ninguno que involucre las que se presentan en las unidades de terapia intensiva pediátrica, por lo cual no se tiene conocimiento de cuales son las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes, ni el impacto que tienen en el desenlace final de la evolución del paciente.

La obtención de este conocimiento permitirá crear programas de detección y seguimiento de las principales RAM que mejoren las condiciones y las expectativas de vida en esta población.

HIPÓTESIS

Al no ser un estudio de intervención, no precisa hipótesis.

OBJETIVOS GENERALES

- Describir la incidencia, y las características de las RAM en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Infantil de México Federico Gómez y su impacto en la mortalidad.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer las RAM más frecuentes en la UTIP.
- Describir los grupos de fármacos más frecuentemente asociados.
- Estadificar la severidad de las RAM.
- Describir la población más frecuentemente afectada por las RAM.

MÉTODOS: (diseño y procedimiento con detalle)

Población de estudio: Todos los pacientes ingresados en la Terapia Intensiva.

Lugar: Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Diseño de Estudio: Observacional, prospectivo, longitudinal, descriptivo

Periodo de estudio: Junio 2013 - Mayo 2014

Criterios de Inclusión:

- Pacientes ingresados en terapia Intensiva médica, en los que se detecten reacción adversa a fármacos ya sea a su ingreso o durante su estancia intrahospitalaria.
- Pacientes pediátricos de ambos sexos.

Criterios de exclusión:

- Al momento de analizar los datos, los formatos que por alguna causa no cuenten con la información completa se excluirán.

Materiales:

A todos los pacientes que ingresen a la UTIP en el período ya mencionado:

- a) Se llenará la hoja de registro (formato anexo 1) con sus datos generales, registro, apellidos y nombres, género, fecha de nacimiento, peso, diagnósticos, fecha de ingreso y egreso de la terapia, condición de egreso de terapia, sala de destino.
- b) Se consignará la terapia farmacológica que se encuentre recibiendo en el apartado correspondiente, diariamente, además de la dosis recibida por Kilogramos de peso, vía de administración.
- c) Todos los días hasta su egreso se monitorizará la presencia de RAM (se interrogara al médico a cargo, se revisarán exámenes de laboratorio, se verificará si hubo alguna medicación particular para tratar las mismas).
- d) En el paciente que presente RAM, se completara el apartado correspondiente con los datos necesarios para la identificación (anexo 2), donde se reportará el fecha de la reacción, descripción de la misma, exámenes complementarios, condiciones médicas pertinentes.
- e) Se realizará la evaluación del algoritmo de naranjo para establecer relación causal, el cual comprende, anexo 2, en donde en base al puntaje de acuerdo al resultado de la RAM es segura puntaje mayor de 9, probable de 5-8, posible 1-4, improbable 0.
- f) Se determinara la consecuencia del evento.
- g) En caso de no presentar RAM durante su estancia se consignara en la hoja de datos.
- h) El proceso termina una vez que el paciente egrese de la UTIP.
- i) Se informara a los médicos tratantes para la captura de RAM en el sistema de farmacovigilancia.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- a) Se realizara estadística descriptiva y demográfica
- b) Forma de captura y validación de la información en la computadora: se están completando formatos para la captación de datos en base a las reacciones adversas a medicamentos.

- c) Pruebas estadísticas a utilizar: se empleará estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión para las variables demográficas. Se utilizará tstudent no pareada o prueba de Wilconson para comparaciones intragrupo.
- d) Paquetes estadísticos utilizados: Microsoft excell
- e) Presentación de tablas de salida: resultados se mostrarán en tablas y gráficos.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Reacción adversa a fármacos	<p>Conceptual: Cualquier efecto perjudicial, no deseado que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente para prevenir, diagnosticar, tratar una enfermedad o para modificar cualquier función biológica.</p> <p>Operacional: se buscará en listado del paciente las que produjeron algún tipo de reacción.</p>	Cualitativa Independiente	<p>Tipo A: Reacciones predecibles por el efecto farmacológico, a menudo se presentan como una exageración de los efectos farmacológicos de una droga. Hay relación dosis-efecto.</p> <p>Tipo B: No son predecibles desde los conocimientos básicos de la droga y no hay una relación dosis respuesta</p> <p>Tipo C: Reacciones cuyas características biológicas pueden ser precedidas o racionalizadas en términos de estructura química</p> <p>Tipo D: Incluye carcinogenicidad y teratogenicidad</p> <p>Tipo E: luego de la supresión de la droga.</p>
Edad	<p>Conceptual: Tiempo de vida desde el nacimiento</p> <p>Operacional: se realizara la diferencia entre la fecha de nacimiento y la de ingreso, integrándolo en los grupos atareos ya designados</p>	Cuantitativa Dependiente	<p>< 1 año</p> <p>1 – 5 años</p> <p>6 – 10 años</p> <p>> 10 años</p>
Sexo	<p>Conceptual: Género del paciente según su fenotipo</p> <p>Operacional: definir si se trata de sexo femenino o masculino</p>	Cualitativa dependiente	<p>Femenino</p> <p>Masculino</p>
Enfermedades de base	<p>Conceptual: Se anotarán las patologías con las que cuenten a su ingreso.</p> <p>Operacional: se asignará la patología de base, de acuerdo al sistema correspondiente</p>	Cualitativa Independiente	<p>Enfermedades: Neurológicas, cardiovasculares, oncológicas, hematológicas, gastrointestinales, Nefrológicas.</p>

Clase de medicamentos	<p>Conceptual: Los medicamentos son un tipo de fármaco, de efecto curativo o terapéutico, utilizados en el hombre o en distintos tipos de animales</p> <p>Operacional: se asignará cada medicamento al grupo que pertenece de acuerdo al mecanismo de acción</p>	Cualitativa Independiente	<ul style="list-style-type: none"> - que actúen en el Sistema Nervioso Autónomo - De uso externo - Antibióticos, antifúngicos - Antiquimioterápicos - Sedantes, relajantes, analgésicos, antipiréticos - Anticonvulsivos - Vitaminas - Broncodilatadores - Terapia antitrombótica - Inmunosupresores
Órgano o sistema donde se observó el efecto de la RAM	<p>Conceptual: Signos y síntomas del paciente en referencia a la medicación administrada</p> <p>Operacional: categorizar el órgano o sistema que se vio afectado por la RAM</p>	Cualitativa Dependiente	<p>Dermatológicas</p> <p>Neurológicas</p> <p>Respiratorias</p> <p>Digestivas</p> <p>Cardiovasculares</p> <p>Musculares</p> <p>Renales</p> <p>Otros</p>
Días de Estancia Hospitalaria	<p>Conceptual: Tiempo medido en días desde el ingreso del paciente hasta su alta institucional</p> <p>Operacional: se asignará en 3 grupos el tiempo que permaneció hospitalizado en terapia intensiva el paciente</p>	Cuantitativas Dependiente	<p>< 3 días</p> <p>3 – 6 días</p> <p>6 días</p>

Probabilidad de la RAM	<p>Conceptual: Valoración de la causalidad (metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la RAM, ubica a las reacciones adversas en categorías probabilísticas</p> <p>Operacional: de acuerdo al resultado de las 10 preguntas realizadas en el algoritmo se realizara la suma de puntajes para la determinación de la probabilidad de la RAM</p>	Cuantitativa Dependiente	<p>Segura > 9</p> <p>Probable 5 – 8</p> <p>Posible 1 – 4</p> <p>Improbable o dudosa 0</p>
Gravedad de la RAM	<p>Conceptual: Para asegurar la precisión y consistencia en la observación del nivel de gravedad, se creo una clasificación en la cual se define de baja o alta gravedad de acuerdo a los niveles asignados, del nivel 1 al 3, de baja gravedad, del nivel 4 al 6 de alta gravedad</p> <p>Operacional: se registrará de acuerdo a los puntos que incluya la RAM en alta o baja gravedad.</p>	Cualitativa Dependiente	<p>Baja Gravedad</p> <p>No requiere un cambio de tratamiento.</p> <p>Tratamiento para los síntomas exhibidos con antídoto o solo sintomático.</p> <p>Tratamiento requerido o la suspensión de la administración del fármaco.</p> <p>Alta Gravedad</p> <p>Resultado en la transferencia del paciente a un mayor nivel de atención causando un daño permanente.</p> <p>Cause daño permanente al paciente o produzca inestabilidad hemodinámica.</p> <p>Resultado en muerte del paciente directa o indirectamente.</p>

Número de medicamentos prescritos	Conceptual: Son los fármacos indicados en la prescripción médica diaria. Operacional: se registrará de acuerdo a los grupos asignados el número de fármacos asignados al paciente durante su estancia en terapia	Cuantitativa Independiente	0 1 – 4 4 – 10 > 10
Vía de administración de fármacos	Conceptual: La forma elegida de incorporar un fármaco al organismo. Operacional: se registrará el tipo de vía de administración del fármaco	Cualitativa Independiente	Oral Intravenoso Intramuscular Tópico
Mortalidad por RAM	Conceptual: Indica el número de fallecimientos de una población por determinada causa. Operacional: se registrará si o no, de acuerdo a si la RAM produjo o no la muerte	Cualitativa Dependiente	Si No

RESULTADOS

De un total de 200 pacientes captados en la Unidad de Terapia Intensiva en el periodo comprendido entre junio de 2013 a mayo de 2014, 75 (32,5%) presentaron Reacción Adversa a Medicamentos (TABLA 1).

Según el género, en este estudio vemos que para el grupo de pacientes que presentaron RAM, existe una mayor predisposición por el sexo masculino, presentándose en 25 pacientes de sexo femenino (33,3 %) y en 50 pacientes de sexo masculino (67,7 %), una relación femenino:masculino de 1:2. En los pacientes que no presentaron RAM no hubo una predisposición siendo la relación femenino:masculino de 1:1,1 (TABLA 2).

De 75 pacientes que presentaron Reacción Adversa a Medicamentos, en Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el período de Junio 2013, a Mayo de 2014, de acuerdo a su edad, se observó que la mayor incidencia se encontraba en el grupo de 1-5 años con un total de 26 pacientes (34,7% de los pacientes estudiados). Seguido en orden de frecuencia, encontramos 24 pacientes afectados (31,9%) mayores de 10 años, 17 pacientes menores de 1 año (22,7%), y el 8 pacientes entre 6- 10 años (10,7%). En el grupo de pacientes que no presentaron RAM, los grupos de 1-5 años y 10 años +, tuvieron las mayores incidencias, 42,4% y 22,4% respectivamente (TABLA 3).

En este estudio se evaluó la Reacción Adversa a Medicamentos de acuerdo al tipo de reacción evidenciada por los pacientes. Como se esperaba, el mayor porcentaje de pacientes 96,9% presentó el Tipo A, correspondiente a 93 pacientes, las cuales se tratan de reacciones predecibles por el efecto farmacológico, a menudo como una exageración de los efectos farmacológicos de una droga, hay relación dosis-efecto; el 1% presentó el Tipo B las cuales no son predecibles desde los conocimientos básicos de la droga y no hay una relación dosis respuesta, el 2,1%, presentó el Tipo C reacciones cuyas características biológicas pueden ser precedidas o racionalizadas en términos de estructura química, no se evidenció pacientes con reacciones adversas tipo D, y E (TABLA 4).

De un total de 96 reacciones adversas a fármacos de 200 pacientes ingresados en la base de datos durante el período de tiempo establecido, se determinó que el 61,5% de la reacciones fueron probables es decir que se mostró una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento, con un patrón de respuesta conocido, que se confirmó al suspender el medicamento de base, y que no se explica por las características de la enfermedad del paciente (GRAFICO 1). El 19,8% correspondió a la probabilidad posible ya que mostraba una relación temporal razonable, ocasionalmente tenía un patrón de respuesta conocido, se podía explicar por la características del estado clínico del paciente. Seguido de un 18,8% una probabilidad segura ya que se muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento, con un patrón de respuesta que se asocia con el medicamento sospechoso, presentando mejoría luego de suspender el mismo. Sin observar pacientes dentro del grupo dudoso (TABLA 5).

Para asegurar la precisión y consistencia en la observación del nivel de gravedad, se clasificó la gravedad de los pacientes atendidos en Terapia Intensiva con reacciones adversas en el período ya establecido (TABLA 6), encontrándose que de un total de 96 reacciones adversas a

fármacos, 37 pacientes, correspondientes al 38,5%, fueron de alta gravedad, siendo éstas las que ocasionaron daño permanente, inestabilidad hemodinámica, y muerte del paciente directa o indirectamente. Y 59 pacientes (61,5% del total), correspondían a baja gravedad es decir aquellos pacientes que no requirieron cambio de tratamiento, o que sólo recibieron tratamiento sintomático, y la suspensión de la administración del fármaco (GRAFICO 2).

En el GRAFICO 3 se representa los diferentes grupos de medicamentos administrados a los pacientes que presentaron reacciones adversas, observándose que el 30% se debieron a diuréticos de asa, seguidos casi del 18% por medicamentos quimioterápicos, los cuales produjeron casi el 50% las reacciones adversas en la población estudiada de Junio de 2013 a Mayo 2014, seguido en menores porcentajes de antibióticos, antifúngicos, esteroides, los que produjeron el 24 % de las reacciones adversas (TABLA 7).

De un total del 96 reacciones adversas se determinó que los sistemas afectados en mayor porcentaje fueron el renal, con un total de 48 casos, seguido por manifestaciones metabólicas en 11,5% (hipokalemia, hipernatremia, hiperglucemia), cardiovasculares con 11,5% (TABLA 8). En menor porcentaje se presentaron manifestaciones a nivel dermatológico (8,3%), digestivo (7,3%), hematológico (5,2 %), neurológico (3,1%) y en un 3% manifestaciones de anafilaxia y choque anafiláctico (GRAFICO 4).

De un total de 74 pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos en Terapia Intensiva Pediátrica (TABLA 9), el 30% tenían como patología de base algún tipo de cardiopatía, seguido por patologías neurológicas 15%, de tipo digestivo 14%, oncológico y respiratorio 12% cada una, infeccioso 9%, y el 8% correspondía a patologías de tipo renal, reumatológica, endocrinológica (GRAFICO 5).

De los pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos, se realizó una comparación de aquellos que sobrevivieron y los que fallecieron, en cuanto a los días de estancia hospitalaria antes de ingresar a la UTI y los días de estancia en la UTI. Los pacientes que fallecieron y que presentaron RAM, estuvieron un promedio de 8 días hospitalizados antes de ingresar a la UTI (vs 3,3 días en los pacientes muertos sin RAM). En cuanto a la estancia en la UTI, los pacientes muertos con RAM estuvieron un promedio de 11,4 días (vs 4,9 días de los pacientes muertos sin RAM). Los pacientes que sobrevivieron con RAM tuvieron una estancia hospitalaria antes de ingresar a la UTI de 3,4 días (vs 3,2 días de los pacientes sin RAM). Los pacientes vivos con RAM estuvieron un promedio de 9 días en la UTI (vs 4,8 días de los pacientes vivos sin RAM) (TABLA 10).

En la TABLA 11 se observa el promedio de días desde el ingreso a la UTI hasta la presentación de la RAM de los pacientes que fallecieron el cual fue de 5,3 días (vs 2,2 días de los pacientes que sobrevivieron), sumado a 6,4 días desde la presentación de la RAM hasta que egresaron de la UTI de los pacientes que murieron (vs 6,8 días de los pacientes vivos con RAM).

El promedio de medicamentos administrados en los pacientes que presentaron RAM fue de 7 (vs 8 en pacientes que no presentaron RAM). (GRAFICO 6).

Dentro de las vías de administración de medicamentos, se observó en mayor porcentaje que la vía más utilizada fue la intravenosa en 95%, seguida en menor porcentaje de la vía inhalatoria,

y nebulizada (TABLA 12).

El número de fallecidos dentro de los pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos fue de 5, corresponde a 6,7% (vs 4% pacientes sin RAM).

DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo se investigó el impacto de las reacciones adversas a fármacos sobre la morbimortalidad de los pacientes atendidos en Terapia Intensiva en el período comprendido entre Junio 2013 y Mayo de 2014. La detección temprana de las reacciones adversas a fármacos es importante para evitar daños innecesarios a los pacientes. El conocimiento de los factores de predisposición que presenta un paciente a las reacciones adversas es importante para desarrollar estrategias de prevención apropiadas. Por lo tanto es imprescindible poder identificar las reacciones adversas, sus diferentes tipos, la clasificación según su gravedad, identificar la probabilidad de acuerdo a los diferentes tipos de algoritmo, tener presente los efectos secundarios de los medicamentos administrados, sus efectos en los diferentes sistemas, y poder determinar su impacto en la mortalidad, esto hace énfasis en la búsqueda continúa de las reacciones adversas a fármacos, las cuales son cruciales para mejorar la seguridad de los tratamientos farmacológicos de un centro hospitalario pediátrico.⁴⁸

Este estudio muestra que si bien el impacto sobre la mortalidad es bajo, las reacciones pueden estar influenciada por varios factores, los cuales deben ser considerados como puntos claves para los profesionales de la salud para identificar y así minimizar el riesgo de reacciones adversas, ya que la detección temprana de una reacción adversa a fármacos es más probable que dependa de la observación clínica de pacientes.⁴⁸

Un estudio realizado por González-Martin et al., en niños mostró que, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad, los niños de más edad (10-16 años) tenían una tendencia a tener una mayor frecuencia de reacción adversa a fármacos.⁴⁹

Hallazgos similares fueron reportados en otros estudios. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela. La fisiología humana está cambiando constantemente desde el nacimiento hasta la adolescencia, lo que resulta en diferentes respuestas a las drogas entre los grupos de edad. Estas diferencias en la farmacocinética y farmacodinamia son particularmente significativos en los recién nacidos y niños de corta edad.⁴⁹ Por lo tanto, una incidencia más alta de reacción adversa a fármacos sería de esperar en niños muy pequeños, como los recién nacidos. En este estudio se encontró una mayor incidencia en menores de 6 años, corroborando lo que menciona la literatura mundial, y esto a su vez va a depender de la patología de base, y si existe una asociación ya que a más drogas de alto riesgo mayor probabilidad de que causen reacciones adversas a su vez debido a la naturaleza de los medicamentos.⁴⁹

Algunos estudios en adultos han demostrado que los pacientes de sexo femenino son más propensos a desarrollar reacciones adversas que los pacientes de sexo masculino, mientras que otros estudios no han sido concluyentes con esto.⁴⁹ Sin embargo, un estudio pediátrico publicado en 2011, que utiliza la base de datos de la OMS encontró que una alta proporción de informes de reacción adversa a fármacos en los niños se daba en los varones.⁴⁹ En este estudio, se identificó una alta proporción de presentación de reacciones adversas en varones (proporción 2:1), corroborando lo que la literatura menciona en diferentes estudios realizados.

Aunque el género no es un factor predisponente en la cohorte total de los estudios, el resultado de este podría explicarse debido a los sistemas de fisiología inmaduros de los niños, sobre todo en los más pequeños, el género no se determina como factor predisponente para presentar reacciones adversas a fármacos. Un estudio realizado por Zopf et al. (2008) encontró que las mujeres se encuentran en mayor riesgo de reacciones adversas a fármacos en comparación con los varones, excepto para los niños y los adultos jóvenes.⁴⁹

Se ha determinado una asociación significativa entre el uso de drogas de alto riesgo (analgésicos, antiepilépticos, corticoides sistémicos, agentes inmunosupresores, antibacterianos y antimicóticos sistémicos) y el riesgo de reacciones adversas. Bates et al. (1999), utilizando el análisis univariable, informó que en adultos los diuréticos, electrolitos concentrados, agentes antitumorales y anticoagulantes se asocian con la aparición de reacciones adversas.⁵⁰ Sin embargo, la mayoría de los medicamentos considerados como de alto riesgo en los adultos no lo son en la edad pediátrica, por lo tanto, los datos de los adultos no son necesariamente aplicables a los niños.⁵⁰

Los medicamentos diuréticos, antineoplásicos y antibióticos, resultaron ser los medicamentos más comúnmente asociados a la presencia de reacciones adversas a fármacos y esto determinado por la patología de base, su asociación con la medicación requerida y el tiempo de utilización de medicamentos.

Dentro de este estudio, no se identificó RAM por sobredosis, pero si por efecto colateral, el cual se relaciona con la acción terapéutica primaria, pero en un sitio diferente al blanco primario de acción, por ejemplo, la somnolencia que causan los antihistamínicos; y por efecto secundario, el cual es una consecuencia de la acción terapéutica del fármaco, pero no forma parte inherente de ella, por ejemplo la hipopotasemia que aparece durante el tratamiento con determinados diuréticos.

En este estudio, se mostró que el riesgo de reacciones adversas es mayor si el paciente tiene una de las siguientes patologías de base, que incluían problemas oncológicos, cardiológicos, neurológicos.

Esto podría verse explicado ya que éstas patologías de base implican un deterioro de los mecanismos de defensa biológica que puedan predisponer a los pacientes al desarrollo de reacciones adversas ya que el organismo tiene menos capacidad para compensar. Esto es especialmente aplicable a los pacientes con depresión del sistema inmunológico y las enfermedades metabólicas.⁵⁰ Por otro lado, estos resultados podrían deberse al uso de medicamentos de alto riesgo para el tratamiento de estas condiciones, que a su vez predispone a un paciente a una reacción adversa a fármacos, las comparaciones con otros estudios son difíciles de hacer, ya que no se ha investigado el diagnóstico como predictor potencial de reacción adversa a fármacos.⁵⁰

En algunas publicaciones se consideró la duración de la estancia como consecuencia de tener una reacción adversa a fármacos pero no como un riesgo para su predisposición. Otros estudios han examinado la estancia hospitalaria como un factor de riesgo para las reacciones adversas a fármacos.⁵⁰ Después de comparar la duración de la estancia hospitalaria de los

pacientes con una reacción adversa a fármacos con los pacientes que no experimentaron una reacción adversa a fármacos (promedio 9 vs 4 días), no podemos excluir la posibilidad de que una hospitalización más prolongada podría ser la consecuencia de las RAM además de un riesgo como factor que predispone a una reacción adversa. Estudios previos realizados en adultos demostraron que las RAM podría ser una causa de un largo tiempo de hospitalización para los pacientes.⁵⁰

Sin lugar a dudas la polifarmacia es un factor de riesgo importante para las reacciones adversas a fármacos, el promedio de fármacos indicados a los pacientes de terapia intensiva de esta Institución con o sin reacción adversa a medicamentos fue de 7.

Los pacientes con RAM tuvieron un promedio de 8 medicamentos recibidos durante su estancia en terapia intensiva, en comparación con 7 medicamentos recibidos por los pacientes sin RAM dentro de terapia. Diversos estudios muestran que los pacientes con cinco o más medicamentos prescritos durante su estadía en la Terapia Intensiva tenían el riesgo más alto de desarrollar una reacción adversa a fármacos tres veces más alta en comparación con los pacientes que recibieron entre uno y cuatro fármacos, una posible explicación podría ser que la polifarmacia puede aumentar las posibilidades de interacción fármaco-fármaco, lo que conduce a un aumento de las posibilidades de que una reacción adversa a fármacos se produzca.⁵⁰

Hallazgos similares de la polifarmacia como factor de riesgo para la ocurrencia reacción adversa a fármacos fueron reportados en un estudio realizado por Zopf et al. (2008), realizado en una población adulta.⁵⁰

La mortalidad presentada en los pacientes con Reacciones adversas a medicamentos durante el periodo ya establecido de los pacientes que se captaron en terapia intensiva fue de 6,7%, dentro de la Literatura Mundial, no hay descripción acerca del impacto de las reacciones adversas sobre la mortalidad de la población pediátrica, motivo por el cual se desarrolla este tema de investigación, si bien no podemos concluir que este porcentaje de mortalidad es debido a reacciones adversas como efecto directo, cabría tener presente la enfermedad de base, el tiempo de estancia hospitalaria asociada, el incremento en la administración de fármacos y a lo que predispone.

CONCLUSIONES

Las Reacciones Adversas a Medicamentos son eventos frecuentes en los pacientes hospitalizados en las Unidades de Terapia Intensiva. Se necesita la colaboración de todo el personal, tanto médico como paramédico para poder identificarlas y reportarlas.

En este estudio los pacientes masculinos tuvieron una mayor incidencia de RAM en comparación con pacientes femeninos en una proporción 2:1.

Los pacientes en los grupos de 1 a 5 años y mayores de 10 años tienen mayor riesgo de presentar RAM.

La gran mayoría de los pacientes presenta reacciones Tipo A.

Si bien la mayoría de los pacientes presentaron RAM que fueron catalogadas como probables, con una mejor supervisión y vigilancia posiblemente se podrán reportar mas eventos como seguro.

El porcentaje de eventos de alta gravedad, es decir, los que repercutieron en inestabilidad hemodinámica, daño permanente o muerte directa o indirectamente, es alto, por lo que hay que vigilar mas para detectar y resolver estos eventos de manera temprana. Hay que prestar singular atención a los diuréticos de asa y a los quimioterapéuticos por ser estos grupos de medicamentos, que son de uso frecuente en nuestro hospital, los que generaron mas de la mitad de los eventos de RAM.

Las RAM tuvieron repercusión en los días de estancia en la UTI tanto en los pacientes que sobrevivieron como en los que murieron. Esto fue mas evidente en los pacientes que fallecieron en los cuales la estancia se prolongó hasta 2.4 veces mas en comparación con los pacientes que fallecieron sin presentar RAM.

Si bien no podemos concluir que definitivamente las RAM fueron la causa directa de las muertes, probablemente si tuvieron injerencia, al tratarse de pacientes críticamente enfermos y probablemente en malas condiciones desde antes de presentar la RAM.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reactions hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200--5.
2. Otero M, Domínguez A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp*. 2000;24:258--66.
3. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ*. 1998;316:1295--8.
4. Mitchell A, Lacouture P, Sheedan J, Kauffman R, Shapiro S. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pediatrics*. 1988;82:24--9.
5. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric H. Telechea et al in/outpatients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:77--83.
6. Gutierrez S, Repetto M. Episodios adversos a medicamentos: detectados en dos servicios de internación pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug*. 2004;75:307--15.
7. Danza A, Cristiani F, Giachetto G. Reacciones adversas a los medicamentos en un servicio de medicina interna del Hospital Universitario. *Rev Med Urug*. 2010;26:138--44.
8. Morales-Carpi C, Estañ Yago L, Torro Domenech I, Lurbe Ferrer E, Morales-Olivas FJ. ¿Son los niños hipertensos españoles huérfanos terapéuticos? *An Pediatr (Barc)*. 2006;64: 114--9.
9. Giachetto G, Danza A, Lucas L, Cristiani F, Cuñetti L, Vázquez X, et al. Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario. *Rev Med Urug*. 2008;24:102--8.
10. Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santurio A, Giachetto G, Nanni L. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública. *Rev Med Urug*. 2008;24:161--6.
11. Wilson JT. An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics*. 1999;104:585--90.
12. Valsecia M, Malgor L. Farmacocinética y Farmacodinamia en pediatría. En: Valsecia M, Malgor L, editores. *Farmacología médica*. 2000;77-87. v. 4 [capítulo de libro en Internet] [consultado 3 Mar 2010]. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temasfarma/volumen4/cap4_pediatic.pdf
13. Leary P. Adverse reactions in children. Special considerations in prevention and management. *Drug Saf*. 1991;6:171--82.
14. Raffaelli P, Rocchi F, Bonati M, Jong G, Rane M, Knoepfel C, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;329:79--82.
15. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320:79--82.
16. Laporte J, Capellà D. Mecanismo de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte J, Tognoni G, editores. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2 ed. Barcelona: Masson; 1993. p. 95--109.
17. Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Uppsala: UMCHWO, 2001 [consultado 9 Mar 2010]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/4808.pdf>
18. Neubert A, Wong I.C., Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off label

and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacol Res.* 2008;58:316--22.

19. ATC/DDD Index 2010 [base de datos en Internet] [consultado 17-03-2010].

Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/index/>

20. The WHO Adverse Reaction Terminology--WHO-ART [base de datos en Internet] [consultado 9 Mar 2010]. Disponible en: <http://www.unc-products.com/graphics/3149.pdf>

21. Edwards I, Aronson J. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet.* 2000;356:1255--9.

22. Agarwal S, Classen D, Larsen G, Tofil N, Hayes L, Sullivan J, et al. Prevalence of adverse events in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:568--78.

23. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm.* 1992;49:2229--2232

24. Calle G, Rousseau V, Hermilla V, Lemos N. Evaluación y prevención de reacciones adversas. *Farmacovigilancia.*

25. Le J; et al. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics.* 2006; 118:555-62

26. Rashed A N, et al. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012, 68: 801 -810

27. Oshikoya KA, et al. Incidence and cost estimate of treating pediatric adverse drug reactions in Lagos, Nigeria. *Sao Paulo Med J.* 2011; 129:153-64

28. Herrera Carranza J. *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica.* Editorial Elsevier. 2003

29. Rodríguez Betancourt L, et al. *Farmacovigilancia III. La experiencia internacional.* Rev Med IMSS. 2005; 43 : 131-140

30. Star K, et al. Suspected Adverse Drug Reactions Reported for Children Worldwide. *Drug Saf.* 2011;34: 415 – 428.

31. Temple ME, et al. Frequency and preventability of adverse drug reactions in pediatric patients. *Drug Saf.* 2004; 27: 819-29.

32. Laporte J. farmacovigilancia en el hospital. En: Laporte J, Tognoni G, editors. *Principios de epidemiología del medicamento.* 2a. edición. Barcelona: Masson; 1993. P. 219-29.

33. de Abajo Iglesias F, Madurga – Sanz M, Montero – Corominas D, Martín Serrano García G. La farmacovigilancia es una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2003;5:683-706.

34. Armijo J, Sánchez M. Influencia de los factores genéticos, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. En: Flores J, editor. *Farmacología Humana* 5a. ed. Barcelona: Elsevier; 2008.p. 147-83.

35. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Horn SD, Bass SB, Burke JP. Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacother.* 1994;28:523--527

36. *Farmacoepidemiology and drug Safety* 2013; 22: 468-476.

37. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients: Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA.* 1997;277:307--311

38. Bessmertny O, Hatton RC, Gonzalez-Peralta RP. Antiepileptic hypersensitivity syndrome in children. *Ann Pharmacother.* 2001;35:533--538

39. Laugel V, Escande B, Entz-Werle N, et al. Severe acute pancreatitis in children receiving

- asparaginase: multicenter retrospective study. *Arch Pediatr*. 2005;12:34–41
40. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001; 285:2114 –2120
41. King WJ, Paice N, Rangrej J, Forestell GJ, Swartz R. The effect of computerized physician order entry on medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2003; 112:506 –509
42. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1409 –1416
43. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999;282:267–270
44. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing, and medication errors in United States hospitals. *Pharmacotherapy*. 2002;22:134 –147
45. Salazar JC. Pediatric clinical trial experience: government, child, parent and physician's perspective. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:1124 –1127
46. McEvoy GK, Snow EK, Kester L, Litvak K, eds. *AHFS Drug Information*, 2005. Bethesda, MD: American Society of Health- System Pharmacists; 2005
47. Rousseau M, Travaglianti M, Vega E. Farmacovigilancia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Farm Hosp*. 2006;30:249--53.
48. *Eur J Clin Pharmacol* (2012) 68:801–810
49. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M et al (2006) Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 367:1747–1757
50. Bond CA, Raehl CL (2006) Adverse drug reactions in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 26(5):601–608

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Falta de notificación de las reacciones adversas a medicamentos.

ANEXOS

Anexo 1. Cronograma de actividades.

AÑO	2012			2013									2014									
CRONOGRAMA	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAYO	JUN	
DELIMITACION DEL TEMA																						
RECUPERACION Y SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA																						
ELABORACION DEL PROTOCOLO																						
PLANTEAMIENTO OPERATIVO																						
ANALISIS DE LOS RESULTADOS																						
ESCRITURA DE TESIS E INFORMES																						

Anexo 2. Hoja de recolección de datos, parte frontal.

IMPACTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A FARMACOS SOBRE LA MORTALIDAD DE PACIENTES PEDIATRICOS DE LAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

1. DATOS GENERALES

REGISTRO: _____ APATERNO / MATERNO: _____ NOMBRES: _____ SEXO (M/F/D): _____ / / _____ EPOC (en min:aa): _____ PESO: _____ Kg. OTIS: _____

2. DATOS HOSPITALIZACION

ING. HIM (en min:aa): _____ / / _____ ING. UTI (en min:aa): _____ ENFERMEDAD DE BASE: _____ SALA DE PROCEDENCIA: _____ (TIMO) CAMA: _____

EX. PRINCIPAL DE INGRESO: _____ SALA DE DESTINO: _____ O VIVO O MUERTO: _____ / / _____ COND. POR UTI: _____

3. MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS

MEDICAMENTO (Nombre genérico / Nombre comercial)	VIA (O/IM/OT/IT)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3

numero de cama 01-10.
 EGR. UTI: fecha de egreso de la Unidad de Terapia Intensiva. Utilizar el formato dd/mm/aaaa
 DA. PRINCIPAL DE EGRESO: anotar el diagnóstico principal al egreso de la UTI.
 SALA DE DESTINO: anotar sala o servicio a donde se trasladó el paciente a su egreso de UTI. Si el paciente fallece anotar PATOLOGIA.
 CONDICION DE EGRESO: marcar vivo o muerto a su egreso de UTI.
 EGR. HIM: anotar fecha de egreso del HIMEG. Utilizar formato dd/mm/aaaa
 MEDICAMENTO: anotar nombre genérico y si se sabe el nombre comercial
 DOSIS: anotar la dosis diaria en g, mg, mcg
 VIA: vía de administración del medicamento. I: intravenoso, IM: intramuscular, IO: intrasoaco, T: transdermal, NB: nebulizado, TO: topico
 TQTM (CAMA): sala de la Unidad de Terapia Intensiva donde ingresó el paciente. TM: Terapia Médica, TQ: Terapia Quirúrgica, CAMA

Anexo 3. Hoja de recolección de datos, reversa

1. DESCRIPCIÓN DEL EVENTO A (_ / _ / _)	2. DESCRIPCIÓN DEL EVENTO B (_ / _ / _)
DESCRIPCIÓN DEL PROBABLE EVENTO ADVERSO	DESCRIPCIÓN DEL PROBABLE EVENTO ADVERSO
DESCRIPCIÓN CUADRO CLÍNICO DEL PACIENTE	DESCRIPCIÓN CUADRO CLÍNICO DEL PACIENTE
EXAMENES COMPLEMENTARIOS PERTINENTES (con fecha)	EXAMENES COMPLEMENTARIOS PERTINENTES (con fecha)
CONDICIONES MÉDICAS PERTINENTES	CONDICIONES MÉDICAS PERTINENTES

6. ALGORITMO DE NARANJO	SI	NO	NSS/NSD	PUNTAJE
Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	1	0	0	
Apareció la reacción adversa después de que se administró el medicamento implicado	2	-1	0	
Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió el medicamento o se le administró un antagonista específico?	1	0	0	
Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	2	-1	0	
Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	2	0	
Ocurrió esta reacción después de administrar placebo?	-1	1	0	
Se demostró la presencia del medicamento en fluidos corporales en concentraciones conocidas como tóxicas?	1	0	0	
Ocurrió variación en la gravedad de la reacción cuando se varió la dosis del medicamento?	1	0	0	
Ha experimentado el paciente una reacción similar en exposiciones previas al medicamento o a medicamentos similares?	1	0	0	
Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	1	0	0	
TOTAL				

7. RESULTADO
Recuperado
Recuperado con secuelas
No recuperado
Desconocido
Prolongó la hospitalización
Malformación
Riesgo para la vida
Mortal (anotar fecha)

RESULTADO: marcar la condición al egreso de la UTI

ALGORITMO DE NARANJO, NSS/NSD: no se sabe o no se describe
ALGORITMO DE NARANJO, PUNTAJE: anotar el puntaje correspondiente

TABLAS Y GRAFICAS

TABLA 1. Número de pacientes que presentaron o no Reacción Adversa a Fármacos, captados en la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013 – Mayo 2014, México, DF.

	n	%
TOTAL	200	100%
SIN RAM	125	62,5%
CON RAM	75	37,5%

TABLA 2. Género de los pacientes que presentaron Reacción Adversa a Medicamentos, ingresados a Terapia Intensiva, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF

Pacientes con RAM	n	%	Pacientes sin RAM	n	%
TOTAL	75	100,0%	TOTAL	125	100%
FEMENINO	25	33,3%	FEMENINO	59	47,2%
MASCULINO	50	66,7%	MASCULINO	67	52,8%

TABLA 3. Número de pacientes por Grupo Etáreo que presentaron Reacción Adversa a Fármacos ingresados a Terapia Intensiva, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF

EDAD PTES CON RAM	n	%	EDAD PTES SIN RAM	n	%
TOTAL	75	100%	TOTAL	125	100,0%
0 - 12 m	17	22,7%	0 - 12 m	23	18,4%
1 - 5 a	26	34,7%	1 - 5 a	53	42,4%
6 - 10 a	8	10,7%	6 - 10 a	21	16,8%
10 a +	24	31,9%	10 a +	28	22,4%

TABLA 4. Tipo de Reacción Adversa a Medicamentos de pacientes ingresados a Terapia Intensiva, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF.

TIPO	N	%
TOTAL	96	100,0%
A	93	96,9%
B	1	1,0%
C	2	2,1%
D	0	0,0%
E	0	0,0%

TABLA 5. Probabilidad de la Reacción Adversa a Medicamentos de acuerdo a la puntuación del Algoritmo de Naranjo, en los pacientes ingresados a Terapia Intensiva, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF.

PROBABILIDAD	n	%
TOTAL	96	100,0%
SEGURA +9	18	18,8%
PROBABLE 5 - 8	59	61,5%
POSIBLE 1 - 4	19	19,8%
IMPROBABLE O DUDOSA 0	-	-

Gráfico 1. Probabilidad de la Reacción Adversa a Medicamentos de acuerdo a la puntuación del Algoritmo de Naranjo, en los pacientes ingresados a terapia intensiva, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF.

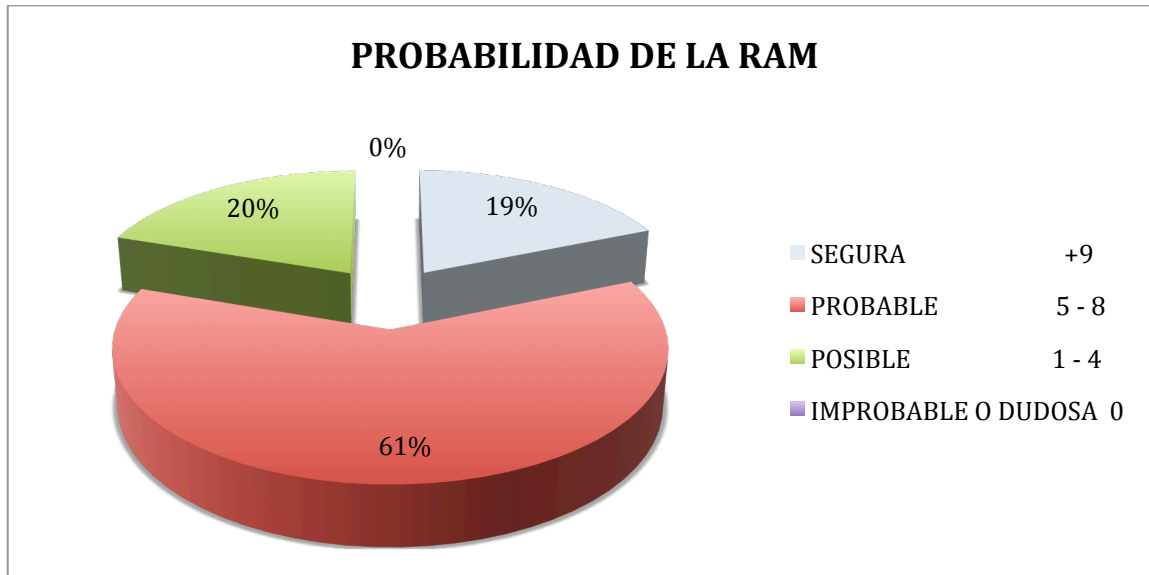


TABLA 6. Clasificación de la Gravedad de la Reacción Adversa a Medicamentos de pacientes ingresados a Terapia Intensiva, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF

GRAVEDAD	n	%
TOTAL	96	100%
ALTA	37	38,5%
BAJA	59	61,5%

GRAFICO 2. Clasificación de la gravedad de la reacción adversa a fármacos de pacientes ingresados a Terapia Intensiva, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF

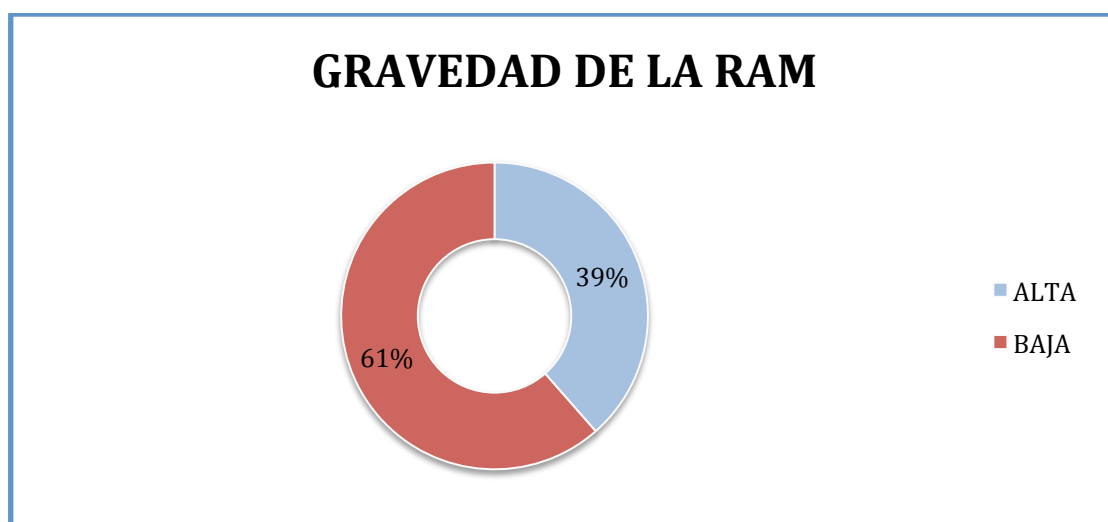


TABLA 7. Clase de medicamentos causantes de Reacciones Adversas en pacientes hospitalizados en Terapia Intensiva Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF.

CLASE DE MEDICAMENTO	n	%
TOTAL	96	100,0%
TERAPIA ANTITROMBOTICA	2	2,1%
VASOACTIVOS	3	3,1%
ANTIBIOTICOS	9	9,4%
BRONCODILATADORES	4	4,2%
ANTIFUNGICOS	7	7,3%
ANTICONVULSIVANTES	2	2,1%
QUIMIOTERAPIA	17	17,7%
OPIACEOS	2	2,1%
DIURETICOS	29	30,2%
ESTEROIDES	7	7,3%
TX HTIC	6	6,3%
INMUNOSUPRESORES	2	2,1%
RELAJANTES MUSCULARES	4	4,2%
NO SE PUDO DETERMINAR	2	2,1%

GRAFICO 3. Clase de medicamentos causantes de reacciones adversas en pacientes hospitalizados en Terapia Intensiva Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF.

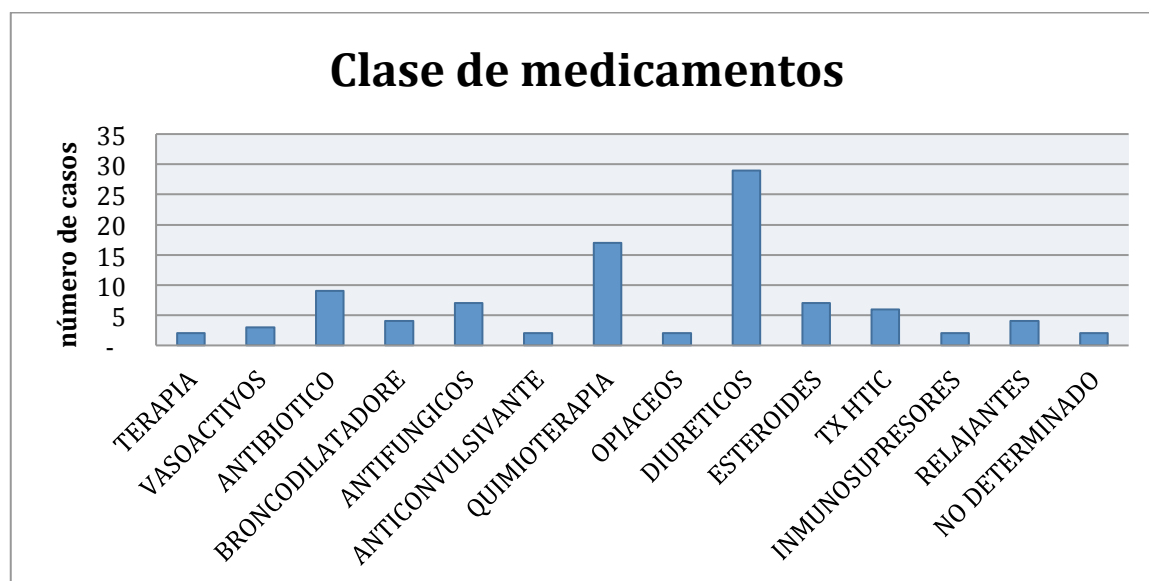


TABLA 8. Órgano o sistema donde se observó el efecto de la reacción adversa a fármacos de los pacientes hospitalizados en Terapia Intensiva Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF.

SISTEMA AFECTO	n	%
TOTAL	96	100,0%
DERMATOLOGICO	8	8,3%
NEUROLOGICO	3	3,1%
RESPIRATORIO	3	3,1%
DIGESTIVO	7	7,3%
CARDIOVASCULAR	11	11,5%
MUSCULARES	0	0,0%
RENALES	51	53,1%
ENDOCRINOLÓGICO	8	8,3%
HEMATOLOGICAS	5	5,2%

GRÁFICO 4. Órgano o sistema donde se observó el efecto de la reacción adversa a fármacos de los pacientes hospitalizados en Terapia Intensiva Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF.

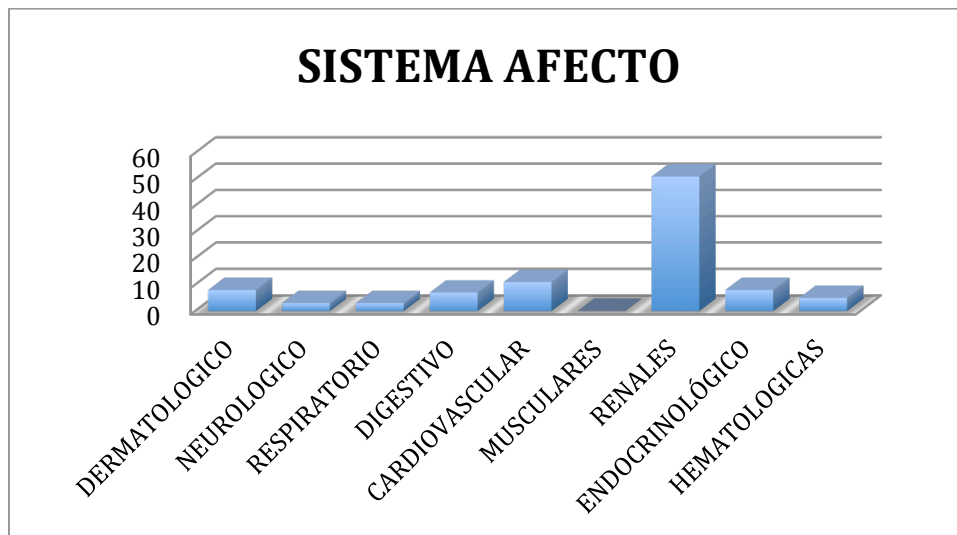


TABLA 9. Enfermedad de Base de los pacientes de los pacientes hospitalizados en la Terapia Intensiva Hospital Infantil de México Federico Gómez, que presentaron reacciones adversas de Junio 2013 a Mayo 2014, México, DF.

PATOLOGÍA DE BASE	n	%
NEUROLÓGICA	11	14,80%
RESPIRATORIA	9	12,10%
CARDÍACA	22	29,70%
DIGESTIVA	10	13,50%
RENAL	3	4,00%
ENDOCRINOLÓGICA	1	1,60%
REUMATOLÓGICA	2	2,70%
ONCOLÓGICA	9	12,10%
INFECCIOSA	7	9,50%

GRÁFICO 5. Enfermedad de Base de los pacientes que presentaron reacciones adversas en pacientes hospitalizados en Terapia Intensiva Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF.

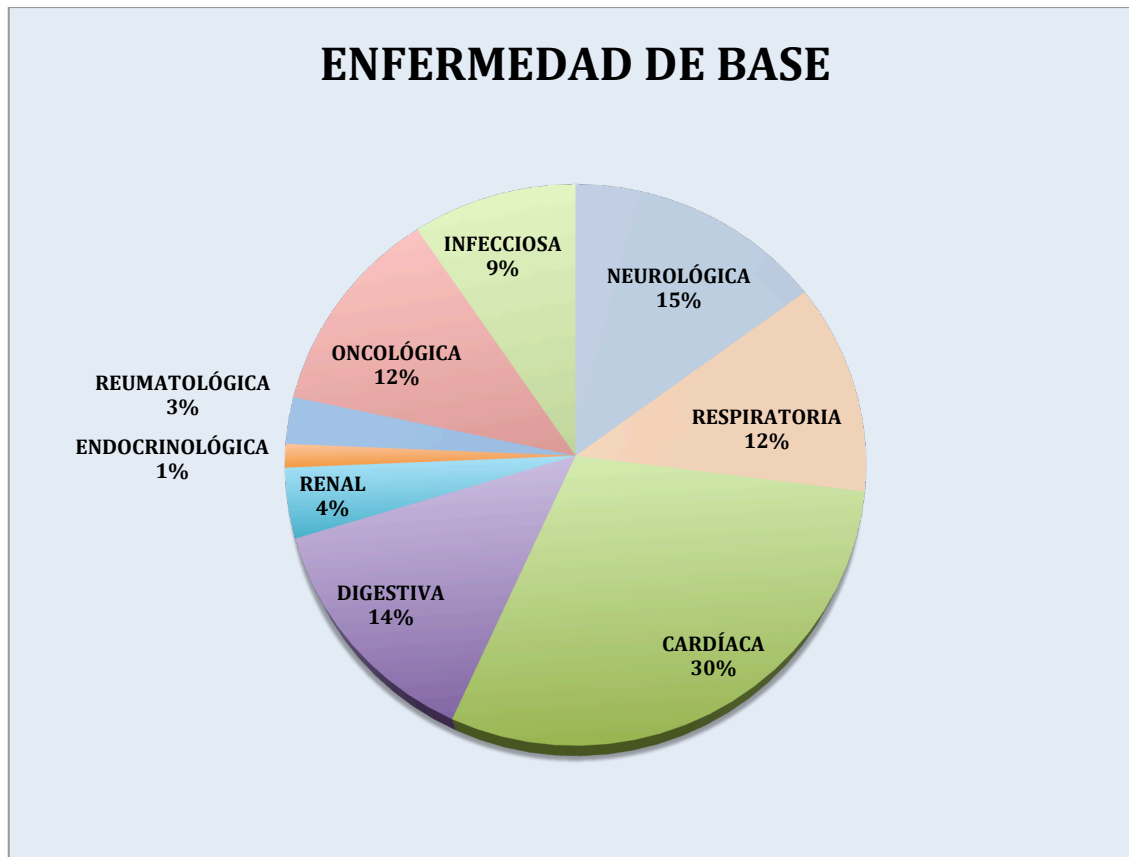


TABLA 10. Días de estancia de los pacientes antes de ingresar a la UTI y en la UTI, con o sin RAM, vivos y muertos, en pacientes hospitalizados en Terapia Intensiva Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF.

PACIENTES MUERTOS CON RAM días pre UTI			
PROMEDIO	DESV ESTAND	MINIMO	MAXIMO
8,0	9,4	0	27
PACIENTES MUERTOS CON RAM días UTI			
PROMEDIO	DESV ESTAND	MINIMO	MAXIMO
11,4	5,1	4	21

PACIENTES VIVOS CON RAM días pre UTI			
PROMEDIO	DESV ESTAND	MINIMO	MAXIMO
3,4	8,9	0	59
PACIENTES VIVOS CON RAM días UTI			
PROMEDIO	DESV ESTAND	MINIMO	MAXIMO
9,0	6,8	0	29

PACIENTES MUERTOS SIN RAM días pre UTI			
PROMEDIO	DESV ESTAND	MINIMO	MAXIMO
3,3	7,9	0	75
PACIENTES MUERTOS SIN RAM días UTI			
PROMEDIO	DESV ESTAND	MINIMO	MAXIMO
4,9	5,0	1	35

VIVOS SIN RAM días pre UTI			
PROMEDIO	DESV ESTAND	MINIMO	MAXIMO
3,2	4,1	0	9
VIVOS SIN RAM días UTI			
PROMEDIO	DESV ESTAND	MINIMO	MAXIMO
4,8	2,2	2	7

TABLA 11. Días desde el ingreso al hospital hasta la presentación de la RAM y desde la presentación de la RAM hasta el egreso de la UTI, en pacientes que sobrevivieron y fallecieron, que fueron ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de junio de 2013 hasta mayo de 2014.

MUERTOS - DIAS DESDE EL INGRESO AL RAM				VIVOS - DIAS DESDE EL INGRESO AL RAM			
PROMEDIO	DESV ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO	PROMEDIO	DESV ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
5,3	5,0	0	12	2,2	4,7	-9	18
MUERTOS - DIAS DESDE EL RAM HASTA EGRESO UTI				VIVOS - DIAS DESDE EL RAM HASTA EGRESO UTI			
PROMEDIO	DESV ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO	PROMEDIO	DESV ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
6,4	4,2	0	11	6,8	5,2	1	27

GRAFICA 6. Promedio de medicamentos prescritos en los pacientes ingresados con o sin RAM ingresados en terapia intensiva Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF.



TABLA 12. Vías de administración de los medicamentos indicados a los pacientes ingresados que presentaron RAM en Terapia Intensiva Hospital Infantil de México Federico Gómez, Junio 2013-Mayo 2014, México, DF.

VÍAS DE ADMINISTRACION	N	%
ORAL	2	2%
INHALATORIA	3	3%
INTRAVENOSA	91	95%
TOPICA	0	0%