



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y
de la Salud
Hospital Infantil de México “Federico Gómez”
Epidemiología Clínica

Título del trabajo:

Efecto de una maniobra de Farmacovigilancia Intensiva sobre la
Notificación Espontánea en un Departamento de Urgencias de un Hospital
Pediátrico

T E S I S

**Que para optar por el grado de:
DOCTORA EN CIENCIAS**

PRESENTA

Olga Magdala Morales Ríos

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Onofre Muñoz Hernández
Hospital Infantil de México Federico Gómez

COMITÉ TUTORIAL

Dr. Juan O. Talavera Piña
Instituto Mexicano del Seguro Social
Dr. Juan Garduño Espinosa
Hospital Infantil de México Federico Gómez

INVESTIGADORES PARTICIPANTES

Dr. Luis Jasso Gutiérrez
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Ciudad de México, Febrero del 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

I. ÍNDICE

I. ÍNDICE	1
II. ABREVIATURAS.....	3
III. RESUMEN	4
IV. ANTECEDENTES	5
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	17
VI. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	18
VII. HIPÓTESIS	18
VIII. OBJETIVOS	18
IX. METODOLOGÍA Y PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS	19
X. RESULTADOS	30
XI. DISCUSIÓN	35
XII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	37
XIII. CONCLUSIONES.....	38
XIV. BIBLIOGRAFÍA	39
XV. APÉNDICE	44
XVI. ANEXOS	48
XVII. PUBLICACIONES.....	77

II. ABREVIATURAS

ARIMA	Modelo Autorregresivo Integrado de Medias Móviles
CI	Centros Institucionales que participan en el Programa Permanente de Farmacovigilancia
CIHIMFG	Centro Institucional de Farmacovigilancia del Hospital Infantil de México
CMU	Centro de Monitoreo de Uppsala
CNF	Centro Nacional de Farmacovigilancia
CE	Centros Estatales que participan en el Programa Permanente de Farmacovigilancia
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
DptoArchi	Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico
DptoUrg	Departamento de Urgencias del Hospital Infantil de México
HIMFG	Hospital Infantil de México Federico Gómez
HR	Hazard Ratio
OMS	Organización Mundial de la Salud
PPF	Programa Permanente de Farmacovigilancia
RAMs	Reacciones Adversas a Medicamentos
RM	Razón de Momios
UFH	Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria que participan en el Programa Permanente de Farmacovigilancia

III. RESUMEN

Antecedentes: Los médicos identifican del 45.7% al 96.2% de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) que presentan sus pacientes con un subreporte de las mismas que oscila del 6% al 100%. Diferentes estudios han evaluado el efecto de intervenciones dirigidas a médicos sólo sobre el subreporte de las RAMs, pero no con respecto a su identificación. Por otra parte, no se sabe si alguna de las características de los pacientes pudiera influir sobre la identificación y reporte de las RAMs que realizan los médicos.

Objetivos: a) Evaluar la efectividad de una intervención integral dirigida a médicos del Departamento de Urgencias y coordinada por un farmacéutico en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención sobre la identificación y el reporte de las RAMs. b) Evaluar si algunas características de los niños pudieran influir sobre la identificación y reporte de las RAMs.

Métodos: El estudio se realizó en el Departamento de Urgencias del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, que es un hospital pediátrico de tercer nivel. Se diseñó un estudio cuasi experimental de antes y después. Durante la intervención el farmacéutico impartió pláticas sobre Farmacovigilancia y sobre el programa electrónico de captura (SISFAR), participó en las visitas a los pacientes, dejó recordatorios, mejoró la accesibilidad del formato de reporte de RAMs y realizó actividades de retroalimentación. Para clasificar y cuantificar las RAMs identificadas correctamente por los médicos y reportadas al Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIHIMFG) se revisaron 1,136 expedientes clínicos. Los modelos de regresión logística se ajustaron por variables de los pacientes.

Resultados: En la Pre Intervención los médicos identificaron correctamente 97% de las RAMs, y reportaron 6.1% al CIHIMFG. En la Intervención identificaron correctamente 99.6% y reportaron 41.2% y en la Post Intervención 99.6% y 41.7% respectivamente. La identificación en la Intervención se incrementó siete veces con respecto a la Pre Intervención y se mantuvo en la Post Intervención. El reporte de RAMs en la Intervención se incrementó catorce veces con respecto a la Pre Intervención y se mantuvo en la Post Intervención.

Conclusiones: Los médicos identifican las RAMs, pero no las reportan. La Intervención incrementó la correcta identificación y el reporte de las mismas. El efecto se mantuvo durante la Post Intervención. Las características de los pacientes pueden afectar el reporte de las RAMs que realizan los médicos.

IV. ANTECEDENTES

Contexto de la Farmacovigilancia

Los orígenes de la Farmacovigilancia son de los años 1959 a 1961, cuando pediatras de Alemania, Inglaterra y Estados Unidos de Norteamérica atendieron a niños con deformaciones en sus extremidades que se parecían a las de las focas (focomelia). Derivado del análisis de los casos, se encontró que la epidemia obedeció a la administración de talidomida, que era un fármaco indicado como hipnótico a mujeres en etapas tempranas de la gestación¹. Ante esta situación, en 1962 la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró un programa para la promoción de la seguridad de los medicamentos y en 1964 solicitó a los países participantes que establecieran sus propios sistemas de registro sobre los efectos indeseables de los medicamentos, además consideró establecer un centro internacional con su respectivo programa encargado de monitorear estos efectos indeseables a través de una comunicación sistemática con los centros nacionales. Después de varias asambleas, finalmente se inició en 1968 el proyecto piloto de investigación para el monitoreo internacional de los medicamentos y su financiamiento corrió a cargo del gobierno de Estados Unidos de Norteamérica¹. Hacia la mitad de la década de los setenta del siglo pasado, surgió la amenaza de discontinuar el programa debido a problemas financieros y cambio de prioridades en la OMS, pero en 1978 el gobierno sueco se hizo cargo del financiamiento y el centro migró a Uppsala; con 24 países participantes¹. Posteriormente, en una reunión entre la OMS y el Gobierno de Suecia, se acordó que la OMS sería la responsable de las cuestiones políticas del programa, mientras que la responsabilidad operativa recaería en el Centro de Monitoreo de Uppsala (CMU). Hasta octubre del 2015 eran 122 países los miembros oficiales (entre los que se encuentra México) y 29 países los miembros asociados².

El CMU define a la Farmacovigilancia como “la ciencia y actividades relacionadas a la detección, medición, entendimiento y prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado a fármacos”². Mientras que a las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) como “una respuesta nociva y no intencionada que ocurre a dosis normalmente usadas en humanos para la profilaxis, diagnóstico, terapia o para la modificación de una función fisiológica”². La RAM, a diferencia del evento adverso, está caracterizada por la sospecha de una relación causal entre el fármaco y la ocurrencia médica. En la Unión Europea, desde julio del 2012, se definió a las RAMs como: una respuesta a un producto medicinal la cual es nociva y no intencionada².

En México, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) dependiente de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) tiene la responsabilidad de dirigir y coordinar el Programa Permanente de Farmacovigilancia (PPF) en base a lo establecido por el CMU. En las actividades del PPF participan principalmente Centros de Farmacovigilancia en cada entidad federativa (CE), Centros Institucionales (CI), Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria (UFH) y la Industria Química Farmacéutica³. Hasta el año 2014 participaban 19 CI, entre ellos el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) que se integró a inicios del año 2011. La **tabla 1** muestra el año de incorporación y el número de notificaciones que los CI han enviado al CNF hasta Septiembre 2014⁴.

Tabla 1. Número de notificaciones de RAMs que los 19 Centros Institucionales han enviado al Centro Nacional de Farmacovigilancia, así como su año de incorporación al Programa Permanente de Farmacovigilancia

Centro Institucional de Farmacovigilancia	Número de notificaciones de RAMs recibidas en el CNF por año				
	2010	2011	2012	2013	Hasta Septiembre 2014
Instituto Mexicano del Seguro Social	33	1,291	2,634	1,040	526
Hospital General de México	1	492	309	281	88
ISSEMYM	NI	395	84	246	220
Hospital Infantil de México Federico Gómez	NI	125	89	106	31
Instituto Nacional de Pediatría	NI	76	81	82	4
Hospital Regional Adolfo López Mateos	125	75	63	347	17
Hospital Universitario de la BUAP	25	35	25	140	77
ISSSTE	NI	9	4	94	1
Servicio de Atención Psiquiátrica	NI	7	15	16	17
Hospital Juárez de México	15	7	1	0	1
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente	NI	6	0	41	17
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	NI	NI	NI	10	11
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía	NI	NI	1	83	254
Hospital 20 de Noviembre	NI	NI	NI	34	0
Hospital Regional de Alta Especialidad de Yucatán	NI	NI	NI	110	137
Hospital General Manuel Gea González	NI	NI	NI	NI	1
Hospital General Naval de Alta Especialidad	NI	NI	NI	1	17
Hospital Universitario Dr. José E. Gonzalez	NI	NI	NI	49	1
Instituto Nacional de Cancerología	NI	NI	NI	0	77
Total	199	2,518	3,306	2,680	1,497

NI: No incorporado

De acuerdo al CNF durante los años 2000 a 2009 se recibieron 93,584 notificaciones⁴ de todos los participantes del PPF, sin embargo la cifra no coincide con una publicación del CMU, ya que de acuerdo a ellos entre los años 2000 a 2009 México sólo envió 9,573 notificaciones⁵.

Una posible explicación a la incongruencia anterior, es que la información de los casos que enviaron del CNF al CMU tenía deficiencias por lo que fueron eliminados en éste último ya que en el CMU sólo incluyeron aquellos reportes que cumplieron con toda la información relacionada al paciente, el medicamento sospechoso y la RAM.

Particularmente, las actividades de Farmacovigilancia del HIMFG están basadas en la Notificación Espontánea, por lo que en el año 2008 el Centro Institucional de Farmacovigilancia del HIMFG (CIHIMFG) diseñó un programa para el llenado de los formatos de RAMs en línea denominado SISFAR. El SISFAR sustituyó al llenado manual de los reportes y está sustentado en la Norma Oficial Mexicana de Farmacovigilancia^{6,7}, tiene la ventaja de ser amigable y su captura consume menos tiempo comparado con el llenado manual. Después de recibir el reporte electrónico en el CIHIMFG, un farmacéutico analiza las notificaciones de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana de Farmacovigilancia⁷ respecto a la causalidad, gravedad, severidad y calidad de la información para posteriormente enviar la información al CNF. El SISFAR fue instalado en las siguientes áreas de hospitalización: Oncología, Terapia Intensiva, Neonatología, Nefrología, Medicina Interna, Infectología, Gastroenterología y Cardiología, Reumatología, Urgencias, Cirugía General y de Tórax, Especialidades y Cirugía Cardiovascular. A pesar de contar con un sistema más amigable el número de notificaciones de RAMs que se continuaban recibiendo en el CIHIMFG era muy bajo, además, contrario a lo que se esperaba, el número de notificaciones iba en descenso; ya que en el año 2008 se recibieron 29 notificaciones, en el 2009 se recibieron 13 y en el 2010 se recibieron solamente 17. Ante esta situación, en el año 2010 el CIHIMFG realizó un estudio piloto con 141 expedientes de niños que ingresaron al Departamento de Urgencias (DptoUrg). En esa revisión, se encontró que el médico había anotado en el expediente clínico el 81% de las RAMs de las que sólo reportó al CIF el 6% y que además el farmacéutico identificó un 19% adicional. Con esos antecedentes a finales del año 2010 surge este proyecto de investigación.

Farmacovigilancia en Pediatría

La importancia de la Farmacovigilancia en la población pediátrica se debe a que los niños comparados con los adultos tienen una mayor vulnerabilidad en presentar las RAMs por causas como: a) la prescripción de medicamentos unlicensed (medicamentos que no están autorizados por las Agencias Reguladoras para su uso en humanos, por ejemplo medicamentos preparados por la farmacia del hospital o por cualquier otra farmacia) y off label (medicamentos

cuyos usos no están detallados en el resumen de características del producto como indicación terapéutica, dosis, forma farmacéutica)⁸; b) por la exposición a fármacos durante la etapa prenatal y la lactancia materna⁹⁻¹⁰ y c) por las características especiales de la farmacocinética y farmacodinamia¹¹. Lo anterior genera un gran impacto en la morbilidad, la mortalidad¹²⁻¹³ y en los costos¹⁴. Un estudio que incluyó pacientes pediátricos admitidos entre los años 2000 y 2007 al Hospital for Sick Children y Children's Hospital Boston con diagnóstico de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica, menciona que el 45% de estos niños presentaron secuelas a largo plazo y el 2% falleció, además que los fármacos más frecuentemente involucrados fueron los anticonvulsivantes (29%) seguidos por los agentes antimicrobianos (20%) y los quimioterapéuticos (2%)¹². Con lo relacionado a los costos hospitalarios, puede observarse en la **tabla 2** que una RAM severa tiene un mayor costo que una RAM moderada¹⁴.

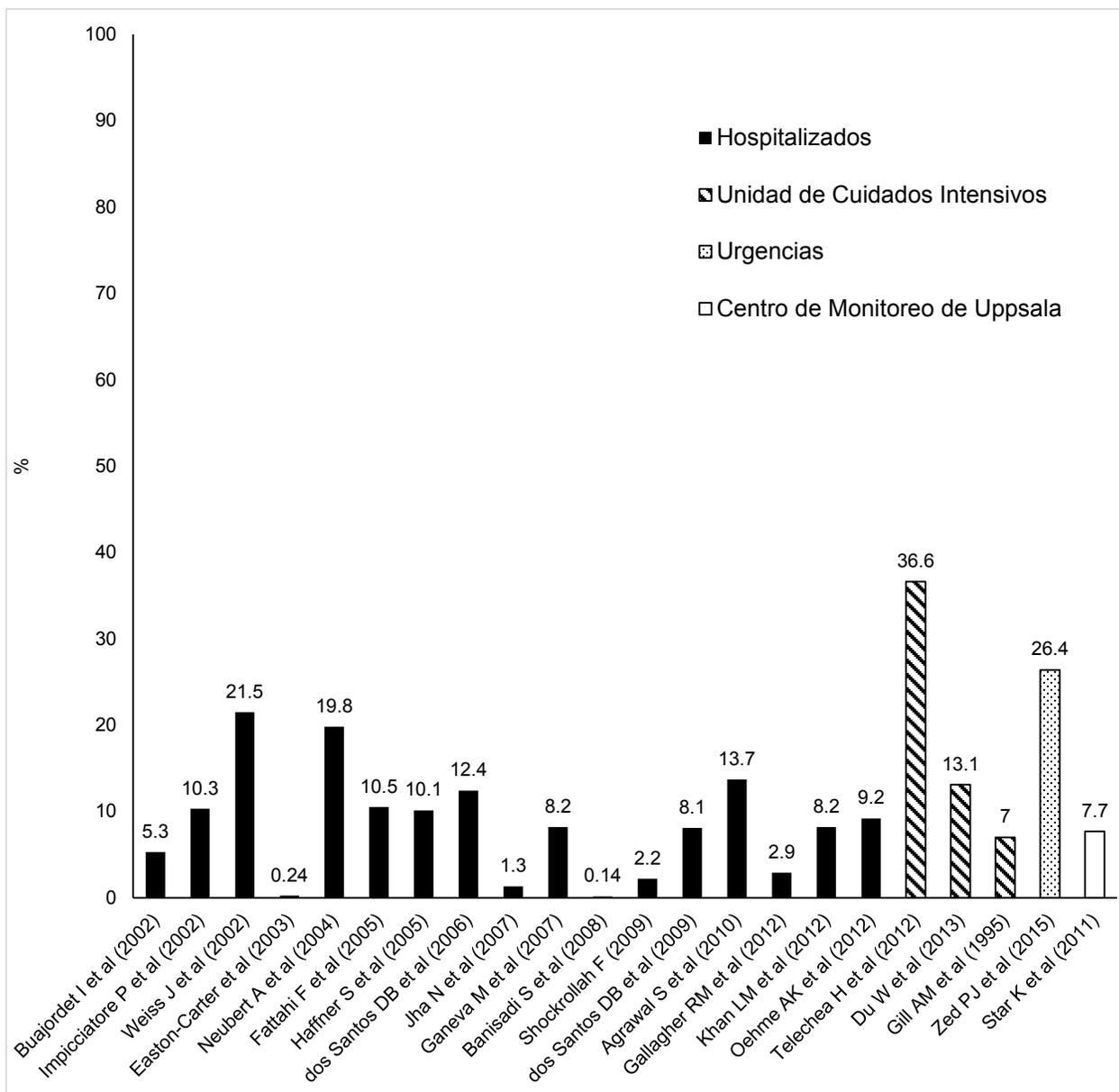
Tabla 2. Costos para el hospital por caso de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM)

	RAM Moderada	RAM Severa
Costos de hospitalización	17.62	26.61
Costos de honorarios de los profesionales de la salud	36.51	112.14
Costos de los medicamentos	28.81	311.86
Costos de los diagnósticos	27.96	91.10
Otros ^a	5.08	15.25
Costos de las visitas de seguimiento	13.80	52.28
Costo total por caso de RAM	129.81	609.27

a: Promedio de costos de electricidad, ropa, agua, depreciación del equipo y edificio, gastos de mantenimiento

Como se puede ver en la **figura 1**, las frecuencias de RAMs reportadas en la literatura en el área pediátrica tienen una amplia variabilidad, misma que se puede explicar por las diferentes metodologías empleadas para llevar a cabo la Farmacovigilancia, por las áreas en las que se llevó a cabo la investigación, entre otras variables. En los niños hospitalizados la frecuencia de RAMs oscila desde el 0.14% al 21.5%¹⁵⁻¹⁶, pero específicamente en las Unidades de Cuidados Intensivos los porcentajes van desde el 7% al 36.6%¹⁷⁻¹⁹ y en Urgencias es del 26.4%²⁰. Mientras que de acuerdo a lo reportado por el CMU, el 7.7% de las notificaciones que reciben son de la población pediátrica²¹.

Fig 1. Frecuencia de RAMs en los niños Hospitalizados, en Unidades de Cuidados Intensivos, Urgencias y el Centro de Monitoreo de Uppsala.



Hay trabajos publicados en pacientes pediátricos en los que se han identificado factores de riesgo para presentar RAMs, sin embargo, es difícil realizar una generalización de sus resultados ya que muchos se limitan a un hospital o área; el diseño del estudio o el análisis estadístico son muy heterogéneos así como la población de pacientes y la definición de RAM utilizada. Un ejemplo de un trabajo que identifica factores de riesgo en niños hospitalizados de 5 países diferentes (Australia, Alemania, Hong Kong, Inglaterra y Malasia) es el estudio ADVISE (Adverse Drug Reaction in Children – International Surveillance and Evaluation) ²² en el cual se evaluó la edad, sexo, número de medicamentos de bajo y alto riesgo prescritos y cierto grupo de enfermedades. Los factores de riesgo que resultaron con significancia estadística y sus Razones de Momios (RM) fueron la edad de >11 a ≤ 18 años (RM=2.1), el número de medicamentos de bajo riesgo prescritos (de 1 a 4 medicamentos la RM fue 2.3, de 5 a 10 la RM fue 4.7 y más de 10 medicamentos la RM fue 11.5), el número de medicamentos de alto riesgo prescritos (de 2 a 3 medicamentos la RM fue 2.4 y más de 3 medicamentos la RM fue 6.5), el grupo de enfermedades D50 – D89 con una RM de 2.3 (Enfermedades de la sangre y de órganos formadores de sangre y ciertos desórdenes que involucran el sistema inmune por ejemplo agranulocitosis), G00 – G99 con una RM de 2.3 (enfermedades del sistema nervioso por ejemplo epilepsia) y P00 – P96 con una RM de 2.6 (condiciones que se originan en el periodo perinatal por ejemplo la sepsis bacteriana del recién nacido). En otro estudio realizado por Thiesen S. et al. ²³ que consistió en una cohorte de 6,601 admisiones de niños a un hospital pediátrico identificó que los niños que recibieron anestesia general tuvieron 6 veces más riesgo de desarrollar una RAM que los niños que no recibieron anestesia general (HR = 6.4). Los otros factores que aumentaron el riesgo de una RAM fueron el incremento de la edad (HR=1.06 por año), incremento del número de medicamentos (HR=1.25 por cada medicamento adicional) y el diagnóstico oncológico (HR=1.9).

Métodos en Farmacovigilancia

Para llevar a cabo las actividades de Farmacovigilancia existen diferentes métodos; entre los que se encuentran la Farmacovigilancia Intensiva y la Notificación Espontanea (también llamada Reporte Espontaneo)²⁴, que se describen brevemente a continuación.

Farmacovigilancia Intensiva

La definición de Farmacovigilancia Intensiva de acuerdo a diferentes agencias reguladoras se ha modificado a través del tiempo, como se muestra a continuación en la **tabla 3**, en el que por ejemplo la Norma Oficial Mexicana cambió su definición del año 2002 al 2012.

Tabla 3. Definiciones de Farmacovigilancia Intensiva de acuerdo a diferentes agencias reguladoras

Autor	Definición
NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia ²⁵	Farmacovigilancia Intensiva: a la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados
ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmacovigilance Planning E2E; 18 November 2004 ²⁴	Vigilancia Activa: En contraste con la Vigilancia Pasiva, busca determinar por completo el número de eventos adversos a través de un proceso continuo pre organizado
Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas 2010 ²⁶	Farmacovigilancia Intensiva: Método de la Farmacovigilancia que consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad; especialmente cuando se necesita determinar la frecuencia de las reacciones adversas e identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos, entre otros
NOM-220-SSA1-2012, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia ⁷	Estudios de Farmacovigilancia Intensiva: al método de la Farmacovigilancia que consiste en obtener información de las sospechas de reacciones a medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa, caracterizada por su alta calidad y fiabilidad; especialmente cuando se hace necesario determinar la frecuencia de reacciones adversas, identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos, entre otros
Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Annex I - Definitions 15 April 2014. EMA ²⁷	No define a la Farmacovigilancia Intensiva
Uppsala Monitoring Centre 2015 ²	No define a la Farmacovigilancia Intensiva

Notificación Espontánea

La Notificación Espontánea es la comunicación no solicitada por un profesional de la salud o consumidor a una empresa farmacéutica, a una autoridad regulatoria u otra organización (por ejemplo la OMS) en la que se describe una o más reacciones adversas en pacientes quienes recibieron uno o más productos medicinales y que no se deriva de un estudio o cualquier esquema organizado de colección de datos^{24,27}.

La Notificación Espontánea, es el método utilizado por el CMU para la detección temprana de nuevas señales y para la detección de RAMs graves y de poca frecuencia²⁸. Tiene la ventaja de ser un método económico y simple de operar, cubre todos los fármacos que están en el mercado incluyendo toda la población de pacientes así como subgrupos especiales como es el caso de los niños²⁹. A pesar de tener muchas ventajas, es importante reconocer que con la Notificación Espontánea se pueden generar falsas señales y no se puede obtener información sobre datos de incidencia, lo que traería como consecuencia que la magnitud del problema se subestime. Otra limitante es el subreporte, que disminuye su efectividad retrasando la detección de nuevas RAMs²⁹ y que puede oscilar desde el 6 hasta el 100%³⁰.

De acuerdo al CMU, los médicos son los profesionales de la salud que más envían notificaciones de RAMs, ya que en los niños de 0 a 17 años han realizado un 55% de las notificaciones que están en la base de datos VigiBase y un 49% en mayores de 18 años²¹. Un requerimiento inicial para que los médicos generen una notificación es que sospechen que un signo o síntoma de un paciente pueda ser causado por un fármaco. Esto es relativamente fácil cuando la manifestación clínica se puede predecir por la inherente acción farmacológica o propiedades químicas del fármaco. En otros casos, hay algunas enfermedades que son consideradas como reacciones “típicamente” inducidas por fármacos, como las reacciones graves de la piel. Sin embargo la relación causal para el que prescribe, entre un fármaco y una manifestación clínica, es más difícil identificarla ya sea porque la asociación no está descrita previamente o en los casos en que el tiempo transcurrido entre la exposición al medicamento y la aparición de la sintomatología es de varios días o semanas después²⁹. En la literatura hay estudios publicados que evalúan el porcentaje de identificación de las RAMs por los profesionales de la salud, por ejemplo, en una unidad de cuidados intensivos de adultos los médicos comparados con los farmacéuticos percibieron el 70% de las RAMs que presentaron los pacientes³¹. En población pediátrica la tasa de detección de RAMs de los médicos usando el

expediente clínico puede oscilar de 45.7% al 96.2%³². En México, en un estudio con pacientes adultos hospitalizados, los médicos registraron en el expediente clínico el 76% de las RAMs³³. Pero aún cuando el médico sospecha que los signos y síntomas de algún paciente son inducidos por un fármaco, hay razones para que no las reporten. El Dr. Inman, quien fue el fundador del sistema de la “Tarjeta Amarilla” en Inglaterra, ha descrito en un modelo teórico conocido como “los Siete Pecados Capitales” (que realmente corresponden a un total de 10 actitudes) las actitudes más comunes de los médicos que están relacionadas al subreporte y que se describen a continuación³⁴:

1. **Complacencia**, se refiere a la creencia de que solamente los fármacos seguros están en el mercado
2. **Miedo** de involucrarse en litigios o en la investigación de los costos de prescripción
3. **Culpa** de haber administrado un medicamento que puede haber hecho daño a un paciente
4. **Ambición** de recopilar y publicar los casos de manera personal
5. **Ignorancia** de los requerimientos para reportar
6. **Desconfianza** ante la posibilidad de parecer ridículo por informar una sospecha de RAM
7. **Indiferencia** de un médico a contribuir al conocimiento médico
8. **Letargo**, falta de interés o tiempo para realizar un reporte
9. **Falta de incentivos económicos** para reportar
10. **Inseguridad**, esta es una actitud que no fue propuesta por Inman, sin embargo aparece en muchos estudios. Se refiere a la declaración de que es casi imposible determinar si un medicamento es o no responsable de una RAM

En la literatura hay estudios que han tratado de identificar en los médicos las características personales, las características profesionales y las actitudes asociadas al subreporte. Una revisión sistemática³⁴ menciona que los factores profesionales y personales que aparecieron involucrados en los artículos fueron la especialidad médica, la edad, el sexo, el lugar de trabajo, carga de trabajo y el entrenamiento específico en Farmacovigilancia; sin embargo no se detalla la frecuencia con la que estuvieron involucrados así como cuáles fueron las especialidades médicas, la edad y el sexo. Mientras que las actitudes que aparecieron en los estudios incluidos en la revisión fueron la ignorancia de los requerimientos (95%), miedo a parecer ridículo (72%), la falta de interés (77%), la indiferencia (67%), la inseguridad (67%), la complacencia (47%) y el miedo a problemas legales (24%). Otras razones fueron la

disponibilidad de los formatos, el método para reportar fue considerado burocrático o no fue sencillo de acuerdo al criterio de los médicos participantes.

Con el objetivo de mejorar el subreporte, hay estudios que han propuesto y evaluado diferentes intervenciones. Uno de ellos es una revisión sistemática que se realizó desde 1985 hasta diciembre del 2010 y en la que se incluyeron 43 publicaciones de las que solamente 33 incluían a los médicos como su población de estudio³⁵. Desde el mes de diciembre del 2010 hasta septiembre del 2015 se encontraron 6 publicaciones adicionales³⁶⁻⁴¹. En la **tabla 4**, se puede observar que de los 39 artículos que incluyen a los médicos como población blanco; 24 son diseños de antes y después, 2 son de series de tiempo, 8 son experimentales controlados no aleatorizados, 2 experimentales controlados aleatorizados y 3 más controlados aleatorizados por bloques. Así mismo, se puede observar el incremento expresado de forma homogénea en número de veces. Las intervenciones evaluadas fueron: actividades educativas (sesiones y recordatorios); ayuda de otros profesionales de la salud (farmacéuticos, enfermeras, médicos) al momento de realizar el reporte; la modificación del formato del reporte o la modificación del procedimiento para realizarlo, así como incentivos económicos a los médicos que realizaban notificaciones; incremento en la accesibilidad del formato del reporte y retroalimentación (**tabla 5**).

Tabla 4. Características de los estudios de intervención que se han realizado para mejorar el subreporte de Reacciones Adversas a Medicamentos

Autor, año, país	Población de estudio	Lugar de estudio	Diseño	Incremento
Kilarski et al., 1986, USA	Médicos, Enfermeras, Farmacéuticos	Hospital	A	10 veces
Michel and Knodel, 1986, USA	Médicos, Enfermeras, Farmacéuticos	Hospital	A	De 0 a 23 reportes
Winstanley et al., 1989, Inglaterra	Médicos, Enfermeras, Farmacéuticos	Hospital	A	1985 -- 5.5 veces 1986 -- 7.2 veces 1987 -- 6.7 veces
Vorce-West et al., 1989, USA	Médicos	Hospital	A	De 0 a 9 reportes
Fincham, 1989, USA	Médicos, Farmacéuticos	Hosp-Aten Prim	A	4.2 veces
Smith Rogers, 1989, USA	Médicos	Hosp-Aten Prim	A	4 veces
Scott et al., 1990, USA	Médicos	Hosp-Aten Prim	A	17 veces
Feely et al., 1990, Irlanda	Farmacéuticos, Médicos jóvenes/Médicos de guardia	Hospital	A	50 veces
Gilroy et al., 1990, USA	Médicos jóvenes/Médicos de guardia	Hospital	A	43.8 veces
Chatas and Vinson, 1990, USA	Médicos, Enfermeras, Farmacéuticos	Hospital	A	180 veces
Nazario et al., 1994, Puerto Rico (USA)	Médicos, Enfermeras, Farmacéuticos, Staff de revisión de la calidad, Estudiantes Médicos	Hospital	A	1 año -- 5.2 veces 2 año -- 8.5 veces
Yee et al., 1995, USA	Médicos, Enfermeras, Farmacéuticos	Hospital	A	2.5 veces
Szymusiak-Mutnick and Ross, 1995, USA	Médicos, Enfermeras, Farmacéuticos	Hospital	A	1.7 veces
Saltiel et al., 1995, USA	Médicos	Hospital	A	2 veces
Orsini et al., 1995, USA	Médicos, Enfermeras, Farmacéuticos	Hospital	A	3 veces
Sivaram et al., 1996, USA	Médicos	Hospital	A	64.3 veces
McGettigan et al., 1997, Irlanda	Médicos	Hospital	A	5 veces
Ryan et al., 2002, USA	Médicos, Enfermeras, Farmacéuticos	Atención Primaria	A	SD*
Lee et al., 2004, USA	Médicos, Enfermeras	Hospital	A	4.3 veces
Ortega et al., 2008, España	Médicos, Enfermeras, Farmacéuticos	Hospital	A	SD*
Tabali et al., 2009, Alemania	Médicos	Atención primaria	A	2.5 veces
Yen et al., 2010, Taiwan	Médicos, Enfermeras, Farmacéuticos	Hospital	A	3.6 veces
Ribeiro-Vaz I. et al., 2012, Portugal **	Médicos, Enfermeras, farmacéuticos	Hospital	A	SD*
Goldstein L. et al., 2013, Israel **	Médicos	Hospital	A	SD*
Castel et al., 2003, España	Médicos	Hosp-Aten Prim	B	Primera etapa --- 1.3 veces Segunda etapa --- 1.9 veces
Pedro's et al., 2009, España	Médicos	Hospital	B	3.1 veces
Cantu and Tyler, 1988, USA	Médicos, Enfermeras, Farmacéuticos	Hospital	C	SD*
Welsh et al., 1996, USA	Médicos jóvenes/Médicos de guardia	Hospital	C	2.6 veces
Schlienger et al., 1999, Suiza	Médicos, Enfermeras	Hospital	C	SD*
Clarkson et al., 2001, Inglaterra	Médicos, Farmacéuticos	Hospital Pediátrico	C	2.4 veces
Bracchi et al., 2005, Inglaterra	Médicos, Farmacéuticos	Aten Prim-Farmacia Comunitaria	C	SD*
Backstrom and Mjorndal, 2006, Suecia	Médicos	Hospital	C	1.6 veces
Gony et al., 2010, Francia	Médicos, Enfermeras	Hospital	C	7 veces
Biagi Ch. et al., 2013, Italia **	Médicos	Atención primaria	C	11 veces
Johansson et al., 2009, Suecia	Sección Líder de Médicos	Atención primaria	D	1 vez
Johansson et al., 2011, Suiza **	Médicos, Enfermeras	Unidad de atención primaria	D	2.6 veces
Figueiras et al., 2006, Portugal	Médicos	Hosp-Aten Prim	E	11 veces
Herdeiro M. et al., 2012, Portugal **	Médicos	Hosp-Aten Prim	E	Taller -- 4 veces Entrevista Telefónica -- Sin Incremento
López-Gonzalez E. et al., 2015, España **	Médicos	Hosp-Aten Prim	E	1.6 veces

** Estudios adicionales a los que se incluyeron en la revisión sistemática de González-González Cristian et al., 2013

A: Estudio de antes y después

B: Estudio de series de tiempo

C: Estudio controlado no aleatorizado

D: Estudio controlado aleatorizado

E: Estudio controlado aleatorizado por clusters

*SD: Sin dato del incremento porque el artículo no reporta el valor o no menciona el número de reportes para realizar el cálculo

Tabla 5. Actividades que se realizaron en los estudios de intervención para mejorar el subreporte de Reacciones Adversas a Medicamentos

Autor, año, país	Educativo		Asistencia	Reporte modificado		Incentivos económicos	Disponibilidad formato reporte	Retroalimentación
	Sesiones	Recordatorios		Formato	Procedimiento			
Kilarski et al., 1986, USA		X	X		X			
Michel and Knodel, 1986, USA	X	X			X			
Winstanley et al., 1989, Inglaterra	X	X		X	X		X	
Vorce-West et al., 1989, USA					X			X
Fincham, 1989, USA	(1)X, (2)X	(1)X, (2)X	(1)X		(1)X, (2)X			
Smith Rogers, 1989, USA	X	X			X			
Scott et al., 1990, USA	X	X		X	X		X	X
Feely et al., 1990, Irlanda					(1)X	(2)X		
Gilroy et al., 1990, USA	X	X	X		X	X	X	X
Chatas and Vinson, 1990, USA	X	X	X	X			X	X
Nazario et al., 1994, Puerto Rico (USA)	X			X				
Yee et al., 1995, USA	X	X	X	X	X	X		X
Szymusiak-Mutnick and Ross, 1995, USA	X	X		X			X	
Saltiel et al., 1995, USA	X			X			X	
Orsini et al., 1995, USA	X	X	X	X	X			X
Sivaram et al., 1996, USA	X							
McGettigan et al., 1997, Irlanda		X					X	
Ryan et al., 2002, USA	X	X	X					
Lee et al., 2004, USA	X	X			X	X		
Ortega et al., 2008, España	X				X			
Tabali et al., 2009, Alemania	X	X	X			X		
Yen et al., 2010, Taiwan					X			
Ribeiro-Vaz I. et al., 2012, Portugal **					x			
Goldstein L. et al., 2013, Israel **		x		x				
Castel et al., 2003, España		(1)X					(1)X, (2)X	
Pedro's et al., 2009, España	X	X				X		
Cantu and Tyler, 1988, USA		X		X	X			X
Welsh et al., 1996, USA	X							
Schlienger et al., 1999, Suiza	X		X					
Clarkson et al., 2001, Inglaterra	X	X					X	
Bracchi et al., 2005, Inglaterra	X					X		
Backstrom and Mjorndal, 2006, Suecia	X							
Gony et al., 2010, Francia	X		X		X			
Biagi Ch. et al., 2013, Italia **		x						
Johansson et al., 2009, Suecia		X						
Johansson et al., 2011, Suiza **		x						
Figueiras et al., 2006, Portugal	X	X						
Herdeiro M. et al., 2012, Portugal **	A) x -- taller	B) x -- entrevista telefónica						
López-Gonzalez E. et al., 2015, España **	X							

** Estudios adicionales a los que se incluyeron en la revisión sistemática de González-González Cristian et al., 2013

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Como se mencionó en los antecedentes, las actividades de Farmacovigilancia en los niños a diferencia de los adultos, se vuelven más relevantes por la prescripción de medicamentos unlicensed y off label; por la exposición a fármacos durante la etapa prenatal y la lactancia materna y por las características especiales de la farmacocinética y farmacodinamia. En los DptoUrg estas actividades son trascendentes debido a que por la gravedad con la que ingresan los niños, están sometidos a la administración de diversos medicamentos y por lo tanto a que potencialmente puedan tener una frecuencia mayor de RAMs⁴². Como se describió previamente, los resultados del estudio piloto realizado en el DptoUrg, mostraron que el subreporte era del 94% y los médicos no identificaron un 19% de RAMs que presentaron sus pacientes. Para mejorar el sub reporte de RAMs se han realizado diferentes intervenciones que han mostrado un efecto positivo como: actividades educativas (sesiones y recordatorios); ayuda de otros profesionales de la salud (farmacéuticos, enfermeras, médicos); modificación del formato del reporte o del procedimiento para realizarlo; incentivos económicos a los médicos; incremento en la accesibilidad del formato del reporte y retroalimentación. Sin embargo en ninguno de estos trabajos (**Tabla 4**), se ha evaluado el impacto que pueden tener las intervenciones mencionadas sobre el incremento en la identificación de las RAMs que realizan los médicos. Además de que no se ha evaluado si algunas características de los pacientes (edad, índice de masa corporal, sexo, número de medicamentos y padecimientos oncológicos) pudieran influir sobre la identificación y el reporte que realizan los médicos.

VI. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- a). ¿Cuál es la efectividad de una intervención integral coordinada por un farmacéutico para mejorar la identificación y el reporte de RAMs por parte de los médicos de un Departamento de Urgencias de un hospital pediátrico de tercer nivel de atención?
- b). ¿Algunas características de los pacientes como la edad, el índice de masa corporal, el sexo, el número de medicamentos y los padecimientos oncológicos influyen sobre la identificación y el reporte de RAMs que realizan los médicos de un Departamento de Urgencias?

VII. HIPÓTESIS

- a). Una intervención integral coordinada por un farmacéutico dirigida a los médicos del Departamento de Urgencias del HIMFG mejorará un 15% la identificación y un 50% el reporte de las RAMs
- b). Algunas características de los pacientes como la edad, el índice de masa corporal, el sexo, el número de medicamentos y los padecimientos oncológicos influyen sobre la identificación y el reporte de RAMs que realizan los médicos de un Departamento de Urgencias

VIII. OBJETIVOS

- a). Evaluar la efectividad de una intervención integral dirigida a médicos del Departamento de Urgencias y coordinada por un farmacéutico en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención sobre la identificación y el reporte de las RAMs
- b). Evaluar si algunas características de los niños pudieran influir sobre la identificación y reporte de las RAMs que realizan los médicos de un Departamento de Urgencias

IX. METODOLOGÍA Y PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

Diseño

Se diseñó un estudio cuasi experimental de antes y después⁴³. En el planteamiento del proyecto original de la presente tesis se planeó utilizar un diseño cuasi experimental de series de tiempo interrumpidas simple ($O_1 O_2 \dots O_{24} O_{25} X O_{26} O_{27} \dots O_{49} O_{50}$; donde O=Observaciones y X=intervención), el cual después de un análisis con un Modelo Autorregresivo Integrado de Medias Móviles (ARIMA) no fue el adecuado porque los valores de la serie calculados no se ajustaron a los observados. Los detalles se pueden observar en el apéndice que se anexa al final de la presente tesis.

Criterios de selección de la población de estudio

Población de estudio: La población de estudio incluyó al Jefe de Departamento, 3 médicos adscritos, 5 residentes de la Subespecialidad de Urgencias Pediátricas y 53 residentes de la Especialidad de Pediatría (18 de primer año, 23 de segundo año y 12 de tercer año). Estos últimos los que al menos permanecieron por un mínimo de 2 a 3 meses durante su rotación por el DptoUrg. El Jefe de Departamento y los médicos adscritos fueron dos del sexo femenino y dos del masculino, con un rango de edad de 34 a 61 años; los residentes de la Subespecialidad de Urgencias Pediátricas fueron 3 mujeres y 2 hombres en un rango de edad de 28 a 29 años y con respecto a los residentes de Pediatría fueron 37 mujeres y 16 hombres, entre 24 y 27 años.

Criterios de inclusión: Se incluyeron a todos los médicos adscritos y residentes de la especialidad de Urgencias Pediátricas del DptoUrg del HIMFG

Criterios de exclusión: Ninguno

Muestreo y tamaño de muestra

Las variables dependientes se midieron en los pacientes que ingresaron al DptoUrg durante las diferentes etapas del estudio (Pre Intervención, Intervención y Post Intervención), por lo que a continuación se describe el muestreo y tamaño de la muestra.

Muestreo: El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia. Para identificar los expedientes de los pacientes que ingresaron al DptoUrg durante las etapas de Pre y Post Intervención, se solicitó al Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico (DptoArchi) una base de datos de Excel con los números de registro, nombres, fecha de ingreso, fecha de egreso, fecha de nacimiento, sexo y edad. Posteriormente, la lista se entregó al personal quien

proporcionaba los expedientes clínicos de acuerdo a la disponibilidad de los mismos para la revisión y captura de la información en el mismo DptoArchi. Para identificar los expedientes de los pacientes que ingresaron al DptoUrg durante la etapa de Intervención, se revisaban diariamente los censos que hacían los residentes de la especialidad de Pediatría y en los que consignaban la información del número de registro, nombre, edad, sexo, diagnósticos y los días de estancia. Después, la información se capturaba y revisaba en el mismo DptoUrg de acuerdo a la disponibilidad de los mismos, dando prioridad a los pacientes que tenían mayor posibilidad de tener una RAM.

Tamaño de muestra: Durante la Pre Intervención se registraron 1,077 ingresos al DptoUrg de los que se incluyeron en el estudio 436 (40.5%), en la Intervención se registraron 652 ingresos y se incluyeron 274 (42.0%) y por último en la Post Intervención se registraron 1,199 ingresos y se incluyeron 469 (40.0%). Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró el análisis con el modelo ARIMA, en el que de acuerdo a la literatura⁴³, se requiere incluir el número de RAMs identificadas y reportadas durante 25 periodos semanales antes de la intervención y el número de RAMs identificadas y reportadas durante 25 periodos semanales después de la intervención.

Definición de variables

Variables dependientes	
RAMs identificadas correctamente por el médico	<p>Definición conceptual: Cualquier RAMs reconocida por los médicos en pacientes que estuvieron internados en el DptoUrg</p> <p>Definición operacional: Los pacientes se clasificaron y cuantificaron como “RAM identificada por los médicos” cuando de acuerdo al farmacéutico (alumno) tenían una RAM y se encontraba evidencia por escrito de que los médicos habían asociado una manifestación clínica con una RAM. Para buscar la asociación de la manifestación clínica con una RAM se revisaron del internamiento en el DptoUrg las notas clínicas de los médicos, la hoja de indicaciones de enfermería y los exámenes de laboratorio y gabinete para buscar términos y acciones tales como “debido a fármacos”, “relacionado a fármacos”, “asociado a la administración de fármacos”, “reacción adversa a fármacos”, “diagnósticos del paciente”, “ si el médico retiró el medicamento sospechoso” y “si el médico administró algún fármaco para tratar una RAM”. El Farmacéutico consultó las manifestaciones clínicas de las RAMs de cada uno de los medicamentos administrados a los pacientes en MICROMEDEX 2.0 y analizó la causalidad con el algoritmo de Naranjo. También se cuantificaron los casos que según el farmacéutico y el médico el paciente no había presentado una RAM. Se midió durante las etapas de pre intervención, intervención y post intervención.</p> <p>Tipo de variable: Nominal dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Si o No</p>
RAMs notificadas por el médico al CIF	<p>Definición conceptual: RAMs enviadas por los médicos al CIF a través del SISFAR y los formatos oficiales de notificación</p> <p>Definición operacional: Los médicos enviaron al CIF las notificaciones de RAMs a través del SISFAR y los formatos oficiales de notificación que eran recabados en el DptoUrg. Se midió durante las etapas de pre intervención, intervención y post intervención.</p> <p>Tipo de variable: Nominal dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Si o No</p>
Variables independientes	
Intervención de Farmacovigilancia Intensiva	<p>Definición conceptual: Conjunto de acciones que se realizaron en el DptoUrg encaminadas a lograr que los médicos incrementen la identificación y reporte de las RAMs</p> <p>Definición operacional: El farmacéutico impartió pláticas informativas grupales sobre Farmacovigilancia y evaluación de las pláticas, estuvo presente en las actividades del DptoUrg, dejó recordatorios al personal intervenido, había actividades de retroalimentación al personal intervenido y se mejoró la disponibilidad del formato de reporte.</p> <p>Tipo de variable: Nominal</p> <p>Unidades de medición: Intervención y Post Intervención</p>

Covariables	
Edad de los pacientes	<p>Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de su ingreso al DptoUrg</p> <p>Definición operacional: Se registró la edad consignada en la nota inicial del expediente del internamiento en el DptoUrg. Se recomiendan los siguientes puntos de corte de acuerdo a la International Conference on Harmonisation Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population⁴⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infantes \leq 23 meses - Niños 24 a 143 meses (11 años 11 meses) - Adolescentes \geq 144 meses (12 años) <p>Tipo de variable: Nominal</p> <p>Unidades de medición: Meses</p>
Sexo de los pacientes	<p>Definición conceptual: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer</p> <p>Definición operacional: Se registró el sexo consignado en la nota inicial del expediente del internamiento en el DptoUrg</p> <p>Tipo de variable: Nominal dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Hombre o mujer</p>
Peso de los pacientes	<p>Definición conceptual: Es una medida de la masa corporal total</p> <p>Definición operacional: Se registró el peso consignado en la nota inicial del expediente del internamiento en el DptoUrg</p> <p>Tipo de variable: Continua</p> <p>Unidades de medición: Kilogramos</p>
Talla de los pacientes	<p>Definición conceptual: Es la distancia máxima entre la región plantar y el vertex en un plano sagital</p> <p>Definición operacional: Se registró la talla consignada en la nota inicial del expediente del internamiento en el DptoUrg</p> <p>Tipo de variable: Continua</p> <p>Unidades de medición: Metros</p>
Puntaje Z de IMC de los pacientes	<p>Definición conceptual: Es el número de desviaciones estándar que un valor de IMC está arriba o debajo de la media</p> <p>Definición operacional: Se calculó con el programa WHO AnthroPlus. Se recomiendan los siguientes puntos de corte de acuerdo a la OMS:</p> <p>Para niños de 0 a 5 años 11 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obesidad: puntaje Z de IMC \geq 3 (<u>\geq 3</u>) - Sobrepeso: puntaje Z de IMC \geq 2 a $<$ 3 (<u>2 a 2.99</u>) - Posible riesgo de sobrepeso: puntaje Z de IMC \geq 1 a $<$ 2 (<u>1 a 1.99</u>) - Normal: \geq -1 a $<$ 1 (<u>-1 a 0.99</u>) - Desnutrición: $<$ -1 (<u>$<$ -0.99</u>) <p>Para niños de 6 a 18 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obesidad: puntaje Z de IMC \geq 2 (<u>\geq 2</u>) - Sobrepeso: puntaje Z de IMC \geq +1 a $<$ +2 (<u>1 a 1.99</u>) - Normal: puntaje Z de IMC \geq -1 a $<$ +1 (<u>-1 a 0.99</u>) - Desnutrición: $<$ -1 (<u>$<$ -0.99</u>) <p>Tipo de variable: Ordinal</p> <p>Unidades de medición: kg/m²</p>
Número de medicamentos	<p>Definición conceptual: Número de medicamentos que se administraron a los pacientes durante su estancia en el DptoUrg</p> <p>Definición operacional: Con las hojas de indicaciones de enfermería se contabilizaron los medicamentos que el paciente recibió durante su estancia en el DptoUrg</p> <p>Tipo de variable: Discreta</p> <p>Unidades de medición: Sin unidades</p>
Diagnóstico Oncológico	<p>Definición conceptual: Diagnóstico de alguna Neoplasia</p> <p>Definición operacional: Se registraron los diagnósticos de base de los pacientes consignados en la nota inicial del expediente del internamiento y se clasificaron de acuerdo a la CIE 10. Los códigos de Neoplasias (C00-D48) se codificaron en la base de</p>

datos como "Si" y el resto de diagnósticos como "No" Tipo de variable: Nominal dicotómica Unidades de medición: Si o No

Análisis estadístico

Para la captura de la información se diseñó una base de datos en Microsoft Office Excel 2007 la cual posteriormente se exportó a SPSS versión 18 para realizar los análisis estadísticos.

Calidad de la información: Se exportaron a SPSS versión 18 las variables: número de expediente, nombre del paciente, fecha de nacimiento, edad, sexo, peso, talla, diagnósticos de ingreso, etapa del estudio, fecha de ingreso, presencia de RAM, identificación de RAM, reporte de RAM, fecha de egreso. Para cada paciente se calcularon las variables: Z de IMC, semana del estudio y número de medicamentos administrados durante su estancia. Posteriormente, se verificaron los valores extremos (mínimos y máximos). Se ingresaron a la base de datos 1,179 pacientes, en los cuales se identificó que 120 tenían al menos un faltante de peso, edad y talla. Los pacientes que tenían faltantes sólo en la variable de peso fueron 71, sólo en la variable de talla 119, en la variable de edad 44, en la variable de sexo ninguno y en la variable del número de medicamentos administrados durante su estancia 101. La imputación de los datos se realizó con regresiones y tablas de la OMS de peso y talla para la edad en niños y niñas, de acuerdo a las combinaciones que se describen a continuación. Con regresiones se asignaron 47 valores a la variable talla ($R^2 = 0.870$) y solamente 1 a la variable edad ($R^2 = 0.827$). Usando las tablas de la OMS de peso y talla para la edad en niños y niñas se asignaron 29 valores a las variables de peso y talla. Para finalizar, se identificaron 61 casos que no tenían la información correspondiente al número de medicamentos pero que si tenían la relacionada al sexo, peso, edad y talla. A estos casos se les asignó la mediana del número de medicamentos administrados durante su estancia, porque la distribución de la variable no fue normal. En los siguientes análisis se incluyeron 1,136 pacientes de las tres etapas.

Validación de los casos de RAMs: Se realizó un análisis de concordancia con el índice Kappa para confirmar o desestimar las sospechas de RAMs que el alumno identificó. Se obtuvo una muestra aleatoria con SPSS versión 18 de 25 expedientes clínicos correspondientes a cada etapa del estudio. De forma independiente un médico pediatra experto en Farmacovigilancia y ajeno a la detección de los casos revisó cada uno de los expedientes.

Análisis descriptivo y bivariado: El análisis descriptivo incluyó medidas de tendencia central y de dispersión como el número de casos (%), media (IC 95%) y mediana (percentiles 25-75) de acuerdo a la naturaleza de cada variable (cuantitativa o cualitativa). Para el análisis bivariado, las variables de edad, sexo, talla, peso, Z de IMC y número de medicamentos fueron contrastadas con la etapa de Pre Intervención, Intervención y Post Intervención. De acuerdo a las pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk) la distribución de las variables talla, peso y número de medicamentos no fue normal ($p = 0.000$), por lo que para el análisis bivariado se eligió la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. Para las variables categóricas de edad, sexo y Z de IMC se realizó una prueba de Chi cuadrada. Se consideró $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Análisis multivariado: Para medir el efecto de la intervención sobre las RAMs identificadas correctamente y sobre las RAMs reportadas se utilizó la Regresión Logística Múltiple, para lo cual la etapa se convirtió en variable dicotómica y las características de los pacientes se ingresaron como covariables ya sea que fueran o no significativas en el análisis bivariado. El modelo final se eligió con las pruebas de ajuste global del modelo de Hosmer y Lemeshow. En todos los casos se consideró el valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 18 con el método Enter.

Procedimientos

Descripción de la Etapa de Pre Intervención: La duración de esta etapa fue de 25 semanas (marzo-agosto 2012). Los pacientes se identificaron con una lista que elaboró el Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico, posteriormente el personal entregaba los expedientes de los pacientes de acuerdo a la disponibilidad de los mismos para su revisión y captura en la misma área. La información que se capturó en Microsoft Office Excel 2007 fueron los aspectos demográficos de los pacientes (número de expediente, nombre, fecha de nacimiento, edad, sexo, peso, talla), fecha de ingreso, diagnósticos de ingreso, resultados de laboratorio, datos relevantes de la historia clínica y de los medicamentos administrados antes de su ingreso o durante el mismo (nombre, dosis, unidades, vía de administración, indicaciones, fechas de inicio y término) y fecha de egreso del DptoUrg. Durante la revisión del expediente clínico el farmacéutico (alumno) verificaba si el paciente había presentado una RAM y si fue identificada en el expediente clínico por el médico. Al inicio de esta etapa, el farmacéutico (alumno) capacitó a los médicos para que realizaran las notificaciones de RAMs en el SISFAR. El SISFAR está basado en los requerimientos de la NOM-220-SSA1-2002 y la información que los médicos

capturaron estaba distribuida en 7 pestañas (**Anexo 3**), que se describen brevemente a continuación:

Pestaña 1 - Datos del paciente: Contiene el número de registro, nombre del paciente, dirección, fecha de nacimiento, edad, sexo, estatura, peso y masa corporal.

Pestaña 2 - Reacción Adversa: Contiene datos de alergias a medicamentos, alimentos y otros, fecha de inicio de la reacción, consecuencias, descripción.

Pestaña 3- Medicamento Sospechoso: Contiene el nombre genérico del medicamento, denominación distintiva, laboratorio productor, número de lote, fecha de caducidad, fechas de administración, vía de administración, dosis, motivo de la prescripción.

Pestaña 4 - Farmacoterapia concomitante: Contiene el nombre genérico del medicamento concomitante, dosis, vía de administración, fecha de inicio y término, así como el motivo de la prescripción por medicamento.

Pestaña 5 - Historia clínica: Documenta los datos de diagnóstico, alergias, embarazo, cirugía y datos de laboratorio.

Pestaña 6 - Procedencia de la información: Documenta el nombre del que reportó la reacción, así como su departamento.

Pestaña 7 - Reportes estadísticos: Es una base de datos que puede ser exportada a Excel para el manejo de la información.

Descripción de la Etapa de Intervención: La intervención fue de 16 semanas (septiembre-diciembre 2012). Los pacientes se identificaron con los censos que hacían diariamente los residentes de la especialidad de Pediatría y en los que se incluían los diagnósticos. La información que se capturó durante esta etapa fue la misma que en la Pre Intervención, sólo que inicialmente se capturó en hojas de papel y posteriormente fue ingresada a la base de datos de Microsoft Office Excel 2007. De la misma forma que en las etapas de pre y post intervención el farmacéutico (alumno) revisó los expedientes clínicos para generar la variable de "RAMs identificadas por el médico", como se describe en la sección de "Definición de variables". La intervención incluyó pláticas informativas grupales sobre Farmacovigilancia que fueron impartidas por el farmacéutico (alumno) y su evaluación con un cuestionario que llenaban los asistentes, la presencia de un Farmacéutico (alumno) en actividades del DptoUrg, recordatorios al personal intervenido, retroalimentación al personal intervenido y se mejoró la disponibilidad de los formatos para el reporte usando el formato manual y electrónico a través del SISFAR. En

la **tabla 6**, se describen detalladamente las actividades de la intervención así como los objetivos y el material que se utilizó para cada una de las actividades.

Tabla 6. Actividades, objetivo, descripción y material utilizado en las actividades que se realizaron durante la Intervención al personal del Departamento de Urgencias

Actividades	Objetivo	Descripción	Material
Plática informativa grupal sobre Farmacovigilancia y evaluación de la plática	Sensibilizar al personal sobre la importancia de las actividades de Farmacovigilancia para que identifique y reporte las RAMs, así como mostrar la información que contiene el SISFAR y la importancia de cada uno de los datos. Estimar la calidad y utilidad de la plática grupal por parte de los asistentes	El farmacéutico (alumno) impartió la sesión en 60 minutos a inicio de cada mes. La plática contiene información sobre la importancia de la Farmacovigilancia, qué es una RAM, porqué reportar las RAMs, el uso del SISFAR y la experiencia del hospital con las actividades de Farmacovigilancia (Anexo 1) . El farmacéutico (alumno) entregó a los asistentes una tarjeta con información del SISFAR para que la apliquen en su práctica profesional (Anexo 2) . Al término de la sesión, los asistentes contestaron un cuestionario autoaplicado que tuvo una duración de 5 minutos	Presentación en powerpoint, tarjeta de ayuda, cuestionario
Presencia de un Farmacéutico en actividades del DptoUrg	Incrementar la identificación y el reporte de las RAMs que se presenten en los pacientes del DptoUrg	El farmacéutico (alumno) realizó la revisión de los expedientes de los pacientes que ingresaron al DptoUrg de una manera propositiva en la búsqueda de RAMs. El farmacéutico (alumno) revisó los medicamentos que el paciente estaba recibiendo en MICROMEDEX 2.0 de la misma forma que en la pre intervención y post intervención. Para apoyar la búsqueda, el farmacéutico (alumno) acompañó a los médicos a su visita general de lunes a viernes por la mañana	MICROMEDEX 2.0
Recordatorios al personal intervenido	Incrementar la identificación y el reporte de las RAMs que se presenten en los pacientes del DptoUrg	Durante sus actividades en el DptoUrg el farmacéutico (alumno) identificó dos grupos de pacientes. El primero, cuando el médico identificó una RAM en el expediente y no la reportó en el SISFAR o los formatos de papel. En este caso el farmacéutico	Tarjeta auto adherible

		(alumno) solicitó de forma verbal al médico a cargo del paciente que realizara su reporte y también le dejó un recordatorio con una tarjeta auto adherible en el expediente del paciente. El segundo grupo fue cuando el médico no identificó una RAM que la docente hubiera identificado. En este caso el farmacéutico (alumno) solicitó al médico responsable del paciente de forma verbal y escrita en una tarjeta auto adherible en el expediente del paciente, que el caso se discutiera entre ellos y la docente (si lo consideraron necesario) o sólo entre ellos	
Retroalimentación al personal intervenido	Incrementar la identificación y el reporte de las RAMs que se presenten en los pacientes del DptoUrg	Cada semana en una sesión de máximo 10 minutos que se realizó durante la visita general a los pacientes, el Farmacéutico (alumno) informaba a los médicos el número de notificaciones identificadas y reportadas en un cuadro informativo que se pegaba en un pizarrón ubicado en la sala de hospitalización del DptoUrg	Cuadro informativo en papel
Mejorar la disponibilidad del formato de reporte	Mejorar el acceso al formato de reporte para incrementar el reporte de RAMs	Además de que el programa SISFAR se instaló en una computadora ubicada en el área de hospitalización que era de uso común de los residentes, el Farmacéutico (alumno) colocó un portapapeles en un lugar accesible y de fácil localización con los formatos oficiales en papel para que fueran llenados a mano	Formato oficial de reporte

Descripción de la etapa de Post Intervención: La duración de esta etapa fue de 25 semanas (enero-junio 2013). Los pacientes se identificaron con una lista que elaboró el Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico, posteriormente el personal entregaba los expedientes de los pacientes de acuerdo a la disponibilidad de los mismos para su revisión y captura en la misma área. La información que se capturó durante esta etapa fue la misma que en las anteriores y también se realizó en la base de datos de Microsoft Office Excel 2007. Durante la revisión del expediente clínico el farmacéutico (alumno) verificaba si el paciente había presentado una RAM y si esta fue “identificada correctamente por el médico” de acuerdo a como se describe en la sección de “Definición de variables”. Durante esta etapa, las notificaciones que los médicos reportaban al CIF se hicieron en el SISFAR.

Consideraciones Éticas y de Bioseguridad

El protocolo de investigación fue aprobado por la Comisión de Investigación y los Comités de Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez con número HIM/2011/037.

X. RESULTADOS

La concordancia entre el médico pediatra experto y la alumna fue buena ($K=0.915$, $p<0.05$)⁴⁵. Los pacientes que se incluyeron en la etapa de Pre Intervención, Intervención y Post Intervención fueron parecidos ya que la única variable que resultó estadísticamente significativa fue la edad y el diagnóstico oncológico (**tabla 7**).

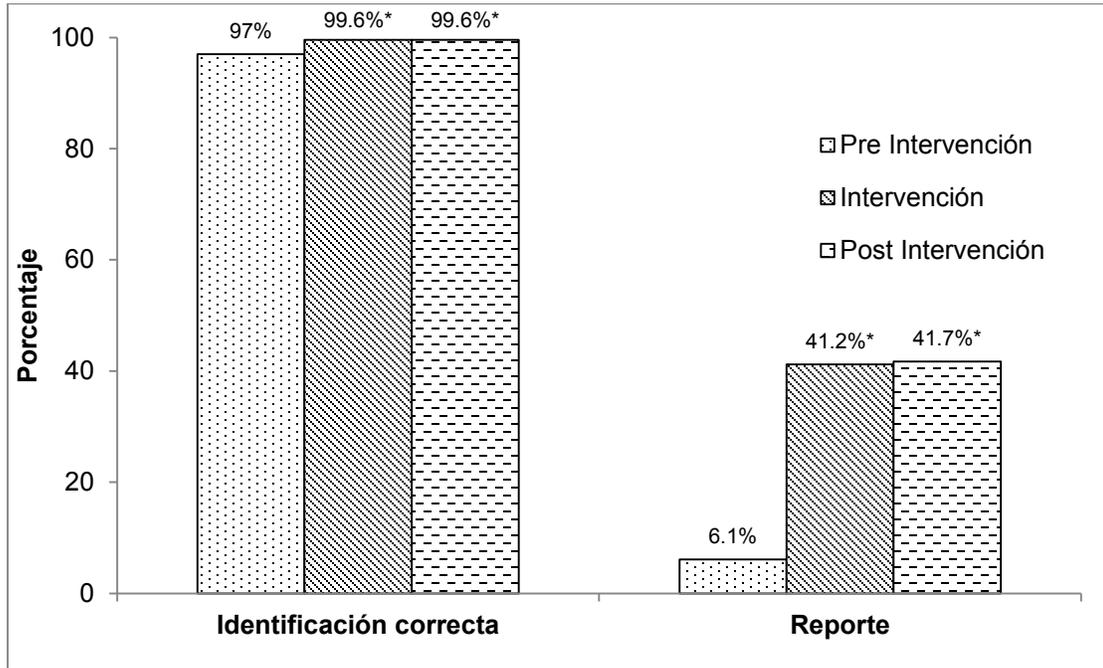
Tabla 7. Características demográficas de los pacientes que se incluyeron en las etapas del estudio

	Pre intervención n = 436	Intervención n=246	Post intervención n = 454	p value
Edad				
Infantes (0 – 23 meses)	121 (27.8%)	59 (24%)	95 (20.9%)	0.04*
Niños (2 – 11 años)	216 (49.5%)	137 (55.7%)	233 (51.3%)	
Adolescentes (12 – 17 años)	99 (22.7%)	50 (20.3%)	126 (27.8%)	
Sexo				
Femenino	202 (46.3%)	107 (43.5%)	222 (48.9%)	0.38
Masculino	234 (53.7%)	139 (56.5%)	232 (51.1%)	
Estatura (m)	1.06 (0.76 - 1.38)	1.04 (0.79 -1.3)	1.08 (0.83 - 1.4)	0.44
Peso (kg)	17.0 (8.6 - 34.0)	16.75 (10.5 – 29.9)	18.0 (10.2 - 36.3)	0.33
Z de IMC				
Obesidad	26 (6.0%)	18 (7.3%)	31 (6.6%)	0.77
Sobrepeso	45 (10.3%)	27 (11%)	37 (8.2%)	
Normal	208 (47.7%)	112 (45.5%)	229 (50.7%)	
Desnutrición	157 (36.0%)	89 (36.2%)	157 (34.5%)	
No. medicamentos durante la estancia	5 (3-8)	5 (3-8)	5 (2-7)	0.08
Diagnóstico oncológico				
Si	89 (20.4%)	98 (39.8%)	68 (15.0%)	0.00*
No	347 (79.6%)	148 (60.2%)	386 (85.0%)	

* $p<0.05$

Se pudo observar que durante la etapa de Pre Intervención identificaron correctamente al 97% de los pacientes, en la etapa de Intervención al 99.6% y en la de Post Intervención al 99.6% (**figura 2**). El porcentaje de reportes que los médicos enviaron al CIF fue de 6.1% durante la etapa de Pre Intervención, 41.2% durante la etapa de Intervención y 41.7% durante la Post Intervención (**figura 2**). En los dos casos la diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0.05$).

Fig. 2 Comparación del porcentaje de identificación correcta y reporte de RAMs durante las tres etapas del estudio



* $p < 0.05$

La **tabla 8** muestra que después de la intervención, la capacidad de los médicos para identificar correctamente a los pacientes mostró un incremento de 7 veces ($p < 0.05$), sin ingresar al modelo de Regresión Logística ninguna de las covariables de los pacientes. En la **tabla 9** se puede apreciar que la capacidad de los médicos para identificar correctamente a los pacientes con RAM mostró un incremento de 7 veces ($p < 0.05$), ingresando en el modelo de Regresión Logística las covariables de los pacientes que resultaron significativas en el análisis bivariado. Finalmente, en la **tabla 10** se observa que después de la intervención, la capacidad de los médicos para identificar correctamente a los pacientes con RAM tuvo un incremento de 7 veces ($p < 0.05$), ingresando en el modelo de Regresión Logística todas las características de los pacientes. Las covariables de edad, sexo, Z de índice de masa corporal, número de medicamentos y diagnóstico oncológico) no estuvieron relacionados con la capacidad de los médicos de identificar correctamente a los pacientes ($p \geq 0.05$).

La **tabla 11** muestra que después de la intervención, el reporte al CIF se incrementó 11 veces ($p < 0.05$), sin ingresar al modelo de Regresión ninguna de las características de los pacientes. En la **tabla 12** se puede observar que el reporte al CIF se incrementó 14 veces después de la intervención ($p < 0.05$), ingresando en el modelo de Regresión Logística las características de los pacientes que resultaron significativas en el análisis bivariado. En la **tabla 13**, puede apreciarse que el reporte al CIF se incrementó 14 veces después de la Intervención ($p < 0.05$). La edad, sexo, Z de IMC y número de medicamentos no estuvieron relacionados con el reporte de las RAMs al CIF ($p \geq 0.05$). Sin embargo, los pacientes que tuvieron diagnóstico oncológico disminuyeron el logaritmo de probabilidad 1.1 veces de que las RAMs fueran reportadas al CIF ($p < 0.05$).

Tabla 8. Resultado del Modelo 1 de Regresión Logística sin ingresar características de los pacientes para la variable dependiente "Identificación Correcta"

	B	Exp(B)	I.C. 95% de Exp(B)		p value
			Inferior	Superior	
Pre Intervención (n=436)	-	1	-	-	-
Intervención (n=246)	2.01	7.53	0.97	57.90	0.052
Post Intervención (n=454)	1.93	6.94	1.55	30.96	0.01*

* p<0.05

Hosmer y Lemeshow p= 1.00

Tabla 9. Resultado del Modelo 2 de Regresión Logística ingresando las características de los pacientes que fueron significativas en el análisis bivariado para la variable dependiente "Identificación Correcta"

	B	Exp(B)	I.C. 95% de Exp(B)		p value
			Inferior	Superior	
Pre Intervención (n=436)	-	1	-	-	-
Intervención (n=246)	2.03	7.64	0.98	59.63	0.052
Post Intervención (n=454)	2.06	7.85	1.74	35.32	0.00*
Edad	-0.008	0.99	0.98	1.00	0.050
Número de medicamentos	0.09	1.09	0.94	1.26	0.21
Diagnóstico Oncológico					
No	-	1	-	-	-
Si	0.15	1.16	0.31	4.27	0.81

* p<0.05

Hosmer y Lemeshow p= 0.489

Tabla 10. Resultado del Modelo 3 de Regresión Logística ingresando todas las características de los pacientes para la variable dependiente "Identificación Correcta"

	B	Exp(B)	I.C. 95% de Exp(B)		p value
			Inferior	Superior	
Pre Intervención (n=436)	-	1	-	-	-
Intervención (n=246)	1.998	7.37	0.94	57.85	0.05
Post Intervención (n=454)	2.067	7.89	1.75	35.58	0.00*
Edad	-0.007	0.99	0.98	1.00	0.06
Sexo					
Masculino	-	1	-	-	-
Femenino	0.723	2.06	0.73	5.77	0.17
Z Índice de masa corporal	-0.071	0.93	0.75	1.14	0.50
Número de medicamentos	0.089	1.09	0.94	1.26	0.22
Diagnóstico oncológico					
No	-	1	-	-	-
Si	0.177	1.19	0.32	4.39	0.79

* p<0.05

Hosmer y Lemeshow p= 0.719

Tabla 11. Resultado del Modelo 1 de Regresión Logística sin ingresar características de los pacientes para la variable dependiente "Reporte al CIF"

	B	Exp(B)	I.C. 95% de Exp(B)		p value
			Inferior	Superior	
Pre Intervención (n=82)	-	1	-	-	-
Intervención (n=97)	2.38	10.807	4.013	29.106	0.00*
Post Intervención (n=72)	2.39	11.000	3.972	30.465	0.00*

* p<0.05

Hosmer y Lemeshow p= 1.00

Tabla 12. Resultado del Modelo 2 de Regresión Logística ingresando las características de los pacientes que fueron significativas en el análisis bivariado para la variable dependiente "Reporte al CIF"

	B	Exp(B)	I.C. 95% de Exp(B)		p value
			Inferior	Superior	
Pre Intervención (n=82)	-	1	-	-	-
Intervención (n=97)	2.61	13.65	4.80	38.83	0.00*
Post Intervención (n=72)	2.65	14.27	4.91	41.44	0.00*
Edad	-0.001	0.99	0.99	1.00	0.74
Número de medicamentos	-0.054	0.94	0.87	1.02	0.19
Diagnóstico Oncológico					
No	-	1	-	-	-
Si	-1.04	0.35	0.160	0.77	0.00*

* p<0.05

Hosmer y Lemeshow p= 0.61

Tabla 13. Resultado del Modelo 3 de Regresión Logística ingresando todas las características de los pacientes para la variable dependiente "Reporte al CIF"

	B	Exp(B)	I.C. 95% de Exp(B)		p value
			Inferior	Superior	
Pre Intervención (n=82)	-	1	-	-	-
Intervención (n=97)	2.65	14.19	4.94	40.71	0.00*
Post Intervención (n=72)	2.68	14.68	4.99	43.21	0.00*
Edad	-0.001	0.99	0.99	1.00	0.79
Sexo					
Masculino	-	1	-	-	-
Femenino	-0.04	0.96	0.51	1.78	0.89
Z Índice de masa corporal	0.07	1.08	0.93	1.24	0.28
Número de medicamentos	-0.05	0.95	0.87	1.03	0.23
Diagnóstico oncológico					
No	-	1	-	-	-
Si	-1.10	0.33	0.15	0.74	0.00*

* p<0.05

Hosmer y Lemeshow p= 0.59

XI. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio indican que una intervención que incluyó: pláticas informativas grupales sobre Farmacovigilancia; recordatorios y retroalimentación al personal intervenido; mayor disponibilidad de los formatos de reporte; y el acompañamiento de un farmacéutico en las visitas a los pacientes, incrementó 7 veces la capacidad de los médicos de identificar correctamente a las RAMs y 14 veces la notificación al CIF. Cabe destacar que el efecto en las dos variables se mantuvo seis meses después de la intervención. Otro hallazgo no reportado en la literatura fue que en la identificación correcta de las RAMs no influyeron las características demográficas de los pacientes como la edad, el sexo, el puntaje Z de IMC, el número de medicamentos administrados y tener un diagnóstico oncológico. Sin embargo, en los pacientes con diagnóstico oncológico disminuyó la probabilidad de que los médicos reporten al CIF las RAMs que presentan.

Como se mencionó en la introducción, existe evidencia que las actividades de intervención desarrolladas en el presente trabajo en diferentes combinaciones tienen un efecto positivo para mejorar el subreporte cuando se aplican a diferentes profesionales de la salud, entre ellos los médicos³⁵⁻⁴¹; sin embargo en este trabajo, se adiciona un componente más, que es la presencia del farmacéutico durante la visita a los pacientes, efecto demostrado en otras publicaciones^{46,47}. Es de hacer notar que el porcentaje elevado de identificación correcta de los pacientes que presentaron una RAMs, permitió a los médicos tomar las acciones pertinentes ante su presencia, sin demeritar la otra acción que es la notificación de las RAMs a los organismos regulatorios correspondientes.

Existen metodologías que ayudan a los profesionales de la salud a la identificación de las RAMs, a través de sistemas computarizados, en los que se identifica una relación causal a través de algoritmos, ya sea sustentados sólo en el expediente clínico y/o en los exámenes de laboratorio y gabinete, las que se consideran una herramienta práctica por sus mayores tasas de detección de las RAMs, comparadas con el reporte espontáneo, así como por sus bajos costos de implementación y porque además consumen menos recursos que la revisión manual de los expedientes clínicos y la vigilancia intensiva⁴⁸⁻⁵¹. Sin embargo, la limitante de estas metodologías es que en nuestro país, un gran número de hospitales no cuentan con un registro electrónico de los expedientes clínicos que incluya la historia clínica, las notas de los médicos y de enfermería así como los exámenes de laboratorio y gabinete. A pesar de lo anterior se ha reportado³² que la revisión del expediente clínico puede considerarse como el estándar de oro

para obtener datos de incidencia de RAMs, pero una debilidad de la revisión del expediente es que consume tiempo, recursos humanos y por lo tanto resulta ser más costoso, con una condicionante más, que si se aplica en unidades médicas en donde el expediente clínico tiene varias deficiencias, los resultados pueden ser poco confiables.

Los resultados de la identificación de las RAMs en las 3 etapas del estudio aquí realizado, son parecidos a lo encontrado en una unidad de cuidados intensivos de adultos, en la que los médicos anotaron en el expediente el 70% de las RAMs que fueron identificadas en sus pacientes³¹. En el caso de los niños se mostró que los médicos identificaron solamente el 50% de las RAMs que se presentaron en los pacientes⁵², mientras que Oehme AK et al. ³² encontró en el año 1999 que identificaron en el expediente clínico el 45.7% de las RAMs, porcentaje que se elevó al 96.2% para el año 2008, esto último atribuido a una mayor sensibilización del personal médico. En México, en un estudio realizado en adultos hospitalizados, los médicos identificaron y anotaron en el expediente clínico el 76% de las RAMs³³ y no se encontraron publicaciones realizadas en niños.

Cabe destacar en el presente trabajo, que los casos adicionales encontrados sólo por el farmacéutico, hizo más eficiente la identificación, hallazgo que concuerda con otro estudio en el que se incluyeron farmacéuticos como revisores de expedientes, quienes detectaron tasas más altas de eventos adversos a medicamentos que otros profesionales de la salud⁵³. En algunos países como Canadá y Estados Unidos la contribución del farmacéutico en la Farmacovigilancia es esencial, ya que reportan el 88% y 68% respectivamente de las RAMs comparados con otros profesionales de la salud⁵⁴, sin dejar de mencionar que la participación del farmacéutico no está limitada solo al reporte como se demostró en un programa educativo impartido por farmacéuticos clínicos dirigido a médicos y enfermeras de un hospital en los que mejoró el conocimiento, actitud y percepción sobre las RAMs y sobre el proceso de Notificación Espontánea⁵⁵.

XII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones del estudio que deben ser consideradas en la interpretación de los resultados son:

- a. Se consideró que la identificación correcta de las RAMs fue cuando los médicos la anotaron en el expediente clínico, lo que no elimina la posibilidad de que el médico pudo haberla identificado pero no la anotó en el expediente clínico
- b. Los hallazgos aquí encontrados no pueden ser generalizados a otros departamentos del propio hospital
- c. El diseño no consideró un posible efecto de las RAMs influidas por las campañas de vacunación o por fallas en la producción de algún lote de medicamentos, para lo cual se requeriría un diseño aleatorizado
- d. La intervención no consideró los motivos que originaron el subreporte del DptoUrg;
- e. No se investigaron otros factores que pudieran haber influido en una mayor identificación como serían las características de las RAMs, por ejemplo si se trata de un rash, neutropenia o colitis neutropénica
- f. Con respecto al hallazgo de que los pacientes con diagnóstico oncológico tuvieron una mayor probabilidad de que no se reportaran al CIF, podría tal vez explicarse porque algunos médicos piensan que las RAMs por su frecuencia esperada no requieren reportarse al CIF, para lo que se requeriría realizar un estudio específico que diera respuesta a esta posibilidad

XIII. CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra que los médicos del HIMFG identifican las RAMs que se presentan en los niños hospitalizados en el DptoUrg y que el principal problema del Sistema de Farmacovigilancia es el subreporte, por lo que es necesario implementar estrategias que mejoren sustantivamente el reporte de las RAMs hacia el CIF, como sería implementar una intervención que incluya pláticas informativas grupales sobre Farmacovigilancia, la presencia de un Farmacéutico en actividades del DptoUrg, recordatorios al personal intervenido, retroalimentación al personal intervenido y una mejora de la disponibilidad de los formatos de los reportes de las RAMs.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Betancourt J, García-Vigil J, Giral-Barnés C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia I. El inicio. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2004; 42 (4): 327-329
2. Uppsala Monitoring Centre. <http://www.who-umc.org/>. Accessed 17 September 2015
3. COFEPRIS. <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Flujograma.aspx>. Accessed 17 September 2015
4. COFEPRIS. <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Cursos%20y%20congresos%20de%20Farmacovigilancia>. Accessed 17 September 2015
5. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PS, Holme Hansen E. Global patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™. Drug Saf. 2012;35(12):1171-82
6. Jasso Gutiérrez L, Ovando Hernández R, Castellanos Solís EC, Escorza Peña J, Santos Preciado JI. Diseño e implantación de un programa electrónico de Farmacovigilancia con captura en línea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Bol Med Hosp Infant Mex. 2009;66:51-9
7. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013. Accessed 17 September 2015
8. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. J Clin Pharm Ther. 2009;34(3):277-287
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. Neurology. 2010;75(22):1954-60
10. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2013;12(3):244-52
11. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med. 2003;349(12):1157-1167
12. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. Pediatrics. 2011;128(4):723-8

13. Gallagher RM, Mason JR, Bird KA, Kirkham JJ, Peak M, Williamson PR, et al. Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital. *PLoS One*. 2012;7(12):e50127
14. Oshikoya KA, Chukwura H, Njokanma OF, Senbanjo IO, Ojo I. Incidence and cost estimate of treating pediatric adverse drug reactions in Lagos, Nigeria. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(3):153-64.
15. Khan L. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay--a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1985-96
16. Smyth R, Gargon E, Kirkham J, et al. Adverse drug reactions in children--a systematic review. *PLoS One*. 2012;7:e24061
17. Telechea H, Speranza N, Lucas L, Giachetto G, Nanni L, Menchaca A. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Farm Hosp*. 2012;36:403-9
18. Gill AM, Leach HJ, Hughes J, Barker C, Nunn AJ, Choonara I. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Acta Paediatr*. 1995; 84:438-41
19. Du W, Tutag Lehr V, Caverly M, Kelm L, Reeves J, Lieh-Lai M. Incidence and costs of adverse drug reactions in a tertiary care pediatric intensive care unit. *J Clin Pharmacol*. 2013;53:567-73
20. Zed PJ, Black KJ, Fitzpatrick EA, Ackroyd-Stolarz S, Murphy NG, Curran JA, et al. Medication-related emergency department visits in pediatrics: a prospective observational study. *Pediatrics*. 2015;135:435-43
21. Star K, Norén G, Nordin K, Edwards I. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase. *Drug Saf*. 2011;34:415-28
22. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:801-10
23. Thiesen S, Conroy EJ, Bellis JR, Bracken LE, Mannix HL, Bird KA, et al. Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children - a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. *BMC Med*. 2013;11:237
24. ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmacovigilance Planning E2E; 18 November 2004. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf. Accessed 17 September 2015
25. NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia

26. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas 2010. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=%20doc_view&gid=19583&Itemid. Accessed 17 September 2015
27. European Medicines Agency. Good Pharmacovigilance Practices. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c#section4. Accessed 17 September 2015.
28. Thürmann P. Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. *Drug Saf.* 2001;24:961-8
29. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, eds. *Pharmacoepidemiology*. West Sussex Inglaterra:Wiley-Blackwell; 2012
30. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29:385-96
31. Park S, In Y, Suh GY, et al. Evaluation of adverse drug reactions in medical intensive care units. *Eur J ClinPharmacol.* 2013;69:119-31
32. Oehme AK, Rashed AN, Hefele B, et al. Adverse drug reactions in hospitalised children in Germany are decreasing: results of a nine year cohort-based comparison. *PLoS One.* 2012;7:e44349
33. Becerril-Ángeles M, Aranda-Jan A, Moreno-Quiroz J. Survey of adverse reactions to drugs in hospitalized patients. *Rev Alerg Mex.* 2011;58:179-84
34. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *DrugSaf.* 2009;32:19-31
35. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, et al. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. *DrugSaf.* 2013;36:317-28
36. Ribeiro-Vaz I, Santos C, Costa-Pereira Ad, Cruz-Correia R. Promoting spontaneous adverse drug reaction reporting in hospitals using a hyperlink to the online reporting form: an ecological study in Portugal. *Drug Saf.* 2012;35:387-94
37. Goldstein LH, Berlin M, Saliba W, Elias M, Berkovitch M. Founding an adverse drug reaction (ADR) network: a method for improving doctors spontaneous ADR reporting in a general hospital. *J Clin Pharmacol.* 2013;53:1220-5
38. Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, Roberto G, Vaccheri A, Motola D. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 69:237-44
39. Johansson ML, Hagg S, Wallerstedt SM. Impact of information letters on the reporting rate of adverse drug reactions and the quality of the reports: a randomized controlled study. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;11:14

40. Herdeiro MT, Ribeiro-Vaz I, Ferreira M, Polonia J, Falcao A, Figueiras A. Workshop- and telephone-based interventions to improve adverse drug reaction reporting: a cluster-randomized trial in Portugal. *Drug Saf.* 2012; 35:655-65
41. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Piñeiro-Lamas M, Figueiras A; GREPHEPI group. Effect of an educational intervention to improve adverse drug reaction reporting in physicians: a cluster randomized controlled trial. *Drug Saf.* 2015;38:189-96
42. Neri Moreno M, Quizamán Martínez R. Padecimientos más frecuentemente atendidos en el Servicio de Urgencias Pediátricas en un Hospital de tercer nivel. *Revista de la Facultad de Medicina.* 2008;51
43. Cook TD, Campbell DT, eds. *Quasi-Experimentation. Design and analysis issues for field settings.* Chicago: Rand McNally College Publishing Company; 1979
44. European Medicines Agency. ICH Topic E 11. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf. Accessed 17 September 2015.
45. Martínez-González MA, eds. *Bioestadística Amigable.* España: Diaz de Santos; 2006
46. Langebrake C, Hilgarth H. Clinical pharmacists' interventions in a German university hospital. *Pharm World Sci.* 2010;32(2):194-9
47. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* 1999; 282(3):267-70
48. Forster AJ, Jennings A, Chow C, Leeder C, van Walraven C. A systematic review to evaluate the accuracy of electronic adverse drug event detection. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19(1):31-8
49. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Criegee-Rieck M, Ackermann A, Levy M, et al. Are computerised monitoring systems of value to improve pharmacovigilance in paediatric patients?. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(11):959-65
50. Haffner S, von Laue N, Wirth S, Thürmann PA. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values. *Drug Saf.* 2005;28(5):453-64
51. Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, et al. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics.* 2002;110(2 Pt 1):254-7
52. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004;27:1059-67

53. Phansalkar S, Hoffman JM, Nebeker JR, et al. Pharmacists versus non pharmacists in adverse drug event detection: a meta-analysis and systematic review. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:842-9
54. van Grootheest A, de Jong-van den Berg L. The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. *Res Social Adm Pharm.* 2005;1:126-33
55. Khalili H, Mohebbi N, Hendoiee N, et al. Improvement of knowledge, attitude and perception of healthcare workers about ADR, a pre- and post-clinical pharmacists' interventional study. *BMJ Open.* 2012;2:e000367
56. Portney LG, Watkins MP, eds. *Foundations of Clinical Research. Applications to Practice.* New Jersey: Pearson Prentice Hall; 2009

XV. APÉNDICE. Diseño Cuasi Experimental de Series de Tiempo Interrumpidas Simple

Al inicio de este proyecto de investigación se planeó utilizar un diseño cuasi experimental de series de tiempo interrumpidas simple ($O_1 O_2 \dots O_{24} O_{25} X O_{26} O_{27} \dots O_{49} O_{50}$) donde X representa a la intervención. Las técnicas estadísticas para estos diseños involucran métodos gráficos visuales como el ARIMA (Modelo Autorregresivo Integrado de Medias Móviles)⁴³, para los que la recomendación mínima para un adecuado tamaño de muestra es de al menos 25 observaciones antes de la intervención y 25 observaciones después de la intervención⁵⁶. Con base en lo anterior, la duración de la etapa de pre intervención de este estudio fue de 25 semanas (Semana 1 a 27), la de intervención fue de 16 semanas (Semana 28 a 44) y la de post intervención de 25 semanas (Semana 45 a 70).

En respuesta a la **recomendación de los Sinodales del Examen de Candidatura de estimar el tiempo de efecto de la maniobra**, se puede observar en la **Fig. 3** que la serie de tiempo calculada para la variable de identificación correcta se ajusta a la serie de tiempo observada, ya que ambas son parecidas y que la predicción del efecto de la intervención se mantiene hasta la semana 80.

Con respecto al reporte de las RAMs se puede observar en la **Fig. 4** que la serie tiene valores de 0 durante la etapa de pre intervención, además que la serie calculada no es parecida a la original, razones por las que se consideró que no era apropiado continuar con los análisis con modelos de ARIMA. La **Fig. 5** muestra la serie de tiempo en la que solamente se utilizaron las etapas de intervención y post intervención para realizar el modelado y la predicción de los valores hasta la semana 80, cuyo resultado no fue satisfactorio ya que a partir de la semana 73 ya no se recibieron reportes de los médicos al SISFAR.

Fig. 3 Serie de tiempo de la variable de identificación correcta con un modelo ARIMA (10,1,0) durante las etapas de Pre intervención, Intervención y Post intervención, así como la predicción del efecto de la

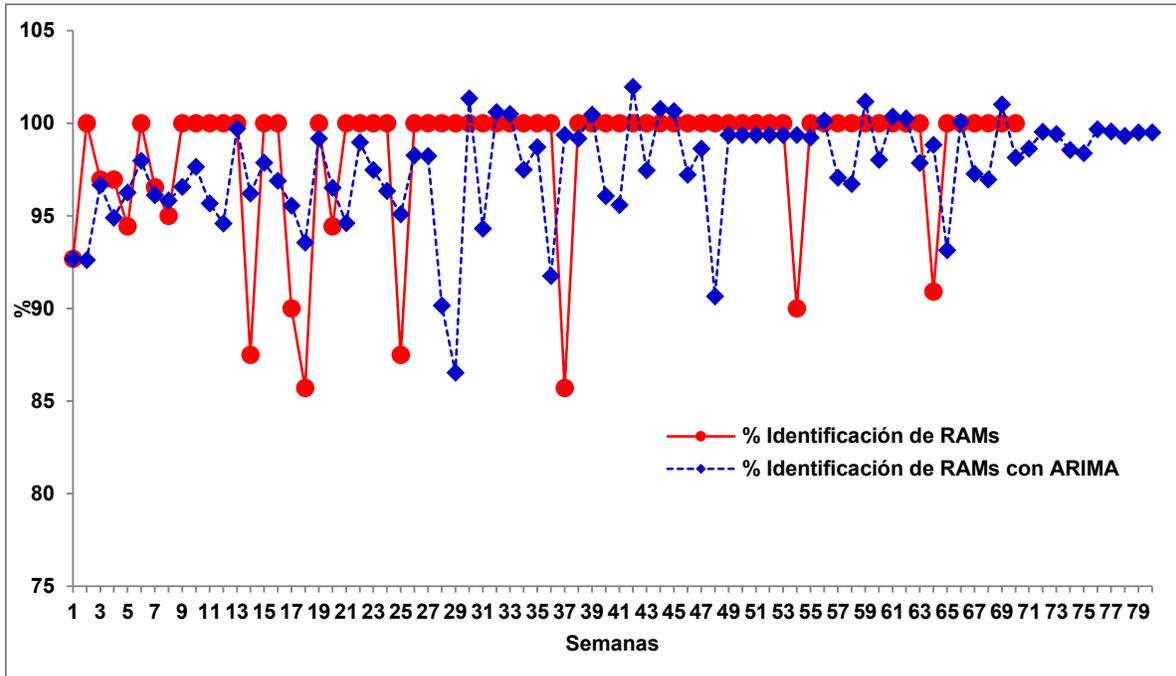


Fig. 4 Serie de tiempo de la variable de reporte con un modelo ARIMA (10,1,0) durante las etapas de Pre Intervención, Intervención y Post intervención

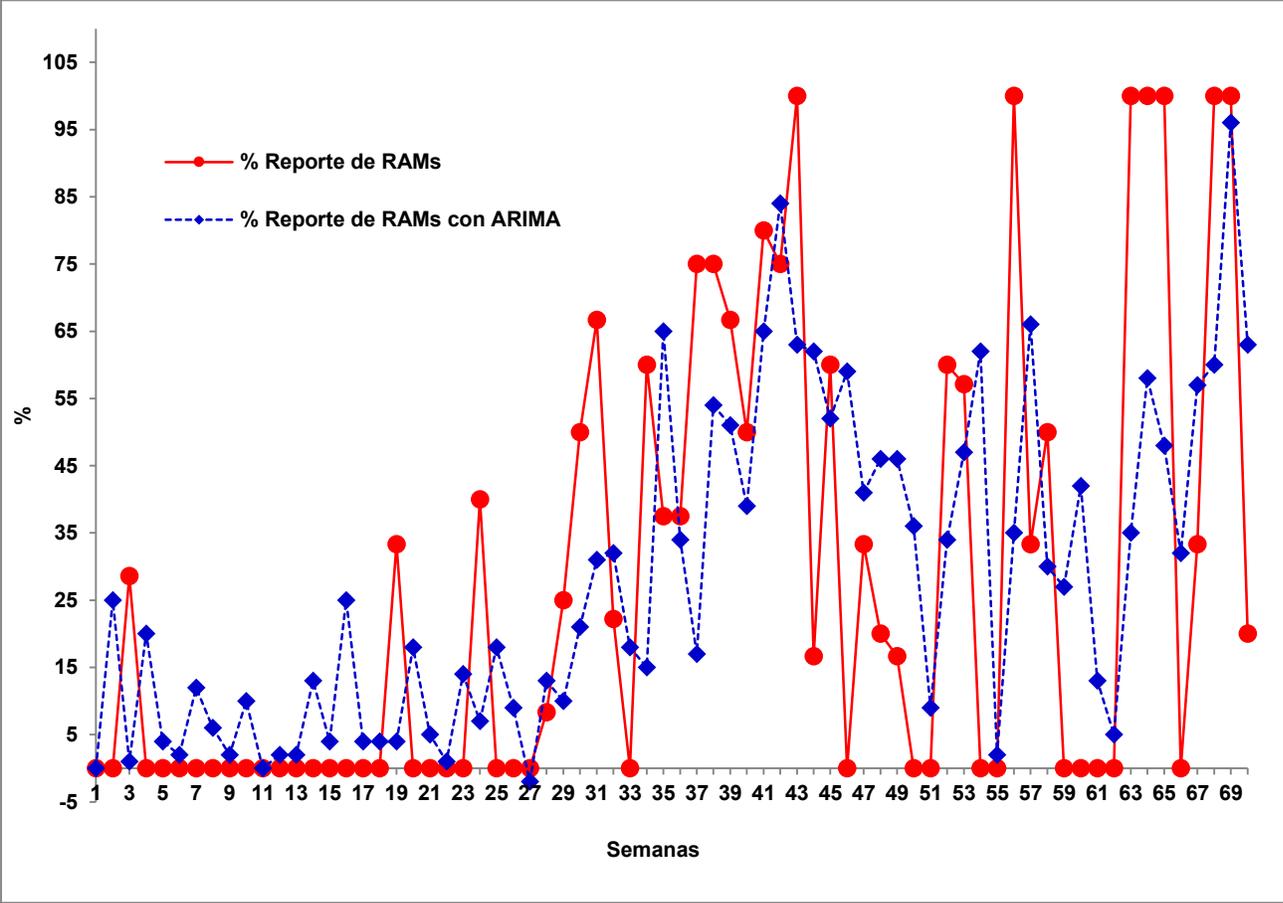
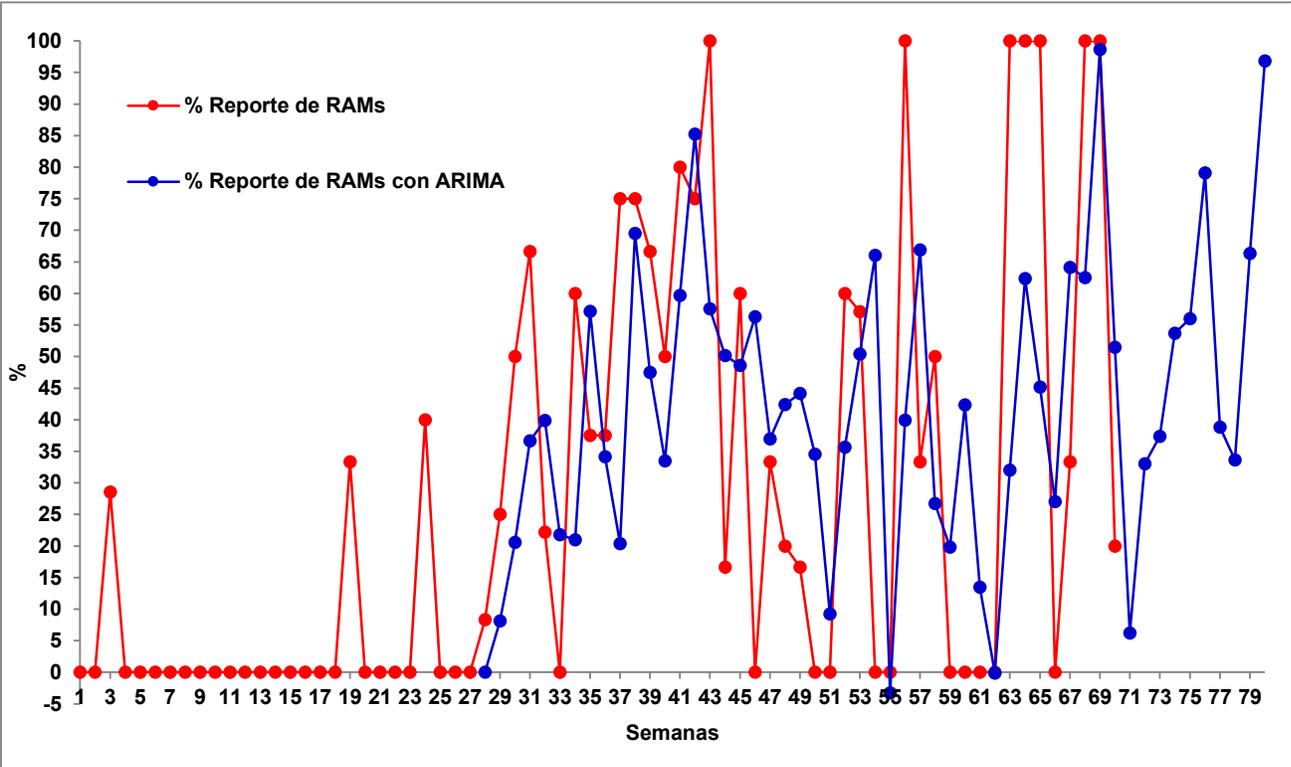


Fig. 5 Serie de tiempo de la variable de reporte con un modelo ARIMA (10,1,0) durante las etapas de Intervención y Post intervención



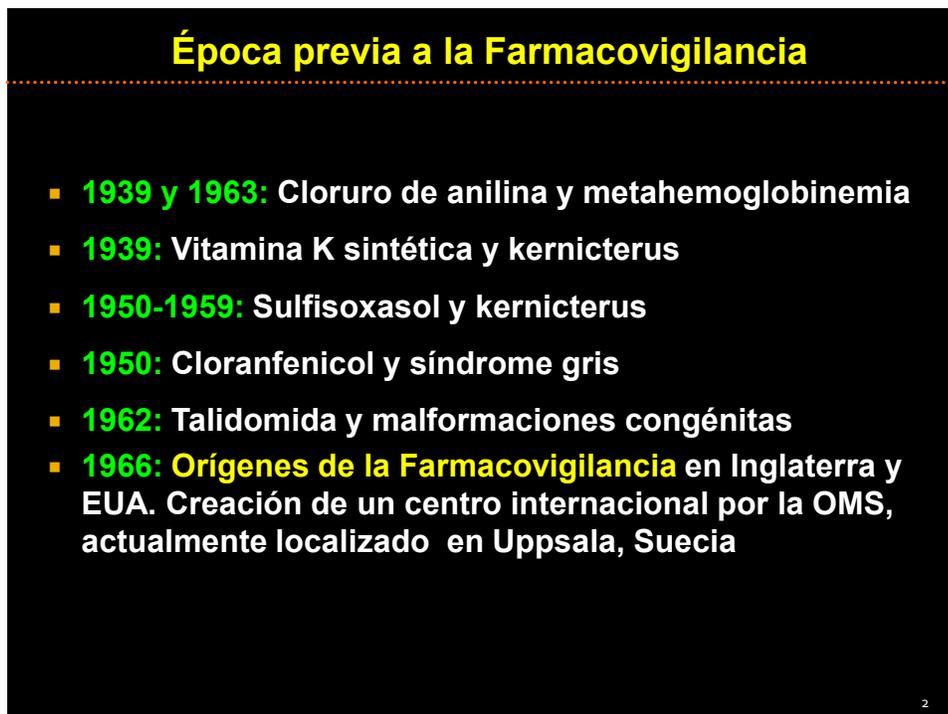
XVI. ANEXOS

Anexo 1.- Diapositivas de la plática de Farmacovigilancia



Slide 1: FARMACOVIGILANCIA Importancia

The slide features a black background with the title "FARMACOVIGILANCIA" in large, bold, green capital letters, and "Importancia" in a slightly smaller, bold, green font below it. In the top left corner, there is a circular logo of the Mexican government. In the top right corner, there is a logo for "SALUD SECRETARÍA DE SALUD" with the Mexican coat of arms.



Slide 2: Época previa a la Farmacovigilancia

Época previa a la Farmacovigilancia

- **1939 y 1963:** Cloruro de anilina y metahemoglobinemia
- **1939:** Vitamina K sintética y kernicterus
- **1950-1959:** Sulfisoxasol y kernicterus
- **1950:** Cloranfenicol y síndrome gris
- **1962:** Talidomida y malformaciones congénitas
- **1966:** Orígenes de la Farmacovigilancia en Inglaterra y EUA. Creación de un centro internacional por la OMS, actualmente localizado en Uppsala, Suecia

The slide has a black background with a yellow dotted line at the top. The title "Época previa a la Farmacovigilancia" is in yellow. The list items are in green and white. A small number "2" is in the bottom right corner.

Farmacovigilancia

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 objetivo de identificar información de nuevas **reacciones adversas (RAMs)** y prevenir los daños en los pacientes” (OMS 2002).

<http://www.who-umc.org/>

3

Reacción Adversa a Medicamentos (RAMs)

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

Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV)

A las manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 30 días posteriores a la administración de una o más vacunas y que no pueden ser atribuidos inicialmente a alguna entidad nosológica específica

4

Categorías de Eventos Adversos a los Medicamentos

1.- RAMs y ETAV

2.- Errores de medicación

3.- Fallas terapéuticas

4.- Eventos adversos al retiro de un medicamento

5.- Sobredosis

5

Errores de medicación

Acto no intencionado por comisión u omisión resultando en un actual o potencial daño al paciente, o un acto que no logra el resultado que se pretende cuando se trata con un medicamento. Se presentan en la etapa de prescripción, administración o transcripción de un medicamento

Falla Terapéutica

Toda aquella notificación en que no se logre el efecto terapéutico en el paciente a dosificaciones adecuadas con cumplimiento de la prescripción utilizadas en la especie humana, con fines profilácticos, diagnósticos, terapéuticos o para modificar una función fisiológica

6

Evento adverso al retiro de un medicamento

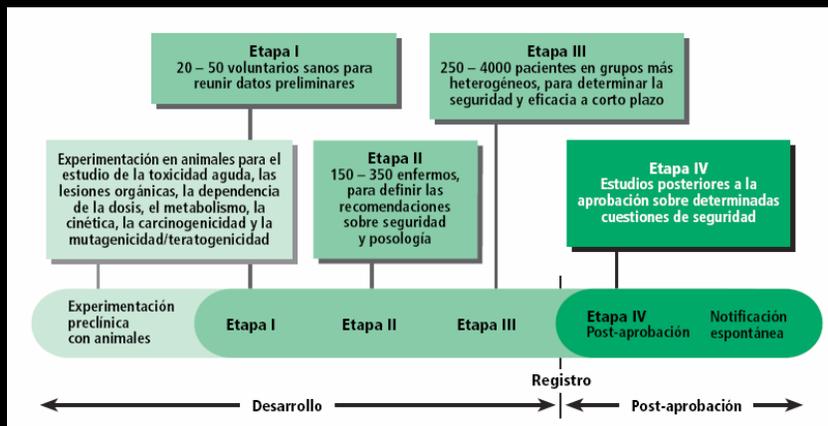
Ocurre cuando un paciente en una terapia a largo plazo experimenta un síndrome de retiro después de discontinuar el fármaco, especialmente cuando el cambio es abrupto. Por ejemplo, la agitación y/o crisis en pacientes que discontinuaron la terapia de benzodiazepinas

Sobredosis

Difieren de las RAMs en que la dosis es superior a las normalmente usadas para tratar las enfermedades

7

Etapas de investigación de los medicamentos



<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>

8

Los medicamentos y otras sustancias para curar o controlar una enfermedad pueden provocar daños en los pacientes, incluso causar su muerte

Las RAMs pueden presentarse sin que exista manera de **evitarlas**:

- a).- Porque no pueden predecirse con certeza
- b).- Porque cualquier medicamento puede producir algún efecto indeseable en alguna persona, en algún lugar o en algún momento
- c).- Porque alguno de ellos sólo se identificarán hasta que hayan sucedido

9

OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA

Seguridad del paciente hospitalizado

Analizar las causas de las RAMs por grupos terapéuticos y por tipo de medicamentos

Efectuar análisis epidemiológicos

Identificar las RAMs que pudieron ser prevenibles

Efectuar estimaciones del incremento de días de hospitalización como consecuencia de las RAMs, así como de costos directos e indirectos.

10

Motivos de notificación de RAMs

Fármacos de reciente introducción en la terapéutica (últimos dos años)

Causal de muerte

Que pongan en peligro la vida del paciente

Que sean la causa de un ingreso hospitalario

Que hayan prolongado la estancia hospitalaria

Que condicionó ausencia laboral o escolar

Que pudieran ser la causa de malformaciones congénitas o cáncer

Que hayan provocado efectos irreversibles

Que provoquen alteraciones importantes de laboratorio

11

Países integrantes del Programa Internacional de Monitoreo de los medicamentos con mayor número de reportes/millón de habitantes/año

País	Número reportes/millón habitantes/año	Año de incorporación al programa
Nueva Zelanda	740.7	1968
Australia	479.7	1968
EUA	416.1	1968
Suecia	312.0	1968
Inglaterra	310.8	1968
Holanda	305.7	1968
Irlanda	274.1	1968
Dinamarca	220.8	1968
Suiza	170.4	1991
Francia	163.8	1986

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

12

Distribución de 3,086,338 RAMs en 82 países, hasta diciembre 2006

Grupos de edad	No. Reportes de RAMs	%
0 - 1 mes	11 345	0.3
2 meses - 4 años	192 179	6.2
5 - 11 años	105 179	3.4
12 -16 años	83 139	2.7
17 - 69 años	2 108 160	68.4
70 o más años	585 855	19.0

12.6 %

Jasso-Gutiérrez L, et al. Importancia de la Farmacovigilancia en pediatría. Bol Med Hosp Infant Mex. 2009; 213-228.

13

Distribución por grupos de edad de las RAMs del país con mayor número de reportes (EUA), y el lugar ocupado por México en el contexto de 82 países hasta 2006

Grupos de edad	País	No. reportes de RAM	México lugar ocupado	No. reportes de RAM
0-1 mes	EUA	5,536	48	2
2 meses – 4 años	EUA	65,224	41	113
5 – 11 años	EUA	36,902	46	67
12 – 16 años	EUA	32,332	43	56
17 – 69 años	EUA	853,497	40	1763
Mayores de 70 años	EUA	238,426	39	257

Jasso-Gutiérrez L, et al. Importancia de la Farmacovigilancia en pediatría. Bol Med Hosp Infant Mex. 2009; 213-228.

14

Impacto de RAMs en adultos

- RAMs causan la muerte, hospitalización o daño severo de más de 2 millones de personas en EEUU cada año
- RAMs causan la hospitalización de 1.5 millones de americanos cada año
- El 2.09 % de las hospitalizaciones en menores de 19 años fueron causadas por una RAM y el 39% pusieron en peligro la vida
- El 28 % de las visitas a Urgencias fueron por problemas relacionados a los medicamentos, incluyendo RAMs y prescripciones inapropiadas. **El 70% eran prevenibles**

http://www.worstpills.org/public/page.cfm?op_id=4

15

Impacto de RAMs en costos en adultos

Concepto	Costo (\$US billones/año)
Enfermedades cardiovasculares	117 – 154
RAMs	76 – 177
Obesidad	45.8
Cuidados relacionados a <i>Diabetes Mellitus</i>	45.2

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

16

Regulación sanitaria internacional de medicamentos en niños

📌 **Medicamentos off-label:** Fármacos administrados en niños con menor edad a la autorizada por los organismos regulatorios de medicamentos de cada país (FDA, EMEA, COFEPRIS, etc.)

📌 **Medicamentos unlicensed:** Fármacos autorizados por los organismos regulatorios para uso exclusivo en adultos (mayores de 16 años)



Lindell-Osuagwu L, et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. J Clin Pharm Ther. 2009; 34:277-87

17

Algunos ejemplos de 24 publicaciones en diversos países de niños que recibieron medicamentos off-label y/o unlicensed

País	Área/Tipo de paciente	No. pacientes	Edad	OL y/o UL (%)
EEUU	Urgencias	359	< 18 años	43
Reino Unido	Quirúrgica y Médica	609	4 días a 20 años	36
Reino Unido	UCIN	70	Neonatos	90
Australia	Quirúrgica y Pediatría General	200	49 días a 18 años	16-36
Inglaterra, Suecia, Italia, Alemania, Países Bajos	Salas Pediátricas en 5 hospitales	624	4 días a 16 años	67
Israel	Servicios Ambulatorios	132	1 mes a 18 años	42
Israel	UCIN	105	Neonatos	93
Reino Unido	Oncología	51	7 meses a 16 años	100
Suiza	Neonatal, Cuidados Intermedios, Sala Médica y Quirúrgica	60	0-17.7 años	100

Lindell-Osuagwu L, et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. J Clin Pharm Ther. 2009; 34:277-87

18

Epidemiología de las RAMs en Pediatría

Reacciones Adversas a Medicamentos	Frecuencia
En pacientes hospitalizados	0.8 % al 17 %
RAMs causante de un ingreso hospitalario	0.5 % al 4 %
Pacientes ambulatorios	0.7 % al 2 %
RAMs causantes de un ingreso a Departamentos de Urgencias	1 %

Temple ME, et al. Frequency and preventability of adverse drug reactions in pediatric patients. *Drug Saf.* 2004; 27: 819-29.
Le J, et al. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics.* 2006; 118: 555-62.
Impicciatore P, et al. Incidence of adverse drug reactions in pediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52: 77-83.
Morales-Olivas FJ, et al. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol.* 2000; 53: 1076-80.
Muñoz MJ, et al. Monitorización en un servicio de urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en niños y adultos. *Med Clin (Barc).* 1998; 111:92-8.

19

Impacto de RAMs en morbilidad y mortalidad en Pediatría

- Ⓢ Hospital Pediátrico de tercer nivel en 5 años, hubieron 565 RAMs (0.85 RAMs por cada 100 ingresos)
- Ⓢ Aumentaron la estancia hospitalaria de 1.9 a 2.2 días
- Ⓢ El tratamiento para aliviar signos o síntomas de las RAMs fue necesario en el 72.9 %
- Ⓢ Las RAMs inesperadas se presentaron en 65 %
- Ⓢ Las RAMs prevenibles se presentaron en 20.7 %

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

20

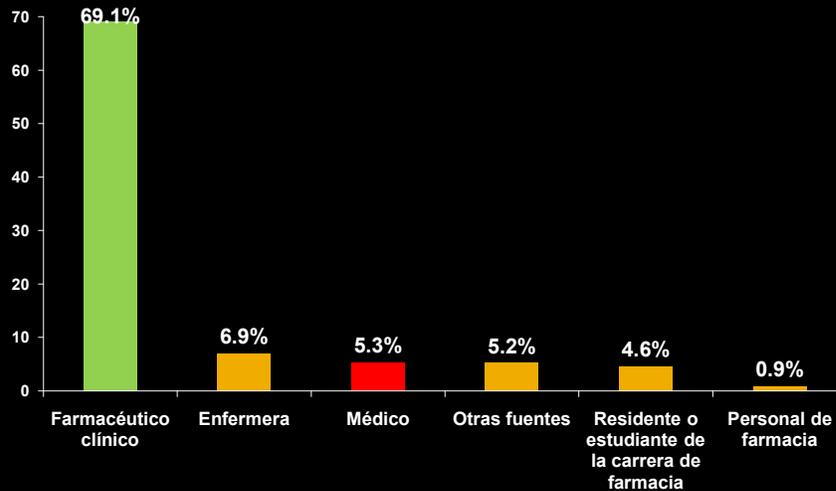
Las consecuencias fueron:

Consecuencia	%
Necesitó intervención terapéutica y/o daño temporal	52.9
Requirió de hospitalización inicial y/o prolongada	37.5
Requirió incremento en la monitorización del niño sin daño para él	4.1
Estuvo cerca de la muerte	3.7
Murió	1.1
Sufrió daño permanente	0.7

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

21

Porcentaje de reportes de RAMs por el personal de salud en niños



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

22

Clases de medicamentos asociados a RAMs de acuerdo al nivel de gravedad en niños

Clases de medicamentos	Baja gravedad (n=964) n (%)	Alta gravedad (n=119) n (%)
Antibióticos	325 (34)	12 (10)
Analgésicos narcóticos	109 (11)	17 (14)
Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	92 (10)	8 (7)
Antifúngicos	45 (5)	4 (3)
Gastrointestinales	43 (4)	0
Corticoesteroides	33 (3)	3 (3)
Inmunoglobulinas	28 (3)	3 (3)
Antihipertensivos/diuréticos	22 (2)	2 (2)
AINEs	18 (2)	4 (3)
Anticonvulsivantes	101 (10)	23 (19)
Antineoplásicos	85 (9)	23 (21)

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

23

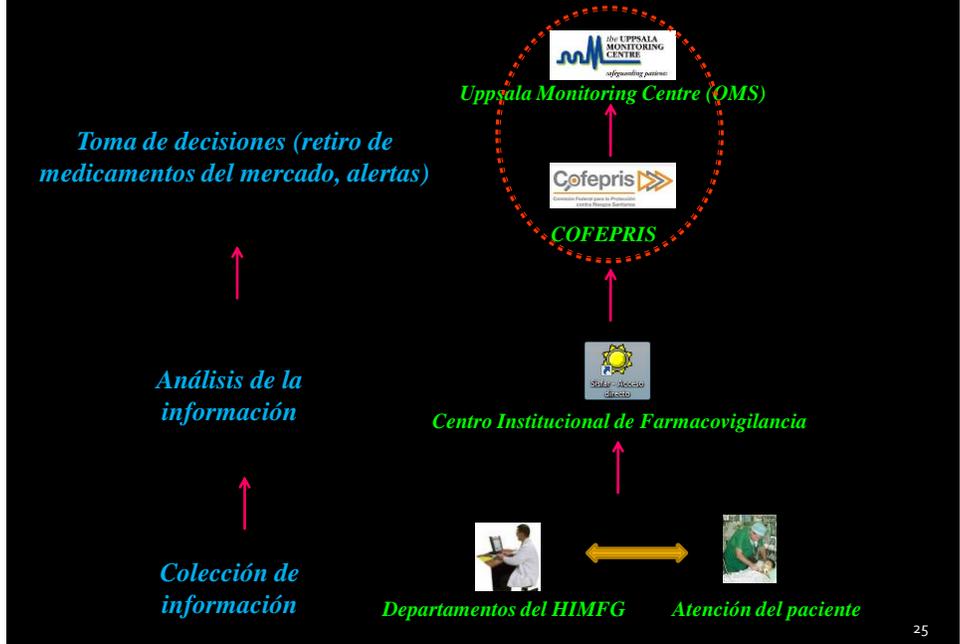
Costos promedio para el hospital por RAM en niños

Costos médicos directos para el hospital	Moderada (USD)	Grave (USD)
Costos de hospitalización	17.63	26.62
Honorarios de los profesionales de la salud	36.52	112.15
Costos médicos	28.82	311.87
Costos de diagnóstico	27.97	91.11
Costo de visita de seguimiento	13.81	52.29
Costo total por caso	129.81	609.27

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

24

SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA EN EL HIMFG



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA DEL HIMFG (SISFAR)

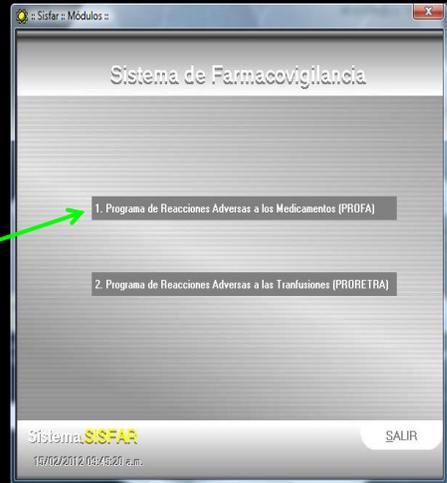
Sisfar - Acceso directo

26

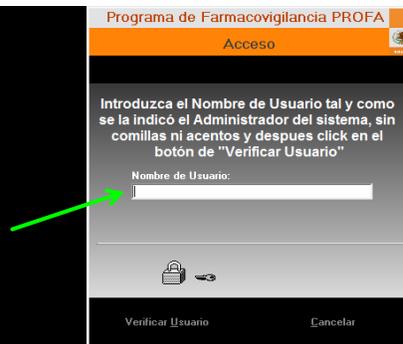
1.- En el escritorio dar doble click en el icono de "SISFAR"



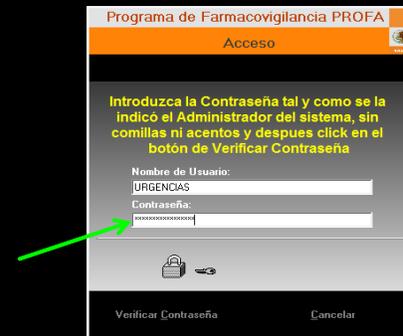
2.- Seleccionar la opción de "Programa de Reacciones Adversas a Medicamentos (PROFA)"



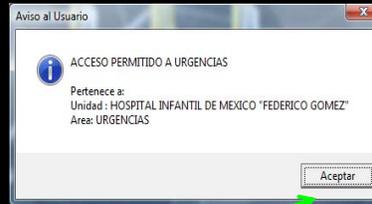
3.- Nombre de usuario:
URGENCIAS



4.- Contraseña:
HIMFG_URGENC_2009



5.- Dar click en "Aceptar"



29

The screenshot shows the main interface of the "Captura de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)" application. The title bar reads "Captura de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)". The header includes the logo of the Hospital Infantil de México "Federico Gómez" and the text "HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO 'FEDERICO GOMEZ'", "DIRECCIÓN GENERAL", "DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN", and "DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS". The "Año de Ejercicio" is set to 2012. The main form area contains several fields: "N° de la Notificación" (1), "Fecha de la Notificación" (24/01/2012), and a "Selector de Registros" with navigation arrows. Below this is the "Datos del Paciente" section with fields for "N° de Registro" (820328), "Apellido Paterno" (HERNÁNDEZ), "Apellido Materno" (HERNÁNDEZ), "Nombre (s)" (YOHANA), "Calle", "Colonia", "Entidad" (Sin Dato), "Delegación" (Sin Dato), "Código Postal", "Teléfono", "Fecha de Nacimiento" (25/01/2010), "Edad" (Años 1, Meses 11, Días 30), "Sexo" (FEMENINO), "Estatura" (0.79 Mts.), "Peso" (11.5 Kg.), and "Masa Corporal" (19.22). At the bottom, there is a navigation bar with tabs for "1. Datos del Paciente", "2. Reacción Adversa", "3. Medicamento Sospechoso", "4. Farmacoterapia", "5. Historia Clínica", "6. Procedencia de Información", and "7. Reportes Estadísticos". The status bar at the very bottom shows "Registro: 1 Total de Registros: 7", "15/02/2012", "MAYÚS", "10:56 a.m.", and "Usuario: OLGA MAGDALA MORALES RIOS".

30

Captura de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DIRECCIÓN GENERAL
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

Año de Ejercicio: 2012

N° de la Notificación: 1

Fecha de la Notificación: 24/01/2012

Selector de Registros: << < > >>

Datos de la sospecha de la reacción adversa

Alergias a

Medicamentos: Sin Dato *
No
No Sabe
Si

Alimentos: Sin Dato *
No
No Sabe
Si

Otros: Sin Dato *
No
No Sabe
Si

Inicio de la Reacción: 10/01/2012

Consecuencia de la Reacción: No se sabe

Descripción del (los) evento(s) adverso(s) (Incluyendo los datos de exploración y de laboratorio):
FIEBRE (39°C) Y NEUTROPENIA GRADO IV. SIN FOCO INFECCIOSO LOCALIZADO

Ver la Respuesta de la Secretaría de Salud

1. Datos del Paciente 2. Reacción Adversa 3. Medicamento Sospechoso 4. Farmacoterapia Concomitante 5. Historia Clínica 6. Procedencia de Información 7. Reportes Estadísticos

Registro: 1 Total de Registros: 7 15/02/2012 MAYÚS 10:57 a.m. Usuario: OLGA MAGDALA MORALES RIOS

31

DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA

Anotar los manifestaciones clínicas y/o de laboratorio de la RAM del paciente. Además anotar si una o varias de las siguientes preguntas estuvieron presentes:

- ¿El motivo del ingreso a urgencias fue la RAM?
- ¿La RAM aumentó los días de hospitalización?
- ¿Se dio tratamiento al paciente para tratar la RAM?
- ¿La RAM mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?
- ¿Hay otras causas (distintas del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la RAM?
- ¿Aumentó la gravedad de la RAM al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?
- ¿Había sufrido el paciente una RAM similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previas?
- ¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?

32

Captura de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DIRECCIÓN GENERAL
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

Año de Ejercicio: 2012

N° de la Notificación: 1 Fecha de la Notificación: 24/01/2012 Selector de Registros: << >>

Informe del Medicamento Sospechoso

Nombre del Genérico: CICLOFOSFAMIDA Denominación Distintiva: Laboratorio Productor: SAFE

N° de Lote: F. de Caducidad: Fechas de la Administración: Dosis: Motivo de Prescripción: QUIMIOTERAPIA

Vía de Administración: Intravenosa Inicio: 23/12/2011 Término: 23/12/2011

¿Se retiró el medicamento sospechoso? ¿Se cambió la Farmacoterapia? ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? Si no se retiró el medicamento. ¿Persistió la reacción?

Sí No No se sabe Sí No No se sabe Sí No No se sabe

1. Datos del Paciente 2. Reacción Adversa 3. Medicamento Sospechoso 4. Farmacoterapia Concomitante 5. Historia Clínica 6. Procedencia de Información 7. Reportes Estadísticos

Registro: 1 Total de Registros: 7 15/02/2012 MAYÚS 10:58 a.m. Usuario: DLGA MAGDALA MORALES RIOS

33

Captura de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DIRECCIÓN GENERAL
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

Año de Ejercicio: 2012

N° de la Notificación: 1 Fecha de la Notificación: 24/01/2012 Selector de Registros: << >>

FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

Medicamento	Dosis	Vía de Administración	Fecha de Inicio	Fecha de Término	Motivo de la Prescripción
▶ ETOPOSIDO	* Sin Dato *	Intravenosa	23/12/2011	23/12/2011	QUIMIOTERAPIA
CARBOPLATINO	* Sin Dato *	Intravenosa	23/12/2011	23/12/2011	QUIMIOTERAPIA

Total de Medicamentos: 2

Nuevo Medicamento Grabar Medicamento Eliminar Medicamento

1. Datos del Paciente 2. Reacción Adversa 3. Medicamento Sospechoso 4. Farmacoterapia Concomitante 5. Historia Clínica 6. Procedencia de Información 7. Reportes Estadísticos

Registro: 1 Total de Registros: 7 15/02/2012 MAYÚS 10:59 a.m. Usuario: DLGA MAGDALA MORALES RIOS

34

Captura de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DIRECCIÓN GENERAL
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

Año de Ejercicio: 2012

N° de la Notificación: 1 Fecha de la Notificación: 24/01/2012 Selector de Registros: << < > >>

Historia Clínica

Diagnóstico:
RETINOBLASTOMA DERECHO ESTADIO III

Alergias:

Embarazo: Cirugía Previa:

Datos de Laboratorio:
LEUCOS 2 400, NT 369, LINFOS 49.6, MONOS 33.1%, HB 11.3, HTO 32, PLAQ 116 000

Concentraciones del medicamento sospechoso, entre otros

1. Datos del Paciente 2. Reacción Adversa 3. Medicamento Sospechoso 4. Farmacoterapia 5. **Historia Clínica** 6. Procedencia de Información 7. Reportes Estadísticos

Registro: 1 Total de Registros: 7 15/02/2012 MAYÚS 11:05 a.m. Usuario: OLGA MAGDALA MORALES RIOS

35

Captura de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DIRECCIÓN GENERAL
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

Año de Ejercicio: 2012

N° de la Notificación: 1 Fecha de la Notificación: 24/01/2012 Selector de Registros: << < > >>

Procedencia de la Información

Nombre del Médico o Profesional de Salud: Apellido Paterno: Apellido Materno: DRA. ZAPATA

Clave SSA: Cédula del Médico: Teléfono(s):

Unidad que Reporta: HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ" Región: DISTRITO FEDERAL Delegación: CUAUHTEMOC

Tipo de Informe: Origen:

Inicial Seguimiento Hospital Asistencia Extrahospitalaria

1. Datos del Paciente 2. Reacción Adversa 3. Medicamento Sospechoso 4. Farmacoterapia 5. Historia Clínica 6. **Procedencia de Información** 7. Reportes Estadísticos

Registro: 1 Total de Registros: 7 15/02/2012 MAYÚS 11:07 a.m. Usuario: OLGA MAGDALA MORALES RIOS

36

Captura de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DIRECCIÓN GENERAL
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

Año de Ejercicio: 2012

N° de la Notificación: 1 Fecha de la Notificación: 24/01/2012 Selector de Registros: << < > >>

Haga click en el nombre de la columna para ordenarla

	N° Notificación	Fecha Notificación	Nombre	ApellidoPaterno	ApellidoMaterno	NumRegistro	Fecha Naci
▶	1	24/01/2012	YOHANA	HERNÁNDEZ	HERNÁNDEZ	820328	25/01/21
	2	24/01/2012	ANTONY	SANCHEZ	ROMERO	795533	24/07/21
	3	24/01/2012	GUSTAVO	LEANDRO	TRINIDAD	812008	30/08/21
	4	24/01/2012	ADRIANA	BRIOSO	RODRIGUEZ	792430	11/11/21
	5	24/01/2012	GIOVANI	BAUTISTA	DE LA CRUZ	795444	10/03/21
	6	24/01/2012	ALYN	RIVERO	RUBIO	787818	20/09/21
	7	03/02/2012	HANIA GUADALUPE	ENRIQUEZ	GALITE	795719	08/09/21

1. Datos del Paciente 2. Reacción Adversa 3. Medicamento Sospechoso 4. Farmacoterapia 5. Historia Clínica 6. Procedencia de Información 7. Reportes Estadísticos

Registro: 1 Total de Registros: 7 15/02/2012 MAYÚS 11:09 a.m. Usuario: OLGA MAGDALA MORALES RIOS

37

¿ Por qué es importante un reporte completo ... ?

Dato	Objetivo
Nombre del paciente	Identifica RAM en un mismo individuo
Edad y sexo del paciente	Identifica los grupos de riesgo
Peso del paciente	Identifica sobredosificaciones
Fármacos (denominación distintiva o nombre comercial)	Detección de RAM causadas por el excipiente, forma farmacéutica, etc
Dosis y vía de administración	Relación temporal de RAMs a politerapia
Cronología de exposición al fármaco	Atribuir la RAM al fármaco
Motivo de prescripción	Orienta la patología de base
Desenlace del acontecimiento	Permite establecer la gravedad
Observaciones adicionales	Información clínica
Profesional que notifica	Retroalimentación
Descripción del evento adverso	Algoritmo de Naranjo

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

38

UTILIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN DEL SISFAR

@ INVESTIGACIÓN

Efectuar análisis epidemiológicos de las RAMs por grupos de edad y terapéuticos, tipo de medicamentos, medicación concomitante, tipo de patología, consecuencias en el paciente, costos directos e indirectos, aumento de días de hospitalización, etc.

@ EDUCACIÓN

En facultades y escuelas de medicina, de enfermería, en el servicio social, o en la formación de residentes, entre otros

39

“Efecto de una maniobra de Farmacovigilancia Intensiva vs la Notificación Espontánea en un Departamento de Urgencias de un Hospital Pediátrico”

Investigadores participantes

QFB. Olga Magdala Morales Ríos

Dr. Luis Jasso Gutiérrez

Dr. Juan Garduño Espinosa

Dr. Onofre Muñoz Hernández

Dr. Víctor Olivar López

Dra. Olga Martínez Pantaleón

40

Estudio cuasi experimental de series de tiempo $O_1 O_2 \dots O_{24} O_{25} X O_{26} O_{27} \dots O_{49} O_{50}$;
X: intervención

Pre-intervención

25 semanas

Búsqueda e identificación de RAMs en 1,000 expedientes de urgencias

DEPTOURG
 Reporte por médicos de RAMs al PROFAVI

Intervención

12 semanas

Post-intervención

25 semanas

Búsqueda e identificación de RAMs en 1,000 expedientes de urgencias

DEPTOURG
 Reporte por médicos de RAMs al PROFAVI

Cook TD, Campbell DT. Quasi-Experimentation. Design and analysis issues for field settings. Ed. Rand McNally College Publishing Company.1979, pp 99.

41

Actividades de apoyo del Departamento de Evaluación y Análisis de Medicamentos (DEAM) para el SISFAR

Farmacovigilancia Intensiva	- Asistencia de lunes a viernes con los médicos en la visita general a los pacientes -Revisión independiente de los expedientes clínicos para reconocimiento de RAMs
Información	-Brindar información a todo el personal del Departamento de Urgencias en todos los turnos
Retroalimentación	- Mediante nota en etiqueta autoadherible al expediente clínico: habrá tres situaciones a). Felicitar al personal por la detección y reporte de las RAMs b). Solicitar al personal el reporte de la RAM detectada. c). Solicitar la valoración de una probable RAM, en su caso reportarlo

42

ESTUDIO PILOTO EN EL AÑO 2010, EN 141 EXPEDIENTES DEL DPTO DE URGENCIAS

**RAMs reportadas
al Centro**

n= 2 RAMs
(6 %)

n = 32 RAMs (22.6 %)

RAMs identificadas por los médicos

n = 26 RAMs
(81 %)

**RAMs identificadas
sólo por el
investigador**

n = 6 RAMs
(19 %)

43

CLASIFICACIÓN “SISTEMA-ÓRGANO” DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clasificación “sistema-órgano”	Frecuencia (%)
	Revisión de expedientes
Células blancas y SRE	16 (30.19)
Plaquetas, sangrado y coagulación	13 (24.53)
Piel	8 (15.09)
Gastrointestinales	7 (13.21)
General	4 (7.55)
Endocrinos	3 (5.66)
Hepático	1 (1.89)
Psiquiátricos	1 (1.89)
Total de manifestaciones clínicas	53 (100)

44

CLASIFICACIÓN ATC DE LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

Subgrupo de la clasificación ATC	Frecuencia (%)
	Revisión de expedientes
Agentes Antineoplásicos (L01)	16 (53)
Diuréticos (C03)	4 (13)
Antibacterianos de uso sistémico (J01)	3 (10)
Antiepilépticos (N03)	3 (10)
Agentes que actúan en el sistema renina angiotensina (C09)	1 (3)
Corticoesteroides de uso sistémico (H02)	1 (3)
Vacunas (J07)	1 (3)
Psicoanálepticos (N06)	1 (3)
Sueros e inmunoglobulinas (J06)	0 (0.00)
Total	30 (100)

45

CAUSALIDAD

Causalidad	Frecuencia (%)
	Revisión de expedientes
Probable	14 (42.4)
Posible	18 (57.6)
Total	32(100)

INTENSIDAD

Intensidad	Frecuencia (%)
	Revisión de expedientes
Letal	1 (3)
Grave	27 (85)
Moderado	2 (6)
Leve	2 (6)
Total	32 (100)

46

AVANCES ETAPA PRE INTERVENCIÓN

- Se revisaron 1, 079 expedientes de urgencias de los que se incluyeron 928 y se excluyeron 156

**RAMs reportadas
al Centro**

n = 5 RAMs
(4 %)

n = 131 RAMs (14 %)

RAMs identificadas por los médicos

n = 108 RAMs
(82 %)

**RAMs identificadas
sólo por el
investigador**

n = 23 RAMs
(18 %)

47

Les agradeceré que antes de retirarse me hagan el favor de contestar el cuestionario de la evaluación de ésta presentación

48

Anexo 2.- Tarjeta con información de SISFAR

Instrucciones para el uso del SISFAR

1. En el escritorio de la computadora dar doble click en el icono de "SISFAR"
2. Seleccionar la opción "Programa de Reacciones Adversas a Medicamentos (PROFA)"
3. Nombre de usuario: **URGENCIAS**
4. Contraseña: **HIMFG_URGENC_2009**
5. Dar click en "Aceptar"
6. **Datos del paciente:** Número de registro, nombre del paciente, fecha de nacimiento, sexo, estatura (mts), peso (kg)
7. **Datos de la sospecha de RAM:** Alergias (medicamentos, alimentos, otros), fecha de inicio, consecuencia, descripción del evento adverso (anotar los manifestaciones clínicas y/o de laboratorio de la RAM. Además anotar si una o varias de las siguientes **preguntas** estuvieron **presentes**:
 ¿El motivo del ingreso a urgencias fue la RAM?, ¿La RAM aumentó los días de hospitalización?, ¿Se dio tratamiento al paciente para tratar la RAM? ¿La RAM mejoró cuando se administró un antagonista específico?, ¿Hay otras causas (distintas del fármaco) que puedan haber ocasionado la RAM?, ¿Aumentó la gravedad de la RAM al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?, ¿Había sufrido el paciente una RAM similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?, ¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?
8. **Información del medicamento sospechoso:** Nombre del genérico (principio activo), denominación distintiva (nombre comercial), laboratorio productor, número de lote, fecha de caducidad, dosis y frecuencia, vía de administración, fechas de la administración (inicio/término), motivo de la prescripción, cuestionario
9. **Farmacoterapia concomitante:** Nombre del medicamento, dosis y frecuencia, vía de administración, fechas inicio/término, motivo de la prescripción
10. **Datos importantes de la historia clínica:** Diagnóstico, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio (datos importantes para la RAM y concentraciones del medicamento sospechoso)
11. **Procedencia de la información:** Nombre del profesional que reporta, teléfono o extensión, tipo de informe y origen



Manifestaciones clínicas más frecuentes

Clasificación "sistema-órgano"	%
Células blancas y SRE	30
Plaquetas, sangrado y coagulación	24
Piel	15
Gastrointestinales	13
General	7
Endocrinos	5
Hepático	1
Psiquiátricos	1

Subgrupo de medicamentos involucrados

Subgrupo de la clasificación ATC	%
Agentes Antineoplásicos (L01)	53
Diuréticos (C03)	13
Antibacterianos de uso sistémico (J01)	10
Antiepilépticos (N03)	10
Agentes que actúan en el sistema renina angiotensina (C09)	3
Corticoesteroides de uso sistémico (H02)	3
Vacunas (J07)	3
Psicoanalépticos (N06)	3

Bibliografía para consultar RAMs

Taketomo CK, et al. Manual de prescripción pediátrica.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Bibliografía para interacciones medicamentosas

<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

Anexo 3.- Formato electrónico de captura de RAMs (SISFAR)

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DIRECCIÓN GENERAL
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

Año de Ejercicio: 2012

N° de la Notificación: 1 Fecha de la Notificación: 24/01/2012 Selector de Registros: [←] [←] [→] [→]

Datos del Paciente

N° de Registro: 820328

Apellido Paterno: HERNÁNDEZ Apellido Materno: HERNÁNDEZ Nombre (s): YDHANA

Calle: Núm. Exterior: Núm. Interior: Código Postal: Telefono:

Colonia: Entidad: * Sin Dato * Delegación: * Sin Dato * Fecha de Nacimiento: 25/01/2010

Edad: Años 1, Meses 11, Días 30 Sexo: FEMENINO Estatura: 0.79 Mts. Peso: 11.5 Kg. Masa Corporal: 19.22

1. Datos del Paciente 2. Reacción Adversa 3. Medicamento Sospechoso 4. Farmacoterapia 5. Historia Clínica 6. Procedencia de Información 7. Reportes Estadísticos

Registro: 1 Total de Registros: 7 15/02/2012 MAYÚS 10:56 a.m. Usuario: OLGA MAGDALA MORALES RIOS

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DIRECCIÓN GENERAL
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

Año de Ejercicio: 2012

N° de la Notificación: 1 Fecha de la Notificación: 24/01/2012 Selector de Registros: [←] [←] [→] [→]

Datos de la sospecha de la reacción adversa

Alergias a

Medicamentos: * Sin Dato * Alimentos: * Sin Dato * Otros: * Sin Dato *

No No No
No No No
Sí Sí Sí

Inicio de la Reacción: 10/01/2012 Consecuencia de la Reacción: No se sabe

Descripción del (los) evento(s) adverso(s) (Incluyendo los datos de exploración y de laboratorio):
FIEBRE (39°C) Y NEUTROPENIA GRADO IV. SIN FOCO INFECCIOSO LOCALIZADO

Ver la Respuesta de la Secretaría de Salud

1. Datos del Paciente 2. Reacción Adversa 3. Medicamento Sospechoso 4. Farmacoterapia 5. Historia Clínica 6. Procedencia de Información 7. Reportes Estadísticos

Registro: 1 Total de Registros: 7 15/02/2012 MAYÚS 10:57 a.m. Usuario: OLGA MAGDALA MORALES RIOS

Captura de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DIRECCIÓN GENERAL
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

Año de Ejercicio: 2012

N° de la Notificación: 1

Fecha de la Notificación: 24/01/2012

Selector de Registros: << < > >>

Informe del Medicamento Sospechoso

Nombre del Genérico: CICLOFOSFAMIDA

Denominación Distintiva:

Laboratorio Productor: SAFE

N° de Lote:

F. de Caducidad:

Fechas de la Administración: Inicio: 23/12/2011 Término: 23/12/2011

Dosis:

Vía de Administración: Intravenosa

Motivo de Prescripción: QUIMIOTERAPIA

¿Se retiró el medicamento sospechoso?
 Sí No No se sabe

¿Se cambió la Farmacoterapia?
 Sí No No se sabe

¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento?
 Sí No No se sabe

¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento?
 Sí No No se sabe

¿Se disminuyó la dosis?
 Sí No No se sabe

Si no se retiró el medicamento. ¿Persistió la reacción?
 Sí No No se sabe

1. Datos del Paciente 2. Reacción Adversa 3. Medicamento Sospechoso 4. Farmacoterapia Concomitante 5. Historia Clínica 6. Procedencia de Información 7. Reportes Estadísticos

Registro: 1 Total de Registros: 7 15/02/2012 MAYÚS 10:58 a.m. Usuario: OLGA MAGDALA MORALES RIOS

Captura de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DIRECCIÓN GENERAL
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

Año de Ejercicio: 2012

N° de la Notificación: 1

Fecha de la Notificación: 24/01/2012

Selector de Registros: << < > >>

FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

Medicamento	Dosis	Vía de Administración	Fecha de Inicio	Fecha de Término	Motivo de la Prescripción
▶ ETOPOSIDO	* Sin Dato *	Intravenosa	23/12/2011	23/12/2011	QUIMIOTERAPIA
CARBOPLATINO	* Sin Dato *	Intravenosa	23/12/2011	23/12/2011	QUIMIOTERAPIA

Total de Medicamentos: 2

Nuevo Medicamento Grabar Medicamento Eliminar Medicamento

1. Datos del Paciente 2. Reacción Adversa 3. Medicamento Sospechoso 4. Farmacoterapia Concomitante 5. Historia Clínica 6. Procedencia de Información 7. Reportes Estadísticos

Registro: 1 Total de Registros: 7 15/02/2012 MAYÚS 10:59 a.m. Usuario: OLGA MAGDALA MORALES RIOS

Captura de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DIRECCIÓN GENERAL
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

Año de Ejercicio: 2012

N° de la Notificación: **1** Fecha de la Notificación: 24/01/2012 Selector de Registros: [◀] [▶]

Historia Clínica

Diagnóstico:
RETINOBLASTOMA DERECHO ESTADIO III

Alergias:

Embarazo: **Cirugía Previa:**

Datos de Laboratorio:
LEUCOS 2 400, NT 369, LINFOS 49.6, MONOS 33.1%, HB 11.3, HTO 32, PLAQ 116 000

1. Datos del Paciente 2. Reacción Adversa 3. Medicamento Sospechoso 4. Farmacoterapia 5. **Historia Clínica** 6. Procedencia de Información 7. Reportes Estadísticos

Registro: 1 Total de Registros: 7 15/02/2012 MAYÚS 11:05 a.m. Usuario: OLGA MAGDALA MORALES RIOS

Captura de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DIRECCIÓN GENERAL
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

Año de Ejercicio: 2012

N° de la Notificación: **1** Fecha de la Notificación: 24/01/2012 Selector de Registros: [◀] [▶]

Procedencia de la Información

Nombre del Médico o Profesional de Salud: **Apellido Paterno:** **Apellido Materno:**
DRA. ZAPATA

Clave SSA: **Cédula del Médico:** **Teléfono(s):**

Unidad que Reporta: **Región:** **Delegación:**
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ" **DISTRITO FEDERAL** **CUAUHTEMOC**

Tipo de Informe: **Origen:**
 Inicial Seguimiento Hospital Asistencia Extrahospitalaria

1. Datos del Paciente 2. Reacción Adversa 3. Medicamento Sospechoso 4. Farmacoterapia 5. Historia Clínica 6. **Procedencia de Información** 7. Reportes Estadísticos

Registro: 1 Total de Registros: 7 15/02/2012 MAYÚS 11:07 a.m. Usuario: OLGA MAGDALA MORALES RIOS

Captura de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

DIRECCIÓN GENERAL
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

Año de Ejercicio: 2012

N° de la Notificación: 1

Fecha de la Notificación: 24/01/2012

Selector de Registros: < << >> >

Haga click en el nombre de la columna para ordenarla

	N° Notificación	Fecha Notificación	Nombre	ApellidoPaterno	ApellidoMaterno	NumRegistro	Fecha Naci
▶	1	24/01/2012	YOHANA	HERNÁNDEZ	HERNÁNDEZ	820328	25/01/20
	2	24/01/2012	ANTONY	SANCHEZ	ROMERO	795533	24/07/20
	3	24/01/2012	GUSTAVO	LEANDRO	TRINIDAD	812008	30/08/20
	4	24/01/2012	ADRIANA	BRIOSO	RODRIGUEZ	792430	11/11/20
	5	24/01/2012	GIOVANI	BAUTISTA	DE LA CRUZ	795444	10/03/20
	6	24/01/2012	ALYN	RIVERO	RUBIO	787818	20/09/20
	7	03/02/2012	HANIA GUADALUPE	ENRIQUEZ	GALIOTE	795719	08/09/20

1. Datos del Paciente 2. Reacción Adversa 3. Medicamento Sospechoso 4. Farmacoterapia Concomitante 5. Historia Clínica 6. Procedencia de Información 7. Reportes Estadísticos

Registro: 1 Total de Registros: 7 15/02/2012 MAYÚS 11:09 a.m. Usuario: OLGA MAGDALA MORALES RIOS

XVII. PUBLICACIONES

A comprehensive intervention for adverse drug reactions identification and reporting in a Pediatric Emergency Department

Olga Morales Ríos¹ · Luis Jasso Gutiérrez¹ · Juan O. Talavera² ·
Martha María Téllez-Rojo³ · Víctor Olivares López¹ ·
Juan Garduño Espinosa¹ · Onofre Muñoz Hernández¹

Received: 29 July 2015 / Accepted: 6 October 2015 / Published online: 24 October 2015
© Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2015

Abstract *Background* Physicians identify from 45.7 to 96.2 % of Adverse Drug Reactions (ADRs) in their patients, with under-reporting ranging from 6 to 100 %. In order to improve ADR reporting, several interventions have been evaluated in different studies, but not with regard to ADR identification. In addition, it is not known whether some patient characteristics might influence on ADR identification and reporting by physicians. *Objectives* (a) To assess the effectiveness of a comprehensive intervention directed to Emergency Department physicians and coordinated by a pharmacist in a tertiary care pediatric hospital on ADR identification and reporting. (b) To assess if some of the children's characteristics might influence on ADR identification and reporting. *Setting* The Emergency Department of the Hospital Infantil de México "Federico Gómez", which is a national pediatric institute of health in México. *Methods* A Quasi-experimental, pre-post test trial was designed. During the intervention, the pharmacist gave talks on Pharmacovigilance and on the program for electronic capture of data, took part in patient visits, left reminders, improved accessibility to ADR report format and performed feedback activities. To classify and quantify correctly identified ADRs and ADRs reported to the Institutional Pharmacovigilance Center (IPC), 1136 clinical records were reviewed. The models were adjusted for

patient variables. *Main outcome measures* Total ADRs, ADRs correctly identified by physicians, ADRs reported to the IPC by physicians. *Results* Before the intervention, 97 % of ADRs were correctly identified and 6.1 % reported by physicians. During the intervention, 99.6 % were correctly identified and 41.2 % were reported, and after the intervention, 99.6 and 41.7 %, respectively. Identification during the intervention showed a sevenfold increase with regard to preintervention and was maintained post-intervention. ADR reporting during the intervention showed a 14-fold increase with regard to pre-intervention and was maintained during post-intervention. *Conclusion* Physicians do identify ADRs, but fail to report them. The intervention increased ADR correct identification and reporting. The effect was maintained after the intervention.

Keywords Adverse drug reaction · ADR reporting · Mexico · Pediatrics · Physicians

Impacts on practice

- A comprehensive, pharmacist-coordinated intervention has an effect on ADR identification and reporting by physicians.
- Patient characteristics may affect ADR reporting by physicians to Regulatory Agencies.

Introduction

During the post-marketing development stage of a drug (Phase IV of research), Adverse Drug Reactions (ADRs) may occur that were not previously identified in Phases I, II

✉ Olga Morales Ríos
magdalaqfb@yahoo.com.mx

¹ Hospital Infantil de México Federico Gómez,
Distrito Federal, Mexico

² Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS), Distrito Federal,
Mexico

³ Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Mexico

and III, and can that be attributed, among other things, to larger numbers of individuals exposed to the drug or to the lack of safety data in vulnerable populations such as the children [1, 2]. The importance of generating information in the pediatric population relates to the fact that children are more vulnerable to the development ADRs for causes such as: (a) unlicensed and off-label prescribing of drugs, such as midazolam [3]; (b) exposure to drugs during prenatal and breastfeeding periods, such as valproate [4, 5] and (c) due to special pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, as in the case of penicillin G [6]. Additionally, different studies have identified factors that predispose pediatric patients to the development of ADRs, such as age, female gender, number of administered drugs, off-label use of drugs, oncologic diagnosis and receiving general anesthesia [7, 8]. This generates an impact on morbidity, mortality [9, 10] and costs [11]. On the other hand, Spontaneous Reporting is essential to safety surveillance of marketed drugs through the generation of signals [12], with physicians being the healthcare professionals that most report ADRs [13]. The initial requirement in order for physicians to generate a report is the suspicion that a sign or symptom appearing in a patient is possibly related to the administration of a drug and, in second term, once identified, to report it to the corresponding Regulatory Agencies [14]. In Mexico, healthcare professionals have an obligation to report all suspicions, adverse events and reactions, both expected and unexpected, that they have knowledge of, directly to the National Regulatory Authorities [15].

When the clinical record review is used as the gold standard, physicians have been found to identify from 70 % [16] to 76 % [17] of ADRs suffered by their adult patients, whereas in children this occurs in 45–96 % [18–20]. However, in spite of identifying an ADR, physicians not always report it to the corresponding Pharmacovigilance Center, which results in under-reporting figures ranging from 6 % to up to 100 % [21].

To improve ADR under-reporting, different interventions that show positive effect have been studied, including: educational activities (sessions and reminders); help from other healthcare professionals (pharmacists, nurses, clinicians); amendments to the report form or to the completion procedure; economic incentives to physicians; increased accessibility to the report form and feedback [22–28]. However, the impact that the above mentioned interventions can have on ADR identification in physicians has not been assessed in any of these studies. In addition, it is not known whether some patient characteristics (age, body mass index, sex, number of drugs and oncologic conditions) might influence on ADR identification and reporting by physicians.

Aim of the study

In view of all this, the main purpose of this work was to assess the effectiveness of a comprehensive intervention coordinated by a pharmacist and directed to Emergency Department physicians in a tertiary care pediatric hospital on ADR identification and reporting and, as a secondary endpoint, to assess if some of the children's characteristics might influence on the results.

Ethical approval

The research protocol was approved by the Research Commission, Ethics and Biosafety Committees of Hospital Infantil de México “Federico Gómez” (HIMFG) under permit number HIM/2011/037.

Methods

Study population and settings

The study was conducted at the Emergency Department (ED) of the HIMFG, which is a national pediatric institute of health in México.

The study population included the head of the department, 3 staff physicians, 5 Pediatric Emergency Medicine subspecialty residents and 53 Pediatrics specialty residents (18 at their first year, 23 second year and 12 third year). In the case of Pediatrics specialty residents, they had to have remained at least 2–3 months during their rotation at the ED. The head of the department and staff physicians were 2 females and 2 males, with ages ranging from 34 to 61 years; the Pediatric Emergency Medicine subspecialty residents were 3 females and 2 males with ages ranging from 28 to 29 years, and with regard to the Pediatrics residents, they were 37 females and 16 males, aged between 24 and 27 years.

The study was coordinated by the Institutional Pharmacovigilance Center (IPC), which is responsible for analyzing and submitting the reports made by HIMFG physicians to the National Regulatory Authority. Prior to the start of the study, the IPC developed an Online-Capture Pharmacovigilance System (OCPS) [29] to substitute paper-based reports and to make the reporting process more efficient.

Study design

A quasi-experimental, pre-post test study was designed [30]. The pre-intervention stage was performed from

March to August 2012 (6 months). The intervention was from September to December 2012 (4 months), and the post-intervention period was from January to June 2013 (6 months).

Intervention

In order to impact on the behavior of medical staff, the pharmacist performed the following activities:

1. Group informative talk on Pharmacovigilance. With duration of 60 min, it included aspects related to the importance of Pharmacovigilance in the world and in Mexico; the experiences at the HIMFG; how to suspect the presence of an ADR, as well as the capture procedure of the different items comprising the OCPS. At the end, a real-time exercise on information-capture using the OCPS was made, which was complemented by handing out a card with precise information to avoid completion errors.
2. Accompanying the physicians during clinical visits.
3. Reminders to medical staff. During general visits and in the later review of clinical records, the pharmacist identified those patients in which the physician detected an ADR in the clinical record but it had not been reported to IPC. When this happened, the physician was verbally asked to submit the report, in addition to leaving a self-adhesive note in the patient chart as a reminder. When no ADR was identified by the physician, the pharmacist asked for the case to be discussed with regard to causality or not of the ADR.
4. Feedback to medical staff. Every week, during clinical visits, physicians were informed on the number of identified and reported ADRs. This information was also recorded in an informative chart, which was posted on a board located in the hospitalization ward of the ED.
5. Improving accessibility to the ADRs report format. In addition to the OCPS having been installed at the hospitalization area for being this a shared space, the pharmacist placed, in an accessible and visible place, a clipboard with official paper formats in order for them to be manually completed in case of not having access to the computer.

Outcome measures

These outcomes were as follows:

1. Total ADRs. To identify ADRs occurring in the ED at the pre-intervention, intervention and post-intervention stages, the pharmacist included only patients who remained at the ED for longer than 24 h. For the pre- and post-intervention stages, clinical records were

retrieved from the medical records department of the hospital. At the intervention stage, the pharmacist attended with the physicians to clinical visits of all admitted patients and simultaneously reviewed the clinical records. In the cases where the pharmacist had any doubt, he discussed it with a pediatrician expert in pharmacovigilance. The definition of ADR was according to the World Health Organization [31]. For the assessment of a suspected ADR, the MICROMEDEX 2.0 was used as Ref. [32] and the causality analysis was performed using Naranjo's algorithm [33].

2. ADRs correctly identified by physicians. During the three stages of the study, the patients were classified and quantified as "ADR correctly identified by physicians" in those cases where, according to the pharmacist, the patient experienced an ADR and evidence was found in the clinical record on physicians having associated some clinical manifestation with the administered medication(s). To find such association, the pharmacist intentionally searched across the clinical notes of each patient's medical record, looking for terms and actions such as "caused by drugs", "drug-related", "associated with drug administration", "adverse drug reaction", "patient diagnoses", or if "the physician withdrew the suspected medication" and if "physician administered any drug to treat an ADR".
3. ADRs reported to the IPC. During the pre-intervention and post-intervention periods, the cases of ADRs that were submitted by the clinicians to the IPC via the OCPS were classified and quantified as "reported ADR", whereas during the intervention, the cases of ADRs that were submitted by the physicians to the IPC via the OCPS and/or using the official paper formats, were classified and quantified as "reported ADR".

Statistical analysis

In order to verify the validity and reproducibility of ADRs detected by the pharmacist, at the start of the study an agreement analysis using the Kappa index was performed between the pharmacist of this study and a pediatrician expert in pharmacovigilance. Level of agreement between the expert pediatrician and the pharmacist was $K = 0.91$ ($p < 0.05$) [34]. During the pre-intervention stage, 436 clinical records of patients admitted to the ED were reviewed, whereas during the intervention, 246 were reviewed and post-intervention, 454. For descriptive purposes, cases were classified into 4 categories according to the body mass index Z-score (normal weight, obesity, overweight and underweight) [35] and 3 categories according to age (infants, children and adolescents) [36]. The ICD 10 was used for the oncologic diagnosis (C00–

D48) [37]. The number of medications was defined as the total number of drugs administered to the patient in the ED. The descriptive analysis included central tendency and dispersion measures, such as number of cases (%), mean (95 % CI) and median (25–75th percentiles). In the bivariate analysis, patient characteristics at all 3 stages of the study were contrasted. For the height, weight and number of medications variables, the Kruskal–Wallis non-parametric test was selected because these variables did not show a normal distribution. For categorical variables (age group, sex, body mass index category according to Z-score and patients with oncologic diagnosis), the Chi square test was used. To measure the intervention effect on correctly identified ADRs and on reported ADRs, a multiple logistic regression analysis was used, with the stage transformed into a dichotomous variable and patient characteristics entered as covariables, whether they were significant or not in the bivariate analysis. The final model was chosen with the global adjustment tests of the model by Hosmer and Lemeshow. In all cases, a p value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using the SPSS 18 statistical package.

Results

Demographic characteristics of the children at all 3 stages showed no statistically significant differences, with the exception of age and oncologic diagnosis (Table 1).

Table 1 Demographic characteristics of patients included in the different stages of the study

	Pre-intervention n = 436	Intervention n = 246	Post-intervention n = 454	p value
Age				
Infants (0–23 months)	121 (27.8 %)	59 (24 %)	95 (20.9 %)	0.04*
Children (2–11 years)	216 (49.5 %)	137 (55.7 %)	233 (51.3 %)	
Adolescents (12–17 years)	99 (22.7 %)	50 (20.3 %)	126 (27.8 %)	
Sex				
Female	202 (46.3 %)	107 (43.5 %)	222 (48.9 %)	0.38
Male	234 (53.7 %)	139 (56.5 %)	232 (51.1 %)	
Height (m)	1.06 (0.76–1.38)	1.04 (0.79–1.3)	1.08 (0.83–1.4)	0.44
Weight (kg)	17.0 (8.6–34.0)	16.75 (10.5–29.9)	18.0 (10.2–36.3)	0.33
BMI Z-score				
Obesity	26 (6.0 %)	18 (7.3 %)	31 (6.6 %)	0.77
Overweight	45 (10.3 %)	27 (11 %)	37 (8.2 %)	
Normal weight	208 (47.7 %)	112 (45.5 %)	229 (50.7 %)	
Underweight	157 (36.0 %)	89 (36.2 %)	157 (34.5 %)	
No. of medications during stay	5 (3–8)	5 (3–8)	5 (2–7)	0.08
Oncologic diagnosis				
Yes	89 (20.4 %)	98 (39.8 %)	68 (15.0 %)	0.00*
No	347 (79.6 %)	148 (60.2 %)	386 (85.0 %)	

* $p < 0.05$, Kruskal–Wallis test and Chi square test

Figure 1 shows that, at the pre-intervention stage, physicians identified correctly 97 % of patients, 99.6 % at the intervention, and 99.6 % at the post-intervention stage ($p < 0.05$). With regard to the percentage of reports submitted by physicians to the IPC, it was 6.1 %; 41.2 and 41.7 % ($p < 0.05$), respectively.

Table 2 shows that, after the intervention, the ability of physicians to correctly identify patients showed a sevenfold improvement ($p < 0.05$). Additionally, patient characteristics (age, sex, BMI Z-score, number of medications and oncologic diagnosis) were found not to be significantly related to the ability of physicians to correctly identify patients ($p \geq 0.05$).

Table 3 shows that reporting to the IPC had a 14-fold increase after the intervention ($p < 0.05$). Age, sex, BMI Z-score and number of medications were not related to ADRs being reported to the IPC ($p \geq 0.05$). However, patients with oncologic diagnoses showed a 1.1-fold decrease in the likelihood of their ADRs being reported to the IPC ($p < 0.05$).

Discussion

The results of the present study indicate that an intervention that included group informative talks on Pharmacovigilance, reminders and feedback to the intervened personnel, increased availability of report forms and the company of a pharmacist in clinical patient visits, yielded a sevenfold increase in the ability of physicians to correctly

Fig. 1 Comparison of ADR correct identification and reporting during the 3 stages of the study

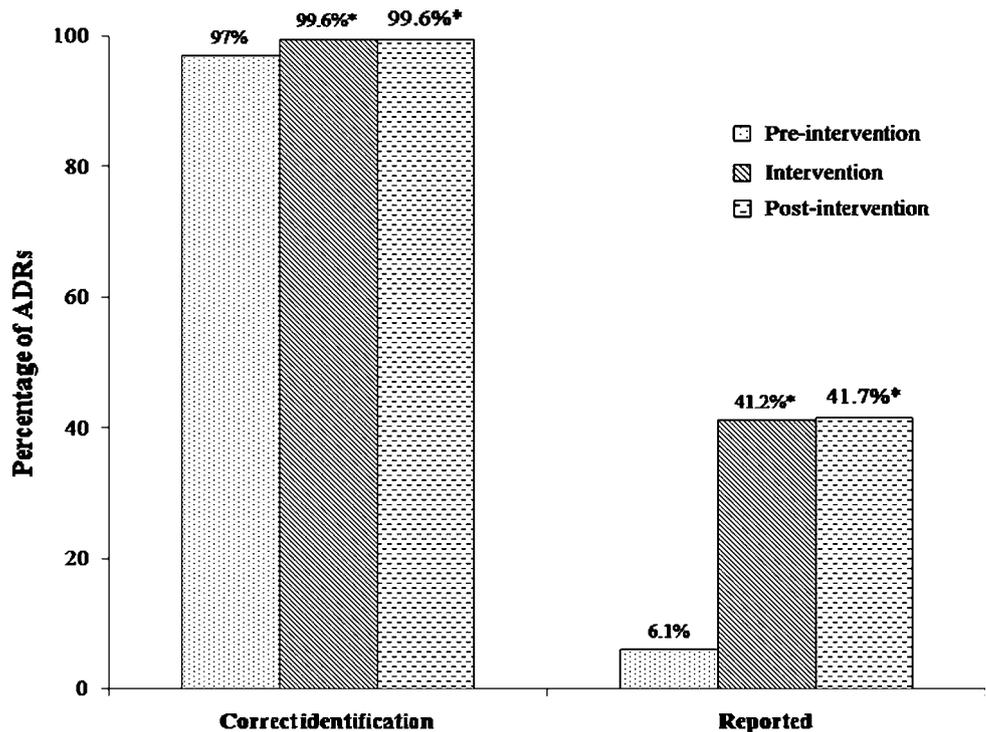


Table 2 Effect of intervention on the “correct identification” variable

	OR (95 % CI)	<i>p</i> value
Pre-intervention (n = 436)	1	–
Intervention (n = 246)	7.37 (0.94–57.85)	0.05
Post-intervention (n = 454)	7.89 (1.75–35.58)	0.00*
Age	0.99 (0.98–1.00)	0.06
Sex		
Male	1	–
Female	2.06 (0.73–5.77)	0.17
Body mass index Z-score	0.93 (0.75–1.14)	0.50
Number of medications	1.09 (0.94–1.26)	0.22
Oncologic diagnosis		
No	1	–
Yes	1.19 (0.32–4.39)	0.79

CI confidence interval, OR odds ratio

* $p < 0.05$, logistic regression

identify ADRs and a 14-fold increase in ADR reporting to the IPC. Noteworthy, the effect on both variables was maintained 6 months after the intervention. Other finding not previously reported in literature was that correct identification of ADRs was not influenced by patient demographic characteristics such as age, sex, BMI Z-score, number of administered medications and having an oncologic diagnosis. However, in patients with an oncologic diagnosis, the likelihood of physicians reporting their ADRs to the IPC was decreased.

Table 3 Effect of intervention on the “reporting” variable

	OR (95 % CI)	<i>p</i> value
Pre-intervention (n = 82)	1	–
Intervention (n = 97)	14.19 (4.94–40.71)	0.00*
Post-intervention (n = 72)	14.68 (4.99–43.21)	0.00*
Age	0.99 (0.99–1.00)	0.79
Sex		
Male	1	–
Female	0.96 (0.51–1.78)	0.89
Body mass index Z-score	1.08 (0.93–1.24)	0.28
Number of medications	0.95 (0.87–1.03)	0.23
Oncologic diagnosis		
No	1	–
Yes	0.33 (0.15–0.74)	0.00*

CI confidence interval, OR odds ratio

* $p < 0.05$, logistic regression

As previously mentioned in the introduction, there is evidence that the interventional activities carried out in the present work, in different combinations, have a positive effect on improving under-reporting when applied to different healthcare professionals, including physicians [22–28]. However, in this work, one more component was added, namely, the presence of the pharmacist during patient visits, the effect of which has been demonstrated in other publications [38, 39]. Of note, the elevated rate of correct identification of patients experiencing an ADR,

allowed for physicians to take relevant actions upon its presence, without detriment in the reporting of ADRs to the corresponding regulatory agencies.

There are methodologies that aid healthcare professionals in ADRs identification, through computerized systems, where causal relationship is identified using algorithms, supported exclusively by clinical records and/or by laboratory and imaging tests, which are considered a practical tool due to their higher rates of ADRs detection compared with spontaneous reporting, as well as lower implementation costs and because, additionally, they are less resource-consuming than manual review of clinical records and intensive surveillance [40–43]. However, one limitation of these methodologies is that, in our country, a large number of hospitals lack electronic records that include medical history, medical and nursing notes, as well as laboratory and imaging tests results. Nevertheless, clinical records review has been reported [18] to be able to be considered the gold standard to obtain data on ADR incidence, but a drawback of medical records review is that it is time- and human resource-consuming and, therefore, it ends up being more expensive, with an additional determinant: if it is applied in medical units where clinical records have several deficiencies, the results may be not fully reliable.

The results of ADR identification at all 3 stages of the present study are similar to those found in an adult intensive care unit, where physicians wrote down in the clinical record 70 % of the ADRs that were identified in their patients [16]. In the case of children, physicians were shown to identify only 50 % of ADRs experienced by their patients [19], while Oehme AK et al. [18] found in 1999 that 45.7 % of ADRs were identified in clinical records, with this rate increasing to 96.2 % for the year 2008, which was attributed to increased awareness in medical personnel. In Mexico, in a study conducted in hospitalized adults, physicians identified and wrote down on clinical records 76 % of ADRs [17] and no publications on children were found.

It should be noted that, in the present work, additional cases found only by the pharmacist made identification more efficient, a finding consistent with another study that included pharmacists as medical record reviewers, which detected higher rates of adverse drug events than other healthcare professionals [44]. In Canada and the United States, the contribution of pharmacists to Pharmacovigilance is essential, since they report 88 and 68 % of ADRs, respectively, compared with other healthcare professionals [45]. Furthermore, it should be noted that the pharmacist's participation is not restricted to reporting, as shown by a clinical pharmacist-implemented educational program directed to clinicians and nurses from a hospital where knowledge, attitude and perception on ADRs and on the Spontaneous Reporting process were increased [46].

Study limitations

The limitations of the study that should be considered when interpreting the results include: (a) ADR identification was considered correct when physicians wrote it down on the clinical record, which does not exclude the possibility of physicians having identified it, but failing to write it down on the clinical record; (b) The findings here encountered cannot be generalized to other departments of the same hospital; (c) The design did not consider a possible effect of ADRs being influenced by vaccination campaigns or problems in the production of some batch of medications, which would require a randomized design; (d) The intervention did not consider causes originating under-reporting by the ED; (e) Other factors that might have influenced on higher identification rates, such as ADRs characteristics, were not investigated; for example, when it comes to a rash, neutropenia or neutropenic colitis; and (f) With regard to the finding that patients with oncologic diagnoses were more likely to have their ADRs not being reported to the IPC, this could probably be explained by the fact that some physicians think that ADRs that are expected to occur frequently do not require to be reported to the IPC; a specific study would be needed to verify this possibility.

Conclusion

The present study demonstrates that HIMFG physicians do identify ADRs occurring in children admitted to the ED but they report only 6.1 % of ADRs identified in their patients. According to these results, it is necessary to implement strategies in order to substantially improve ADRs reporting, such as strategies that include group informative talks on Pharmacovigilance, presence of a pharmacist in ED activities, reminders to intervened personnel, feedback to intervened personnel and increased availability of ADR report format.

Funding None.

Conflicts of interest None.

References

1. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA*. 2002;287(17):2215–20.
2. Brewer T, Colditz GA. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. *JAMA*. 1999;281(9):824–9.
3. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(3):277–87.

4. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology*. 2010;75(22):1954–60.
5. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244–52.
6. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157–67.
7. Thiesen S, Conroy EJ, Bellis JR, Bracken LE, Mannix HL, Bird KA, et al. Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children—a prospective observational cohort study of 6601 admissions. *BMC Med*. 2013;11:237.
8. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):801–10.
9. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2011;128(4):723–8.
10. Gallagher RM, Mason JR, Bird KA, Kirkham JJ, Peak M, Williamson PR, et al. Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e50127.
11. Oshikoya KA, Chukwura H, Njokanma OF, Senbanjo IO, Ojo I. Incidence and cost estimate of treating pediatric adverse drug reactions in Lagos, Nigeria. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(3):153–64.
12. Fujimoto M, Higuchi T, Hosomi K, Takada M. Association between statin use and cancer: data mining of a spontaneous reporting database and a claims database. *Int J Med Sci*. 2015;12(3):223–33.
13. Star K, Norén GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase. *Drug Saf*. 2011;34(5):415–28.
14. European Medicines Agency. Good Pharmacovigilance Practices. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c#section4. Accessed 17 Sep 2015.
15. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013. Accessed 17 Sep 2015.
16. Park S, In Y, Suh GY, Sohn K, Kim E. Evaluation of adverse drug reactions in medical intensive care units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:119–31.
17. Becerril-Ángeles M, Aranda-Jan A, Moreno-Quiróz J. Survey of adverse reactions to drugs in hospitalized patients. *Rev Alerg Mex*. 2011;58:179–84.
18. Oehme AK, Rashed AN, Hefele B, Wong IC, Rascher W, Neubert A. Adverse drug reactions in hospitalised children in Germany are decreasing: results of a nine year cohort-based comparison. *PLoS ONE*. 2012;7:e44349.
19. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*. 2004;27:1059–67.
20. Haffner S, von Laue N, Wirth S, Thürmann PA. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values. *Drug Saf*. 2005;28:453–64.
21. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385–96.
22. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. *Drug Saf*. 2013;36(5):317–28.
23. Ribeiro-Vaz I, Santos C, da Costa-Pereira A, Cruz-Correia R. Promoting spontaneous adverse drug reaction reporting in hospitals using a hyperlink to the online reporting form: an ecological study in Portugal. *Drug Saf*. 2012;35(5):387–94.
24. Goldstein LH, Berlin M, Saliba W, Elias M, Berkovitch M. Founding an adverse drug reaction (ADR) network: a method for improving doctors spontaneous ADR reporting in a general hospital. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(11):1220–5.
25. Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, Roberto G, Vaccheri A, Motola D. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(2):237–44.
26. Johansson ML, Hägg S, Wallerstedt SM. Impact of information letters on the reporting rate of adverse drug reactions and the quality of the reports: a randomized controlled study. *BMC Clin Pharmacol*. 2011;11:14.
27. Herdeiro MT, Ribeiro-Vaz I, Ferreira M, Polónia J, Falcão A, Figueiras A. Workshop- and telephone-based interventions to improve adverse drug reaction reporting: a cluster-randomized trial in Portugal. *Drug Saf*. 2012;35(8):655–65.
28. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Piñeiro-Lamas M, Figueiras A, GREPHEPI Group. Effect of an educational intervention to improve adverse drug reaction reporting in physicians: a cluster randomized controlled trial. *Drug Saf*. 2015;38(2):189–96.
29. Jasso Gutiérrez L, Ovando Hernández R, Castellanos Solís EC, Escorza Peña J, Santos Preciado JI. Diseño e implantación de un programa electrónico de Farmacovigilancia con captura en línea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009;66:51–9.
30. Cook TD, Campbell DT. Quasi-experimentation. Design and analysis issues for field settings. Chicago: Rand McNally College Publishing Company; 1979.
31. Uppsala Monitoring Centre. Glossary of terms used in Pharmacovigilance. <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>. Accessed 17 Sep 2015.
32. Truven Health Analytics. Micromedex 2.0. <http://www.micromedex.com/>. Accessed 17 Sep 2015.
33. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
34. Martínez González MA. Bioestadística Amigable. 2nd ed. España: Diaz de Santos; 2006.
35. Evaluación Nutricional. <http://www.fmed.uba.ar/depto/nutrievaluacion/TABLAS%20Y%20GRAFICOS%20EVAL%20NUTRICIONAL%202012.pdf>. Accessed 17 Sep 2015.
36. European Medicines Agency. ICH Topic E 11. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf. Accessed 17 Sep 2015.
37. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en>. Accessed 17 Sep 2015.
38. Langebrake C, Hilgarth H. Clinical pharmacists' interventions in a German university hospital. *Pharm World Sci*. 2010;32(2):194–9.
39. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999;282(3):267–70.
40. Forster AJ, Jennings A, Chow C, Leeder C, van Walraven C. A systematic review to evaluate the accuracy of electronic adverse drug event detection. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(1):31–8.
41. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Criegee-Rieck M, Ackermann A, Levy M, et al. Are computerised monitoring systems of value

- to improve pharmacovigilance in paediatric patients? *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(11):959–65.
42. Haffner S, von Laue N, Wirth S, Thürmann PA. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values. *Drug Saf.* 2005;28(5):453–64.
 43. Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, et al. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics.* 2002;110(2 Pt 1):254–7.
 44. Phansalkar S, Hoffman JM, Nebeker JR, Hurdle JF. Pharmacists versus nonpharmacists in adverse drug event detection: a meta-analysis and systematic review. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(8):842–9.
 45. van Grootheest AC, de Jong-van den Berg LT. The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. *Res Soc Adm Pharm.* 2005;1(1):126–33.
 46. Khalili H, Mohebbi N, Hendoiee N, Keshtkar AA, Dashti-Khavidaki S. Improvement of knowledge, attitude and perception of healthcare workers about ADR, a pre- and post-clinical pharmacists' interventional study. *BMJ Open.* 2012;2:e000367.



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

¿Los pediatras detectan las reacciones adversas a medicamentos aunque no las reporten?



Olga Morales-Ríos^{a,*}, Luis Jasso-Gutiérrez^a, Juan Garduño-Espinosa^b,
Víctor Olivar-López^c y Onofre Muñoz-Hernández^d

^a Departamento de Evaluación y Análisis de Medicamentos. Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^b Subdirección de Investigación. Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^c Departamento de Urgencias. Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^d Dirección de Investigación. Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

Recibido el 16 de febrero de 2015; aceptado el 21 de abril de 2015

Disponible en Internet el 6 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Farmacovigilancia;
Reacciones adversas a medicamentos;
Hospital pediátrico

Resumen

Introducción: La notificación espontánea depende de la capacidad de los médicos de detectar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y del hábito de reportarlas. En 2008 y 2009, la frecuencia de reportes de RAM al Programa Electrónico de Farmacovigilancia (SISFAR) del total de egresos del Hospital Infantil de México Federico Gómez fueron bajas (0.44 y 0.20%, respectivamente). Por esta razón, en el 2010 se decidió evaluar la capacidad de los médicos de identificar las RAM utilizando como estrategia la revisión de los expedientes clínicos.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo en el Departamento de Urgencias (DU), del 1 de marzo al 31 de agosto del 2010. Se clasificaron y cuantificaron como RAM identificadas por los médicos cuando existió evidencia por escrito en el expediente clínico de que ellos habían asociado una manifestación clínica con una RAM, incluyendo además la evaluación del número de reportes al SISFAR. Se realizó el análisis descriptivo con SPSS versión 18.

Resultados: La frecuencia de RAM de los pacientes que ingresaron al DU fue del 21.8%. El 86% de ellas fueron identificadas por los médicos en el expediente clínico y el 14% por el farmacéutico. Se reportó solamente el 6.1% al SISFAR.

Conclusiones: Aunque fue elevada la identificación de las RAM en el expediente clínico, es posible que existan algunas que no se hayan detectado. Por otra parte, se confirmó el elevado grado de subreporte al SISFAR, por lo que se requieren acciones para fomentar el hábito del reporte.

© 2015 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Hospital Infantil de México Federico Gómez. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: magdalaqfb@yahoo.com.mx (O. Morales-Ríos).

KEYWORDS

Pharmacovigilance;
Adverse drug
reaction;
Pediatric hospitals

Do pediatricians identify adverse drug reactions even when they do not report them?**Abstract**

Introduction: Spontaneous notification depends on the ability of pediatricians to identify adverse drug reactions (ADRs) along with their habit of reporting these incidents. During the years 2008 and 2009, the frequency of reports of ADRs to the Electronic Program of Pharmacovigilance (SISFAR) in the Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez (HIMFG) was low (0.44% and 0.20%, respectively). Because of the above, the ability of pediatricians from the Emergency Department (ED) to identify ADRs using the clinical chart review was evaluated in 2010 in this study.

Methods: A descriptive, observational, cross-sectional retrospective study was conducted in the ED from March 1 to August 31. ADRs were classified and quantified as "ADRs identified by pediatricians" when there was evidence in the clinical chart that pediatricians associated a clinical sign, symptom and laboratory value with an ADR. The numbers of notifications reported in SISFAR were quantified. Descriptive analysis was done using SPSS v.18.

Results: Considering patients who were admitted to the ED, the frequency of ADRs was 21.8%. The frequency of ADRs identified by physicians in clinical charts was 86%. The pharmacist detected 14% of ADRs. The frequency of ADRs reported by physicians was 6.1%.

Conclusions: Although identification of ADRs in the clinical charts by pediatricians was high, it is possible that some ADRs were undetected. Because underreporting was very high, it is necessary to take actions to improve the reporting process.

© 2015 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Hospital Infantil de México Federico Gómez. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introducción

El Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la Farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, medición, entendimiento y prevención de efectos adversos o cualquier otro problema asociado con fármacos¹. De acuerdo con la metodología empleada para su búsqueda, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se presentan con una frecuencia del 0.14% al 36.6% en los niños²⁻⁴. Presentan un gran impacto en la morbilidad, en la mortalidad^{5,6} y en los costos⁷. Dentro de las metodologías existentes, cabe destacar que la recomendada por el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos para el desarrollo de las actividades de farmacovigilancia es la notificación espontánea (NE), que debe realizarse voluntariamente por los profesionales de la salud y la industria farmacéutica a la autoridad sanitaria¹.

La NE permite la detección temprana de nuevas señales, así como de las RAM graves y de poca frecuencia⁸. De acuerdo con lo publicado por el Centro Internacional de Monitoreo de los Medicamentos, localizado en Uppsala, Suecia⁹, los médicos son los profesionales de la salud que más participan en ese programa auspiciado por la OMS, con el 55% de las notificaciones en los pacientes de 0 a 17 años y el 49% en mayores de 18 años. A pesar de lo anterior, existen causas atribuidas a los médicos que potencialmente disminuyen la eficacia de la NE, como una baja capacidad para identificar las RAM, o el hábito de no reportar a los organismos regulatorios las que han detectado¹⁰. Con respecto a la identificación de las RAM, en primer término es indispensable que se sospeche que un signo, síntoma o anomalías de los exámenes de laboratorio en un paciente puedan ser causados por un medicamento. Para

ello, el médico tiene que desarrollar una habilidad que debe convertirse en un hábito para detectar, en todo paciente que esté recibiendo uno o varios medicamentos, signos y síntomas que no están directamente relacionados con la enfermedad. Pero también puede suceder que los médicos, habiendo identificado una RAM, no la reporten a los organismos regulatorios correspondientes, por lo que se originan cifras de subreporte que oscilan entre el 6-100%¹⁰. Hay diversos estudios que han tratado de identificar las características personales y profesionales, así como las actitudes, en los médicos asociadas con el subreporte¹¹. Sin embargo, existen escasas publicaciones en las que se haya evaluado la capacidad de los médicos para identificar las RAM en pacientes pediátricos¹²⁻¹⁴.

El Sistema de Farmacovigilancia (SISFAR) del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), que es un hospital de tercer nivel de atención, está basado en la NE. Inicialmente, se realizaba con el llenado manual de los formatos de reportes. Sin embargo, se sustituyó por un programa electrónico denominado SISFAR, el cual fue desarrollado por el Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIF) del propio HIMFG, sustentado en la Norma Oficial Mexicana de Farmacovigilancia (NOM-220-SSA1-2012)¹⁵. Este fue instalado en 10 áreas de hospitalización, incluyendo el Departamento de Urgencias (DU)¹⁶. El SISFAR tiene la ventaja de ser de fácil acceso y llenado, por lo que la captura consume menos tiempo comparado con el método manual. Al recibir la notificación electrónica, un farmacéutico la analiza de acuerdo con los lineamientos de la NOM-220-SSA1-2012,¹⁵ y la envía al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) de la Secretaría de Salud de México.

A pesar de contar con este sistema en el HIMFG, durante 2008 y 2009 la frecuencia de reportes de RAM al SISFAR del total de egresos fue baja (0.44 y 0.20%,

respectivamente)^{17,18}. Con la finalidad de encontrar una explicación para el bajo reporte de las RAM al SISFAR, se decidió investigar si este fenómeno podía atribuirse a que los médicos no identificaban las RAM, o si las identificaban y optaban por no reportarlas al SISFAR.

2. Métodos

El estudio se realizó en el DU del HIMFG. El diseño fue observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Inició el 1 de marzo del 2010 y concluyó el 31 de agosto del mismo año. La definición de una RAM se basó en la emitida por la OMS: una respuesta a fármacos que es nociva, no intencionada y ocurre a dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico, terapéutica o la modificación de una función fisiológica¹.

Antes de iniciar el presente estudio, y como parte de las actividades de rutina del Centro Institucional de Farmacovigilancia, se efectuó una capacitación dirigida exclusivamente al personal médico del DU, que incluyó un adiestramiento para el llenado electrónico del SISFAR. Se aclararon las dudas que el personal tuvo al respecto del programa y se incluyeron pláticas relacionadas con la importancia de la Farmacovigilancia en adultos y en niños. Una vez concluido lo anterior, se cuantificaron las notificaciones que los médicos enviaron al CIF durante el periodo del estudio. Los médicos adscritos, miembros permanentes del personal, fueron cuatro, además de cinco residentes de la subespecialidad de Urgencias Pediátricas (dos de primer año, dos de segundo y un jefe de residentes) que permanecieron durante todo el periodo del estudio, y cinco residentes más de la especialidad de Pediatría (dos de primer año, uno de segundo y uno de tercero), que en promedio tuvieron una permanencia de un mes y eran sustituidos por otros nuevos, que también eran capacitados.

Los pacientes se clasificaron con una "RAM identificada por los médicos" cuando, de acuerdo con un farmacéutico capacitado en Farmacovigilancia, se encontraba evidencia por escrito de que los médicos habían asociado una manifestación clínica con una RAM. Para realizar lo anterior, se revisaron los expedientes clínicos de cada paciente internado en el DU buscando en las notas clínicas de los médicos, en la hoja de indicaciones de enfermería y en los exámenes de laboratorio y gabinete, evidencias de una posible RAM, incluyendo la búsqueda de términos y acciones tales como "debido a fármacos", "relacionado con fármacos", "asociado con la administración de fármacos", "reacción adversa a fármacos", "diagnósticos del paciente", "si el médico retiró el medicamento sospechoso" y "si el médico administró algún fármaco para tratar una RAM". Las RAM se clasificaron con respecto a la severidad, la gravedad y la causalidad, conforme a la Norma Oficial Mexicana de Farmacovigilancia (NOM-220-SSA1-2012)¹⁵. El farmacéutico consultó las manifestaciones clínicas de las RAM de cada uno de los medicamentos administrados a los pacientes en MICROMEDEX 2.0¹⁹.

Cuando existía cierta duda sobre una posible relación causa-efecto del medicamento con las manifestaciones clínicas, esta fue discutida con un médico pediatra experto en Farmacovigilancia. Para la colección de la información de los expedientes clínicos se diseñó, en Microsoft Office

Excel 2007, una base de datos que incluyó la captura de aspectos demográficos de los pacientes (número de expediente, nombre, fecha de nacimiento, edad, sexo, peso, talla), diagnósticos de ingreso, fecha de ingreso, resultados de laboratorio, datos relevantes de la historia clínica y de los medicamentos administrados antes de su ingreso o durante el mismo, así como la fecha de egreso del DU.

2.1. Análisis estadístico

El tamaño de la muestra del estudio fue por conveniencia. Se calculó la frecuencia de las RAM en el DU, así como la frecuencia de las RAM identificadas por los médicos en el expediente clínico y las que fueron notificadas al SISFAR. La edad de los pacientes se categorizó de acuerdo a la guía de la Conferencia Internacional de Armonización sobre la Investigación Clínica de Productos Médicos en la Población Pediátrica²⁰ y el puntaje Z de índice de masa corporal se calculó con el programa WHO AnthroPlus²¹. El análisis descriptivo incluyó medidas de tendencia central y de dispersión como el número de casos (%), media (IC 95%) y mediana (percentiles 25-75). El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 18.

2.2. Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue aprobado por la Comisión de Investigación y los comités de Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

3. Resultados

Durante el periodo de estudio, las primeras 10 causas de internamiento en el DU clasificadas de acuerdo con la ICD-10²² fueron neumonía (J18.9) (8.97%), agranulocitosis (D70) (5.42%), convulsiones (R56.8) (4.73%), hemartrosis por hemofilia (M25.0) (4.26%), gastroenteritis (A09) (3.17%), septicemia (A41.9) (3.05%), traumatismo intracraneano (S06.9) (2.98%), epistaxis (R04.0) (2.89%), estado asmático (J46) (2.11%) y leucemia linfoblástica aguda (C91.0) (1.79%).

De un total de 436 casos que ingresaron al DU del 1 de marzo al 31 de agosto del 2010, en 95 pacientes se documentó una RAM (21.8%). De estas, 82 fueron identificadas y consignadas en el expediente clínico por los médicos (86%) y las 13 restantes fueron identificadas solamente por el farmacéutico (14%). De las 82 identificadas y consignadas por los médicos, solo cinco fueron también reportadas al SISFAR (6.1%). Con la finalidad de describir las características demográficas de los pacientes que se incluyeron en el estudio, se generó la [tabla 1](#), en la que puede observarse que el 49.5% de los niños tenía de 2 a 11 años de edad, el 6% presentaba obesidad y el 36.0% desnutrición, y que el número promedio de medicamentos recibidos durante su estancia fue de cinco. Además, el 20.4% presentó una enfermedad oncológica.

4. Discusión

Un hallazgo relevante e inesperado en el presente estudio fue que los médicos identificaron y anotaron en el

Tabla 1 Datos sociodemográficos de los niños

	n = 436
<i>Grupo de edad</i>	
Infantes (0–23 meses)	121 (27.8%)
Niños (2–11 años)	216 (49.5%)
Adolescentes (12–17 años)	99 (22.7%)
<i>Sexo</i>	
Femenino	202 (46.3%)
Masculino	234 (53.7%)
<i>Estatura (m)</i>	1.06 (0.76-1.38)
<i>Peso (kg)</i>	17.0 (8.6-34.0)
<i>Categoría por puntaje Z de IMC*</i>	
Obesidad	26 (6.0%)
Sobrepeso	45 (10.3%)
Normal	208 (47.7%)
Desnutrición	157 (36.0%)
<i>No. medicamentos durante estancia</i>	5 (3-8)
<i>Diagnóstico oncológico</i>	
Sí	89 (20.4%)
No	347 (79.6%)

* Índice de masa corporal; Categoría por edad: n (%); Sexo: n (%); Estatura: media (IC 95%); Peso: media (IC 95%); Categoría por puntaje Z de IMC: n (%); Número medicamentos: mediana (percentiles 25-75); Diagnóstico oncológico n (%).

expediente clínico un porcentaje elevado de las RAM que se presentaron en los niños, aun cuando la gran mayoría de ellos no enviaron la notificación electrónica al CIF. Cabe resaltar que a pesar de que la identificación de las RAM por los médicos en el total de los 95 pacientes fue del 86%, la falta de reporte al CIF fue muy elevada (93.9%). Otro hallazgo también inesperado fue que se realizaron acciones con los pacientes en los que el médico identificó una RAM, como la suspensión del medicamento sospechoso, o en algunos casos el inicio de un tratamiento específico para controlar los efectos adversos, acciones que no fueron cuantificadas en el estudio. Cabe destacar que la identificación del 14% de los casos de RAM adicionales encontrados en el presente estudio fue realizada por el farmacéutico, lo que propició una identificación más eficaz. Este hallazgo concuerda con otros estudios que incluyen a los farmacéuticos como revisores de expedientes, ya que ellos detectan tasas más elevadas de eventos adversos a medicamentos que otros profesionales de la salud²³.

Con respecto a la identificación de las RAM, existen otros hallazgos parecidos a los del presente estudio. Tal es el caso de una unidad de cuidados intensivos de adultos en la que los médicos identificaron y anotaron en el expediente el 70% de las RAM que presentaron sus pacientes²⁴. En el caso de pacientes pediátricos, Neubert y colaboradores realizaron un estudio en el que se revisó el expediente clínico por un equipo de expertos (Farmacólogo Clínico, Farmacéutico y Pediatra) como estándar de oro, y encontraron que los médicos reconocieron el 50% de las RAM que se presentaron en los niños internados en ese hospital pediátrico¹². Por otro lado, Oehme y colaboradores, en 1999, encontraron que los médicos identificaron en el expediente clínico el 45.7% de las

RAM. Esta cifra se elevó al 96.2% para el año 2008, lo que fue atribuido a una mayor sensibilización por parte del personal médico. En otro estudio realizado en niños, en el que también se utilizó el expediente clínico para la búsqueda de las RAM, se encontró que el 91.1% de ellas habían sido identificadas por el médico¹⁴. En México, en un estudio realizado en adultos hospitalizados, los médicos identificaron y anotaron en el expediente clínico el 76% de las RAM²⁵. Como se mencionó en los resultados, la frecuencia de las RAM en el DU fue del 21.8%, que puede considerarse como una de las más altas reportadas en pacientes pediátricos hospitalizados^{2,3}, y puede explicarse, en buena medida, por la metodología utilizada o por las características de un departamento de urgencias pediátrico.

Cabe destacar que algunos autores^{13,26} han reportado que la revisión del expediente clínico puede considerarse como el estándar de oro. Sin embargo, también hacen notar que es un método que consume tiempo, recursos humanos y, por lo tanto, resulta más costoso, con una condicionante más: que si se aplica en unidades médicas donde el expediente clínico tiene deficiencias, los resultados pueden ser poco confiables. Por otra parte, también se señala con respecto a los métodos computarizados^{14,26-28} que estos permiten analizar la posibilidad de una relación causal a través de la generación de algoritmos, y son considerados como herramientas prácticas, de bajo costo de implementación, que consumen menos recursos e incrementan las tasas de detección de las RAM, comparadas con la NE y la revisión manual de los expedientes clínicos. Sin embargo, una limitante de los métodos computarizados es que existen hospitales que no cuentan con un registro electrónico completo de los expedientes clínicos que incluya la historia clínica, las notas de los médicos y de enfermería, y los exámenes de laboratorio y gabinete. Un procedimiento que tal vez podría incrementar el número de reportes y mejorar la identificación de las RAM sería la obligatoriedad del reporte de las mismas en vez del reporte voluntario, como recientemente fue implementado en la Norma Oficial de Farmacovigilancia en México¹⁵. Sin embargo, como se demostró en una revisión sistemática¹¹, no necesariamente la medida anterior resulta útil en la práctica, ya que de todas formas existen factores profesionales y personales que frecuentemente participan en el subreporte de las RAM, como la especialidad médica, la edad, el lugar y carga de trabajo, la capacitación específica en Farmacovigilancia, el desconocimiento de los requerimientos, el miedo al ridículo, la falta de interés, la indiferencia, la inseguridad, la complacencia y el temor de problemas legales.

En futuros estudios relacionados con las RAM deberá especificarse cuál es la definición de una RAM, ya sea la recomendada desde hace años por la OMS o la nueva, que en diciembre del 2010²⁹ fue acuñada por el Parlamento y el Consejo Europeo y que se encuentra vigente desde julio de 2012 en la regulación de medicamentos humanos en la Unión Europea. Esta define una RAM como "una respuesta a un medicamento la cual es dañina y no intencionada". Este cambio tuvo como finalidad garantizar que se cubrieran los efectos nocivos y no intencionados, resultados no solo del uso autorizado de un medicamento a dosis normales, sino también como consecuencia de los errores de medicación y aplicaciones fuera de los términos de autorización, incluyendo el mal uso y abuso de los medicamentos.

Dentro de las limitaciones del presente estudio pueden plantearse las siguientes:

- Los hallazgos solamente reflejan lo sucedido en el DU, por lo que no pueden ser extrapolados a los otros departamentos clínicos y quirúrgicos del hospital en estudio.
- A pesar de la capacitación del personal del DU, puede considerarse que esta no resultó efectiva ya sea porque no tuvo un impacto en los médicos o porque no fue lo suficientemente didáctica, como se infiere por el bajo porcentaje de reportes espontáneos de las RAM al CIF.
- No se exploraron los motivos de no realizar el reporte de una RAM identificada por el médico al CIF a través de un cuestionario estructurado, como varias de las causas que se mencionaron previamente¹¹.
- A veces, en el expediente clínico, no se identificaban con toda claridad las notas clínicas de los médicos, ya fuera porque estaban escritas a mano, en otras ocasiones porque se encontraban en desorden, o porque faltaban algunos exámenes de laboratorio o datos de algún tratamiento.
- No se puede descartar que, en cierto número de casos, el médico haya pensado en la presencia de una RAM, pero optó por no anotarlo en el expediente.
- Los casos en los que el médico no pensó en la asociación de un medicamento ante la presencia de ciertos signos, síntomas y alteraciones de los exámenes de laboratorio no fueron investigados.

En conclusión, en el presente estudio se demuestra que los médicos de este hospital identifican las RAM que se presentan en los niños hospitalizados en el DU. Sin embargo, el principal problema es que no se reportan, para lo cual es necesario implementar estrategias que mejoren sustantivamente el reporte de las RAM al CIF, con lo que el subreporte podría minimizarse. Es recomendable incorporar más intencionadamente a los farmacéuticos en la vigilancia de las actividades de Farmacovigilancia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Fuente de financiamiento

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Uppsala Monitoring Centre. Glossary of terms used in Pharmacovigilance. Uppsala, Suecia: WHO; 2015 [consultado 13 enero 2015]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/28401.pdf>
2. Khan LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay—a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:1985–96.
3. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, et al. Adverse drug reactions in children—a systematic review. *PLoS One.* 2012;7:e24061.
4. Telechea H, Speranza N, Lucas L, Giachetto G, Nanni L, Menchaca A. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Farm Hosp.* 2012;36:403–9.
5. Gallagher RM, Mason JR, Bird KA, Kirkham JJ, Peak M, Williamson PR, et al. Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital. *PLoS One.* 2012;7:e50127.
6. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics.* 2011;128:723–8.
7. Oshikoya KA, Chukwura H, Njokanma OF, Senbanjo IO, Ojo I. Incidence and cost estimate of treating pediatric adverse drug reactions in Lagos, Nigeria. *Sao Paulo Med J.* 2011;129:153–64.
8. Thürmann PA. Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. *Drug Saf.* 2001;24:961–8.
9. Star K, Norén GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase. *Drug Saf.* 2011;34:415–28.
10. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29:385–96.
11. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32:19–31.
12. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004;27:1059–67.
13. Oehme AK, Rashed AN, Hefebe B, Wong IC, Rascher W, Neubert A. Adverse drug reactions in hospitalised children in Germany are decreasing: results of a nine year cohort-based comparison. *PLoS One.* 2012;7:e44349.
14. Haffner S, von Laue N, Wirth S, Thürmann PA. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values. *Drug Saf.* 2005;28:453–64.
15. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Secretaría de Salud. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07/01/2013.
16. Jasso-Gutiérrez L, Ovando-Hernández R, Castellanos-Solís EC, Escorza-Peña J, Santos-Preciado JI. Diseño e implantación de un programa electrónico de farmacovigilancia con captura en línea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2009;66:51–9.
17. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Anuario estadístico de servicios médicos 2008. México, D.F.: Secretaría de Salud; 2008 [consultado 13 enero 2015]. Disponible en: <http://www.himfg.edu.mx/descargas/documentos/planeacion/AnuariosEst/anuarioHIMFG2008.pdf>
18. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Anuario estadístico de servicios médicos 2009. México, D.F.: Secretaría de Salud; 2009 [consultado 13 enero 2015]. Disponible en: <http://www.himfg.edu.mx/descargas/documentos/planeacion/AnuariosEst/AnuarioHIMFG2009.pdf>

19. Truven Health Analytics. Micromedex 2.0. [consultado 13 enero 2015]. Disponible en: <http://www.micromedex.com/>
20. European Medicines Agency. ICH Topic E 11. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. Londres: EMEA; 2001 [consultado 13 enero 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf
21. World Health Organization. WHO AnthroPlus software. Ginebra: WHO; 2007 [consultado 13 enero 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
22. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Ginebra: WHO; 2010 [consultado 13 enero 2015]. Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>
23. Phansalkar S, Hoffman JM, Nebeker JR, Hurdle JF. Pharmacists versus nonpharmacists in adverse drug event detection: a meta-analysis and systematic review. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:842–9.
24. Park S, In Y, Suh GY, Sohn K, Kim E. Evaluation of adverse drug reactions in medical intensive care units. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:119–31.
25. Becerril-Ángeles M, Aranda-Jan A, Moreno-Quiróz J. [Survey of adverse reactions to drugs in hospitalized patients]. *Rev Alerg Mex.* 2011;58:179–84.
26. Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, et al. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics.* 2002;110 2 Pt 1:254–7.
27. Forster AJ, Jennings A, Chow C, Leeder C, van Walraven C. A systematic review to evaluate the accuracy of electronic adverse drug event detection. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19:31–8.
28. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Criegee-Rieck M, Ackermann A, Levy M, et al. Are computerised monitoring systems of value to improve pharmacovigilance in paediatric patients? *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62:959–65.
29. Calvo B, Zuñiga L. EU's new pharmacovigilance legislation: considerations for biosimilars. *Drug Saf.* 2014;37:9–18.