



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A
MEDICAMENTOS ASOCIADAS A ANTIINFECCIOSOS DE USO
SISTÉMICO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ”**

TESIS

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

PRESENTA

BERTHA EDITH REYES PÉREZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

AÑO 2023





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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: CECILIA FRANCO RODRIGUEZ
VOCAL: Profesor: JESSICA LILIANA VARGAS NERI
SECRETARIO: Profesor: OLGA MAGDALA MORALES RIOS
1er. SUPLENTE: Profesor: ARELI CRUZ TRUJILLO
2° SUPLENTE: Profesor: HAIDEE ALVAREZ ALCANTARA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.
UNIDAD DE EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

ASESOR DEL TEMA:

OLGA MAGDALA MORALES RIOS

SUPERVISOR TÉCNICO:

JESSICA LILIANA VARGAS NERI

SUSTENTANTE:

BERTHA EDITH REYES PÉREZ

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por toda la enseñanza y sabiduría que me proporcionó para convertirme en una profesionista con valores y ética.

A todos los profesores que formaron parte de mi trayectoria académica, por aportarme su sabiduría, su dedicación y su experiencia, me inspiraron a dar lo mejor de mí y a esforzarme en alcanzar mis objetivos. Gracias por mostrarme el privilegio de aprender.

Quiero agradecer a mis padres por darme la oportunidad de estudiar y brindarme lo que estuviera a su alcance para que pudiera alcanzar mis metas, por darme su apoyo y su cariño incondicional desde siempre y por confiar tanto en mí. Gracias, mamá, por no dejarme rendir, por brindarme tu compañía en mis noches de desvelo y por darme ánimos cuando más lo necesité. Gracias, papá, por esforzarte para brindarnos lo mejor a mis hermanos y a mí, por no dejar de apoyarme para que pudiera concluir mis estudios y por impulsarme a superarme.

A mis hermanos, Brenda e Isaac, por enseñarme a ser una mejor persona y hermana, por ayudarme cada vez que lo necesito y motivarme a seguir adelante, a pesar de las adversidades, podemos seguir adelante.

A mis abuelos, Luis y Manuel, por su enorme apoyo desde siempre y por enseñarme que puedo lograr mis metas si le dedico esfuerzo y trabajo constante. Tienen mucha razón en que no todo en la vida es fácil pero que todo tiene su recompensa en su debido momento.

A mis tíos, Gerardo y Fabiola, por aconsejarme y apoyarme en lo que necesitara para mis estudios. Gracias, tío, por guiarme y aconsejarme cada vez que perdía mi camino.

A mi novio, Arturo, por ser uno de los principales pilares en mi vida, porque me has apoyado en todo lo que está a tu alcance para que cumpla mis metas, por amarme incondicionalmente, por enseñarme a ser mejor persona y por acompañarme en las buenas y en las malas.

A mis amigos Karen y Richi, porque me ayudaron a levantarme y salir adelante en mi punto canónico de la vida. Gracias por ser mi gran apoyo en mis momentos más difíciles, tanto en la carrera como en la vida.

A Mayra, una gran amiga y compañera de la vida que me ha mostrado el sentido de ayudar sin esperar nada a cambio. Gracias por brindarme una amistad que me ha apoyado incondicionalmente, con la que he aprendido a crecer en lo personal, lo emocional y, sobre todo, en lo profesional.

A Frida y Dulce, porque además de impulsarme y guiarme en mi proceso de titulación, me han brindado una amistad que me ha ayudado a crecer en tan poco tiempo.

Al equipo de la unidad de Epidemiología Clínica “los de la verde”, por enseñarme que un equipo multidisciplinario puede producir increíbles logros cuando hay motivación y apoyo en equipo.

A la Dra. Liliana Vargas, por darme la oportunidad de pertenecer a su equipo de trabajo, por enseñarme tanto de la farmacovigilancia, por inspirarme a ser una mejor profesional y potenciar mi desarrollo profesional.

A la Dra. Olga Morales, por apoyarme y asesorarme durante todo el proyecto, por brindarme las herramientas para aprender mucho y por compartirme su sabiduría. Gracias por apoyarme en este proceso tan importante para mí.

Por último, y no menos importante, quiero agradecer a la Edith apasionada y perseverante que vive en mí. Gracias por ser tan resiliente y no dejar a un lado tus metas por muy difícil que haya sido el camino. Gracias por demostrarme que podemos llegar tan lejos como lo deseemos, “sin despegar los pies de la tierra”. Eres una persona increíble y lograrás muchas cosas más, sólo no dejemos de confiar.

*“Cuando hagas el hallazgo tú mismo,
incluso si eres la última persona en la Tierra en ver la luz,
nunca lo olvidarás”*

Carl Sagan

CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	7
1. RESUMEN.....	9
2. INTRODUCCIÓN.....	10
3. MARCO TEÓRICO	11
3.1 FARMACOVIGILANCIA	11
3.1.1 Farmacovigilancia en México	12
3.1.2 Notificación espontánea	13
3.2 FARMACOVIGILANCIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.....	18
3.2.1 Seguridad y uso de los medicamentos en pacientes pediátricos	18
3.2.2 Aspectos importantes de la farmacocinética y farmacodinamia en pacientes pediátricos.....	19
3.3 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	22
3.3.1 Panorama de las Reacciones Adversas a Medicamentos en población general.....	22
3.3.2 Factores relacionados al riesgo de RAM.....	22
3.3.3 Reacciones Adversas a Medicamentos en población pediátrica.	23
3.4 MEDICAMENTOS ANTIINFECCIOSOS DE USO SISTÉMICO	26
3.4.1 Reacciones Adversas a Medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico.	27
4. ANTECEDENTES.....	31
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	37
6. JUSTIFICACIÓN.....	38
7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	38
8. OBJETIVOS.....	39
8.1 General	39

8.2	Específicos.....	39
9.	METODOLOGÍA.....	40
9.1	Descripción del procedimiento	47
10.	RESULTADOS	50
11.	DISCUSIÓN.....	70
12.	CONCLUSIONES.....	80
13.	PERSPECTIVAS.....	80
14.	REFERENCIAS.....	81
15.	ANEXOS	89

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características fisiológicas de la farmacocinética en la población pediátrica.....	19
Tabla 2. Ejemplos de medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico por subgrupo, de acuerdo con la clasificación ATC de la OMS.....	28
Tabla 3. Datos demográficos de los pacientes de los que se obtuvieron notificaciones.....	50
Tabla 4. Estado nutricional de los pacientes de los que se obtuvieron notificación.	51
Tabla 5. Características de las RAM notificadas.....	52
Tabla 6. Calidad de la información de los reportes de notificación analizados.	52
Tabla 7. Proporción de RAM notificadas por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022.	54
Tabla 8. RAM más frecuentes del 2011 al 2022.....	59
Tabla 9. Número de notificaciones de RAM analizadas por subgrupo de medicamento en cada año.	60
Tabla 10. Desenlaces y manejo de medicación en pacientes que presentaron al menos una RAM.....	61
Tabla 11. Frecuencia de RAM <i>graves</i> por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022.	62
Tabla 12. Frecuencia de RAM <i>no graves</i> por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Medios de notificación de Farmacovigilancia en México.....	16
Figura 2. Proceso de notificación en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.....	17
Figura 3. Proporción de reportes de notificación por grupo de medicamentos (clasificación Anatómica Terapéutica Química; <i>ATC</i>) en niños y adultos.....	25
Figura 4. Proporción de reportes de notificación por grupo de RAM (clasificación de Órganos y Sistemas; <i>SOC</i> del diccionario MedDRA) en niños y adultos.	26
Figura 5. Cantidad y proporción de los medicamentos antiinfecciosos notificados del 2011 al 2022.....	53
Figura 6. Medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico más notificados del 2011 al 2022.....	53
Figura 7. Número de reportes de notificación obtenidos durante el periodo de análisis	60

LISTA DE ABREVIATURAS

AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
CEFV	Centro Estatal de Farmacovigilancia
CIFV	Centro Institucional de Farmacovigilancia
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
ATC	Clasificación Anatómica Terapéutica Química (<i>Anatomical Therapeutic, Chemical</i>)
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS.
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
DOF	Diario Oficial de la Federación
MedDRA	Diccionario de terminología médica (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
ESAVI	Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización
IMC	Índice de Masa Corporal
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
RAM	Reacción Adversa a Medicamento
SRAM	Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento
UFV	Unidad de Farmacovigilancia

1. RESUMEN

Introducción: Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un problema importante en la salud pública por el impacto que pueden tener en la vida de los pacientes. La población pediátrica es más susceptible de presentar una RAM debido a sus características fisiológicas y la información sobre la seguridad de los medicamentos en esta población es escasa, por lo que los reportes de notificación de RAM resultan esenciales en la labor de la farmacovigilancia para identificar y mitigar los problemas de seguridad por el uso de medicamentos en esta población.

Objetivo: Conocer la proporción y las características de las reacciones adversas a medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico, notificadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Metodología: Se realizó un análisis secundario de bases de datos para identificar las RAM por medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico que fueron notificadas en el Centro Institucional de Farmacovigilancia, de enero 2011 a marzo 2022, a través de SPSS®. Las RAM notificadas se clasificaron de acuerdo con su gravedad, su causalidad, severidad y con la terminología del diccionario MedDRA.

Resultados: El 4.53% del total de 2,823 notificaciones analizadas, fueron por medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico, lo que corresponde a 128 pacientes que presentaron un total de 191 RAM por el uso de 129 medicamentos antiinfecciosos. El 24.1% de las RAM fueron clasificadas como graves y los antibióticos fueron el grupo de medicamentos con mayor proporción (representando el 68.2%). Los sistemas más afectados fueron el tejido subcutáneo y el gastrointestinal. Mientras que los medicamentos con mayor número de notificaciones fueron la anfotericina B, vancomicina, cefepime y meropenem.

Conclusiones: El análisis mostró que los antibióticos fueron el grupo con mayor proporción de RAM graves, afectando principalmente el tejido subcutáneo y el sistema gastrointestinal. Los medicamentos más notificados fueron la anfotericina B y la vancomicina.

2. INTRODUCCIÓN

Las RAM son consideradas un problema muy importante para la salud pública debido al gran impacto que pueden tener tanto en la salud del paciente como en los costos relacionados a su atención. Siendo la notificación espontánea una herramienta esencial para conocer dichos problemas de seguridad por el uso de medicamentos en la población pediátrica. Se sabe que al menos uno de cada 10 niños experimenta por lo menos una RAM de las cuales el 12% son graves y la mayoría de ellas son prevenibles (1,2). Además, se ha estimado que las RAM derivadas de la atención médica son de la cuarta a la sexta causa de muerte en población general (3). Aunado a ello, la población pediátrica es uno de los grupos más vulnerables de presentar RAM debido a diversos factores como las diferentes características fisiológicas durante su desarrollo, a que existe poca información e investigación sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos para su uso en esta población y, por ende, a que el uso *off-label* es muy común en esta población (2,4,5). Por ello, las características de las RAM que se manifiestan en esta población pueden diferir en cuanto a su frecuencia, su naturaleza, severidad y gravedad con respecto a las que se presentan en los adultos.

Los medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico son el grupo de medicamentos que más se han relacionado con la aparición de RAM en pacientes pediátricos, en especial aquellas que son graves, siendo los trastornos del tejido subcutáneo y de la piel las reacciones más frecuentes (6,7). Actualmente, en México no se tienen estudios donde se analicen las RAM por el uso de medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico en pacientes pediátricos hospitalizados.

Es por ello que el presente estudio pretende realizar un análisis descriptivo de las notificaciones de RAM por el uso de medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico en pacientes pediátricos hospitalizados para conocer la proporción, las características y las consecuencias de las RAM.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 FARMACOVIGILANCIA

Los medicamentos son fundamentales para el tratamiento de diversas enfermedades o síntomas, por lo que resultan esenciales en el cuidado y la preservación de la salud. No obstante, también existe el riesgo de que se presente un problema de seguridad en la salud durante su uso (8). La autorización para la comercialización de un medicamento se basa primordialmente en su calidad, eficacia y seguridad, por lo que la evaluación beneficio-riesgo de su uso debe permanecer favorable a lo largo del ciclo de vida del medicamento. Para ello es necesario la detección y la prevención de los riesgos relacionados al uso de medicamentos, así como la planificación de estrategias para minimizar su impacto en la salud de los pacientes (8–10). Asimismo, es importante considerar que el perfil de seguridad de un medicamento evoluciona a lo largo de su tiempo de vida en el mercado y se ha observado que hasta diez años después de su aprobación se puede tener nueva información que impacte en el uso clínico de un medicamento. Por esta razón, todos los medicamentos necesitan ser evaluados de manera continua en cuanto a su seguridad (11).

Es por esto que surge la farmacovigilancia, la cual se define como la ciencia y las actividades relacionadas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro posible problema relacionado con el uso de los medicamentos o vacunas (10,12), tales como: las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), las Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) y los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) (13).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), una RAM es definida como “una respuesta a un medicamento, la cual es nociva y no intencionada, y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la modificación de cualquier función fisiológica”. Esta definición implica que existe una relación de causalidad establecida entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa, a diferencia del *evento adverso*, el cual es cualquier acontecimiento

adverso que puede presentarse durante el tratamiento con un producto farmacéutico pero que no necesariamente tiene una relación causal con dicho tratamiento (14). También es importante tener en cuenta que, a diferencia de las RAM, las *SRAM* son cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos (13). En este caso, aún no se ha evaluado una relación de causalidad con el medicamento. Dicho lo anterior, la farmacovigilancia tiene como principales objetivos:

- Mejorar la atención y seguridad del paciente en relación con el uso de medicamentos y todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y seguridad en relación con el uso de medicamentos.
- Detectar problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos de manera oportuna.
- Contribuir a la evaluación beneficio-riesgo, la eficacia y el riesgo de los medicamentos, fomentando su uso seguro, racional y más efectivo (incluyendo el costo-efectividad).
- Promover la comprensión, la educación y la formación en farmacovigilancia y su comunicación efectiva al público (10,12).

3.1.1 Farmacovigilancia en México

En 1968, se creó el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que tiene su sede en el Centro de Monitoreo de Uppsala, Suecia, donde se reciben y analizan las notificaciones de RAM. Actualmente, cuenta con 155 países miembros, entre los cuales México se integró desde el año de 1999 (15). A pesar de ello, en México las actividades de farmacovigilancia se hicieron obligatorias hasta el año 2005, después de la publicación de la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 “Instalación y Operación de la Farmacovigilancia” en el Diario Oficial de la Federación (DOF) (16). En la cual se menciona que la Farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes relacionados con el uso de medicamentos y vacunas (13) (ver figura 1), y exige que todos los hospitales

establezcan una Unidad de Farmacovigilancia (UFV), la cual debe emitir sus notificaciones de RAM a su Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV), Centro Institucional Coordinador de Farmacovigilancia (CICFV) o Centro Estatal de Farmacovigilancia (CEFV), dependiendo el caso (17).

Dicha información se envía al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), el cual forma parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), donde se recopila toda la información relacionada con los problemas de seguridad por el uso de medicamentos, vacunas y dispositivos médicos emitida por los integrantes de la Farmacovigilancia del país. Además de realizar la evaluación, el CNFV lleva a cabo el análisis y la retroalimentación de dicha información, con el fin de que la Autoridad Regulatoria (COFEPRIS) pueda establecer políticas y lineamientos para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos (18).

3.1.2 Notificación espontánea

Existen diversos métodos para desarrollar las actividades de farmacovigilancia, entre los cuales se encuentra el sistema de notificación espontánea, el cual se considera como la principal fuente de información sobre seguridad de medicamentos y se basa en la identificación y detección de las SRAM enviadas a un organismo que las centraliza (19).

La notificación espontánea de las sospechas de reacciones adversas es el método universal utilizado para su detección y constituye la piedra angular del Programa Internacional del Monitoreo de Medicamentos de la OMS (1). Este método de notificación se caracteriza por ser voluntario, espontáneo y confidencial, además de ser muy útil para detectar señales de reacciones raras, graves e inesperadas que podrían no haber sido identificadas durante los ensayos clínicos o en estudios de post-comercialización, así como para conocer el perfil de seguridad de los medicamentos utilizados en la población general y en subpoblaciones específicas (19). La notificación espontánea proporciona información de una mayor cantidad de pacientes y medicamentos, además es un método relativamente económico para monitorear la seguridad de los medicamentos en la práctica habitual (20).

La notificación de SRAM en los hospitales tiene un papel muy importante para la farmacovigilancia debido a que: 1) Se tiene información más completa sobre la prescripción de todos los medicamentos, 2) Se puede distinguir si las RAM pudieran ser prevenibles o no, 3) Se tiene más información sobre las características del paciente (como la enfermedad, las complicaciones, etc) 4) Se puede identificar y caracterizar la RAM desde la perspectiva clínica. Lo que también facilita la identificación de RAM graves, ya que en la práctica clínica se pueden identificar cuando el estado clínico del paciente se complica por la RAM al grado de prolongar su estancia hospitalaria, poner en peligro la vida del paciente, ocasionar alguna invalidez o incapacidad significativa, o provocar la muerte del paciente (21).

Con respecto a México, se ha encontrado que el número de notificaciones de SRAM emitidas del año 2000 al 2009 es de 9,573 lo que es muy poco en comparación con otros países miembros del Programa Internacional de la OMS (22). Sin embargo, hay que considerar que la frecuencia y el tipo de SRAM notificadas puede variar incluso entre países, debido a que pueden influir algunos factores como la incidencia y la prevalencia de enfermedades, la economía del país, los hábitos de prescripción y la concientización de los profesionales de la salud en la necesidad de notificar las SRAM (1). Otros factores que también influyen en la notificación de SRAM son (23–25) :

- Poca difusión y conocimiento sobre la importancia y la utilidad de la notificación espontánea.
- Falta de difusión sobre las actividades y los objetivos de los sistemas de farmacovigilancia.
- El establecimiento de los sistemas de farmacovigilancia con estructuras, procesos y funciones bien establecidas.
- Falta de recursos financieros suficientes para emprender las actividades de farmacovigilancia.
- Falta de personal con experiencia para llevar a cabo la correcta detección, evaluación y notificación de las SRAM.

- Barreras operacionales como la falta de tiempo y motivación por parte de los profesionales de salud.
- El uso de tecnologías para optimizar y facilitar los procesos de notificación, así como el acceso a los sistemas de notificación.

Proceso de notificación en México y en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Los integrantes de la Farmacovigilancia en México llevan a cabo la notificación de SRAM, RAM, EA, ESAVI o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos mediante diferentes medios de notificación (ver figura 1) (17).

En el caso del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), los profesionales de la salud de cada servicio realizan la notificación al CIFV del hospital, el cual se encarga de coleccionar y analizar la información de las SRAM notificadas para enviarla a COFEPRIS a través del CNFV.

Anteriormente, desde inicios del 2009 hasta finales del 2020, el CIFV del HIMFG recolectaba los reportes de notificación de SRAM mediante un programa electrónico instalado en algunas áreas de hospitalización, denominado Sistema de Farmacovigilancia SISFAR. Una vez que el CIFV recibía la información de las SRAM mediante el SISFAR, se analizaban las características de las RAM en cuanto a su causalidad, gravedad, severidad y grado de calidad de la información de acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016 “Instalación y Operación de la Farmacovigilancia” para enviar dicha información al CNFV a través del Sistema de Captura y Evaluación (SISCE) de las SRAM notificadas del 2011 hasta octubre 2019. Actualmente, el proceso de notificación espontánea se realiza mediante un formato electrónico diseñado por el CIFV, el cual se encuentra disponible en el expediente electrónico de los pacientes (Harmoni) para que se pueda notificar desde cualquier servicio tratante. Dicho formato se ha empleado desde enero del 2021 a la fecha. En cuanto al CIFV del HIMFG, la información capturada se ha enviado al CNFV a través de VigiFlow desde noviembre 2019 a la fecha (ver figura 2).

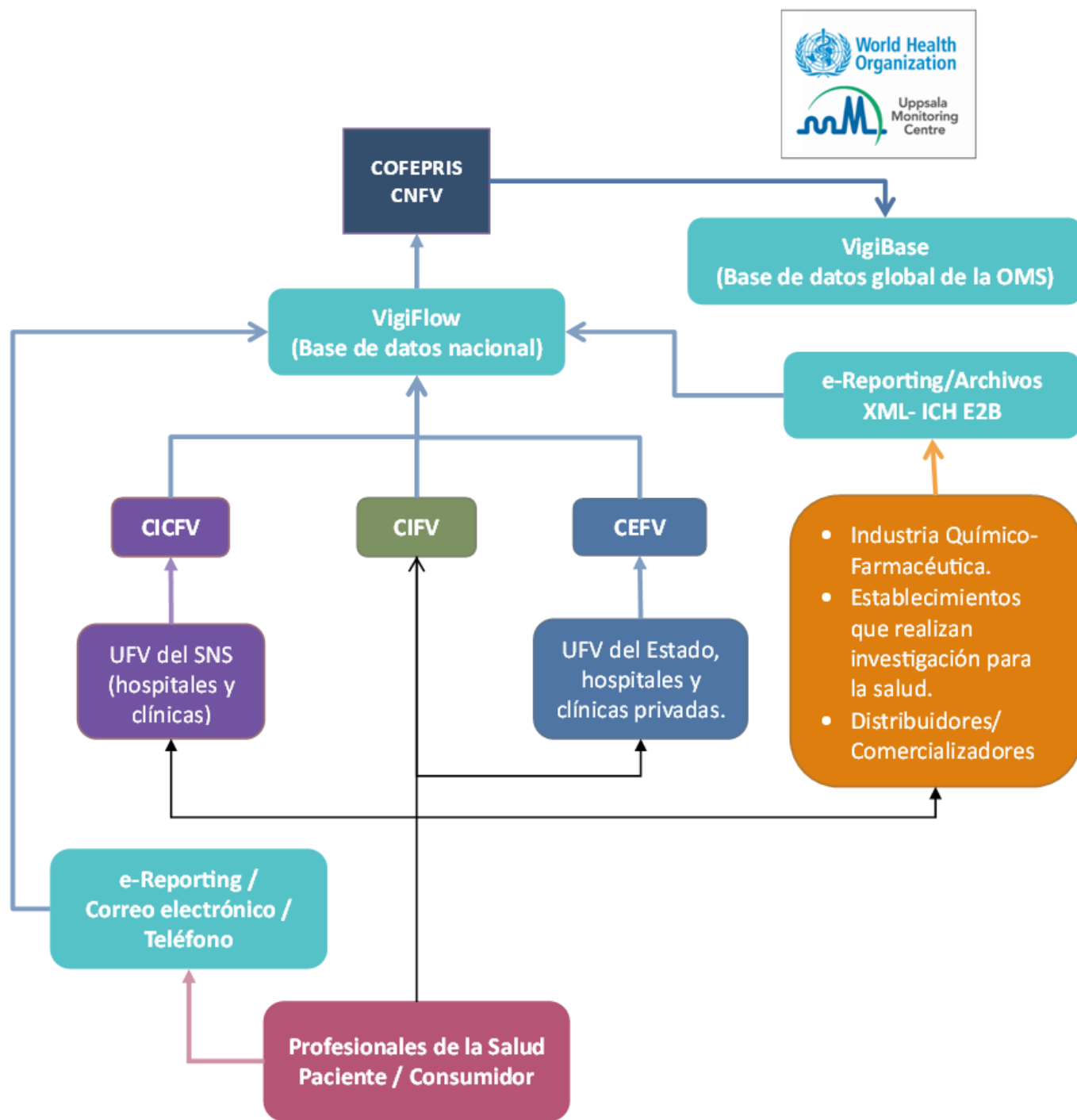


Figura 1. Medios de notificación de Farmacovigilancia en México.

Abreviaturas; COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, CNFV: Centro Nacional de Farmacovigilancia, OMS: Organización Mundial de la Salud, CICFV: Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia, CIFV: Centros Institucionales de Farmacovigilancia, CEFV: Centros Estatales de Farmacovigilancia, UFV: Unidades de Farmacovigilancia, SNS: Sistema Nacional de Salud. Elaboración propia, tomado de (17)

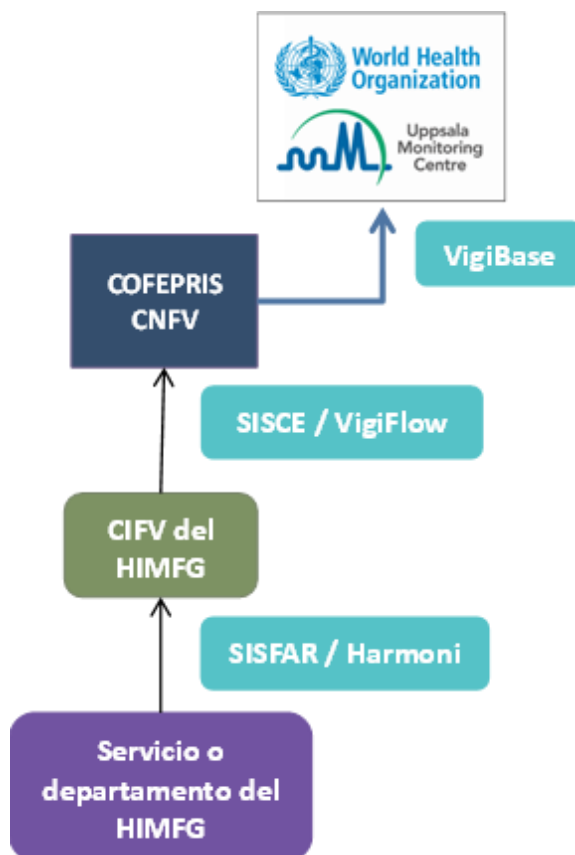


Figura 2. Proceso de notificación en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
Elaboración propia, basado en (26)

Limitaciones de la notificación espontánea

Una de las principales desventajas de la notificación espontánea es que no permite realizar una medición exacta del riesgo relacionado con un medicamento debido a la sub-notificación, lo que afecta la evaluación de las señales de seguridad de los medicamentos y de su gravedad, dado que no se puede conocer el número exacto de RAM que ocurrieron en una determinada población (20).

Existen diversos factores que contribuyen a la sub-notificación; como la falta de tiempo, la sobrecarga de trabajo en el personal de salud, las distintas prioridades en la atención clínica, la falta de seguridad sobre la relación de causalidad del medicamento con la RAM, dificultad para acceder a los formatos de notificación, la falta de conocimiento sobre los criterios para notificar y falta de concientización sobre el propósito de la notificación (5,20,21). Además de lo anterior, en un estudio se encontró que otros factores que también influyen en la falta de

notificación por parte del personal médico es que algunas veces no sospechan que se esté presentando una RAM, que hay falta de conocimiento sobre los objetivos y la utilidad del programa de farmacovigilancia en un hospital, la falta de retroalimentación en la notificación por parte del sistema de farmacovigilancia, así como la preocupación por problemas legales que se presenten en contra del notificador e informante (21).

3.2 FARMACOVIGILANCIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

3.2.1 Seguridad y uso de los medicamentos en pacientes pediátricos

Debido al número limitado de ensayos clínicos que hay en la población pediátrica, existe una gran escasez de información acerca de la eficacia, seguridad y dosis de los medicamentos para su uso en pacientes pediátricos. Se sabe que más del 75% de los medicamentos autorizados para su uso en adultos carecen de información sobre la eficacia, la seguridad y las dosis para su uso en población pediátrica, por lo que la prescripción fuera de licencia o uso *off-label* es muy común en pacientes pediátricos (27), muestra de ello es la tasa de uso *off-label* en pacientes pediátricos ambulatorios que se encuentra entre el 11% y 37%, mientras que en pacientes pediátricos y neonatos hospitalizados las tasas de uso *off-label* son del 16 al 62% y del 55% al 80%, respectivamente (28).

Es importante aclarar que el término de uso *off-label* o fuera de indicación, se refiere al uso de un medicamento fuera de las indicaciones establecidas en la ficha técnica que fue aprobada, esto incluye el uso del medicamento fuera del rango de edad, dosis, vía de administración o indicación autorizada (29). Sin embargo, se considera que es apropiado el uso *off-label* cuando no hay más alternativas de tratamiento disponibles, siempre y cuando se tome en cuenta la información disponible sobre la seguridad y eficacia de la dosificación (27).

Tomando en cuenta lo anterior, podemos decir que los niños son más vulnerables de experimentar una SRAM que los adultos, no sólo por la escasez de ensayos clínicos y el uso *off-label*, sino también por otros factores como el riesgo de que tengan alguna exposición a medicamentos durante la etapa prenatal o durante el embarazo, pueden reaccionar diferente a un medicamento por cuestiones de maduración de sus órganos y sus procesos de enfermedad son diferentes.

Además, existe una notoria escasez de formulaciones pediátricas (2,5). Dicho lo anterior, las características de las SRAM que se presentan en niños también pueden diferir de aquellas que se presentan en los adultos en cuanto a la frecuencia, su naturaleza, severidad y gravedad (2,4,5). Por ejemplo, se ha observado que la frecuencia de RAM en niños aumenta por problemas en la dosificación en niños de 1 a 23 meses, debido a errores en el cálculo de dosis (7). Actualmente, la única herramienta que constituye una fuente importante de información y que ayuda a evaluar los problemas de seguridad por el uso de medicamentos en la población pediátrica, es la notificación de SRAM (7).

3.2.2 Aspectos importantes de la farmacocinética y farmacodinamia en pacientes pediátricos.

Los factores que se deben tomar en cuenta para una terapia farmacológica adecuada en pacientes pediátricos son múltiples, por mencionar algunos se encuentran: los cambios fisiológicos en la farmacocinética y farmacodinamia durante su desarrollo, la edad, el peso, la talla y las comorbilidades. Algunos ejemplos de estos cambios fisiológicos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Características fisiológicas de la farmacocinética en la población pediátrica.

FASE DE LA FARMACOCINÉTICA	CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS
Absorción	<p>Neonatos y lactantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor velocidad de absorción de los medicamentos. • pH gástrico se encuentra entre los valores de 6-8, alcanzando los valores normales (pH 1-2) alrededor de los 2 años. • Tiempo de vaciamiento gástrico y de tránsito intestinal es más lento, lo que provoca mayor absorción del medicamento. • Mayor peristalsis que los adultos; lo que da lugar a la expulsión temprana del medicamento por la vía

FASE DE LA FARMACOCINÉTICA	CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS
	<p>rectal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayor absorción tópica o percutánea debido a que tienen estrato córneo más delgado. • Mayor absorción pulmonar debido a que sus vías respiratorias son más pequeñas y tienen menor volumen de inspiración.
Distribución	<p>Neonatos y lactantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayor volumen de fluidos extracelulares y agua corporal, dando lugar a un aumento del volumen de distribución de medicamentos solubles en agua; lo cual disminuye con la edad. • Requieren dosis más altas que los niños mayores y los adolescentes para alcanzar las mismas concentraciones terapéuticas. • En neonatos, algunos medicamentos tienen alta unión a proteínas como la trimetoprima con sulfametoxazol, lo que afecta las concentraciones séricas del medicamento.
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> • El metabolismo hepático es más lento en lactantes que en los adolescentes y adultos. Mientras que en neonatos es aún más lento. • El retraso de la maduración de la actividad de las enzimas metabolizadoras genera mayor toxicidad en los niños más pequeños.
Eliminación	<ul style="list-style-type: none"> • La tasa de filtración glomerular aumenta durante las primeras semanas de vida, alcanzando niveles mayores a los de adultos durante la infancia temprana.

FASE DE LA FARMACOCINÉTICA	CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS
	<ul style="list-style-type: none"> • Durante la adolescencia, se tiene una declinación en la filtración glomerular, alcanzando los valores de adulto. • La depuración de algunos medicamentos en niños es mayor que en adultos, por lo que se requiere de ajustes de dosis para alcanzar los niveles terapéuticos.

Elaboración propia. Referencias: (24,27)

En cuanto al metabolismo, es importante mencionar que la maduración de las enzimas responsables de la oxidación de los fármacos en la fase I (citocromo P-450) varía dependiendo de la edad y la isoenzima, siendo más lenta en lactantes y neonatos. Esto impacta en el metabolismo de varios medicamentos como el caso de la fenitoína, donde se ha observado que el tiempo de vida media de la fenitoína en recién nacidos es de aproximadamente 75 horas y éste disminuye hasta aproximadamente 8 horas en la segunda semana de vida (30,31). Otro ejemplo es en la fase 2 del metabolismo, donde la enzima responsable de la conjugación (glucuroniltransferasa o UGT) es inmadura en neonatos y lactantes, alcanzando los niveles normales de adulto entre los 2 y 4 años. Esta deficiencia predispone a los neonatos a presentar efectos adversos, como el “síndrome del bebé gris” por el uso de cloranfenicol (27,30,31).

Existe poca información sobre los cambios relacionados a la farmacodinamia y cómo puede influir su desarrollo fisiológico en la interacción de los medicamentos con sus receptores biológicos (32). Sin embargo, se ha observado que la farmacogenética puede influir en la respuesta al tratamiento de los niños con ciertas enfermedades, aumentando la probabilidad de que presenten eventos adversos graves (32).

3.3 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

3.3.1 Panorama de las Reacciones Adversas a Medicamentos en población general.

Las RAM son consideradas un problema muy importante para la salud pública debido al gran impacto que pueden tener tanto en la salud del paciente como en los costos relacionados a su atención. En Europa, se estima que las RAM causan 197,000 muertes de la población en general al año (33), que el 12.8% de los pacientes que ingresan a un hospital es por RAM y que el 0.49% es por RAM mortales (34). También se sabe que hasta el 50.9% de los pacientes presentan por lo menos una RAM durante su hospitalización (34) y que el 5% de los fallecimientos anuales en un hospital son ocasionadas por RAM (35).

Por otro lado, en 1994 se estimó que las RAM mortales se encontraron entre la cuarta y sexta causa de muerte en pacientes hospitalizados de Estados Unidos (3). Además, los pacientes que presentan por lo menos una RAM durante su hospitalización pueden prolongar su estancia hospitalaria 3.5 días más que los pacientes que no presentan RAM (11,36,37). Por lo que, la estancia hospitalaria promedio en pacientes que presentan RAM puede durar más de 7 días (11).

En cuanto a los costos sanitarios, estos pueden incrementarse debido a RAM que involucran: días de hospitalización, días de ingreso a las unidades de urgencias o de cuidados intensivos, pruebas de laboratorio, medicamentos para el tratamiento de la RAM, atención del personal médico o de enfermería, entre otros (36). Se calcula que el costo adicional atribuible a RAM para un hospital puede ser de 2,262 a 5,456 dólares, considerando únicamente los relacionados a recursos sanitarios (36).

3.3.2 Factores relacionados al riesgo de RAM

Entre los factores que aumentan el riesgo de presentar RAM, principalmente en población pediátrica, se encuentra la exposición a los medicamentos considerando que cuando ésta es mayor tanto en adultos como en niños (11,37,38), ya sea porque son tratamientos que involucran varios medicamentos o porque son tratamientos de larga duración, aumenta la probabilidad de que presenten RAM

debido a que hay una adición en el riesgo de cada medicamento de provocar una RAM o una mayor probabilidad de que se produzcan interacciones fármaco-fármaco (38).

En un estudio enfocado en pacientes pediátricos se encontró que el sexo femenino, la cantidad de medicamentos administrados, las enfermedades oncológicas y el uso *off-label* son factores de riesgo de presentar una RAM (38). Además, es de resaltar que el 30% de los medicamentos que causan RAM en los pacientes pediátricos son prescritos de forma *off-label* (4).

3.3.3 Reacciones Adversas a Medicamentos en población pediátrica.

A pesar de que los niños son más susceptibles de presentar RAM que los adultos, en la literatura se ha encontrado lo contrario, se ha reportado mayor frecuencia de RAM en adultos (56.9%) y adultos mayores (23.2%), que en niños (14.7%). Esto se atribuye a la falta de información y notificación que hay en esta población (1) posiblemente porque las RAM son más estudiadas en adultos que en niños (2). Esto se ve reflejado en que sólo el 7.7% de los reportes de notificación de SRAM que se reciben a nivel global son de la población pediátrica (7).

Sin embargo, esto no significa que no sea importante ya que se sabe que al menos uno de cada 10 niños experimenta por lo menos una SRAM de las cuales el 12% son graves y la mayoría de ellas son prevenibles (1,2), debido a que son derivadas de una prescripción inadecuada. Aunado a ello, la proporción de casos *nuevos* o incidencia de niños que presentan SRAM durante la hospitalización, va del 6.8 al 12.3%. La incidencia reportada de SRAM que ocasionan su hospitalización o se presentan en pacientes pediátricos ambulatorios es del 9% y 14%, respectivamente; siendo los niños menores a 1 año los pacientes con mayor riesgo, a pesar de que se han observado con mayor frecuencia en niños de 1 a 10 años y en niñas que en niños (4,5,38–40).

Con respecto a las RAM graves, son más frecuentes aquellas que causan la hospitalización, representando el 40% de las RAM que ocasionan la hospitalización de pacientes pediátricos (38,39,41), que aquellas que presentan los pacientes pediátricos durante la hospitalización (del 7 al 43%) y los pacientes pediátricos ambulatorios (del 5 al 63%) (38,39).

De acuerdo con el Centro de Monitoreo de Uppsala, los grupos de medicamentos más asociados a una alta frecuencia de RAM en niños son los medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico (33%), los del sistema nervioso central (28%) y los dermatológicos (12%) (7). Es importante mencionar que los medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico (principalmente los antibióticos), están primordialmente relacionados con RAM graves (6) y que, como se muestra en la figura 3, resulta interesante que el 33% de las notificaciones de SRAM que se reciben a nivel global son de pacientes pediátricos mientras que en adultos se reciben poco menos de la mitad de esa cantidad (15%) (7). En la figura 3, también se observa que hay una notoria diferencia en la cantidad de notificaciones que se reciben de la población pediátrica y la población adulta con algunos medicamentos, lo que demuestra que las RAM pueden afectar más a la población pediátrica que a la población adulta, en algunos casos. Aunado a ello, en una revisión sistemática acerca de RAM en población pediátrica, se encontró que en Latinoamérica los medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico y las vacunas son los grupos de medicamentos más relacionados con la aparición de RAM. Sin embargo, dentro de la información analizada no se encontró algún estudio proveniente de México (41).

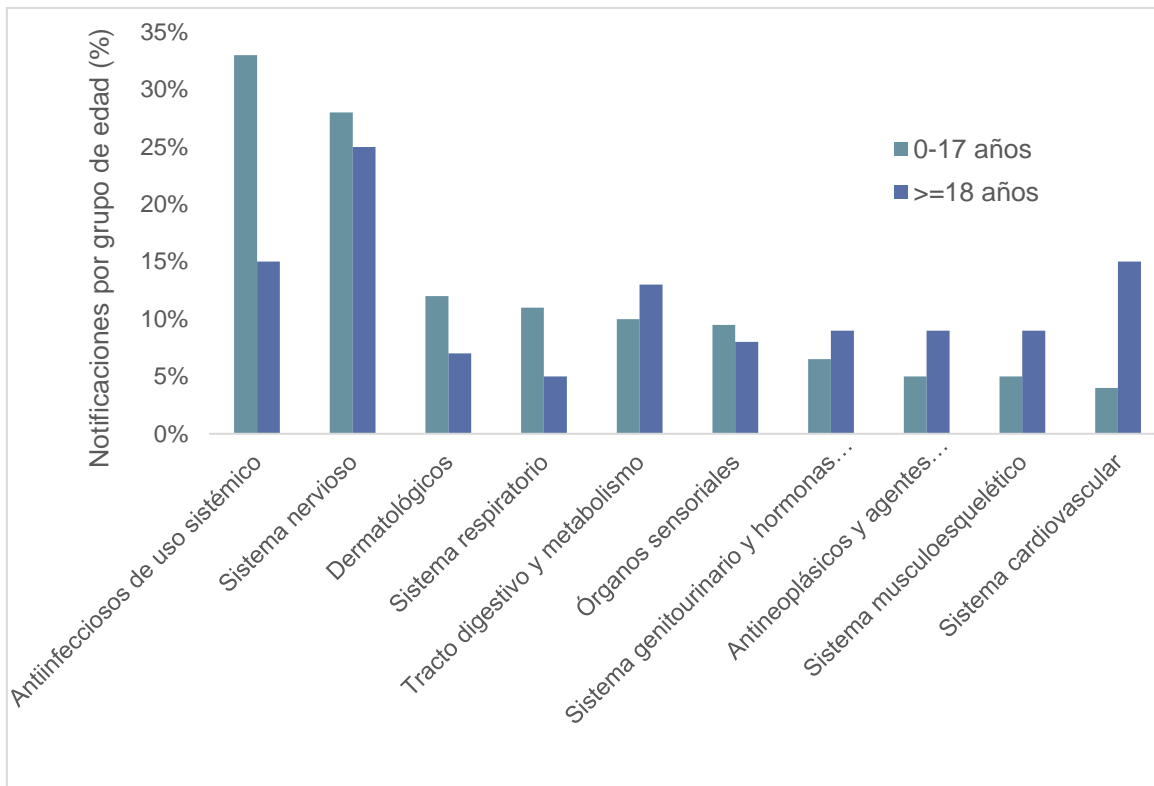


Figura 3. Proporción de reportes de notificación por grupo de medicamentos (clasificación Anatómica Terapéutica Química; ATC) en niños y adultos.

Nota: La proporción se basa en el número de reportes de un determinado grupo ATC/ total de reportes por grupo de edad. Tomado y adaptado de: Star et.al. (7)

Por otra parte, de acuerdo con MedDRA, los grupos de RAM que más se reportan en la población pediátrica son los trastornos del tejido subcutáneo y de la piel, los trastornos gastrointestinales, los trastornos en el sistema nervioso, los trastornos generales y del sitio de administración, trastornos del sistema cardiovascular y los trastornos metabólicos y de la nutrición (5–7,39,40,42). Sin embargo, en la figura 4, se percibe que, en particular, las RAM en la piel y el tejido subcutáneo predominan más en la población pediátrica que en la población adulta.

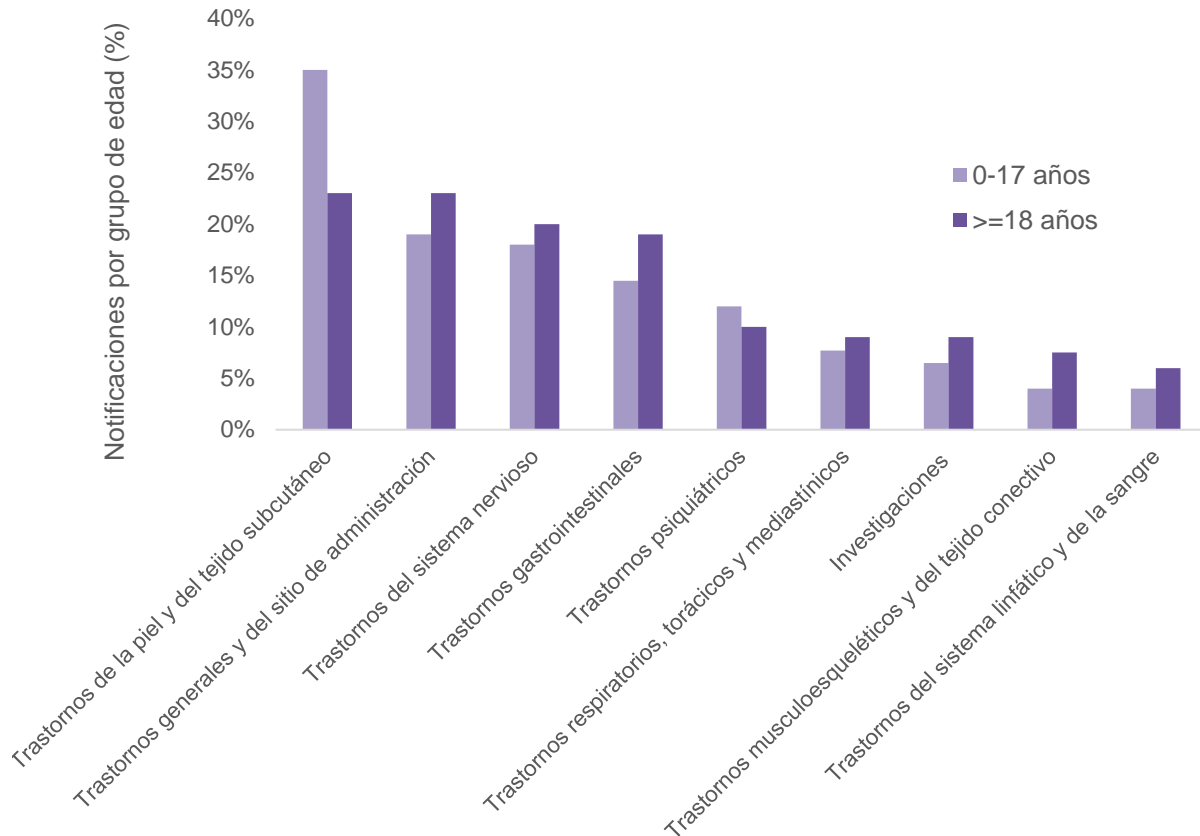


Figura 4. Proporción de reportes de notificación por grupo de RAM (clasificación de Órganos y Sistemas; SOC del diccionario MedDRA) en niños y adultos.

Nota: La proporción se basa en el número de reportes de un determinado grupo SOC/ total de reportes por grupo de edad. Tomado y adaptado de: Star et.al. (7)

3.4 MEDICAMENTOS ANTIINFECCIOSOS DE USO SISTÉMICO

De acuerdo con la clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC por sus siglas en inglés *Anatomical Therapeutic, Chemical*) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico son aquellos que pertenecen al grupo J que, a su vez, se divide en subgrupos más específicos de medicamentos (43) (ver tabla 2).

Actualmente, se sabe que los medicamentos antiinfecciosos son de los grupos de medicamentos más prescritos, sobre todo en la población pediátrica (44,45). En particular, los antibióticos y las vacunas son los medicamentos más utilizados en niños a nivel mundial (41). Esto se atribuye, entre otros factores, a que las infecciones del tracto respiratorio son las enfermedades más frecuentes en niños (46). Sin embargo, es importante tomar en cuenta que el uso de los medicamentos

antiinfecciosos es muy relevante tanto en un hospital como en la comunidad, ya que son los únicos que pueden ser empleados en el tratamiento de enfermedades infecciosas, además de ser el grupo de medicamentos que generan mayor costo en los hospitales (47).

En el 2015, la OMS reconoció que la resistencia a los antimicrobianos es una de las 10 principales amenazas para la salud pública (48). Es necesario recalcar que la resistencia antimicrobiana es el fenómeno que se produce cuando los microorganismos (ya sean bacterias, hongos, virus, etc.) sufren cambios al verse expuestos a medicamentos antiinfecciosos o antimicrobianos, lo que les permite crecer o sobrevivir durante el tratamiento antimicrobiano. Dicho proceso puede ser acelerado cuando se hace un mal uso o un uso excesivo de medicamentos antiinfecciosos (49). Como resultado, estos medicamentos se vuelven ineficaces en el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas, lo que genera una amenaza para la salud pública mundial (49).

La resistencia antimicrobiana puede perjudicar la salud en varios aspectos, por ejemplo: la prolongación de la enfermedad y el aumento de las tasas de mortalidad en pacientes con infecciones resistentes, el incremento en los costos en el tratamiento de infecciones resistentes, así como la incapacidad para realizar procedimientos que dependen de antibióticos eficaces para la prevención de infecciones. En Estados Unidos, se estima que al menos 23,000 muertes al año son ocasionadas por la resistencia a los antibióticos (50). Mientras que para el año 2050, se estima que alrededor de 10 millones de muertes al año sean originadas por la resistencia antimicrobiana (51).

3.4.1 Reacciones Adversas a Medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico.

A pesar de que los medicamentos antiinfecciosos resultan esenciales para el tratamiento efectivo de las enfermedades infecciosas, este grupo de medicamentos se encuentra entre los que más se han reportado y relacionado con la aparición de RAM tanto en población pediátrica como en adulta (1,5,11,52,53).

En México, en un estudio realizado en un hospital de segundo nivel de atención a población en general, se encontró que los antimicrobianos fueron el grupo con

más notificaciones de SRAM, representando el 23.4% de los casos y que el 93.9% de las SRAM ocasionadas por antibióticos ocurrieron durante la hospitalización (54).

En la tabla 2 se presentan algunos ejemplos de las reacciones adversas relacionadas a medicamentos antiinfecciosos reportadas en la literatura en la población en general.

Tabla 2. Ejemplos de medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico por subgrupo, de acuerdo con la clasificación ATC de la OMS.

Subgrupo	Ejemplos de medicamentos	Reacciones adversas
J01 Antibacterianos de uso sistémico	Tetraciclinas (doxiciclina, tetraciclina, minociclina, etc.)	<i>Penicilinas:</i> Hipersensibilidad, Urticaria, exantema, rash, fiebre, anafilaxia, neutropenia, trombocitopenia, Síndrome de Stevens-Johnson, leucopenia, colitis pseudomembranosa, náuseas, vómito, diarrea, insuficiencia renal (55).
	Penicilinas (ampicilina, amoxicilina, piperacilina/tazobactam, dicloxacilina, etc.)	<i>En lactantes:</i> eritema, prurito y edema en el párpado. <i>En adolescentes y niños de 2-11 años:</i> eritema (7).
	Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina, etc.)	<i>Tetraciclinas:</i> Náuseas, vómitos, diarrea, pancreatitis, flebitis, fotosensibilidad, exantema, urticaria, rash, eritema multiforme, dermatitis (55).
	Aminoglucósidos (estreptomina, gentamicina, tobramicina, neomicina, etc.)	<i>En neonatos y pediátricos:</i> depresión del crecimiento de los huesos y daño en esmalte de los dientes (55).
	Cefalosporinas (cefalexina, cefuroxima, ceftriaxona, cefepime, etc.)	<i>Glucopéptidos (Vancomicina):</i> Ototoxicidad, nefrotoxicidad, anafilaxia (55,56), leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, reacción eritematosa en cara y cuello (síndrome del cuello rojo) (55).
	Fluoroquinolonas (ciprofloxacino, moxifloxacino, levofloxacino, etc.)	<i>Sulfonamidas (Trimetoprima/Sulfametoxazol):</i> Fotosensibilidad, farmacodermias, mielotoxicidad (56).
	Glucopéptidos (vancomicina)	

Subgrupo	Ejemplos de medicamentos	Reacciones adversas
		Aminoglucósidos: Nefrotoxicidad, ototoxicidad (56).
J02 Antimicóticos de uso sistémico	<p>Polienos (Anfotericina B, nistatina, etc.).</p> <p>Azoles (Imidazoles; miconazol, clotrimazol. / Triazoles; ketoconazol, fluconazol, voriconazol, etc.)</p> <p>Lipopéptidos (Caspofungina, micafungina, etc.)</p>	<p><i>Anfotericina B</i>: Fiebre, náuseas, vómito, nefrotoxicidad, mielotoxicidad, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, escalofríos, dolores generalizados, cefalea, hipocalcemia, dolor articular y muscular (55).</p> <p><i>Caspofungina</i>: Potencial anafilaxia (administración sistémica), elevación de transaminasas, irritación en el sitio de infusión, fiebre, cefalea (57).</p> <p><i>Imidazoles y triazoles</i>: Hepatotoxicidad, náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento, elevación de enzimas hepáticas, somnolencia, vértigo, hipocalcemia (55).</p>
J04 Antimicobacterianos	<p>Para el tratamiento de tuberculosis: rifampicina, capreomicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, etc.</p> <p>Para el tratamiento de lepra: dapsona, dapsona/rifampicina, clofazimina, etc.</p>	<p><i>Rifampicina</i>: Hepatotoxicidad, reacción inmunológica, alteraciones visuales, erupciones cutáneas, náuseas, vómitos, diarrea, pancreatitis, elevación de enzimas hepáticas (32,55).</p> <p><i>Pirazinamida</i>: Hepatotoxicidad, náuseas, vómito, erupciones cutáneas, artritis inflamatoria.</p> <p><i>Capreomicina</i>: Exantema cutáneo, nefrotoxicidad, ototoxicidad (32,55).</p> <p><i>Isoniazida</i>: Erupciones cutáneas, náuseas, vómitos, elevación de enzimas hepáticas, neurotoxicidad, hipersensibilidad, hipocalcemia, hipofosfatemia, anemia hemolítica, fiebre, artralgia (32,55,56).</p> <p><i>Etambutol</i>: Deterioro de la agudeza visual, erupciones cutáneas, necrólisis</p>

Subgrupo	Ejemplos de medicamentos	Reacciones adversas
		epidérmica tóxica, náuseas, vómito, dolor abdominal, fiebre, alteración de la función hepática (55).
J05 Antivirales de uso sistémico	Aciclovir, ganciclovir, ribavirina, remdesivir, didanosina, estavudina, emtricitabina, tenofovir disoproxil, efavirenz, oseltamivir, lamivudina, abacavir, etc.	<p><i>Aciclovir</i>: Insuficiencia renal reversible, rash, exantema cutáneo, hepatotoxicidad (55,57).</p> <p><i>Ganciclovir</i>: Neutropenia, trombocitopenia, anemia, fiebre, exantema cutáneo, elevación de enzimas hepáticas, eosinofilia, leucopenia, rash, hepatotoxicidad (55,57).</p> <p><i>Estavudina</i>: Pancreatitis, diarrea, estreñimiento, elevación de transaminasas (55).</p> <p><i>Otras reacciones adversas en general</i>: Náuseas, diarrea, vómito, dolor abdominal, exantema (55), eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, anemia (22).</p> <p><i>En neonatos</i>: Neutropenia, anemia, aumento de ácido láctico en sangre, hipertrigliceridemia y anemia macrocítica (7).</p>
J06 Sueros inmunes e inmunoglobulinas	<p>Sueros inmunes: Antitoxina de difteria, antitoxina tetánica, antitoxina botulínica, etc.</p> <p>Inmunoglobulinas: Inmunoglobulina humana normal, inmunoglobulina de varicela/zóster, inmunoglobulina hepatitis B, inmunoglobulina de difteria, etc.</p>	<p><i>Inmunoglobulinas</i>: <i>En lactantes</i>: Irritabilidad, ineficacia (7).</p> <p><i>Difteria, tétanos y tos ferina</i>: Reacción neurológica sistémica, fiebre, hipersensibilidad de tipo articular.</p>

Elaboración propia.

4. ANTECEDENTES

Para conocer qué otros estudios han evaluado las RAM relacionadas a medicamentos antiinfecciosos, se realizó una búsqueda en las bibliotecas electrónicas de PUBMED, SciELO y BVS, utilizando una estrategia de búsqueda conformada por las siguientes palabras clave en combinación con operadores booleanos: “*Drug Side Effects*”, “*Adverse Drug Event*”, “*Side Effects of Drugs*”, “*adverse drug reactions*”, “*Anti-Infective Agents*”, “*Anti-Bacterial Agents*”, “*antimicrobial*”, “*Children*”, “*Pediatrics*”, “*Paediatric population*”, “*reporting adverse drug reactions*”, “*Adverse Drug Reaction Reporting Systems*”, “*safety alerts*”. Se incluyeron aquellos estudios publicados entre el año 2000 y el 2023, en idioma inglés y español. En la siguiente tabla se presenta la información más relevante y las características de los estudios encontrados, así como sus limitaciones sobre el tema.

Como se observa en la siguiente tabla, no se encontraron estudios que evalúen las características de las RAM relacionadas a antiinfecciosos en población pediátrica mexicana.

Autor. (año), país	Objetivo	Tipo de estudio /Duración	Población	Medicamentos relacionados a RAM (%)	RAM (%) / características	Limitaciones
Aagaard L. et. al. (2010), Norte América, Europa, Australia, Israel y Chile.	Revisar la información de estudios de RAM en niños en cuanto a la ocurrencia, gravedad, tipo de RAM, grupo terapéutico, edad y género del paciente y tipo de notificador.	Revisión sistemática de estudios observacionales y de estudios de bases de datos. / febrero 2010	Población pediátrica general (0-17 años)	Antiinfecciosos de uso sistémico (9-83%), Sistema nervioso (5-35%), Sistema respiratorio (1-35%), Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (8-67%), Sangre y órganos hematopoyéticos (1-24%).	(n total de RAM =no reportada) Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo 14-66%, Trastornos gastrointestinales 5-60%, Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso 5-46%, Trastornos cardíacos 2-30%, Trastornos del metabolismo y de la nutrición 9-25%.	Falta de información sobre las características de las RAM más frecuentes en pacientes pediátricos. Falta de información de RAM ocasionadas por antiinfecciosos. No hay información de población mexicana.

Autor. (año), país	Objetivo	Tipo de estudio /Duración	Población	Medicamentos relacionados a RAM (%)	RAM (%) / características	Limitaciones
					Del 5 al 63% de las RAM reportadas en bases de datos fueron graves.	
Smyth R. et al. (2012), Países de Europa, Asia, Norteamérica, Latinoamérica y Australia ^a	Proporcionar una evaluación completa de estudios relevantes y comprender cómo se podrían detectar, evaluar y evitar mejor las RAM.	Revisión sistemática de estudios observacionales. / octubre 2010.	Pacientes pediátricos ingresados a hospitalización, en hospitalización y en la comunidad.	Antiinfecciosos fueron los más frecuentes en los 3 tipos de estudio: <ul style="list-style-type: none"> • En los de causa de admisión: 3.5-66.6% • En los de hospitalización: 8.6-100% • En los de la comunidad: 17-78% Antiepilépticos; en estudios de causa de admisión y de hospitalización. AINES: En estudios de causa de admisión y de hospitalización. Corticoesteroides: en los tres tipos de estudio.	(n total de RAM =no reportada) Por antiinfecciosos: Náusea, vómito, diarrea y erupción cutánea. Por vacunas: Rash y fiebre. - RAM severas RAM durante la hospitalización: 0-66.7% fueron severas. RAM que causaron la hospitalización: 0-45.5% fueron severas. RAM que ocurrieron en la comunidad: 0-32.6% fueron severas. En total, del 0 al 66.7% de las RAM fueron severas.	La información comprende medicamentos en general (no enfocada en antiinfecciosos). No se tiene mucha información sobre las características de las RAM. Hay variabilidad en la forma en que reportan las RAM. No hay información de México.

Autor. (año), país	Objetivo	Tipo de estudio /Duración	Población	Medicamentos relacionados a RAM (%)	RAM (%) / características	Limitaciones
De Las Salas R. et al. (2016), Colombia	Describir las RAM en pacientes hospitalizados <6 años en dos hospitales pediátricos generales en Colombia.	Cohorte, prospectivo. / 6 meses.	Pacientes pediátricos <6 años.	Antibióticos: 70.5% Sistema respiratorio: 16.0% Sistema nervioso: 5.1% Sistema cardiovascular: 0.6%	(n total de RAM =156) Sistema digestivo (más frecuentes con antibióticos) Sistema cardiovascular Sistema tegumentario Sistema renal Sistema nervioso El 67.3% de los casos no requirieron tratamiento por la RAM. Hubo mayor duración de la hospitalización en pacientes con RAM que los que no presentaron RAM. Los pacientes con RAM tuvieron mayor número de antibióticos prescritos. El 34.0% de las RAM fueron de severidad moderada y el 98.1% fueron de causalidad probable.	El estudio está enfocado en pacientes menores a 6 años, no considera el resto de la población pediátrica. No se tiene mucha información de las características de las RAM.
Ramos S. et al. (2021), Brasil	Evaluar la incidencia, causalidad, severidad y evitabilidad de RAM asociadas a antibióticos en	Cohorte, prospectivo. / 6 meses	Pacientes pediátricos 28 días-12 años, hospitalizados y con antibióticos prescritos >24 h.	Ceftriaxona 40.7% Azitromicina 25.9% Penicilina 11.1%	(n total de RAM =35) Sistema gastrointestinal 74.1%. Trastornos de la piel 25.9%. El 76.7% y 13.3% de las RAM fueron de severidad	No se describe la gravedad de las RAM ni su impacto en los pacientes. No se incluyeron a los pacientes de todas las salas del hospital. Sólo considera a niños menores de 12 años.

Autor. (año), país	Objetivo	Tipo de estudio /Duración	Población	Medicamentos relacionados a RAM (%)	RAM (%) / características	Limitaciones
	niños hospitalizados.				moderada y leve, respectivamente. El 28.6% fueron de causalidad definida y el 57.1% probables.	
Rashed A. et al. (2012), Australia, Alemania, China, Malasia y Reino Unido.	Investigar la incidencia y las características de RAM en pacientes pediátricos hospitalizados en cinco países europeos y no europeos.	Cohorte, multicéntrico. / 3 meses, 1 mes en Australia.	Pacientes pediátricos (0-18 años) hospitalizados 24 h.	(% de RAM) Antibióticos 14.8% Antivirales 20.4% Inmunosupresores 33.3% Analgésicos 14.9% Corticoesteroides 14.3% Antiepilépticos 12.4%	(n total de RAM=380) En general: Trastornos del sistema gastrointestinal (n=183), Trastornos de la piel (n=59), Trastornos metabólicos y de la nutrición (n=47), Trastornos del corazón (n=41). Relacionadas a antibióticos: diarrea, aumento de ALT*, leucocitosis. Relacionadas a antivirales: bradicardia y nefropatía tóxica. El 24% fueron RAM graves, de las cuales: • 22.4% Ocasionaron o prolongaron la hospitalización, • 1.1% Pusieron en riesgo la vida del paciente,	No se incluyeron países de Latinoamérica en el estudio. Hay variabilidad en los resultados obtenidos entre países, lo que no permite compararlos entre sí. El tamaño de muestra de Australia y Hong Kong fue el más pequeño.

Autor. (año), país	Objetivo	Tipo de estudio /Duración	Población	Medicamentos relacionados a RAM (%)	RAM (%) / características	Limitaciones
					<ul style="list-style-type: none"> • 0.3% Ocasionó la muerte, • 0.3% Ocasionó incapacidad. <p>El 35.5% de las RAM fueron de severidad moderada y el 63.4% leves. El 65.3% de as RAM fueron de causalidad probable, el 26.8% posibles y el 7.9% definidas.</p>	
<p>Morales O. et al. (2020), México</p>	<p>Estimar la frecuencia y describir las características de las RAM ocurridas en pacientes hospitalizados en el HIMFG* y describir los medicamentos sospechosos asociados.</p>	<p>Estudio secundario de bases de datos. / enero 2014-diciembre 2017.</p>	<p>Pacientes pediátricos hospitalizados en el HIMFG.</p>	<p>No graves: Sistema cardiovascular 34.9%, Antiinfecciosos de uso sistémico 21.8%, Sistema nervioso 16.5%.</p> <p>Graves: Agentes inmunomoduladores y antineoplásicos 81.2%, Sistema cardiovascular 8.0%, Sistema nervioso 4.2%, Antiinfecciosos de uso sistémico 2.2%</p>	<p>(n total de RAM =2166) <u>Por Antiinfecciosos:</u> Graves: Electrolitos anormales 28.2%, Erupción cutánea 10.3%, Aumento de ALT* 7.7%.</p> <p>No graves: Erupción cutánea 22.2%, Aumento de ALT* 5.6%, Vomito 5.6%.</p> <p>Impacto de las RAM en el paciente: <ul style="list-style-type: none"> • 90.8% Recuperado sin secuelas • 0.7% Recuperado con secuelas • 1.1% Muerte relacionada al </p>	<p>Se tiene información hasta el año 2017.</p> <p>No describe las características de las RAM relacionadas a antiinfecciosos de uso sistémico.</p>

Autor. (año), país	Objetivo	Tipo de estudio /Duración	Población	Medicamentos relacionados a RAM (%)	RAM (%) / características	Limitaciones
					<p>medicamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • 70.3% Ocasionó la hospitalización • 83.6% Se requirió tratamiento de la RAM <p>El 78.4% y el 14.4% de las RAM fueron de severidad moderada y severa, respectivamente.</p> <p>El 58.6% fueron de causalidad probable y el 38.9% posibles.</p>	
<p>Star K. et. al. (2011). Global ^b</p>	<p>Caracterizar y comparar los reportes de RAM a nivel internacional en pediátricos con los de adultos.</p>	<p>Estudio secundario de bases de datos (VigiBase) / 1968-5 febrero 2010.</p>	<p>Pacientes pediátricos (0-17 años) y adultos (>17 años).</p>	<p>En pediátricos Antiinfecciosos de uso sistémico 33%, Sistema nervioso 28%, Dermatológicos 12%, Sistema respiratorio 11%.</p>	<p>El 7.7% de los reportes de RAM fueron en pediátricos: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo 35%, Trastornos generales y condiciones del sitio de administración Trastornos del sistema nervioso.</p> <p>El 15% de los reportes de pediátricos fueron de África y Latinoamérica.</p>	<p>Falta información de las características de las RAM analizadas.</p> <p>Falta información de RAM ocasionadas por antiinfecciosos.</p> <p>Poca información de Latinoamérica.</p>

^a Estudios de causa de admisión hospitalaria: Arabia Saudita, Estados Unidos, Polonia, Australia, Reino Unido, Bulgaria, Nueva Zelanda, Sri Lanka, Líbano, Francia, Filipinas, Alemania, Países Bajos, Israel. Estudios en la hospitalización: Estados Unidos, Marruecos, Reino Unido, India, Brasil, Australia, Irán, Chile, Francia, Nepal, Italia, Alemania, Uruguay, España. Estudios de la comunidad: Colombia, Estados Unidos, Croacia, India, Australia, Francia, Finlandia, Alemania, Canadá, Reino Unido, Italia, España, Portugal, Marruecos. Otros estudios: Irán, Francia, Estados Unidos, Reino Unido, Alemania, Italia, España, Nigeria, India, Nueva Zelanda, Uruguay, Países Bajos, Emiratos Árabes Unidos, Noruega.

^b Países miembros asociados al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS al año 2010.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La población pediátrica es uno de los grupos más vulnerables para presentar SRAM debido a que presentan diferentes características fisiológicas durante su desarrollo que los hace más susceptibles, además, se sabe que las RAM son un problema importante por el impacto negativo que pueden tener tanto en la salud como en los costos relacionados a su atención y que, a pesar de que se ha observado lo contrario en algunos estudios, pueden llegar a ser incluso más frecuentes en la población pediátrica que en la adulta, siendo los medicamentos antiinfecciosos el grupo de medicamentos más relacionado con la aparición de SRAM en niños. Sin embargo, debido a la falta de información por la subnotificación de SRAM en población pediátrica, se cree que las RAM son poco frecuentes o no son un problema importante para la salud de la población pediátrica.

Otro rasgo importante, es la emergente problemática de la resistencia antimicrobiana como una amenaza para la salud pública, la cual es originada por la pérdida de la eficacia de los antimicrobianos en el tratamiento de enfermedades infecciosas, debido a un uso inapropiado o incluso innecesario de este grupo de medicamentos. No obstante, a pesar de que los medicamentos antiinfecciosos son de los más prescritos y de los más relacionados con la aparición de SRAM en población pediátrica, existen muy pocos estudios que reporten, evalúen o describan las características de las SRAM que se presentan en población pediátrica por se tiene poca evidencia que le dé importancia al análisis de las SRAM por el uso de medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico en pacientes pediátricos hospitalizados.

6. JUSTIFICACIÓN

Con el fin de generar información que permita conocer más sobre el perfil de seguridad de los medicamentos antiinfecciosos en población pediátrica y sobre las características de las RAM que se presentan en esta población durante su hospitalización en un hospital de tercer nivel, el presente estudio pretende realizar un análisis descriptivo de las RAM notificadas en el HIMFG. Lo cual, al ser un estudio que se enfoca en la población pediátrica y que evalúa la información generada a partir del uso de medicamentos antiinfecciosos en condiciones no controladas, como en los ensayos clínicos, permitirá tener un panorama sobre la seguridad de este grupo de medicamentos en población pediátrica en un hospital de tercer nivel de atención y conocer sobre el uso de los medicamentos antiinfecciosos tomando como fuente la notificación espontánea. Además, de que sería el primer estudio que analice la proporción y las características de las RAM a antiinfecciosos que se pueden presentar en pacientes pediátricos en un hospital de tercer nivel de atención, en México.

Asimismo, la información que se obtenga en este estudio podría ayudar en la planificación de intervenciones que permitan mejorar la prescripción de los medicamentos antiinfecciosos, a promover la concientización sobre la importancia de la notificación de RAM en esta población, a generar estrategias que ayuden a disminuir el riesgo de que se presenten RAM por medicamentos antiinfecciosos y a promover su uso adecuado y seguro.

7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la proporción y las características de las Reacciones Adversas a Medicamentos relacionadas a antiinfecciosos de uso sistémico (en cuanto a severidad, gravedad, causalidad y consecuencias) en pacientes pediátricos hospitalizados, notificadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero del 2011 a marzo del 2022?

8. OBJETIVOS

8.1 General

Estimar la proporción y describir las características de las Reacciones Adversas a Medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico de acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016, a través del análisis de notificaciones de SRAM emitidas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2011 a marzo 2022, para tener un panorama general sobre la seguridad de este grupo de medicamentos en pacientes pediátricos.

8.2 Específicos

- Identificar los datos demográficos de los pacientes que presentaron por lo menos una RAM y de los que se emitió la notificación.
- Describir las características de las RAM notificadas durante el período de análisis en cuanto a su severidad, gravedad y causalidad.
- Identificar el grado de calidad de la información de los reportes de notificación de RAM recibidos.
- Distinguir los grupos de RAM que fueron notificadas con mayor proporción.
- Analizar el número de notificaciones recibidas a lo largo del período de análisis.
- Examinar el desenlace y el manejo de la medicación en los pacientes que presentaron por lo menos una RAM.

9. METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Análisis secundario de bases de datos.

Universo de estudio

Notificaciones de reacciones adversas a medicamentos antiinfecciosos, registradas en las bases de datos del Centro Institucional de Farmacovigilancia del HIMFG de enero 2011 a marzo 2022.

Criterios de Inclusión

- Notificaciones de RAM en pacientes pediátricos hospitalizados en el HIMFG o provenientes de servicios de hospitalización.
- Notificaciones de RAM que tuvieron como medicamento sospechoso a medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico, de acuerdo con la clasificación ATC.

Criterios de Exclusión

- Notificaciones de RAM duplicadas o repetidas.
- Notificaciones recibidas por protocolos de investigación.

Consideraciones Éticas

El presente estudio corresponde a la categoría “Investigación sin riesgo” considerando que es un estudio observacional, cumple con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación con número de protocolo: HIM/2020/010 SSA.1639.

Operacionalización de variables

En la siguiente tabla se muestra cómo se definieron y se midieron las variables para la realización del presente estudio

- *Variables descriptivas*

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Medición
Proporción de RAM por antiinfecciosos de uso sistémico.	Cuantitativa continua.	Porcentaje o cantidad de notificaciones de RAM por antiinfecciosos de uso sistémico en el periodo de análisis.	Para obtener la proporción de notificaciones de RAM por antiinfecciosos de uso sistémico se realizó el siguiente cálculo: $\frac{\text{Número de notificaciones de RAM por Antiinfecciosos de uso sistémico}}{\text{Número total de notificaciones de RAM analizadas}} * 100$	Porcentaje
Número de notificaciones de RAM.	Cuantitativa discreta	Número de notificaciones de RAM que se envían al CIFV del HIMFG.	Número de notificaciones de RAM registradas en las bases de datos del SISCE y VigiFlow, que tuvieron como medicamento sospechoso a antiinfecciosos de uso sistémico.	Número de notificaciones.
Medicamento sospechoso.	Cualitativa nominal.	Medicamento o producto farmacéutico con el cual se ha evaluado una relación de causalidad con la RAM.	Medicamentos registrados en las bases de datos como sospechosos en los reportes de notificación y que de acuerdo con el Sistema de Clasificación ATC (por sus siglas en inglés <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>) se encuentran dentro de la siguiente clasificación: J Antiinfecciosos de uso sistémico. <ul style="list-style-type: none"> • J01 Antibacterianos de uso sistémico. • J02 Antimicóticos de uso sistémico. • J04 Antimicobacterianos. • J05 Antivirales de uso sistémico. • J06 Sueros inmunes e inmunoglobulinas. • J07 Vacunas. 	Número de medicamentos clasificados como antiinfecciosos de uso sistémico.

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Medición
Reacción Adversa a Medicamento (RAM).	Cualitativa, binomial.	Cualquier respuesta a un medicamento, la cual es nociva y no intencionada, y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la modificación de cualquier función fisiológica.	Reacciones adversas a medicamentos registradas en las bases de datos del SISCE o VigiFlow de enero 2011 a marzo 2022 y que tengan como medicamento sospechoso a antiinfecciosos de uso sistémico de acuerdo con la clasificación ATC. Las RAM notificadas en las bases de datos se clasifican de acuerdo con dos niveles de jerarquía del diccionario MedDRA (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>): <ul style="list-style-type: none"> • SOC – Clasificación por grupos y sistemas (nivel más general). • LLT – Términos de nivel más bajo (nivel más específico). 	Número de RAM relacionadas a medicamentos antiinfecciosos.
Severidad de la RAM.	Cualitativa ordinal.	Intensidad de la manifestación clínica.	De acuerdo con la clasificación de la NOM-220-SSA1-2016: <ul style="list-style-type: none"> • Leves: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante. • Moderadas: Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico* y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante. • Severas: Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante. 	Número de RAM con cada tipo de severidad.

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Medición
			*En este estudio, se tomó en cuenta tanto el tratamiento farmacológico como el no farmacológico (ej. Tratamiento con solución salina, electrolitos, plaquetas, etc.)	
Gravedad de la RAM.	Cualitativa ordinal.	Seriedad del desenlace del paciente o de la manifestación clínica (13,14).	De acuerdo con la clasificación de la NOM-220-SSA1-2016: <ul style="list-style-type: none"> Graves: Si presenta uno o varios de los criterios. <ol style="list-style-type: none"> Causó la muerte del paciente. Puso en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentó. Hizo necesario la hospitalización o prolongó la estancia hospitalaria. Fue causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa. Fue causa de alteraciones o malformaciones congénitas. Es considerada medicamente importante. No graves: Si no cumple los criterios de gravedad. 	Número de RAM graves y no graves.
Causalidad de la RAM.	Cualitativa ordinal.	Metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento o vacuna la reacción adversa observada (13).	De acuerdo con la clasificación obtenida con el Algoritmo de Naranjo (ver Anexo I): <ul style="list-style-type: none"> Cierta Probable Posible Dudosa Desconocido 	Número de RAM con causalidad: <ul style="list-style-type: none"> Cierta Probable Posible Dudosa
Calidad de la información de la notificación de la RAM.	Cualitativa ordinal.	Exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación (13).	De acuerdo con la clasificación de la NOM-220-SSA1-2016 se considera en cada grado dependiendo la información contenida en la notificación:	Número de RAM con calidad: <ul style="list-style-type: none"> Grado 0

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Medición
			<ul style="list-style-type: none"> Grado 0: Paciente identificable, al menos una RAM, medicamento o vacuna sospechoso y datos del notificador. Grado 1: Además de los datos de Grado 0, incluye las fechas de inicio de la RAM, del inicio del tratamiento y del término del tratamiento (día, mes y año). Grado 2: Además de los datos de Grado 1, se incluye la denominación genérica y distintiva, la posología, la vía de administración, el motivo de prescripción, la consecuencia del evento, datos importantes de la historia clínica para el caso, número de lote y nombre del laboratorio fabricante. Grado 3: Además de los datos de grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna. 	<ul style="list-style-type: none"> Grado 1 Grado 2 Grado 3
Consecuencia de la RAM	Cualitativa ordinal.	Desenlace clínico del paciente por la RAM.	<p>Se consideraron los siguientes desenlaces o consecuencias de la RAM en los pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Causó la hospitalización. Prolongó la hospitalización. El paciente requirió tratamiento de la RAM. Hubo re-administración del medicamento sospechoso; <ul style="list-style-type: none"> ➤ Recurrencia de síntomas. ➤ No recurrencia de síntomas. 	Número de notificaciones con cada tipo de desenlace registrado.

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Medición
			<ul style="list-style-type: none"> • Desenlace del paciente; <ul style="list-style-type: none"> ➤ Recuperado sin secuela. ➤ Recuperado con secuela. ➤ No recuperado. ➤ Muerte relacionada al medicamento. 	

- *Variables demográficas*

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Medición
Edad de los pacientes.	Cuantitativa continua.	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha en que se emitió la notificación de la RAM.	El tiempo transcurrido en días, meses o años entre la fecha de nacimiento y la fecha del reporte de notificación, se clasifica en: <ul style="list-style-type: none"> • Neonatos: 0 a 27 días. • Lactantes: 28 días a 23 meses. • Niños: 24 a 132 meses. • Adolescentes: 144 a 216 meses (58). 	Número de pacientes con edad dentro de cada clasificación.
Género de los pacientes.	Cualitativa nominal.	Características biológicas y fisiológicas que distinguen al género masculino o femenino.	Género de los pacientes con notificación de RAM registrado en las bases de datos: <ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	Masculino o Femenino
Diagnóstico de los pacientes.	Cualitativa nominal.	Identificación de una enfermedad, afección o lesión por sus signos y síntomas.	Clasificación del diagnóstico de base registrado en los reportes de notificación de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS, CIE-10, basándose en el nivel más general.	Número de notificaciones con cada diagnóstico de base.
Servicio.	Cualitativa nominal.	Área o Departamento clínico donde es atendido el paciente en el hospital previo a su egreso.	Área o Departamento del hospital de donde se emitió la notificación de RAM.	Número de notificaciones de cada servicio.
Estado nutricional de	Cualitativa ordinal.	Estado de salud del paciente en relación con los nutrientes	Clasificación del estado de salud de los pacientes con base en la clasificación del Z-	Número de pacientes con

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Medición
los pacientes.		de su régimen de alimentación.	<p>score para el Índice de Masa Corporal (IMC) calculado para cada paciente:</p> <p>Pacientes menores a 5 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de obesidad: Puntaje Z del IMC >1. • Normal: Puntaje Z del IMC ≥ -1 y ≤ 1. • Desnutrición: Puntaje Z del IMC < -1. <p>Pacientes de 5 a 18 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad: Puntaje Z del IMC ≥ 3. • Sobrepeso: Puntaje Z del IMC >1 y <3. • Normal: Puntaje Z del IMC ≥ -1 y ≤ 1. • Desnutrición: Puntaje Z del IMC < -1. 	cada clasificación.

9.1 Descripción del procedimiento

Generación de la base de datos

El CIFV del hospital proporcionó la información de las RAM notificadas por los servicios del hospital a través de dos bases de datos; SISCE y VigiFlow, debido a que en la base de datos del SISCE se encontraban las notificaciones emitidas del 2011 hasta octubre del 2019 y en la base de VigiFlow se tenían las notificaciones de noviembre del 2019 hasta la fecha de corte, es decir, el 25 de marzo del 2022. Ambas bases de datos fueron descargadas para su manejo en Microsoft Office Excel® y ambas tenían su información organizada en tres pestañas diferentes:

- Datos del paciente. En la cual se encontraban las variables de datos identificadores y demográficos del paciente, servicio de procedencia y fecha de registro de la notificación. En esta pestaña, la unidad de análisis son las notificaciones, es decir, cada fila representa a una notificación de un paciente que presentó por lo menos una reacción adversa a medicamento.
- Datos de la medicación. Aquí se encontraban las variables de datos identificadores de los pacientes y de los medicamentos administrados que se relacionaban con la reacción adversa. Entre las variables, se encontraba una variable donde clasificaba los medicamentos como medicamentos concomitantes, de interacción y sospechosos. En esta pestaña, la unidad de análisis son los medicamentos relacionados con la RAM.
- Datos de la reacción adversa: En esta pestaña se encontraban, además de los datos identificadores de los pacientes, las variables de todos los datos relacionados a las reacciones adversas como la manifestación clínica, su clasificación en cuanto a su causalidad, severidad, gravedad y grado de calidad de la información, así como algunas características del manejo de la RAM y el desenlace del paciente. En esta pestaña, la unidad de análisis son las reacciones adversas que manifestó el paciente

Debido a que las variables de las dos bases de datos (SISCE y VigiFlow) no eran iguales y no tenían la información registrada con el mismo formato, el manejo y la limpieza de ambas bases se realizó por separado y al final se integró la

información de cada una de las bases para generar una sola base de datos para realizar el análisis global de las notificaciones.

Limpieza de la base de datos

Se revisaron en total 2823 notificaciones de RAM, de las cuales 2723 notificaciones fueron del SISCE y 100 notificaciones de VigiFlow. A estas notificaciones se les realizó un proceso de limpieza con base en la información registrada de los datos demográficos del paciente, los datos de la medicación y de las RAM, con el fin de detectar y descartar aquellas notificaciones que estuvieran duplicadas o que no cumplieran con los criterios de inclusión del estudio, de manera que se obtuviera al final una notificación por paciente. Se eliminaron las notificaciones donde los medicamentos antiinfecciosos notificados se habían clasificado como concomitantes o de interacción con el medicamento sospechoso, las notificaciones provenientes de protocolos de investigación clínica, notificaciones donde se desconocía cuál era el medicamento sospechoso, aquellas notificaciones donde por la temporalidad de la manifestación de SRAM y la administración del medicamento no se podía considerar una relación de causalidad y las notificaciones que no tenían por lo menos los datos del paciente, del servicio notificador, de la RAM y del medicamento sospechoso (grado 0 de calidad de la NOM-220-SSA1-2016). Para asegurarse de que los datos de la RAM, del medicamento y del paciente correspondieran a la misma notificación, se utilizaron como referencia los datos del ID de reporte de notificación, las iniciales del paciente y la fecha de emisión en las pestañas de los datos del paciente, datos de la medicación y datos de la RAM.

Asimismo, se realizó la limpieza de las variables que no eran de utilidad para el análisis, de las variables que no tenían información (campos vacíos) o en las que no se podía interpretar su información.

De las 2823 notificaciones analizadas, 128 notificaciones fueron de RAM por medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico.

Clasificación y codificación de variables

Para tener un mejor manejo e interpretación de la información, se clasificaron y se agruparon los datos de las variables cualitativas y cuantitativas.

Los diagnósticos de base de los pacientes se clasificaron de acuerdo con el código registrado en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) y posteriormente se agruparon de forma general de acuerdo con su número general del código. Del mismo modo, se realizó la clasificación de los medicamentos sospechosos, tomando como referencia la clasificación ATC.

En cuanto al estado nutricional de los pacientes, se realizó el cálculo del índice de Masa Corporal (IMC) con el puntaje Z, por ser un estudio en población pediátrica. Para ello, se utilizó como herramienta el calculador antropométrico de la OMS; “WHO Anthro[®]” para el cálculo con pacientes menores a 5 años y “WHO Anthro Plus” para pacientes pediátricos mayores de 5 años y menores de 18 años.

Para las características del desenlace de los pacientes, se acopló manualmente su clasificación de las bases del SISCE y VigiFlow de manera que se pudieran interpretar de la misma forma.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas o cualitativas nominales mediante tablas de frecuencia y porcentajes, mediante el uso de IBM SPSS Statistics[®] versión 25. En el caso de la variable cuantitativa para determinar la edad, se categorizó en grupos de edad para su análisis descriptivo. Para las tablas de frecuencia de los grupos de medicamentos y sus RAM manifestadas, se consideró como el 100% el número total de RAM o de medicamentos por subgrupo J.

En cuanto a la proporción de RAM analizadas por medicamentos antiinfecciosos, se realizó el siguiente cálculo:

$$\frac{128 \text{ notificaciones de RAM por Antiinfecciosos de uso sistémico}}{2,823 \text{ RAM analizadas}} * 100 = 4.53\%$$

10. RESULTADOS

Se analizaron en total 2,823 notificaciones de RAM recibidas en el CIFV del HIMFG de enero del 2011 a marzo del 2023, de las cuales el 4.53% (128 notificaciones) correspondieron a notificaciones de 191 RAM relacionadas a 129 medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico.

En la siguiente tabla se muestran las características demográficas de los pacientes de los que se recibieron reportes de notificación. Se observa un mayor porcentaje de notificaciones en el grupo de edad de 2 a 11 años (39.8%), que el porcentaje es mayor en niñas que en niños (53.9%), que el diagnóstico de neoplasias tuvo mayor proporción (22.7%) en comparación con los demás y que los servicios de los que se recibió mayor número de notificaciones fueron infectología, neonatología y UTIP.

Debido a que en algunos reportes de notificación no se contaba con toda la información, se registraron como “sin dato” aquellos casos donde no se tenía esa información.

Tabla 3. Datos demográficos de los pacientes de los que se obtuvieron notificaciones.

	Número total de pacientes n _{Total} =128 n (%)
Edad	
Neonatos (0 a 27 días)	12 (9.4)
Lactantes (28 días a 23 meses)	40 (31.3)
Niños (2 a 11 años)	51 (39.8)
Adolescentes (12 a 18 años)	25 (19.5)
Género	
Femenino	69 (53.9)
Masculino	59 (46.1)
Diagnóstico	
C00-D49 Neoplasias	29 (22.7)
Q00-Q99 Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	28 (21.9)
J00-J99 Enfermedades del sistema respiratorio	15 (11.7)
A00-B99 Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	15 (11.7)
K00-K95 Enfermedades del aparato digestivo	11 (8.6)
G00-G99 Enfermedades del sistema nervioso	6 (4.7)
N00-N99 Enfermedades del aparato genitourinario	5 (3.9)
Otros ^a	12 (9.4)
Sin dato	7 (5.5)

	Número total de pacientes n Total=128 n (%)
Servicio	
Infectología	21 (16.4)
Neonatología	21 (16.4)
Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP)	21 (16.4)
Unidad de Terapia Intensiva Quirúrgica (UTIQ)	16 (12.5)
Urgencias	6 (4.7)
Otros ^b	12 (9.4)
Sin dato	31 (24.2)

^a Otros diagnósticos: D50-D89 Enfermedades de la sangre, E00-E89 Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas, M00-M99 Enfermedades del aparato musculoesquelético y del tejido conectivo, P00-P96 Ciertas afecciones originadas en el período perinatal, R00-R99 Síntomas, signos y resultados anormales de pruebas complementarias, no clasificados bajo otro concepto y S00-T88 Lesiones traumáticas, envenenamientos y otras consecuencias de causas externas.

^b Otros servicios: Departamento de Alergias, Epidemiología Hospitalaria, Dermatología, Hemato-oncología, Medicina de adolescentes, Medicina interna, Nefrología, Neumología pediátrica y Farmacovigilancia.

En la tabla 4, se presenta el estado nutricional de los pacientes que se obtuvieron notificaciones, clasificados de acuerdo con los criterios de la OMS, donde se observa que se obtuvo una mayor proporción de pacientes con estado de desnutrición (46.1%).

Tabla 4. Estado nutricional de los pacientes de los que se obtuvieron notificación.

Estado nutricional	Edad n (%)					Total n (%)
	Neonatos 12 (9.4)	Lactantes 40 (31.3)	Niños		Adolescentes 25 (19.5)	
			Preescolares ^α 15 (11.7)	Escolares ^β 36 (28.1)		
Obesidad	NA	NA	NA	0	0	0
Sobrepeso	NA	NA	NA	10 (7.8)	8 (6.3)	18 (14.1)
Riesgo de sobrepeso u obesidad	0	8 (6.3)	4 (3.1)	0	NA	12 (9.4)
Normal	3 (2.3)	8 (6.3)	4 (3.1)	9 (7.0)	13 (10.2)	37 (28.9)
Desnutrición	9 (7.0)	23 (18.0)	7 (5.5)	16 (12.5%)	4 (3.1)	59 (46.1)
Sin dato	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.6)

^α 2 años a 4 años, ^β 5 años a 11 años

En la tabla 5, se presentan las características de las RAM analizadas de acuerdo con los criterios de la NOM-220-SSA1-2016 para gravedad y causalidad, y con el Algoritmo de Naranjo para la clasificación de la causalidad. Más de la mitad de las RAM analizadas fueron de severidad moderada (57.6%), la mayoría de las RAM tuvieron una causalidad probable (80%) y el 24% de las RAM fueron clasificadas como graves porque pusieron en riesgo la vida del paciente, ocasionaron o prolongaron su hospitalización.

Tabla 5. Características de las RAM notificadas.

Total de RAM n Total=191 n (%)	
Severidad	
Leve	48 (25.1)
Moderada	110 (57.6)
Severa	28 (14.7)
Sin dato	5 (2.6)
Gravedad	
Grave	46 (24.1)
No grave	145 (75.9)
Causalidad	
Cierta	2 (1.0)
Dudosa	2 (1.0)
Posible	34 (17.8)
Probable	153 (80.1)

En cuanto a la calidad de la información de las notificaciones, en la tabla 6 se observa que casi el 90% de las notificaciones fueron de grado 2, lo que significa que la mayoría de las notificaciones contenían información del paciente, del notificador, de la RAM y del tratamiento con el medicamento antiinfeccioso, además de las fechas del tratamiento y de la RAM.

Tabla 6. Calidad de la información de los reportes de notificación analizados.

Calidad de la información	Número de reportes n Total=128 n (%)
Grado 1	9 (7.0)
Grado 2	113 (88.3)
Grado 3	4 (3.1)
Sin dato	2 (1.6)

Los antibacterianos de uso sistémico fueron los medicamentos antiinfecciosos con mayor proporción de notificaciones (ver figura 5). Mientras que la anfotericina B, vancomicina, cefepime y meropenem fueron los medicamentos con mayor número de notificaciones (ver figura 6).

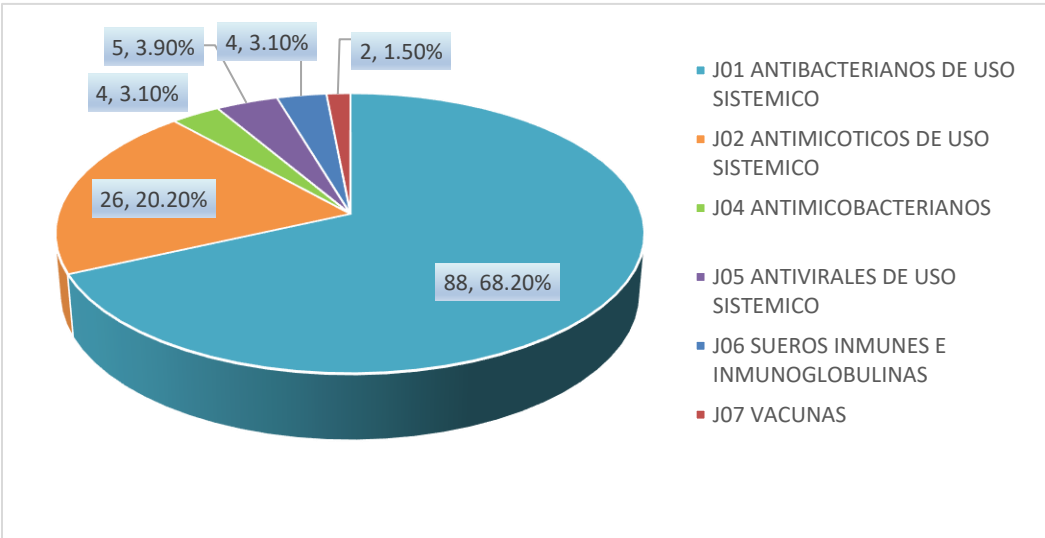


Figura 5. Cantidad y proporción de los medicamentos antiinfecciosos notificados del 2011 al 2022.

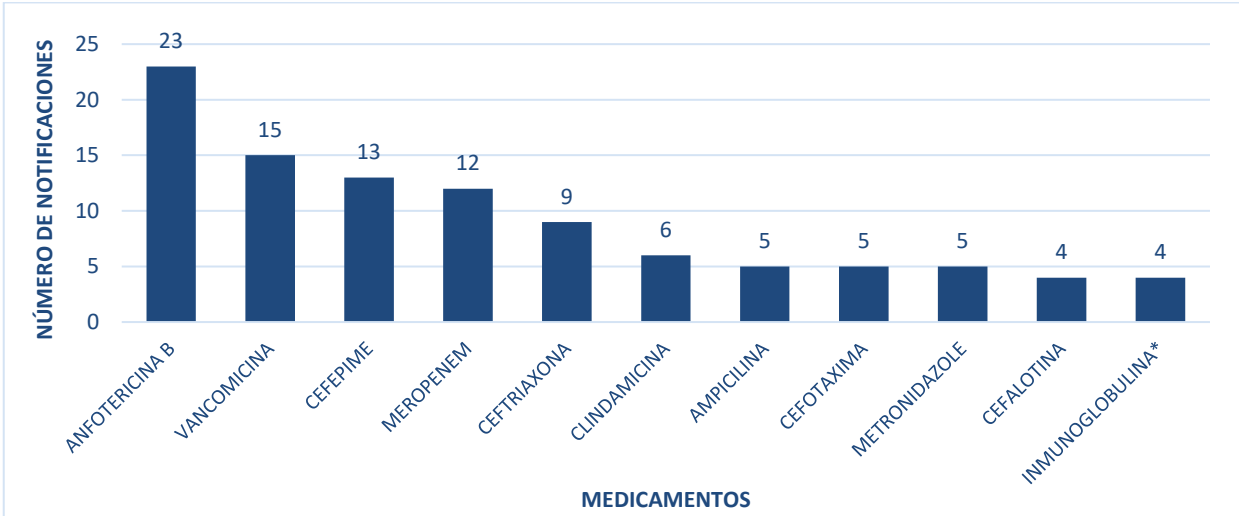


Figura 6. Medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico más notificados del 2011 al 2022.

*Inmunoglobulina Humana Normal.

En la tabla 7, se muestran las RAM clasificadas en terminología SOC y LLT del diccionario MedDRA, así como el número de notificaciones emitidas y su proporción por subgrupo de medicamentos. Las RAM por medicamentos antiinfecciosos más notificadas fueron los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, exploraciones complementarias, trastornos del metabolismo y de la nutrición y los trastornos gastrointestinales (ver tabla 8).

Tabla 7. Proporción de RAM notificadas por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022.

SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS n (%)	MEDICAMENTOS	n Total=129 n (%) *	GRUPO DE RAM (SOC)	n (%) *	RAM	n Total=191 n (%) *
J01 ANTIBACTERIANOS DE USO SISTÉMICO 88 (68.2)	Vancomicina	15 (17.0)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	36 (30.0)	Erupción cutánea	14 (38.9)
	Cefepime	13 (14.8)			Exantema generalizado	5 (13.9)
	Meropenem	12 (13.6)			Eritema	4 (11.1)
	Ceftriaxona	9 (10.2)			Eritema multiforme	3 (8.3)
	Clindamicina	6 (6.8)			Prurito	3 (8.3)
	Ampicilina	5 (5.7)			Urticaria	2 (5.6)
					Dermatitis	1 (2.8)
			Dermatosis	1 (2.8)		
			Rash	1 (2.8)		
			Inflamación de la piel	1 (2.8)		
			Síndrome del hombre rojo	1 (2.8)		
					Transaminasas elevadas ¹	15 (68.2)
		Cefotaxima	5 (5.7)	Exploraciones complementarias	22 (18.3)	Hemoglobina disminuida
	Metronidazol	5 (5.7)	Enzimas hepáticas elevadas			1 (4.5)
	Cefalotina	4 (4.5)	Potasio en suero elevado			1 (4.5)
			Tiempo de protrombina prolongado			1 (4.5)
					Recuento anormal de leucocitos	1 (4.5)
	Claritromicina	3 (3.4)	Trastornos gastrointestinales	14 (11.7)	Vómito	5 (35.7)
	Piperacilina/Inhibidor de beta-lactamasas	3 (3.4)			Pancreatitis	3 (21.4)
					Distensión abdominal	1 (7.1)
					Diarrea	1 (7.1)
					Gastritis	1 (7.1)

Tabla 7. Proporción de RAM notificadas por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022.

SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS n (%)	MEDICAMENTOS n Total=129 n (%) *	GRUPO DE RAM (SOC) n (%) *	RAM n Total=191 n (%) *
	Amikacina	1 (1.1)	Hemorragia intraabdominal 1 (7.1) Enterocolitis 1 (7.1) Nausea 1 (7.1)
	Amoxicilina	1 (1.1)	Anemia 4 (33.3) Eosinofilia 3 (25.0)
	Amoxicilina/inhibidor de beta-lactamasas	1 (1.1)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático 12 (10.0) Trombocitopenia 3 (25.0) Leucocitosis 1 (8.3) Leucopenia 1 (8.3)
	Dicloxacilina	1 (1.1)	Taquicardia 6 (75.0) Arritmia 1 (12.5) Bradicardia 1 (12.5)
	Doxiciclina	1 (1.1)	Trastornos cardíacos 8 (6.7)
	Imipenem/cilastatina	1 (1.1)	Trastornos del metabolismo y nutrición 7 (5.8) Hipopotasemia 2 (28.6) Glucosa anormal en sangre 1 (14.3) Hiperglucemia 1 (14.3) Hiperfosfatemia 1 (14.3) Hipertrigliceridemia 1 (14.3) Hipocalcemia 1 (14.3)
	Moxifloxacino	1 (1.1)	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración 7 (5.8) Fiebre 4 (57.1) Edema 2 (28.6) Edema facial 1 (14.3)
	Trimetoprima/Sulfametoxazol	1 (1.1)	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos 5 (4.2) Apnea 3 (60.0) Dificultad respiratoria 1 (20.0) Obstrucción bronquial 1 (20.0)
			Trastornos del sistema 3 (2.5) Reacción anafiláctica 2 (66.7) Choque anafiláctico 1 (33.3)

Tabla 7. Proporción de RAM notificadas por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022.

SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS n (%)	MEDICAMENTOS n Total=129 n (%) *	GRUPO DE RAM (SOC) n (%) *	RAM n Total=191 n (%) *		
		inmunológico			
		Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia 2 (100)		
		Trastornos vasculares	Hipotensión 2 (100)		
		Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad 1 (100.0)		
		Trastornos del sistema nervioso	Cefalea 1 (100.0)		
J02 ANTIMICÓTICOS DE USO SISTÉMICO 26 (20.2)	Anfotericina B	23 (88.5)	Hipopotasemia 11 (78.6)		
	Caspofungina	2 (7.7)	Acidosis metabólica 1 (7.1)		
	Fluconazol	1 (3.8)	Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipocalcemia 1 (7.1)	
				Hipomagnesemia 1 (7.1)	
				Trastornos gastrointestinales	Nausea 3 (42.9)
					Vómito 2 (28.6)
			Malestar abdominal 1 (14.3)		
			Dolor abdominal 1 (14.3)		
			Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	7 (15.2)	Fiebre 6 (85.7)
					Malestar general 1 (14.3)
Trastornos cardíacos	5 (10.9)	Taquicardia 5 (100.0)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	4 (8.7)	Eritema multiforme 2 (50.0)			
		Erupción cutánea 1 (25.0)			
		Exantema generalizado 1 (25.0)			
Trastornos vasculares	4 (8.7)	Hipertensión 2 (50.0)			
		Hipotensión 1 (25.0)			
		Shock 1 (25.0)			
Trastornos del	2 (4.3)	Cefalea 1 (50.0)			

Tabla 7. Proporción de RAM notificadas por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022.

SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS n (%)	MEDICAMENTOS	n Total=129 n (%) *	GRUPO DE RAM (SOC)	n (%) *	RAM	n Total=191 n (%) *
			sistema nervioso		Temblor	1 (50.0)
			Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	1 (2.2)	Escalofríos	1 (100.0)
			Trastornos del sistema inmunológico	1 (2.2)	Hipersensibilidad a fármaco	1 (100.0)
			Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1 (2.2)	Hipofibrinogenemia	1 (100.0)
			Trastornos hepatobiliares	2 (33.3)	Hiperbilirrubinemia	2 (100.0)
J04 ANTIMICOBACTERIANOS 4 (3.1)	Rifampicina	2 (50.0)	Exploraciones complementarias	2 (33.3)	Enzimas hepáticas elevadas	1 (50.0)
					Tiempo de coagulación prolongado	1 (50.0)
	Dapsona	1 (25.0)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1 (16.7)	Metahemoglobinemia	1 (100.0)
	Rifampicina/ pirazinamida/ etambutol/isoniazida	1 (25.0)	Trastornos renales y del sistema urinario	1 (16.7)	Cromaturia	1 (100.0)
			Trastornos psiquiátricos	3 (30.0)	Alucinación	1 (33.0)
					Insomnio	1 (33.0)
					Irritabilidad	1 (33.0)
J05 ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO 5 (3.9)	Efavirenz/ Emtricitabina/ Tenofovir disoproxilo	1 (20.0)	Exploraciones complementarias	2 (20.0)	Enzimas hepáticas elevadas	1 (50.0)
					Lactato en sangre aumentado	1 (50.0)
	Ganciclovir	1 (20.0)	Trastornos de la piel y del tejido	2 (20.0)	Prurito	1 (50.0)
Oseltamivir	1 (20.0)	Urticaria			1 (50.0)	

Tabla 7. Proporción de RAM notificadas por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022.

SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS n (%)	MEDICAMENTOS n Total=129 n (%) *	GRUPO DE RAM (SOC) n (%) *	RAM n Total=191 n (%) *
		subcutáneo	
	Estavudina 1 (20.0)	Trastornos del metabolismo y nutrición 1 (10.0)	Acidosis metabólica 1 (100.0)
	Valganciclovir 1 (20.0)	Trastornos cardiacos 1 (10.0)	Taquicardia 1 (100.0)
		Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración 1 (10.0)	Pérdida de fuerza 1 (100.0)
		Trastornos vasculares 3 (50.0)	Hipotensión Hipertensión 2 (66.7) 1 (33.3)
		Trastornos cardíacos 1 (16.7)	Taquicardia 1 (100.0)
J06 SUEROS INMUNES E INMUNOGLOBULINAS 4 (3.1)	Inmunoglobulina Humana Normal 4 (100.00)	Exploraciones complementarias 1 (16.7)	Pulso débil 1 (100.0)
		Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos 1 (16.7)	Taquipnea 1 (100.0)
	Vacuna Hexavalente (Difteria/Haemophilus/Influenzae/Pertussis/Poliomielitis/Tétanos/Hepatitis B) 1 (50.0)	Trastornos cardíacos 1 (33.3)	Taquicardia 1 (100.0)
J07 VACUNAS 2 (1.5)		Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración 1 (33.3)	Fiebre 1 (100.0)
	Vacuna antineumocócica 1 (50.0)	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos 1 (33.3)	Taquipnea 1 (100.0)

* Nota: Estos porcentajes son con base en la frecuencia obtenida por subgrupo de medicamento.

¹ Transaminasas elevadas: Alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y gamma glutamiltransferasa.

Tabla 8. RAM más frecuentes del 2011 al 2022.

GRUPO DE RAM	n (%) *
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción cutánea (n= 15)	42 (22.0)
Eritema (n= 9)	
Exantema generalizado (n= 6)	
Exploraciones complementarias	27 (14.1)
Transaminasas elevadas (n= 15) ^a	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	22 (11.5)
Hipopotasemia (n= 13)	
Trastornos gastrointestinales	
Vomito (n= 7)	21 (11.0)
Nausea (n= 4)	
Trastornos cardíacos	16 (8.4)
Taquicardia (n= 14)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	16 (8.4)
Fiebre (n= 11)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia (n= 4)	14 (7.3)
Eosinofilia (n= 3)	
Trombocitopenia (n= 3)	
Trastornos vasculares	
Hipotensión (n= 5)	9 (4.7)
Hipertensión (n= 3)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	7 (3.7)
Apnea (n= 3)	

^a Transaminasas elevadas: Alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y gamma glutamiltransferasa.

* n= Número total de RAM en cada grupo

% Porcentaje total de RAM notificadas de cada grupo.

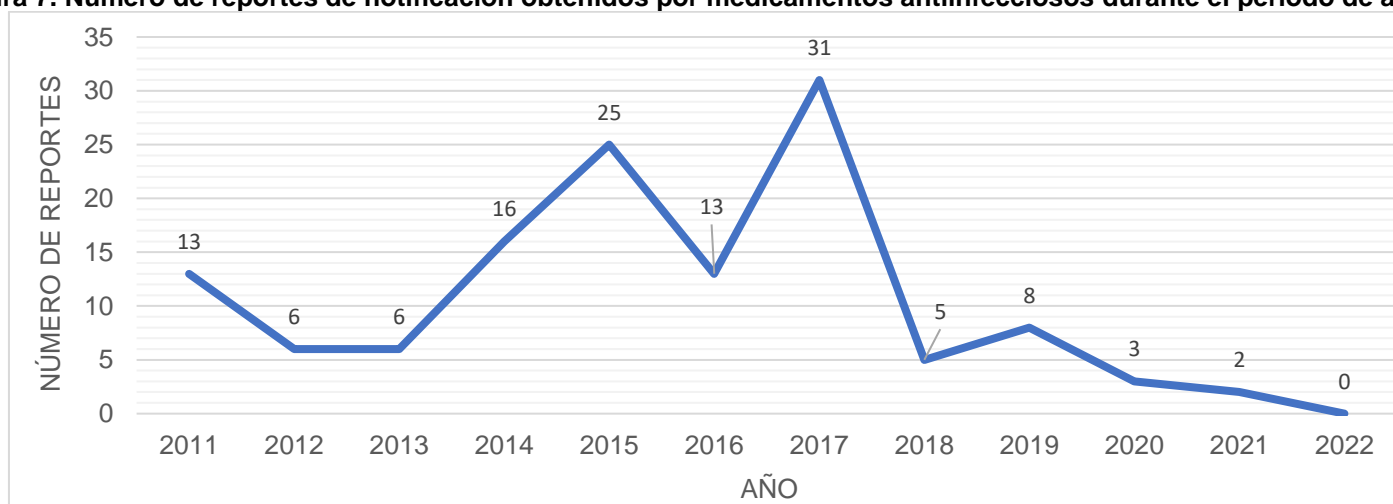
Con base en el número de notificaciones de RAM analizadas por año durante el período de estudio. Los años en los que más notificaciones de RAM por medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico se obtuvieron, fueron en el 2015 y el 2017 (ver tabla 9 y figura 7).

Tabla 9. Número de notificaciones de RAM analizadas por subgrupo de medicamento en cada año.

SUBGRUPO (n)	Número de notificaciones por año n Total=128											
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
J01 ANTIBACTERIANOS DE USO SISTÉMICO (88)	9	3	3	15	20	10	17	5	5	*	1	*
J02 ANTIMICÓTICOS DE USO SISTÉMICO (26)	*	2	3	1	5	2	8	*	2	2	1	*
J04 ANTIMICOBACTERIANOS (4)	1	*	*	*	*	1	2	*	*	*	*	*
J05 ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO (5)	*	1	*	*	*	*	3	*	1	*	*	*
J06 SUEROS INMUNES E INMUNOGLOBULINAS (4)	3	*	*	*	*	*	1	*	*	*	*	*
J07 VACUNAS (1)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	1	*	*

*No reportado

Figura 7. Número de reportes de notificación obtenidos por medicamentos antiinfecciosos durante el periodo de análisis



En la siguiente tabla se presentan los desenlaces (al momento de la notificación) de los pacientes que presentaron por lo menos una RAM por medicamentos antiinfecciosos.

Tabla 10. Desenlaces y manejo de medicación en pacientes que presentaron al menos una RAM.

	Número de pacientes n _{Total} =128 n (%)
Presentaron RAM que causaron hospitalización	
Sí	5 (3.9)
No	123 (96.1)
Presentaron RAM que aumentaron los días de hospitalización	
Sí	9 (7.0)
No	119 (93.0)
Requirieron tratamiento de la RAM	
Sí	57 (44.5)
No	40 (31.3)
Sin dato	31 (24.2)
Re-administración del medicamento sospechoso	
Hubo recurrencia de síntomas	2 (1.6)
No hubo recurrencia de síntomas	2 (1.6)
No hubo re-administración	58 (43.5)
Desconocido	66 (51.6)
Desenlace del paciente (al momento de la notificación)	
Recuperado sin secuela	103 (80.5)
Recuperado con secuela	0
No recuperado	17 (13.3)
Muerte relacionada al medicamento	0
Desconocido	8 (6.3)

En las tablas 11 y 12, se describen las RAM en terminología SOC y LLT que fueron clasificadas como graves y no graves, respectivamente, de acuerdo con los criterios de la NOM-220-SSA1-2016.

Tabla 11. Frecuencia de RAM *graves* por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022.

SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS n (%)	MEDICAMENTOS n (%) *	GRUPO DE RAM (SOC) n (%) *	RAM (LLT)	n Total=46 n (%) *
J01 ANTIBACTERIANOS DE USO SISTÉMICO 27 (58.7)	Cefepime 7 (25.9)	Exploraciones complementarias 5 (18.5)	Transaminasas elevadas ¹	4 (80.0)
			Potasio en suero elevado	1 (20.0)
	Meropenem 3 (11.1)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo 4 (14.8)	Eritema multiforme	2 (50.0)
	Vancomicina 3 (11.1)		Eritema	1 (25.0)
			Erupción cutánea	1 (25.0)
	Cefalotina 3 (11.1)	Trastornos gastrointestinales 4 (14.8)	Pancreatitis	3 (75.0)
			Hemorragia intraabdominal	1 (25.0)
	Metronidazol 3 (11.1)	Trastornos cardíacos 3 (11.1)	Taquicardia	2 (66.7)
			Arritmia	1 (33.3)
	Ceftriaxona 2 (7.4)	Trastornos del sistema inmunológico 3 (11.1)	Reacción anafiláctica	2 (66.7)
			Choque anafiláctico	1 (33.3)
Clindamicina 2 (7.4)	Trastornos del metabolismo y de la nutrición 2 (7.4)	Hipocalcemia	1 (50.0)	
		Hipopotasemia	1 (50.0)	
Piperacilina/Inhibidor de beta-lactamasas 2 (7.4)	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración 2 (7.4)	Edema	1 (50.0)	
		Fiebre	1 (50.0)	
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático 1 (3.7)	Anemia	1 (100.0)	
Trimetoprima/Sulfametoxazol 2 (7.4)		Trastornos hepatobiliares 1 (3.7)	Hiperbilirrubinemia	1 (100.0)

Tabla 11. Frecuencia de RAM *graves* por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022.

SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS n (%)	MEDICAMENTOS n (%) *	GRUPO DE RAM (SOC) n (%) *	RAM (LLT)	n Total=46 n (%) *
		Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos 1 (3.7)	Dificultad respiratoria	1 (100.0)
		Trastornos vasculares 1 (3.7)	Hipotensión	1 (100.0)
J02 ANTIMICÓTICOS DE USO SISTÉMICO 15 (32.6)	Anfotericina B 12 (80.0)	Trastornos del metabolismo y de la nutrición 10 (66.7)	Hipopotasemia	7 (70.0)
	Caspofungina 2 (13.3)		Acidosis metabólica	1 (10.0)
	Fluconazol 1 (6.7)	Trastornos vasculares 2 (13.3)	Hipocalcemia	1 (10.0)
			Hipomagnesemia	1 (10.0)
			Hipertensión	1 (50.0)
			Shock	1 (50.0)
	Trastornos cardíacos 1 (6.7)	Taquicardia	1 (100.0)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo 1 (6.7)	Eritema multiforme	1 (100.0)	
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático 1 (6.7)	Hipofibrinogenemia	1 (100.0)	
J04 ANTIMICOBACTERIANOS 1 (2.2)	Rifampicina/ pirazinamida/ etambutol/isoniazida 1 (100.0)	Exploraciones complementarias 1 (100.0)	Tiempo de coagulación prolongado	1 (100.0)
J05 ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO 2 (4.3)	Ganciclovir 1 (50.0)	Exploraciones complementarias 1 (50.0)	Enzimas hepáticas elevadas	1 (100.0)
	Valganciclovir 1 (50.0)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo 1 (50.0)	Urticaria	1 (100.0)

Tabla 11. Frecuencia de RAM *graves* por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022.

SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS n (%)	MEDICAMENTOS n (%) *	GRUPO DE RAM (SOC) n (%) *	RAM (LLT) n Total=46 n (%) *
J06 SUEROS INMUNES E INMUNOGLOBULINAS 1 (2.2)	Inmunoglobulina Humana Normal 1 (100.0)	Trastornos vasculares 1 (100.0)	Hipertensión 1 (100.0)

* Nota: Estos porcentajes son con base en la frecuencia obtenida por subgrupo de medicamento.

¹ Transaminasas elevadas: Alanina aminotransferasa y gamma glutamiltransferasa.

Tabla 12. Frecuencia de RAM *no graves* por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022

SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS n (%)	MEDICAMENTOS n (%) *	GRUPO DE RAM (SOC) n (%) *	RAM (LLT) n Total=145 n (%) *		
J01 ANTIBACTERIANOS DE USO SISTÉMICO 93 (64.1)	Vancomicina	15 (16.1)	Erupción cutánea	13 (40.6)	
	Cefepime	13 (14.0)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema generalizado	5 (15.6)
	Meropenem	13 (14.0)		Eritema	3 (9.4)
	Clindamicina	11 (11.8)		Prurito	3 (9.4)
	Ceftriaxona	9 (9.7)		Urticaria	2 (6.3)
	Cefotaxima	7 (7.5)		Dermatitis	1 (3.1)
	Ampicilina	6 (6.5)		Dermatosis	1 (3.1)
	Cefalotina	5 (5.4)		Eritema multiforme	1 (3.1)
	Claritromicina	3 (3.2)	Inflamación de la piel	1 (3.1)	
	Metronidazol	3 (3.2)	Rash	1 (3.1)	
	Piperacilina/Inhibidor de beta-lactamasas	2 (2.2)	Exploraciones complementarias	Síndrome del hombre rojo	1 (3.1)
	Amikacina	1 (1.1)		Transaminasas elevadas ¹	11 (64.7)
				Hemoglobina disminuida	3 (17.6)
		Enzimas hepáticas elevadas	1 (5.9)		
		Recuento anormal de leucocitos	1 (5.9)		
		Tiempo de protrombina prolongado	1 (5.9)		
		Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	3 (27.3)	
			Eosinofilia	3 (27.3)	
			Trombocitopenia	3 (27.3)	
			Leucocitosis	1 (9.1)	
			Leucopenia	1 (9.1)	

Tabla 12. Frecuencia de RAM *no graves* por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022

SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS n (%)	MEDICAMENTOS n (%) *	GRUPO DE RAM (SOC) n (%) *	RAM (LLT)	n Total=145 n (%) *	
	Amoxicilina	1 (1.1)	Vómito	5 (50.0)	
			Diarrea	1 (10.0)	
	Amoxicilina/inhibidor de beta-lactamasas	1 (1.1)	Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal	1 (10.0)
				Enterocolitis	1 (10.0)
	Dicloxacilina	1 (1.1)		Gastritis	1 (10.0)
				Nausea	1 (10.0)
	Doxiciclina	1 (1.1)	Trastornos cardíacos	Taquicardia	4 (80.0)
				Bradicardia	1 (20.0)
	Imipenem/cilastatina	1 (1.1)	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Glucosa anormal en sangre	1 (20.0)
				Hiperfosfatemia	1 (20.0)
	Moxifloxacino	1 (1.1)		Hiperglucemia	1 (20.0)
				Hipertrigliceridemia	1 (20.0)
		Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Hipopotasemia	1 (20.0)	
			Fiebre	3 (60.0)	
			Edema	1 (20.0)	
		Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Edema facial	1 (20.0)	
			Apnea	3 (75.0)	
			Obstrucción bronquial	1 (25.0)	
		Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	1 (100.0)	
		Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	1 (100.0)	
		Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad	1 (100.0)	

Tabla 12. Frecuencia de RAM *no graves* por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022

SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS n (%)	MEDICAMENTOS n (%) *	GRUPO DE RAM (SOC) n (%) *	RAM (LLT)	n Total=145 n (%) *
		Trastornos vasculares 1 (1.1)	Hipotensión	1 (100.0)
J02 ANTIMICÓTICOS DE USO SISTÉMICO 31 (21.4)	Anfotericina B 23 (88.5)	Trastornos gastrointestinales 7 (22.6)	Nausea Vómito Malestar abdominal Dolor abdominal	3 (42.9) 2 (28.6) 1 (14.3) 1 (14.3)
		Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración 7 (22.6)	Fiebre Malestar general	6 (85.7) 1 (14.3)
		Trastornos cardíacos 4 (12.9)	Taquicardia	4 (100.0)
		Trastornos del metabolismo y de la nutrición 4 (12.9)	Hipopotasemia	4 (100.0)
		Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo 3 (9.7)	Eritema multiforme Erupción cutánea Exantema generalizado	1 (33.3) 1 (33.3) 1 (33.3)
		Trastornos del sistema nervioso 2 (6.5)	Cefalea Temblor	1 (50.0) 1 (50.0)
		Trastornos vasculares 2 (6.5)	Hipertensión Hipotensión	1 (50.0) 1 (50.0)
		Trastornos del sistema inmunológico 1 (3.2)	Hipersensibilidad a fármaco	1 (100.0)
		Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético 1 (3.2)	Escalofríos	1 (100.0)

Tabla 12. Frecuencia de RAM *no graves* por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022

SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS n (%)	MEDICAMENTOS n (%) *	GRUPO DE RAM (SOC) n (%) *	RAM (LLT) n Total=145 n (%) *
J04 ANTIMICOBACTERIANOS 5 (3.4)	Rifampicina 2 (40.0)	Trastornos hepato biliares 2 (40.0)	Hiperbilirrubinemia 2 (100.0)
	Rifampicina/ pirazinamida/ etambutol/isoniazida 2 (40.0)	Exploraciones complementarias 1 (20.0)	Enzimas hepáticas elevadas 1 (100.0)
	Dapsona 1 (20.0)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático 1 (20.0)	Metahemoglobinemia 1 (100.0)
		Trastornos renales y del sistema urinario 1 (20.0)	Cromaturia 1 (100.0)
J05 ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO 8 (5.5)	Oseltamivir 5 (62.5)	Trastornos psiquiátricos 3 (37.5)	Alucinación 1 (33.0) Insomnio 1 (33.0) Irritabilidad 1 (33.0)
	Efavirenz/ Emtricitabina/ Tenofovir disoproxilo 2 (25.0)	Exploraciones complementarias 1 (12.5)	Lactato en sangre aumentado 1 (100.0)
		Trastornos cardiacos 1 (12.5)	Taquicardia 1 (100.0)
	Estavudina 1 (12.5)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo 1 (12.5)	Prurito 1 (100.0)
		Trastornos del metabolismo y de la nutrición 1 (12.5)	Acidosis metabólica 1 (100.0)
		Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración 1 (12.5)	Pérdida de fuerza 1 (100.0)

Tabla 12. Frecuencia de RAM *no graves* por subgrupo de medicamentos antiinfecciosos del 2011 al 2022

SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS n (%)	MEDICAMENTOS n (%) *	GRUPO DE RAM (SOC) n (%) *	RAM (LLT)	n Total=145 n (%) *	
J06 SUEROS INMUNES E INMUNOGLOBULINAS 5 (3.4)	Inmunoglobulina Humana Normal 5 (100.00)	Trastornos vasculares	2 (40.0)	Hipotensión	2 (100.0)
		Trastornos cardíacos	1 (20.0)	Taquicardia	1 (100.0)
		Exploraciones complementarias	1 (20.0)	Pulso débil	1 (100.0)
		Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos	1 (20.0)	Taquipnea	1 (100.0)
J07 VACUNAS 3 (2.1)	Vacuna Hexavalente (Difteria/ Haemophilus/ Influenzae/ Pertussis/ Poliomielitis/ Tétanos/ Hepatitis B) 3 (100.0)	Trastornos cardíacos	1 (33.3)	Taquicardia	1 (100.0)
		Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1 (33.3)	Fiebre	1 (100.0)
		Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1 (33.3)	Taquipnea	1 (100.0)

* Nota: Estos porcentajes son con base en la frecuencia obtenida por subgrupo de medicamento.

¹ Transaminasas elevadas: Alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y gamma glutamiltransferasa.

11. DISCUSIÓN

A. Datos clínicos y demográficos de los pacientes

El estudio de las RAM mediante un análisis secundario de bases de datos de los reportes de notificación que se emiten al CIFV del HIMFG es una forma económica y factible de conocer la seguridad de los medicamentos en población pediátrica.

Tomando en cuenta que los pacientes pediátricos son vulnerables de presentar RAM, que entre los medicamentos más prescritos en esta población se encuentran los medicamentos antiinfecciosos (44,45) y que en pacientes hospitalizados hay mayor incidencia reportada de RAM (38), se esperaría que el número de pacientes de los que se obtuvieron notificaciones durante los 10 años de estudio fuera mayor a 128, ya que a diferencia de otros estudios realizados en Latinoamérica y enfocados en pediátricos, se encontró mayor cantidad de pacientes con RAM por antibióticos en períodos más cortos. No obstante, una característica que tienen en común estos estudios es que utilizaron un método diferente que consiste en una cohorte prospectiva donde se monitorean, analizan y detectan las RAM mediante un seguimiento intensivo y más cercano del paciente a partir de que recibe su tratamiento farmacológico, lo que permite tener una mejor detección, análisis y mayor notificación de las SRAM.

Un ejemplo es el estudio de *las Salas R. et.al* (6), en el cual se detectaron 156 SRAM en 147 pacientes en un hospital de Colombia durante 6 meses, donde el 70% de los medicamentos relacionados con RAM fueron los antibióticos. Para ello, monitorearon intencionadamente a pacientes pediátricos hospitalizados que tuvieran al menos un medicamento prescrito para determinar si presentaban SRAM durante su seguimiento. Además, los profesionales de salud que participaron en ese estudio fueron capacitados para la detección y notificación de SRAM. De manera similar, en un hospital de Brasil se encontraron 30 pacientes que presentaron 35 SRAM con la misma duración y tipo de estudio que el de Colombia, a diferencia de que en éste no se tomaron en cuenta diversas áreas de hospitalización, el rango de edad de los pacientes fue de 28 días a 12 años y sólo se enfocó en pacientes con tratamiento antibiótico (40).

Por otro lado, en la tabla 3 se observa que el grupo de niños de 2 a 11 años fue el más frecuente, seguidos de los lactantes. Además de que más del 50% de los pacientes fueron del sexo femenino. Esto coincide con lo reportado en los estudios de *Smyth et.al.* (38), *Aagaard L. et.al* (39), *Star k. et.al.* (7) y de *Las Salas R. et.al.*(6), lo cual podría deberse a ciertos factores como la inmadurez de sus sistemas fisiológicos en edades más tempranas, a la variación en su composición corporal y a los cambios en sus procesos farmacocinéticos en estos grupos de edad como la actividad y maduración de las enzimas involucradas en las reacciones de oxidación (CYP) y conjugación (UGT) del metabolismo (27).

En cuanto a los diagnósticos de base (ver tabla 3), se esperaría que las enfermedades del sistema respiratorio y las enfermedades infecciosas fueran las más frecuentes, ya que se sabe que estas enfermedades son muy comunes en pacientes pediátricos en el primer nivel de atención (59), además de que la prescripción medicamentos antiinfecciosos para su tratamiento es una práctica muy habitual. No obstante, es razonable que los principales diagnósticos fueran las neoplasias y las malformaciones congénitas, ya que son el tipo de enfermedades que más se atienden en el HIMFG. Además, hay que considerar que los pacientes con diagnóstico de cáncer son considerados como un factor de riesgo (5,38) por la inmunosupresión ocasionada por la quimioterapia y que en algunas ocasiones podría haber confusión si una RAM es ocasionada por la quimioterapia *per se*, por el antibiótico o por el conjunto de ambos.

Los servicios de mayor procedencia de notificaciones fueron los de infectología, neonatología y las unidades de terapia intensiva, esto podría deberse a que en tales servicios se tiene un mayor monitoreo y atención más constante a los pacientes, además de que es donde se tiene mayor prescripción de antimicrobianos por las condiciones de salud de los pacientes, esto favorece la detección de RAM de forma más oportuna. A diferencia de las salas de urgencias, aunque es una de las salas donde es muy común el uso de antimicrobianos, por las condiciones del paciente y la sobrecarga de trabajo del personal de salud en estas áreas se dificulta la correcta identificación y la notificación de SRAM. Como se observó en el estudio de *Morales-Ríos O. et al.* (24), donde al realizar múltiples

intervenciones para mejorar la identificación y notificación de RAM en el servicio de urgencias del HIMFG, mejoró la capacidad de los médicos de identificar correctamente y notificar las RAM, y que en los pacientes con diagnóstico oncológico disminuyó la probabilidad de que los médicos reporten al CIFV las RAM que presentan.

En la tabla 4 se observa que la mayoría de los pacientes tenían desnutrición, lo cual también es considerado como un factor de riesgo para presentar RAM (5). Sin embargo, una limitación de este estudio es que no se realizó alguna prueba estadística para saber si hubo diferencia significativa en las características demográficas de los pacientes que presentaron RAM.

Otros factores inherentes a la manifestación de RAM son los factores genéticos, los hábitos alimenticios de los pacientes, el patrón de la enfermedad, el estatus socioeconómico y el acceso a la atención médica. Por lo que, algunas intervenciones de prevención de RAM que podrían implementarse son: mejorar los hábitos y planes de alimentación de los pacientes, al tener una alimentación más balanceada y enriquecida, permite prevenir la desnutrición y enfermedades, lo que disminuye la necesidad del uso de medicamentos y, por ende, la probabilidad de RAM. Tener mayor acceso a la salud médica para así prevenir, monitorear y detectar de manera más oportuna las enfermedades, además de mejorar la salud de la población y así disminuir la necesidad de tratamientos prolongados o con medicamentos de mayor riesgo, considerando que muchas personas no tienen acceso a los servicios de salud esenciales y aunque los servicios médicos puedan estar disponibles, las personas a veces incurrir en una gran carga financiera para usarlos y en algunos casos deben renunciar a la atención médica debido a los altos costos.

B. Medicamentos y características de las reacciones adversas

Tomando en cuenta que se obtuvieron en total 129 medicamentos relacionados a la aparición de 191 RAM en 128 pacientes, se puede deducir que casi la mitad de ellos presentaron más de una reacción adversa y que un paciente tuvo dos medicamentos sospechosos.

Los antibacterianos fueron el subgrupo predominante de los medicamentos antiinfecciosos causantes de reacciones adversas, sobre todo graves (ver tablas 7 y 11). Se ha encontrado que los antibióticos y las vacunas son de los medicamentos más relacionados a reacciones adversas en países de bajos y medianos ingresos, en Europa, Latinoamérica y Asia (22,41). Lo cual puede relacionarse con que los antibióticos son el grupo de medicamentos más prescritos en diversos países, incluyendo a México (1,42). Además, se sabe que los antibióticos también son de los medicamentos que más se prescriben inadecuadamente (41) y esto trae como consecuencia que aumente el riesgo de que se manifiesten RAM. Por esto resulta importante considerar la necesidad de promover la prescripción racional de antibióticos.

Entre los antibióticos más frecuentes tanto de forma general como en las RAM graves, se encuentran la vancomicina, cefepime, meropenem y ceftriaxona. De manera semejante a lo reportado en la literatura, ya que los antibióticos más reportados son las penicilinas, las cefalosporinas, aminoglucósidos y los inhibidores de beta-lactamasas (6,41,42). En el caso de los carbapenémicos, éstos podrían ser de los antibióticos más frecuentes debido a que son de los antibióticos más prescritos en el HIMFG.

Con respecto a las RAM más notificadas en este grupo se encuentran los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, las exploraciones complementarias y los trastornos gastrointestinales. Considerando que los antibióticos, en especial las penicilinas, están altamente relacionados con reacciones alérgicas, dado que sus moléculas pueden comportarse como haptenos y desencadenar respuestas inmunológicas que se pueden manifestar como erupciones o alteraciones cutáneas, esto podría explicar por qué los trastornos de la piel son de los principales grupos de RAM. Por otro lado, se sabe que los antibióticos pueden alterar la microbiota gastrointestinal en tratamientos prolongados, sobre todo cuando son de amplio espectro, debido a que son inespecíficos entre las bacterias patógenas y de la microbiota, lo que explica que estén muy relacionados con alteraciones o trastornos gastrointestinales, incluso graves (ver tabla 11) las cuales se perciben en la clínica porque la condición clínica del paciente se

complica o empeora al grado de prolongar su estancia hospitalaria, poner en riesgo su vida o provocar una invalidez significativa.

En relación con los antimicóticos, las anfotericinas B (tanto de complejo lipídico como la liposomal) son los antimicóticos más prescritos en el hospital y, en su mayoría, son utilizadas como tratamiento empírico de micosis en pacientes con cáncer hematológico que presentan neutropenias graves, las cuales son ocasionadas por el tratamiento con medicamentos citotóxicos o inmunosupresores (57). De ahí que, la anfotericina B no sólo fue el antimicótico sospechoso más frecuente, también fue el medicamento antiinfeccioso con mayor número de notificaciones, esto también se observa en las RAM graves y no graves (ver tablas 7, 11 y 12). Además, hay que recordar que se tuvieron más notificaciones de pacientes con diagnóstico de cáncer, siendo el 23% de los pacientes, y que la anfotericina B es uno de los antifúngicos con más reacciones adversas graves (tabla 2), como la hepatotoxicidad, de ahí que los trastornos del metabolismo y los trastornos gastrointestinales hayan sido los más reportados.

Otro aspecto importante, es que sólo se obtuvieron datos de RAM relacionadas a 2 vacunas y 4 a sueros inmunes, lo cual resulta interesante ya que se sabe que las vacunas son de los medicamentos que más notificaciones se reciben, como en el estudio de *Star K.* (7), donde el 46% de los reportes que se recibieron en VigiBase hasta febrero del 2010, correspondieron a reportes de notificación de vacunas en niños de 0 a 17 años. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que el proceso de notificación por ESAVI, tienen un proceso de notificación diferente a los de RAM, ya que en vez de notificarse al CIFV del HIMFG, son monitoreadas y notificadas por la Unidad de Epidemiología Hospitalaria del HIMFG al CNFV. Con lo cual, resulta razonable el número de reportes obtenidos en este estudio.

Por otro lado, se observa que casi una cuarta parte de las RAM fueron clasificadas como graves (24.1%) debido que causaron o prolongaron la hospitalización del paciente y que más de la mitad (57.6%) fueron clasificadas como severidad moderada (ver tabla 5), esto demuestra que las RAM son un problema para la salud por el impacto negativo que pueden tener en el desenlace del paciente. Sin embargo, es necesario recalcar que para este estudio se consideraron como

severidad moderada aquellas RAM que requirieron tratamiento (ver tabla 10), aunque no necesariamente fuera farmacológico, debido a que en la NOM-220-SSA1-2016 (13) no se especifica cómo clasificar este tipo de reacciones y el 44.5% los pacientes analizados requirieron tratamiento (ver tabla 10). Otro criterio de la norma que genera confusión dentro de esta clasificación es que los criterios para determinar si la severidad fue leve o moderada son muy similares entre sí ya que en las RAM moderadas menciona “puede o no requerir la suspensión del medicamento” y en las RAM severas “requiere la suspensión del medicamento”. Esto puede generar confusión al momento de que el notificador realice la clasificación de severidad en los casos donde, por ejemplo, se presente una RAM que interfirió con las actividades del paciente, que requirió de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento, ya que los criterios son muy similares y poco excluyentes entre sí, por lo que es resulta necesario implementar capacitaciones que ayuden a disminuir estas confusiones al momento de clasificar las RAM, así como establecer protocolos que ayuden a analizar de forma más sistematizada y homologada las notificaciones, lo que también facilitará su clasificación adecuada. Otro dato importante, es que el 13.3% de los pacientes no se recuperó de la RAM, esto demuestra el impacto negativo que las RAM pueden tener en el desenlace del paciente (ver tabla 10).

C. Notificaciones y calidad de la información

Los reportes de notificación de SRAM tienen un papel importante para conocer y monitorear la seguridad de los medicamentos de manera más eficiente. No obstante, para poder realizar una apropiada evaluación de la seguridad de los medicamentos con este método, es imprescindible la obtención de reportes con buena calidad de la información y una cantidad considerable de notificaciones.

En nuestro caso, casi el 90% de las notificaciones tuvieron un grado 2 de calidad, lo cual era de esperarse, considerando que en México los hospitales son los generadores de notificaciones de RAM con mayor calidad de la información (60), esto permitió que se realizara la evaluación de la causalidad en la mayoría de las RAM, teniendo el 80% como probables. Sólo el 3% de las notificaciones tuvieron grado 3 de calidad a causa de que la mayoría de las ocasiones no es posible la re-

administración del medicamento sospechoso por cuestiones éticas, lo que también explica por qué en el 1% de las RAM se obtuvo que la causalidad fue cierta.

El análisis de causalidad permite evaluar la *probabilidad* de que un medicamento tenga una relación causal con la manifestación clínica. Para lo cual existen diferentes métodos que se dividen en tres categorías; a) en algoritmos, que consisten en preguntas específicas a las que se les asigna una puntuación dependiendo la respuesta (ej. Algoritmo de Naranjo), b) juicio de expertos, que se basa en el conocimiento previo y la experiencia del evaluador (ej. Escala de la OMS-UMC), y c) los métodos probabilísticos o bayesianos, donde se utilizan datos específicos para transformar una probabilidad previa en una posterior a la exposición (ej. Marshford) (61). En este estudio se analizó la causalidad mediante el Algoritmo de Naranjo, ya que es uno de los métodos solicita la autoridad regulatoria a través de Vigiflow. Esto podría ser porque es un método validado, simple y fácil de aplicar, que permite realizar una evaluación más estructurada y estandarizada, que tiene mayor reproducibilidad que otros métodos, como el de la OMS-UMC (62). Es importante remarcar que en la actualidad no existe un método universal para evaluar la causalidad debido a las limitaciones que tiene cada método. Por ejemplo, en la población pediátrica recientemente se validó un algoritmo para evaluar RAM en neonatos en las UCIN (Algoritmo de Du), no obstante, todavía se requiere realizar más investigación al respecto en población pediátrica (63,64).

Algo que resulta preocupante de los datos obtenidos en este estudio, es la baja proporción obtenida de notificaciones por medicamentos antiinfecciosos en los 11 años de estudio (ver tabla 9), considerando que los medicamentos antiinfecciosos son de los más prescritos en México y, por ende, también en el HIMFG, además de que son de los más relacionados con la aparición de RAM en pediátricos. Esto podría hacernos pensar que las RAM relacionadas a antiinfecciosos de uso sistémico no es un problema que esté presente en el HIMFG o que son muy poco frecuentes, a diferencia de lo que se reporta en la literatura. Sin embargo, una de las principales limitaciones que se tiene con este método de la farmacovigilancia es el problema de la sub-notificación, como lo mencionan en el estudio de *Hazel*

et.al. (20) donde encontraron que la tasa de sub-notificación en diversos países es mayor al 90%. Un ejemplo, es el estudio de *Star K.* (7), donde sólo el 7.7% de los reportes de RAM que se registran en VigiBase son en población pediátrica. En el caso del HIMFG, se sabe que la tasa de sub-notificación es del 93.9% (5), lo que explica la baja proporción de notificaciones obtenidas.

Ahora bien, se sabe que en países de altos ingresos la tasa de notificación es mayor, conformando el 85% de las notificaciones que se reciben a nivel global, mientras que en los países de bajos y medianos ingresos, constituyen el 1% y el 8%, respectivamente. Esta diferencia podría deberse a que en los países de altos ingresos los sistemas de farmacovigilancia tienen mayor inversión y tiempo de implementación, por lo que están mejor establecidos, además de otros factores como la estructura y el acceso de la población a los sistemas de salud, así como factores económicos y políticos. Como se encontró en una revisión sistemática sobre la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia, donde *Osnaya V. et.al.* (25) menciona que la mayoría de los sistemas de farmacovigilancia de los países en desarrollo comparten ciertas características y dificultades para alcanzar la madurez que tienen los países desarrollados como son; la falta de una fuente de financiamiento estable, personal insuficiente y carente de capacitación para realizar las actividades de farmacovigilancia y la baja tasa de notificación al Centro de Monitoreo de Uppsala.

Consideremos ahora el número de notificaciones obtenidas durante el periodo de análisis (ver figura 5), se observa que en el año 2017 se registró la mayor cantidad de notificaciones por medicamentos antiinfecciosos, seguido de los años 2015 y 2014. Esto puede deberse a diversos factores, como el hecho de que entre el 2014 y el 2015 se registró el Programa del Servicio Social en el CIFV, lo que permitió que con el apoyo de varios alumnos del servicio social se realizaran intervenciones para aumentar la notificación de SRAM en el hospital, mismas que se habían implementado y generado un impacto positivo en el año 2012 en la sala de Urgencias (24). En estos años, también se nombraron responsables de farmacovigilancia en cada área de hospitalización, entre los cuales los servicios de

Neonatología, UTIP y Hemato-Oncología tuvieron un buen funcionamiento y aumentaron su notificación.

Por el contrario, a partir del 2020 se observa un descenso en la cantidad de notificaciones recibidas, posiblemente porque en ese periodo se tuvieron grandes cambios y prioridades en cuanto a la atención de la salud en el hospital por la pandemia del Covid-19, al igual que en otros hospitales de México, lo que dificultó promover la notificación durante este periodo (65,66). Aunado a ello, la escasez de recursos ha sido uno de los principales factores que afecta las actividades de la farmacovigilancia en el hospital, como por ejemplo la falta de personal permanente en CIFV, como ya se ha estudiado por *Osnaya et.al* (25). Dicho de otra manera, se requieren más profesionales de la salud permanentes con experiencia para promover y mejorar las actividades de farmacovigilancia dentro del hospital, a través de la difusión y creación de la conciencia.

En este estudio, no se puede realizar una comparación sobre la cantidad de RAM en los diferentes grupos de medicamentos, ya que la sub-notificación también puede ser diferente en cada grupo de medicamentos. Considerando, además, que la cantidad de notificaciones puede variar dependiendo de muchos factores como el tiempo transcurrido desde que el medicamento ingresó al mercado, el tipo de medicamento, las actividades regulatorias en temas de farmacovigilancia, los indicadores del uso del medicamento, la población, entre otros (20,67). En el caso del HIMFG, se sabe que la tasa de sub-notificación es del 93.9% (5). No obstante, ya se han evaluado intervenciones para mejorar la identificación y el reporte de RAM tanto a nivel internacional como en el mismo HIMFG. Dentro las cuales se encuentra el uso de herramientas electrónicas para facilitar y optimizar el proceso de notificación en combinación con intervenciones educativas como la capacitación continua de los profesionales de la salud para la correcta detección y notificación de RAM, aumentar la difusión de las funciones y el propósito de la farmacovigilancia, así como la introducción y el acompañamiento del farmacéutico con otros profesionales de la salud (23). Además, se ha observado que las intervenciones no sólo ayudan a aumentar la tasa de notificación, sino también a promover su relevancia (68,69). Un ejemplo es el estudio de *Morales R. et.al* (24),

donde se realizaron intervenciones para mejorar la notificación en la sala de urgencias del HIMFG, las cuales consistieron en sesiones educativas acompañadas de recordatorios, retroalimentación constante a los profesionales de la salud y una mayor accesibilidad a los formatos de notificación, lo que logró incrementar hasta 14 veces la notificación en este servicio. Otro aspecto importante, es el efecto que pueden tener estas intervenciones con el tiempo, se estima que la duración máxima del efecto es de hasta 3 años y reducir progresivamente con el tiempo (68). Por lo que es necesario emplear múltiples estrategias y que incentiven a tener una participación continua por parte de los profesionales para tener un efecto a largo plazo.

Finalmente, es importante enfatizar que las intervenciones para mejorar la notificación espontánea pueden variar entre regiones y países debido a su infraestructura, sus capacidades, la distribución de sus enfermedades, la cultura, los programas de educación médica y el estatus económico (69). Por lo que la planeación y ejecución las intervenciones para mejorar la notificación deben adaptarse tomando en cuenta los recursos y limitaciones que se tienen.

12. CONCLUSIONES

La proporción de notificaciones de RAM por medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del 2011 a marzo del 2022 es del 4.53. En el análisis se observó que los antibióticos fueron el grupo más frecuente en las RAM graves, afectando principalmente el tejido subcutáneo y el sistema gastrointestinal y que los medicamentos que más RAM produjeron fueron la anfotericina B y la vancomicina.

13. PERSPECTIVAS

Con este estudio se espera:

- 1) Crear conciencia sobre la importancia y la necesidad de aumentar la notificación de RAM en especial en la población pediátrica.
- 2) Continuar con la implementación de estrategias para mejorar la identificación de SRAM y su notificación en el HIMFG.
- 3) Promover la inclusión de farmacéuticos clínicos en las actividades de farmacovigilancia, con la finalidad de detectar y notificar las RAM para mejorar la salud y seguridad de los pacientes.

14. REFERENCIAS

1. Marques J, Ribeiro-Vaz I, Pereira AC, Polónia J. A survey of spontaneous reporting of adverse drug reactions in 10 years of activity in a pharmacovigilance centre in Portugal. *Int J Pharm Pract.* 2014;22(4):275–82.
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.* el 1 de diciembre de 2013;69(12):1985–96.
3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *JAMA.* el 15 de abril de 1998;279(15):1200.
4. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol.* julio de 2001;52(1):77–83.
5. Morales-Ríos O, Cicero-Oneto C, García-Ruiz C, Villanueva-García D, Hernández-Hernández M, Olivares-López V, et al. Descriptive study of adverse drug reactions in a tertiary care pediatric hospital in México from 2014 to 2017. *PLoS ONE.* 2020;15(3).
6. de Las Salas R, Díaz-Agudelo D, Burgos-Flórez FJ, Vaca C, Serrano-Meriño DV. Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. *Colomb Medica Cali Colomb.* el 30 de septiembre de 2016;47(3):142–7.
7. Star K, Norén GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected Adverse Drug Reactions Reported For Children Worldwide. *Drug Saf.* mayo de 2011;34(5):415–28.
8. Banahan Benjamin F. Chapter 9. Medication Safety and Pharmacovigilance. En: Yang Y, West-Strum D, editores. *Understanding Pharmacoepidemiology* [Internet]. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011. Disponible en: accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=57221813
9. Pharmacovigilance: Overview | European Medicines Agency [Internet]. [citado el 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>

10. World Health Organization., WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. The importance of pharmacovigilance. World Health Organization; 2002. 48 p.
11. Geer MI, Koul PA, Tanki SA, Shah MY. Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital. J Pharmacol Toxicol Methods. el 1 de septiembre de 2016;81:323–34.
12. Farmacovigilancia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado el 11 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>
13. NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. [citado el 14 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php%3Fcodigo%3D5490830%26fecha%3D19/07/2017#gsc.tab=0
14. WHO. Safety Monitoring of Medicinal Products: Reporting Systems For The General Public. 2000;35(3):41–3.
15. About the WHO Programme for International Drug Monitoring | UMC [Internet]. [citado el 13 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/>
16. NOM-220-SSA1-2002.pdf [Internet]. [citado el 11 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ordenjuridico.gob.mx/Federal/PE/APF/APC/SSA/Normas/Oficiales/NOM-220-SSA1-2002.pdf>
17. COFEPRIS. Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas. [Internet]. Ciudad de México: COFEPRIS; 2020 p. 1–77. Disponible en: www.gob.mx/cofepris,
18. Farmacovigilancia en México | Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios | Gobierno | gob.mx [Internet]. [citado el 13 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>

19. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red PARF Documento Técnico No. 5. Washington, D.C.; 2011. 78 p.
20. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* el 20 de noviembre de 2006;29(5):385–96.
21. Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol.* el 27 de septiembre de 2005;60(6):653–8.
22. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PSG, Hansen EH. Global patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™. *Drug Saf.* diciembre de 2012;35(12):1171–82.
23. Li R, Zaidi STR, Chen T, Castelino R. Effectiveness of interventions to improve adverse drug reaction reporting by healthcare professionals over the last decade: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* enero de 2020;29(1):1–8.
24. Ríos OM, Gutiérrez LJ, Talavera JO, Téllez-Rojo MM, López VO, Espinosa JG, et al. A comprehensive intervention for adverse drug reactions identification and reporting in a Pediatric Emergency Department. *Int J Clin Pharm.* febrero de 2016;38(1):80–7.
25. Osnaya Valencia FI, Vargas Neri JL, Universidad NA de M, Universidad NA de M. "Instrumentos utilizados por países en desarrollo para la evaluación del sistema de farmacovigilancia: revisión sistemática de la literatura. 2023.
26. García Ruiz CA. Estudio descriptivo de las notificaciones de reacción adversa a medicamento del programa electrónico de farmacovigilancia del Hospital Infantil de México Federico Gómez. [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2019.
27. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. Wood AJJ, editor. *N Engl J Med.* el 18 de septiembre de 2003;349(12):1157–67.

28. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: A review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*. septiembre de 2009;94(9):724–8.
29. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. septiembre de 2005;164(9):552–8.
30. Phan H, Pai VB, Nahata MC. *Pediatrics Pharmacotherapy*. En: Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM, Lee KC, Bookstaver PB, editores. *PREVIEW: Basic concepts of Pharmacotherapy Principles & Practices* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019. p. 19–28. Disponible en: accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1191941959
31. Nahata MC, Taketomo C. *Pediatrics*. En: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editores. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017. Disponible en: accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1145218005
32. Chisholm-Burns M, Schwinghammer T, Malone P, Kolesar J, Lee K, Bookstaver B. *Pharmacotherapy Principles & Practice*. Chisholm-Burns Marie, Schwinghammer Terry, Malone Patrick, Kolesar Jill, Lee Kelly, Bookstaver Brandon, editores. Vol. 5th edition. United States: Mc Graw Hill Education; 2019.
33. European Union. EUR-Lex - 52008SC2671 - EN - EUR-Lex [Internet]. 2008 [citado el 9 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A52008SC2671>
34. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf*. el 31 de mayo de 2015;38(5):437–53.
35. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. el 1 de octubre de 2002;58(7):479–82.

36. Vallano Ferraz A, Agustí Escasany A, Pedrós Xolvi C, Arnau de Bolós JM a. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos. *Gac Sanit.* mayo de 2012;26(3):277–83.
37. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider HT, et al. Incidence and Costs of Adverse Drug Reactions During Hospitalisation Computerised Monitoring Versus Stimulated Spontaneous Reporting. Vol. 22, *Drug Safety*. 2000 p. 161–8.
38. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, et al. Adverse Drug Reactions in Children—A Systematic Review. Ross JS, editor. *PLoS ONE*. el 5 de marzo de 2012;7(3):e24061.
39. Aagaard L, Christensen A, Hansen EH. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol.* octubre de 2010;70(4):481–91.
40. Ramos SF, Araújo-Neto F de C, Aires-Moreno GT, de Araújo DCSA, Lima E da C, de Lyra DP. Causality and avoidability of adverse drug reactions of antibiotics in hospitalized children: a cohort study. *Int J Clin Pharm.* el 1 de octubre de 2021;43(5):1293–301.
41. Cliff-Eribo KO, Sammons H, Choonara I. Systematic review of paediatric studies of adverse drug reactions from pharmacovigilance databases. *Expert Opin Drug Saf.* el 2 de octubre de 2016;15(10):1321–8.
42. Rashed AN, Wong ICK, Cranswick N, Hefele B, Tomlin S, Jackman J, et al. Adverse drug reactions in children international surveillance and evaluation (ADVISE): A multicentre cohort study. *Drug Saf.* junio de 2012;35(6):481–94.
43. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado el 5 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J
44. Bénard-Larivière A, Jové J, Lassalle R, Robinson P, Droz-Perroteau C, Noize P. Drug use in French children: a population-based study. *Arch Dis Child.* octubre de 2015;100(10):960–5.
45. Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ.* el 24 de noviembre de 2008;337:a2245.

46. Peláez-Ballestas I, Hernández-Garduño A, Arredondo-García JL, Viramontes-Madrid JL, Aguilar-Chiu A. Use of antibiotics in upper respiratory infections on patients under 16 years old in private ambulatory medicine. *Salud Pública México*. junio de 2003;45(3):159–64.
47. Jasso-Gutiérrez L, Morales-Ríos O, Mejía-Aranguré JM. Tendencias del consumo y precio promedio ponderado sobre los costos de los medicamentos anti-infecciosos en un hospital pediátrico [Internet]. 2010. Disponible en: www.medigraphic.org.mx
48. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [citado el 26 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
49. Resistencia a los antimicrobianos - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado el 26 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobianos>
50. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. el 1 de diciembre de 2013;13(12):1057–98.
51. AMR Review Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations_1.pdf [Internet]. [citado el 28 de agosto de 2023]. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
52. Kaur K, Kanwal P, Goyal P, Singh P, Yakhmi S, Jain S, et al. Spontaneous Adverse Drug Reaction Monitoring in a Tertiary Care Centre. *Curr Drug Saf*. el 17 de noviembre de 2020;15(3):215–21.
53. Montastruc JL, Lafaurie M, de Canecaude C, Durrieu G, Sommet A, Montastruc F, et al. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. el 1 de noviembre de 2021;87(11):4334–40.

54. Valdez-Ramírez LA, Serrano-Medina A, Cornejo-Bravo JM. Adverse drug reactions' reporting in a Mexican hospital. *Int J Pharm Pract.* el 1 de diciembre de 2020;28(6):660–2.
55. Laboratorios Normon. *Manual Normon*. Vol. Séptima edición. 1999.
56. Goodman LS, Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Vol. Novena edición. McGraw-Hill; 1996.
57. Pérez Morales AM. *Análisis del consumo y costos de antimicóticos y antivirales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo 2012-2019*. [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2022.
58. ICH HARMONISED GUIDELINE ADDENDUM TO ICH E11: CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PEDIATRIC POPULATION E11 (R1). 2017.
59. INP - Transparencia - Transparencia Focalizada - Catálogo de Padecimientos [Internet]. [citado el 8 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.pediatria.gob.mx/interna/transfocal_catapadeci.html
60. Sánchez-Sánchez B, Altgracia-Martínez M, Kravzov-Jinich J, Moreno-Bonett C, Vázquez-Moreno E, Martínez-Núñez JM. Evaluation of Completeness of Suspected Adverse Drug Reaction Reports Submitted to the Mexican National Pharmacovigilance Centre. *Drug Saf* 2012 35(10):837–44. el 13 de diciembre de 2012;35(10):837–44.
61. Rosa María Papale - Santiago Schiaffino D. *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia edición Latinoamérica* [Internet]. Disponible en: www.wiley.com/en-ar
62. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* el 1 de enero de 2008;31(1):21–37.
63. Du W, Lehr VT, Lieh-Lai M, Koo W, Ward RM, Rieder MJ, et al. An Algorithm to Detect Adverse Drug Reactions in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Pharmacol.* enero de 2013;53(1):87–95.
64. Leopoldino RWD, de Oliveira LVS, Fernandes FEM, de Lima Costa HTM, Vale LMP, Oliveira AG, et al. Causality assessment of adverse drug reactions in

- neonates: a comparative study between Naranjo's algorithm and Du's tool. *Int J Clin Pharm.* el 1 de agosto de 2023;45(4):1007–13.
65. Villa-Guillén M, Garduño-Espinosa J, Herrera-Segura MG, Moreno-Espinoza S, de la Rosa-Zamboni D, López-Martínez B, et al. Restructuring of a pediatric hospital in the face of the COVID-19 pandemic. *Bol Med Hosp Infant Mex.* el 23 de noviembre de 2020;78(1):3–9.
66. Mendoza-Popoca CÚ, Suárez-Morales M. Reconversión hospitalaria ante la pandemia de COVID-19. *Rev Mex Anestesiología.* 2020;43(2):77–82.
67. Tietje C, Brouder A, editores. *Guideline ICH E2E Pharmacovigilance Planning. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. En: Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [citado el 15 de noviembre de 2023]. p. 1041–53. Disponible en: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml*
68. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Strategies to Improve Adverse Drug Reaction Reporting: A Critical and Systematic Review. *Drug Saf.* mayo de 2013;36(5):317–28.
69. Khalili M, Mesgarpour B, Sharifi H, Daneshvar Dehnavi S, Haghdoost AA. Interventions to improve adverse drug reaction reporting: A scoping review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* septiembre de 2020;29(9):965–92.
70. 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.* el 1 de agosto de 1981;30(2):239–45.

15. ANEXOS

Anexo I. Algoritmo de Naranjo para la evaluación de causalidad (70)

PREGUNTA	SÍ	NO	NO SE SABE
1. ¿Existen Informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Apareció el evento adverso después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿Mejóro la reacción adversa al suspender el fármaco o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Reapareció la reacción adversa al volver a administrar el fármaco?	+2	-1	0
5. ¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
6. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se le administró placebo?	+1	0	0
7. ¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros fluidos) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
8. ¿Aumentó la gravedad de la reacción adversa al incrementar la dosis o disminuyó al reducir la dosis?	+1	0	0
9. ¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó la reacción adversa mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
Puntuación total:			
Definida: >9 pts.	Probable: 5-8 pts.	Posible: 1-4 pts.	Dudosa: ≤ 0 pts.

Anexo II. Cartel del proyecto presentado en la Reunión Anual de Investigación del HIMFG 2022.



EVALUACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIINFECCIOSOS DE USO SISTÉMICO NOTIFICADAS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Reyes Pérez B.E. (A) (1), Morales Ríos O.M. (B) (2), Clark Peralta P. (C) (1), Vargas Neri J.L. (D) (1) y Grupo de
colaboración ASP-HIM (E) (5).**

(1)Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), Ciudad de México
(2)Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV), Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.
(5) Hospital Infantil de México Federico Gómez. La lista completa de los miembros se encuentra al final.

DATOS DE CONTACTO: bertha26reyes@gmail.com (A), magdalaqfb@yahoo.com.mx (B), osteoclark@gmail.com (C) jessivargas4@hotmail.com (D), asphim@outlook.com (E).



RESUMEN

Tomando en cuenta la emergente problemática de la resistencia a los antimicrobianos, es importante conocer la seguridad de los medicamentos antiinfecciosos. El objetivo de este proyecto es describir y evaluar las reacciones adversas notificadas en el HIMFG. Por ello, se realizó un análisis secundario de bases de datos de las notificaciones recibidas del 2011 al 2022. Se obtuvieron 128 notificaciones de pacientes que presentaron un total de 191 reacciones adversas relacionadas a 129 medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico, de los cuales, los antibacterianos fueron los medicamentos más frecuentes y los más relacionados a reacciones adversas graves, siendo el sistema tegumentario el más afectado.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un problema importante en la salud pública por el impacto que pueden tener en la vida de los pacientes. Considerando que la población pediátrica es más susceptible de presentar una RAM debido a sus características fisiológicas y la información sobre la seguridad de los medicamentos en esta población es escasa (1) (2), los reportes de notificación de RAM son esenciales en la labor de la farmacovigilancia para identificar y mitigar los problemas de seguridad por el uso de medicamentos (3), como la emergente problemática global de la resistencia a los antimicrobianos, por lo que es importante conocer las RAM relacionadas al uso de los medicamentos antiinfecciosos.

OBJETIVO

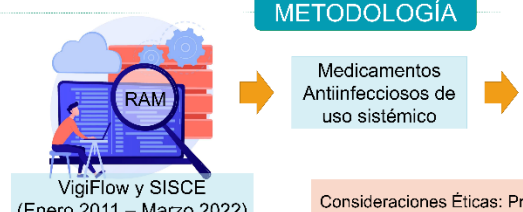
Realizar un análisis descriptivo y evaluar las reacciones adversas a medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico notificadas en el HIMFG.

METODOLOGÍA

Medicamentos Antiinfecciosos de uso sistémico


Clasificación:

- Diccionario MedDRA
- Gravedad
- Causalidad
- Severidad




Consideraciones Éticas: Protocolo HIM/2020/010 SSA.1639

RESULTADOS



59 (46.1%)







69 (53.9%)

Tabla 1. Grupos de edad de los pacientes.

Edad	n=128	n (%)
Neonatos (0 a 27 días)	12	9.4
Lactantes (28 días a 23 meses)	40	31.3
Niños (2 a 11 años)	51	39.8
Adolescentes (12 a 18 años)	25	19.5

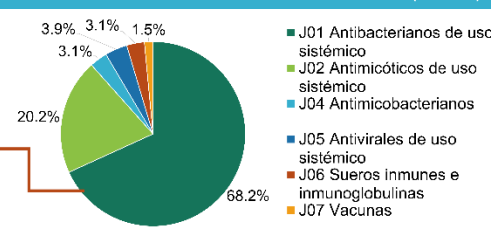
Diagnósticos

-  22.7%
-  21.9%
-  11.7%
-  11.7%

Departamentos

- UTIP 16.4%
- Neonatología 16.4%
- Infectología 16.4%
- UTIQ 12.5%
- Otros 14.1%

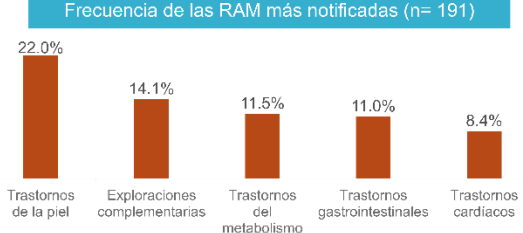
Frecuencia de medicamentos antiinfecciosos notificados (n= 129)



24.1% RAM Graves

- J01 Antibacterianos de uso sistémico
- J02 Antimicóticos de uso sistémico
- J04 Antimicobacterianos
- J05 Antivirales de uso sistémico
- J06 Sueros inmunes e inmunoglobulinas
- J07 Vacunas

Frecuencia de las RAM más notificadas (n= 191)



Trastornos de la piel 22.0%

Exploraciones complementarias 14.1%

Trastornos del metabolismo 11.5%

Trastornos gastrointestinales 11.0%

Trastornos cardíacos 8.4%


CONCLUSIONES

El análisis mostró que los medicamentos más frecuentes y relacionados a RAM graves fueron los antibacterianos y que los sistemas más afectados fueron el tegumentario y el gastrointestinal. Además, la mayoría de las RAM fueron de severidad moderada y su causalidad fue probable. Esto demuestra la importancia y necesidad de fomentar la notificación.

FINANCIAMIENTO:
Grant académico independiente por parte de Pfizer-IDSa (No.55159619)


REFERENCIAS:
⁽¹⁾ Kuznetsov AN, Wang JKC, Cismasick N, Hoidal B, Tomlin S, Jackson J, et al. Adverse Drug Reactions in Children – International Surveillance and Evaluation (ADVICE). Drug Safety. 2012; 35(8):481-94.
⁽²⁾ de las Salas R, Díaz-Aguado D, Burgos-Flores F, Vaca C, Serrano-Montes DV. Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. Colombia medica (Colombia). 2016;4(3):142-7.
⁽³⁾ Ramos SF, Araújo-Neto F de C, Almeida-Moreira CT, de Araújo DCSA, Lima E de C, de Lira DP. Causality and avoidability of adverse drug reactions of antibiotics in hospitalized children: a cohort study. International Journal of Clinical Pharmacy. 2021;43(5):1293-301.
 y El Grupo de Colaboración ASP-HIM: los datos fueron extraídos por departamento: Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica: Peralta Clark, Natalia, Carolina Estrella Vargas Neri, Alma Lidia Almeyda Saldaña, Ana María Pérez Morales, Frida Isabel Durazo Valencia, Dulce Brando Varga Vanasco, María Inés Lina, José Francisco, Néstor Francisco, Bertha E. Reyes Pérez, Aurora Alejandra Méndez, Unidad de Farmacovigilancia: Olga Magallanes Ríos, Centro de Estudios, Diagnóstico y Soporte en Salud: Wilson Reyes López, Departamento de Diagnóstico: Ricardo Jiménez, Jairo, Martha Alicia Roldán, Karla Dora De la Cruz, Virginia María Fajó, Alexander Luis Sánchez, José Luis Romero Zamora, Víctor López, Departamento de Epidemiología Hospitalaria: Francisco Ortega Rivero, Roberto Viveros Miranda, Ana Talleda, Carolina Aragón, Víctor Fabián López Moreno, Soledad Angel, Talisca Orozco, Margarita Traveso García, Mariana Mendiola Rodríguez, Soledad de Córdova, Elizabeth Gómez Rayón, Gabriela Muñoz Ramírez, Dirección de Atención al Usuario: Norma Rojas, Dirección de Emergencias: Sebastián Viveros Espinoza, Dirección Médica: Mónica Villa Quiñán, Departamento de Enfermería: Angélica Vázquez, Dirección de Infección: María Lucía Flores, Subdirección de salud integral del paciente: Dayvete de la Rosa Zamora, Servicios Farmacéuticos: Erika Javer, Ileana Ospina, José Rivera Corona, Gerardo Gabriel Vázquez Estrella, Departamento de Laboratorio Clínico: Isidro Pizarro Ochoa, María del Carmen Castellanos Cruz, Raúl Adrián Meléndez, Lilia Fuchs de Villalón.

Anexo III. Cartel presentado en la Reunión Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia 2022.



EVALUACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIINFECCIOSOS DE USO SISTÉMICO NOTIFICADAS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Bertha Edith Reyes Pérez⁽¹⁾, Olga Magdala Morales Ríos⁽²⁾, Patricia Clark Peralta⁽¹⁾, Jessica Liliانا Vargas Neri⁽¹⁾ y Grupo de colaboración ASP-HIM⁽³⁾.



⁽¹⁾ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), Ciudad de México.
⁽²⁾ Unidad Habilitada de Apoyo al Predictamen, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

ANTECEDENTES

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un problema importante en la salud pública por el impacto que pueden tener en la vida de los pacientes. Debido a que la población pediátrica es más susceptible de presentar una RAM debido a sus características fisiológicas y la información sobre la seguridad de los medicamentos en esta población es escasa ⁽¹⁾ ⁽²⁾, los reportes de notificación de RAM son esenciales en la labor de la farmacovigilancia para identificar y mitigar los problemas de seguridad por el uso de medicamentos ⁽³⁾.

OBJETIVO

Analizar de forma descriptiva y evaluar las reacciones adversas a medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico notificadas en el HIMFG.


METODOLOGÍA

Medicamentos: Antiinfecciosos de uso sistémico.

Clasificación:


- Diccionario MedDRA
- Gravedad
- Causalidad
- Severidad

Consideraciones Éticas: Protocolo HIM/2020/010 SSA.1639




VigiFlow y SISCE (2011 – Marzo 2022)

RESULTADOS



59 (46.1 %)



69 (53.9 %)





Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes.

Edad	n=128	n (%)
Neonatos (0 a 27 días)	12	9.4
Infantes (28 días a 23 meses)	40	31.3
Niños (2 a 11 años)	51	39.8
Adolescentes (12 a 18 años)	25	19.5

Clasificación del IMC

Obesidad	12 (9.4)
Sobrepeso	12 (9.4)
Riesgo de sobrepeso	6 (4.7)
Normal	36 (28.1)
Desnutrición	59 (46.1)
Sin dato	3 (2.3)

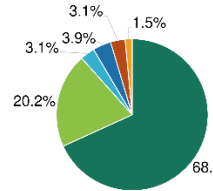
Diagnósticos de los pacientes

	11.7%
	11.7%
	21.9%
	22.7%

Departamentos

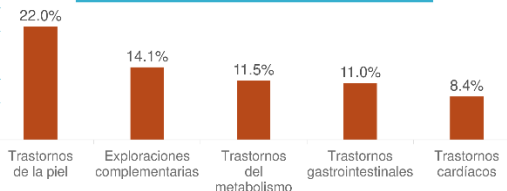
UTIQ	12.5%
Otros	14.1%
UTIP	16.4%
Neonatología	16.4%
Infectología	16.4%

Frecuencia de medicamentos antiinfecciosos notificados n= 129



J01 Antibacterianos de uso sistémico	68.2%
J02 Antimicóticos de uso sistémico	20.2%
J04 Antimicobacterianos	3.1%
J05 Antivirales de uso sistémico	3.1%
J06 Sueros inmunes e inmunoglobulinas	3.9%
J07 Vacunas	1.5%

Frecuencia de las RAM más notificadas n= 191



Trastornos de la piel	22.0%
Exploraciones complementarias	14.1%
Trastornos del metabolismo	11.5%
Trastornos gastrointestinales	11.0%
Trastornos cardíacos	8.4%

Gravedad de RAM

- 24.1% Graves
- 75.9% No Graves

Antibacterianos

CONCLUSIONES

El análisis mostró que los medicamentos más frecuentes fueron los antibacterianos y que los sistemas más afectados son el tegumentario y el gastrointestinal.

FINANCIAMIENTO: Grant académico independiente por parte de Pfizer-IDSa (No.55159619)

REFERENCIAS:

⁽¹⁾ Rashed AN, Wong ICK, Cranswick N, Hefele B, Tomlin S, Jackman J, et al. Adverse Drug Reactions in Children – International Surveillance and Evaluation (ADVISE). Drug Safety. 2012; 35(6):481–94.

⁽²⁾ de Las Salas R, Díaz-Agudelo D, Burgos-Florez FJ, Vaca C, Serrano-Merino DV. Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. Colombia medica (Colombia). 2016;47(3):142–7.

⁽³⁾ Ramos SF, Araújo-Neto F de C, Aires-Moreno GT, de Araújo DCSA, Lima E da C, de Lyra DP. Causality and avoidability of adverse drug reactions of antibiotics in hospitalized children: a cohort study. International Journal of Clinical Pharmacy. 2021;43(5):1293–301.

§ El Grupo de Colaboración ASP-HIM (los participantes están ordenados por departamento):

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica: Patricia Clark Peralta, Jessica Lilianna Vargas Neri, Alma Lidia Almiray Soto, Ana Meyra Pérez Morales, Frida Isabel Osnaya Valencia, Dulce Blanco Vega, Vanessa Martínez Lara, José Fernando Pérez Franco, Bertha Edith Reyes Pérez, Jocelyn Jacobo Mendoza. Unidad habilitada de apoyo al predictamen: Olga Magdala Morales Ríos. Centro de Estudios Económicos y Sociales en Salud: Alfonso Reyes López. Departamento de Infatología: Rodolfo Jiménez Juárez, Martha Avilés Robles, Karla Ojeda Diezbarros, Margarita Nava Flías, Almudena Luis González, José Luis Romero Zamora, Víctor López. Departamento de Epidemiología Hospitalaria: Fernando Ortega Riquelme, Roberto Moreno Miranda, Ana Estela Gamali Arroyo, Víctor Eduardo López Moreno, Selid Argel Estrada Chacón, Margarita Torres García, Marcel Medina Pezoles. Servicio de Cálculo: Hariberto Gómez Gayán, Graciela Martínez Ramírez. Dirección de Planeación: Miriam G. Herrera Segura. Dirección de Enseñanza: Sarbelio Moreno Espinoza. Dirección Médica: Mónica Villa Guillén. Departamento de Enfermería: Angélica María Hernández Tapia, María Luz Flores. Subdirección de salud integral del paciente: Darrela de la Rosa Zamboni. Servicios Farmacéuticos: Erika Janet Islas Ortega, José Rivero Corona, Gerardo Gabriel Vargas Espulveda. Departamento de Laboratorio Clínico: Iracé Parra Ortega, María del Carmen Castellanos Cruz, Raúl Ramírez Maigón, Lilita Ricardo Villalón.

Anexo IV. Reconocimiento del concurso de carteles de la Reunión Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia 2022.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



COFEPRIS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

otorga el presente

RECONOCIMIENTO A:

Bertha Edith Reyes Pérez

Por haber obtenido el **PRIMER LUGAR**, en el concurso de carteles de la **Reunión Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia 2022**, con el trabajo titulado:

“Evaluación de las Reacciones Adversas a medicamentos Antiinfecciosos de Uso Sistémico Notificadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez”

DR. ALAN CONSTANTINO BASURTO BALANZAR
DIRECTOR EJECUTIVO DE COMUNICACIÓN
DERIESGOS Y CAPACITACIÓN



CIUDAD DE MÉXICO, DEL 24 AL 28 DE OCTUBRE DE 2022