



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DR. EDUARDO  
LICEAGA**



**ESTRATEGIA PARA MEJORAR EL  
SISTEMA DE NOTIFICACION DE LAS  
REACCIONES ADVERSAS A  
MEDICAMENTOS EN PACIENTES  
PEDIATRICOS EN LA UNIDAD DE  
CUIDADOS CRITICOS**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA  
EN:  
PEDIATRIA**

**PRESENTA:  
DRA. ALEJANDRA HERNANDEZ  
HERNANDEZ**

**TUTOR:  
DR. PUBLIO BERNARDO TOALA  
GONZALEZ**

**MÉXICO, D.F. JULIO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



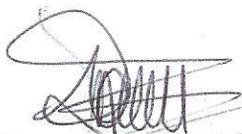
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

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

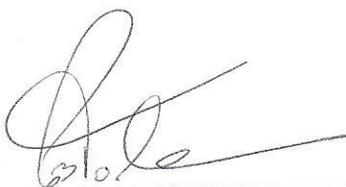
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMAS



---

DRA. MARIA DEL CARMEN CEDILLO PEREZ  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO



---

DR. PUBLIO BERNARDO TOALA GONZALEZ  
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE TERAPIA INTENSIVA

## INDICE

Introducción	4
Marco teórico	5
Historia	9
I. Antecedentes	10
II. Planteamiento del problema	12
III. Justificación	12
IV. Hipótesis	12
V. Objetivos del estudio	13
VI. Sujetos, material y métodos	13
VII. Factibilidad y aspectos éticos	19
VIII. Resultados	20
IX. Análisis de Resultados y discusión	24
X. Conclusión	26
XI. Anexos	27
XII. Bibliografía	36

## INTRODUCCION

El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo/beneficio. De manera general, un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable.<sup>1</sup>

Las reacciones adversas de los medicamentos se definen como: “Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función”<sup>2</sup> y a la farmacovigilancia como “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes”.<sup>3</sup>

La detección de las reacciones adversas se lleva a cabo de manera inicial en los estudios clínicos, en los cuales se obtiene información limitada, lo que a su vez hace necesario continuar con esta tarea durante su comercialización para así detectar las reacciones adversas poco frecuentes (incidencia  $<1/1000$ ) y de inicio tardío puesto que en este momento ya se incluyen a todo tipo de sujetos. Sin embargo, la detección de estos efectos involucra una gran incertidumbre ya que las reacciones adversas de los medicamentos a menudo se confunden ya sea con la evolución natural del padecimiento o bien con patologías que también pueden estar relacionadas con otros agentes etiológicos e incluso con la aplicación de intervenciones diagnósticas.<sup>4</sup>

En todo el mundo la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) ha ido en aumento. Los medicamentos integran la lista de agentes etiológicos de diversas enfermedades de gravedad variable.<sup>5</sup> Según Lazarou et al, en el año 1994 en Estados Unidos representaron el 4,9% de los ingresos hospitalarios y la sexta causa de muerte.<sup>6</sup>

Los niños son un grupo especialmente vulnerable para presentar RAM. Entre los motivos conocidos destacan la inmadurez fisiológica, que condiciona cambios en los parámetros farmacocinéticos y, por tanto, en la respuesta farmacológica, y la escasa evidencia científica

disponible sobre eficacia y seguridad de los medicamentos en este grupo de edad. Un grupo especialmente vulnerable son los niños críticamente enfermos. A las condiciones generadas por la gravedad de la enfermedad se agregan mayor variabilidad farmacocinética y polifarmacia habitual. La frecuencia y las características de las RAM en este grupo han sido escasamente evaluadas tanto internacional como nacionalmente.<sup>7</sup>

Las RAM son de gran preocupación en las unidades de cuidados intensivos los pacientes con enfermedades críticas presentan un incremento en la frecuencia y severidad de los RAM debido a diversos factores, por ejemplo los pacientes de UCI frecuentemente reciben medicamentos intravenosos, los cuales se ha demostrado incrementan el riesgo de daño en comparación con los medicamentos administrados vía oral. A los pacientes en condiciones críticas se les administran aproximadamente el doble de medicamentos en comparación con los pacientes que no se encuentran en las UCI lo cual también puede explicar el mayor número de RAM en este grupo de pacientes.<sup>4</sup>

Profundizar en este conocimiento permitirá elaborar estrategias para contribuir a la seguridad de los pacientes.

## **MARCO TEORICO**

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

Los Eventos Adversos a los Medicamentos (EAM), con base a la definición de la Internacional Conference on Harmonization Guidelines, dice: “es cualquier aparición médica indeseable en un paciente o en una investigación clínica en la que se haya administrado un producto farmacéutico que no necesariamente tiene una relación causal con ese tratamiento” y, continúa mencionando, “cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable o no intencional, temporalmente asociada con el uso de cualquier dosis de un producto medicinal que pueda estar o no relacionado con el producto medicinal”.<sup>8</sup>

De acuerdo con la OMS evento adverso a los medicamentos: Cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene relación con el tratamiento.

Existen cinco diferentes categorías de los EAM: reacción adversa a los medicamentos (RAM), errores médicos, falla terapéutica, eventos adversos al retiro de un medicamento, y la sobredosis

Las RAM se definen como “cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función”

Los ETAV, como “las manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 30 días posteriores a la administración de una o más vacunas, y que no pueden ser atribuidos inicialmente a alguna entidad nosológica específica”; la falla terapéutica, como “toda aquella notificación en la que no se logre el efecto terapéutico en el paciente a dosificaciones adecuadas y con cumplimiento de la prescripción utilizada en la especie humana, ya sea con fines profilácticos, diagnósticos, terapéuticos o para modificar una función fisiológica”; los errores médicos, como actos no intencionados, por comisión u omisión, que resultan en un daño actual o potencial al paciente, o como un acto que no logra el resultado previsto al administrar un medicamento. <sup>1</sup>

Las RAM se clasifican en tres tipos:

A: Se caracterizan por ser generalmente dependientes de la dosis, ser predecibles con base a las acciones farmacológicas del medicamento y tener tasas elevadas de morbilidad, y bajas de mortalidad.

B: Se caracterizan por no ser predecibles a partir de las acciones farmacológicas de los medicamentos, generalmente no son dependientes de la dosis y tienen una baja morbilidad y elevada mortalidad.<sup>9</sup>

C: Es aquella en la que existe, en un determinado padecimiento, un incremento en su frecuencia que coincide con la utilización de un fármaco en particular, situación que no sucede cuando se compara con pacientes que no estuvieron expuestos a dicho medicamento.<sup>10</sup>

Las RAM y los EAM se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en: leves, cuando se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización, y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento; moderadas, cuando interfieren con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares, sin amenazar directamente la vida del paciente, requieren de tratamiento farmacológico, y pueden o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa; graves, corresponden a cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración del medicamento y que pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente, hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa y de alteraciones o malformaciones en el recién nacido; y finalmente como letales, porque el medicamento contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.<sup>1</sup>

Las RAM pueden ser evitables o inevitables. Las primeras se generan por errores en el diagnóstico de una enfermedad que llevan a la prescripción inadecuada de un medicamento, otras porque la prescripción fue incorrecta como es el caso de la sobredosis, o las debidas a que el médico no le informó a los padres del niño sobre los riesgos potenciales de uno o varios de los medicamentos que prescribió, o porque a pesar de una correcta prescripción, los padres decidieron modificarla, o debido a que el médico no consideró las posibles interacciones medicamentosas cuando en la prescripción se incluyó más de un medicamento. Las RAM son inevitables porque no son fácilmente predecibles, ya que a pesar de una adecuada prescripción pueden tener un efecto indeseable en alguna persona, en algún lugar, o en algún momento, y que sólo se identificarán hasta que sucedan.<sup>11</sup>

En cuanto a la sospecha causal, las RAM se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad en: cierta, probable, posible, dudosa, condicional/inclasificable y no evaluable/inclasificable.

-Cierta. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología

concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

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

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

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

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

-No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.<sup>1</sup>

## HISTORIA

En enero de 1848, Hannah Greener de 15 años de edad, de Winlaton del Noroeste de Inglaterra, fue sometida a un procedimiento bajo anestesia general con cloroformo, el cual fue introducido un año antes dentro de la práctica clínica por James Simpson, profesor de atención del parto en Edimburgo. Lamentablemente Hannah murió durante la anestesia debido a un probable episodio de fibrilación ventricular. Debido a la preocupación surgida The Lancet formo una comisión, los cuales invitaron a médicos en Bretaña, para reportar las muertes relacionadas con la anestesia. Estos hallazgos fueron subsecuentemente publicados en la revista de 1893.<sup>12</sup>

Desde ese episodio, los avances en la regulación de medicamentos, parecían estar provocados por eventos desastroso En 1906, La Federación Nacional de Drogas y Alimentos fue aprobada, este acto requirió que las drogas fueran puras y libres de contaminación pero no tenían requerimientos de eficacia.<sup>13</sup>

No obstante se presentaron 107 muertes en los Estados Unidos en 1937 por el uso de jarabe de sulfanilamida con dietilglicol, a pesar de que la toxicidad de dietilglicol era conocida, no era del conocimiento de los fabricantes por lo cual se dictaminan normas para supervisor la seguridad de los medicamentos antes de su distribución.<sup>14</sup>

Uno de los más grandes eventos en farmacología ocurrió en 1961 cuando un obstetra Australiano William McBride reporto un incremento del 20% en malformaciones y la aparición de una rara malformación focomelia asociada al uso de talidomida en el embarazo. Esta droga no había sido probada adecuadamente en el embarazo, pero malformaciones similares fueron subsecuentemente mostradas en conejos y en ratas. El efecto fue especialmente devastador en el Norte de Alemania donde se había vendido el medicamento por todo el país. La licencia de la droga había sido retrasada en los Estados Unidos debido a la preocupación de hipotiroidismo y neuropatía periférica.

El desastre con la talidomida estimulo el desarrollo de sistemas de reportes espontaneo de farmacovigilancia y la legislación en Europa como el sistema de la "Tarjeta Amarilla" en el Reino Unido en 1964 y la legislación para regular los medicamentos en el Reino Unido (Acta Medica 1968) y Europa (EC Directive 65/65). Antes de que el acta medica apareciera en

1971, el comité Dunlop, el predecesor del comité de seguridad de los medicamentos del Reino Unido, proveía avisos sobre la seguridad de las drogas.<sup>15,16</sup>

La detección de RAM requiere colaboración entre varias organizaciones tales como institutos de seguridad del paciente, centros de farmacovigilancia, y centros de control de medicamentos. La obligación es de los centros de farmacovigilancia para prevenir errores en los medicamentos e incluye informar a los profesionales de la salud acerca de la importancia de reportar tales errores y crear una cultura de seguridad del paciente.<sup>17</sup>

## **I. ANTECEDENTES:**

En 1968 la Organización Mundial de la Salud, creó un Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos en Uppsala Suecia, donde se encuentra concentrada una gran base de datos con la información de 82 países que hasta el momento la integran.<sup>18</sup>

México inició el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacciones de Adversas a Medicamentos en 1989, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia por la Secretaría de Salud (SSA) a través de la Dirección General de Control de insumos para la Salud. De la misma manera, se establecieron los aspectos relacionados con la implementación de Centros Institucionales y Estatales. A partir de 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual recibe informes de detección de sospecha de RAM, vacunas y dispositivos médicos. La notificación es ahora obligatoria en todo el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, titulares del registro sanitario y comercialización de medicamentos y productos herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios de medicamentos.<sup>19</sup> El propósito del Centro Nacional de Farmacovigilancia es coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo los Centros Estatales e Institucionales y la industria químico-farmacéutica. Este centro le informa a COFEPRIS para la toma de decisiones, a los profesionales de la salud y por último al Centro Internacional de reacciones adversas en Uppsala, Suecia.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) será el responsable de establecer las políticas, programas y procedimientos en materia de farmacovigilancia. La farmacovigilancia

se llevará a cabo mediante la notificación de sospecha de RAM, por estudio de farmacovigilancia intensiva y análisis de reportes de seguridad. Los profesionales de la salud tienen el deber de comunicar a la Secretaría de Salud, a través de los Centros de Farmacovigilancia, titulares del registro o comercializadores, las sospechas de reacciones adversas que se presentan con el uso de los medicamentos. Los titulares de registro sanitario de medicamentos están obligados a declarar a la Secretaría de Salud a través del CNFV, los eventos adversos y las sospechas de reacciones adversas de los que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que fabrican o comercializan en el territorio nacional.<sup>20</sup>

Los EAM son una importante causa de morbilidad y mortalidad, de la que no es ajeno el mundo, razón por la que en la última década se han efectuado estudios enfocados a la seguridad de los pacientes y al control de calidad de las acciones de farmacovigilancia, los que han sido reconocidos como de alta prioridad en los esfuerzos de seguridad por su naturaleza iatrogénica y por el impacto en los costos anuales

En estudios epidemiológicos relacionados con la gran variedad de los EAM, se ha encontrado que alrededor de 3 hasta 28% de las hospitalizaciones están relacionadas con ellos, de 5 hasta 20% de los pacientes experimentan un EAM durante su hospitalización

En la actualidad la NOM-220-SSA1-2012 de Instalación y operación de la Farmacovigilancia, publicada el 7 de Enero del 2013, menciona los métodos utilizados para las actividades de Farmacovigilancia, entre ellos la Notificación Espontánea y recalca que los profesionales de la salud tienen la OBLIGACION de notificar los eventos y reacciones adversas, tanto esperadas como inesperadas, de que tengan conocimiento.<sup>21</sup>

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) son frecuentes en la edad pediátrica, sin embargo se encuentra subestimada su incidencia y por tanto las repercusiones que pueden ocasionar en los pacientes críticos. A pesar de que a nivel mundial se han establecido sistemas para la notificación y seguimiento de las mismas, así como a nivel de nuestra institución ya se encuentra establecido un comité de farmacovigilancia, aún existe un su registro de las mismas por lo que no se conoce el panorama real de este problema

## **III. JUSTIFICACIÓN:**

La farmacovigilancia se considera como una más de las actividades de la salud pública, destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos en humanos. Por lo tanto, es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes relacionados con el medicamento: instituciones y organismos del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud.

Una población altamente susceptible de presentar RAM son aquellos pacientes pediátricos que se encuentran en las unidades de cuidados críticos, por lo que el personal involucrado en su atención debe conocer y aplicar de forma permanente la Norma Oficial Mexicana que versa al respecto.

Es necesario evaluar el grado de conocimientos de los profesionales involucrados en el cuidado de estos pacientes para de ser necesario establecer acciones de mejora tendientes a unificar los conocimientos en cuanto a farmacovigilancia lo que repercutirá en un identificación temprana de las RAM y en un incremento en las notificaciones de las mismas.

## **IV. HIPÓTESIS:**

Si se brinda capacitación en relación al sistema de farmacovigilancia se obtendrá un incremento en la notificación espontánea de las RAM en los pacientes en cuidado críticos.

## **V. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Conocer el grado de adherencia a la Norma Oficial Mexicana de farmacovigilancia en relación a la notificación espontanea de las RAM en los pacientes en terapia intensiva pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez por parte del personal médico así como aplicar una estrategia para difundir el sistema y favorecer la notificación obligatoria.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Evaluar el grado de conocimiento del sistema de farmacovigilancia en los médicos que participan del cuidado de pacientes críticos a través de la aplicación de un cuestionario
- Cuantificar las RAM existentes en el sistema del HIM FG en el periodo de 6 meses con notificación espontanea
- Realizar una capacitación a los médicos sobre la notificación obligatoria de las RAM
- Re evaluar con las estrategias establecidas el numero en las notificaciones en un lapso de 6 meses.
- Describir cuales son las RAM más frecuentes en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

## **VI. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS (Programa de trabajo)**

**1. CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO:** El presente estudio se realizara en la Unidad de Terapia Intensiva Medica y Quirúrgica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, que es un centro del Tercer Nivel de Atención que recibe pacientes con diversas patologías y uso de medicamentos.

### **2. DISEÑO:**

#### **2.1 TIPO DE ESTUDIO:**

A) Por el control de la maniobra: Observacional

B) Por la captación de la información. Será un estudio ambilectivo, ya que la información necesaria para cuantificar en el sistema de RAM se realizara de forma retrospectiva y la realización del cuestionario y el seguimiento en el numero de notificaciones se realizara de forma prospectiva.

C) Por la medición del fenómeno en el tiempo: Longitudinal

D) Por la presencia de un grupo control: descriptivo

E) Por la dirección del análisis: encuesta

## 2.2 GRUPOS DE ESTUDIO:

### A) CRITERIOS DE SELECCIÓN PRIMERA ETAPA

#### A1) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Expedientes de pacientes de terapia intensiva ingresados al sistema de farmacovigilancia que cuenten con notificación de RAM en el periodo comprendido
- Médicos adscritos y residentes que se encuentren integrados en la plantilla de terapia intensiva en el periodo de estudio y que acepten participar con el cuestionario.

A2) **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Expedientes incompletos para la obtención de los datos

### B) CRITERIOS DE SELECCIÓN SEGUNDA ETAPA

#### A1) CRITERIOS DE INCLUSION

- Médicos participantes en cuestionario para capacitación de farmacovigilancia y asesoramiento en el sistema electrónico de notificación.
- Expedientes de pacientes de terapia intensiva con notificación de RAM a partir del 1ero de junio del 2013

#### A2) CRITERIOS DE EXCLUSION

- Al momento de analizar datos aquella información que se encuentre incompleta.

### 2.3. TIPO DE MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos.

### 2.4. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

El presente estudio se realizara en dos fases como se describe a continuación:

**Fase 1)** Se identificara en el sistema de farmacovigilancia del Hospital Infantil de México Federico Gómez el número total de RAM reportadas de los pacientes en terapia intensiva pediátrica con el formato anexo (1) en el periodo comprendido de junio de 2013 a mayo de 2014 describiendo los medicamentos más frecuentemente involucrados, las vías de administración y las reacciones adversas presentadas en los niños. Así mismo se realizara un cuestionario de 8 preguntas anexo (2) orientadas a identificar el grado de conocimiento de los médicos adscritos y residentes que laboran en la UTIP en relación al sistema de farmacovigilancia y la notificación de las RAM.

**Fase 2)** Se realizara capacitación a los médicos residentes que involucre el conocimiento e importancia de las RAM y de la farmacovigilancia en pediatría, así como para conocer el sistema electrónico del Hospital para realizar los reportes. Posterior a un lapso de 6 meses se revaluara en el sistema si con las acciones realizadas se presento un incremento en el reporte de los casos, nuevamente se obtendrá información de los medicamentos mayormente involucrados en las RAM, cual es el tipo más frecuente de reacción y se comparara si hubo un incremento en las mismas.

## 2.6 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición Operativa	Escala de medición	Tipo de variable
Reacción adversa a fármacos	Cualquier efecto perjudicial, no deseado que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente para prevenir, diagnosticar, tratar una enfermedad o para modificar cualquier función biológica	Se buscará en el listado del paciente las que produjeron algún tipo de reacción.	<p>Tipo A: Reacciones predecibles por el efecto farmacológico, a menudo se presentan como una exageración de los efectos farmacológicos de una droga. Hay relación dosis-efecto.</p> <p>Tipo B: No son predecibles desde los conocimientos básicos de la droga y no hay una relación dosis respuesta</p> <p>Tipo C: Reacciones cuyas características biológicas pueden ser precedidas o racionalizadas en términos de estructura química</p> <p>Tipo D: Incluye carcinogenicidad y teratogenicidad</p> <p>Tipo E: luego de la supresión de la droga.</p>	Cualitativa Independiente

Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	Se realizara la diferencia entre la fecha de nacimiento y la de ingreso, integrándolo en los grupos atareos ya designados	<p>&lt; 1 año</p> <p>1 – 5 años</p> <p>6 – 10 años</p> <p>&gt; 10 años</p>	Cuantitativa Dependiente
Sexo	Género del paciente según su fenotipo	Definir si se trata de sexo femenino o masculino	<p>Femenino</p> <p>Masculino</p>	Cualitativa dependiente
Órgano o sistema donde se observó el efecto de la RAM	Signos y síntomas del paciente en referencia a la medicación administrada	Categorizar el órgano o sistema que se vio afectado por la RAM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermatológicas</li> <li>- Neurológicas</li> <li>- Respiratorias</li> <li>- Digestivas</li> <li>- Cardiovasculares</li> <li>- Musculares</li> <li>- Renales</li> <li>- Otros</li> </ul>	Cualitativa Dependiente
Probabilidad de la RAM	Valoración de la causalidad (metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la	De acuerdo al resultado de las 10 preguntas realizadas en el algoritmo se realizara la suma de puntajes para la determinación	<p>Segura &gt; 9</p> <p>Probable 5 – 8</p> <p>Posible 1 – 4</p> <p>Improbable o dudosa 0</p>	Cuantitativa Dependiente

	RAM, ubica a las reacciones adversas en categorías probabilísticas	de la probabilidad de la RAM		
Gravedad de la RAM	Para asegurar la precisión y consistencia en la observación del nivel de gravedad, se creó una clasificación en la cual se define de baja o alta gravedad de acuerdo a los niveles asignados, del nivel 1 al 3, de baja gravedad, del nivel 4 al 6 de alta gravedad	Se registrará de acuerdo a los puntos que incluya la RAM en alta o baja gravedad.	<p>Baja Gravedad: No requiere un cambio de tratamiento.</p> <p>Tratamiento para los síntomas exhibidos con antídoto o solo sintomático.</p> <p>Tratamiento requerido o la suspensión de la administración del fármaco.</p> <p>Alta Gravedad: Resulto en la transferencia del paciente a un mayor nivel de atención causando un daño permanente.</p> <p>Cause daño permanente al paciente o produzca Inestabilidad hemodinámica.</p> <p>Resultado en muerte del paciente directa o indirectamente.</p>	Cualitativa Dependiente
Vía de administración	La forma elegida de incorporar un	Se registrará el tipo de vía de	- Oral - Intravenoso	Cualitativa Independiente

de fármacos	fármaco al organismo.	administración del fármaco	- Intramuscular - Tópico	
Mortalidad por RAM	Indica el número de fallecimientos de una población por determinada causa.	Se registrará sí o no, de acuerdo a si la RAM produjo o no la muerte	-Si -No	Cualitativa Dependiente

#### VII. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS:

El presente estudio es factible de realizar, no precisa recursos financieros. De acuerdo a la Declaración Internacional de Helsinki este estudio se considera sin riesgo para los pacientes, ya que solo se registrara información obtenida de expedientes clínicos, no precisa consentimiento ni asentimiento.

## VIII. RESULTADOS

### FASE I

Durante el periodo inicial de revisión del programa electrónico del Sistema de Farmacovigilancia, que comprendió de enero a mayo del 2013 solo se documentó el ingreso al mismo de 8 casos de RAM, 6 de las cuales fueron relacionadas a agentes quimioterapéuticos, presentando los pacientes, neutropenia, colitis neutropenia, pancreatitis y 2 casos de hipocalemia asociada al uso de furosemide.

Durante este periodo reportado, hubo alrededor de 140 ingresos teniendo una frecuencia de 5.7% de RAM.

Durante esta fase además se aplicó el cuestionario de farmacovigilancia para evaluar los conocimientos de los médicos residentes y adscritos de terapia intensiva (11 encuestas) obteniendo las siguientes aseveraciones.

En relación a si el personal médico identifica que es la farmacovigilancia el 100% de los encuestados respondieron que sí.

En relación a si saben identificar las RAM en los pacientes críticos, 10 respondieron que sí, que corresponde al 91% de los encuestados y solo 1 persona contesto que no (9%). Gráfica 1.

Sobre la identificación de cuales RAM deben notificarse, el 100% respondieron que deben notificarse todas, aún las más leves.

En relación a la pregunta de si en el servicio el personal sabe si se notifican las RAM 10 contestaron que si lo cual corresponde al 91% y solo 1 contesto que no (9%). Gráfica 2.

Respecto a si se conoce el sistema de notificación de RAM; 8 contestaron que si correspondiendo al 72.7% y 3 que no (27.3%). Grafica 3.

En relación a si ha utilizado el sistema de notificación de RAM, 3 contestaron que si lo ha utilizado siendo el 27.7% y 8 refieren no lo ha utilizado correspondiendo al 72.7%. Grafica 4.

Respecto a si el personal sabe a quién dirigirse para realiza una notificación de RAM; 6 contestaron que si lo saben siendo el 54.5% y 5 lo desconocen (45.5%). Grafica 5.

De acuerdo a la pregunta de si el personal considera importante para su práctica y benéfico para los pacientes implementar un sistema de monitoreo de farmacovigilancia el 100% contestaron que si lo es.

## **FASE DE CAPACITACION.**

Posterior a la obtención de estos resultados nos contactamos con el comité de farmacovigilancia para solicitar capacitación la cual consistió en pláticas relacionadas a la farmacovigilancia y su importancia así como la introducción al sistema de notificación la cual se realizó el lunes 9 de junio por la Maestra Olga Magdala Ríos, en la terapia intensiva, asistiendo médicos residentes y adscritos.

## **FASE II.**

Del periodo de junio de 2013 a mayo de 2014, se captaron un total de 200 pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva, en los cuales se identificó que 75 pacientes (32.5%) presentaron alguna Reacción Adversa a Medicamentos. Tabla 1

De los 75 pacientes con RAM la proporción por genero correspondió de la siguiente manera: 50 pacientes masculinos (67.7%) y 25 pacientes del sexo femenino (33.3%). Tabla 2.

La distribución por edad fue de 17 pacientes menores de 1 año (22.7%), 26 pacientes del grupo de 1-5 años (34.7%), 8 pacientes del grupo de 6-10 años (10.7%) y 24 pacientes del grupo de 10 años o más. Tabla 3.

En cuanto a los tipos de RAM presentadas en los pacientes el mayor porcentaje fue de reacciones Tipo A correspondiente al 96,9%, las cuales se tratan de reacciones predecibles por el efecto farmacológico, a menudo como una exageración de los efectos farmacológicos de una droga, hay relación dosis-efecto; el 1% presentó el Tipo B las cuales no son predecibles desde los conocimientos básicos de la droga y no hay una relación dosis respuesta, el 2,1%, presentó el Tipo C reacciones cuyas características biológicas pueden ser precedidas o racionalizadas

en términos de estructura química, no se evidenció pacientes con reacciones adversas tipo D, y E . Tabla 4.

De los 75 pacientes con RAM se identificaron un total de 96 reacciones adversas ya que algunos pacientes presentaron más de dos eventos; se determinó que el 61,5% de las reacciones fueron probables. El 19,8% correspondió a la probabilidad posible, Seguido de un 18,8% una probabilidad segura. Sin observar pacientes dentro del grupo dudoso. Tabla 5.

Para asegurar la precisión y consistencia en la observación del nivel de gravedad, se clasificó la gravedad de los pacientes encontrándose que de un total de 96 reacciones adversas a fármacos, 37 RAM (38,5%), fueron de alta gravedad y 59 pacientes (61,5% del total), correspondían a baja gravedad. Tabla 6.

Los medicamentos administrados a los pacientes que con mayor frecuencia presentaron reacciones adversas, fueron: en primer lugar los diuréticos de asa con 29 casos (30%), seguidos de agentes quimioterapéuticos con 17 casos (17.7 %) ambos grupos de medicamentos fueron los causantes de casi el 50% de las RAM observadas, otros son: antibióticos 9 casos (9.4%), anti fúngicos y esteroides ambos con 7 casos cada uno (7.3%), seguidos de otros con menores reportes, como se muestra en la Tabla 7.

En relación al órgano o sistema afectado por las RAM, el sitio principal de afectación fue el sistema renal con un total de 48 casos (50%) seguido por manifestaciones metabólicas en (hipokalemia, hipernatremia, hiperglucemia) en 11 casos (11,4%) así como cardiovasculares con el mismo número de casos y porcentaje. En menor porcentaje se presentaron manifestaciones a nivel dermatológico (8,3%), digestivo (7,3%), hematológico (5,2 %), neurológico (3,1%) y en un 3% manifestaciones de anafilaxia y choque anafiláctico. Grafico 6.

El promedio de medicamentos administrados en los pacientes que presentaron RAM fue de 7 vs 8 en pacientes que no presentaron RAM. Dentro de las vías de administración de medicamentos, se observó en mayor porcentaje que la vía más utilizada fue la intravenosa en 95%, seguida en menor porcentaje de la vía inhalatoria, y nebulizada. Tabla 8

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

En cuanto a los tipos de RAM presentadas en los pacientes el mayor porcentaje fue de

reacciones Tipo A correspondiente al 96,9%, las cuales se tratan de reacciones predecibles por el efecto farmacológico, a menudo como una exageración de los efectos farmacológicos de una droga, hay relación dosis-efecto; el 1% presentó el Tipo B las cuales no son predecibles desde los conocimientos básicos de la droga y no hay una relación dosis respuesta, el 2,1%, presentó el Tipo C reacciones cuyas características biológicas pueden ser precedidas o racionalizadas en términos de estructura química, no se evidenció pacientes con reacciones adversas tipo D, y E .

## IX. ANALISIS DE RESULTADOS Y DISCUSION

Con los resultados de la Fase 1 pudimos identificar con relación al número de notificaciones con la encuesta realizada, que los médicos del área de terapia intensiva pediátrica aparentemente saben que es la farmacovigilancia, saben identificar las RAM y que deben notificarse todas, incluso las más leves, sin embargo con la revisión del sistema electrónico a 5 meses encontramos un rango muy bajo de notificaciones determinando que a pesar que el personal no desconoce el problema las RAM NO se reporta n de manera cotidiana, siendo solo del 5% para el número de ingresos en el periodo de estudio.

Otra observación es que más del 50% del personal no sabe que existe un sistema de farmacovigilancia o bien con quien deben dirigirse para notificar las mismas.

Lo más relevante de las escasas RAM reportadas es que la mayoría correspondió al uso de agentes quimioterapéuticos y al uso de diuréticos de asa.

Cabe destacar que el 100% del personal considera relevante para la atención hospitalaria y benéfica para los pacientes el adquirir conocimientos relacionados con la farmacovigilancia.

Posterior a la estrategia de capacitación, observamos en la fase II del estudio, un incremento considerable en cuanto a las notificaciones realizadas en el sistema hasta del 37.5%, que corresponde a un incremento exponencial de 7 veces más del basal, lo que se traduce en una estrategia efectiva de capacitación y apego a las NOM relacionada a la farmacovigilancia, este porcentaje corresponde a lo referido en la literatura.

Otra observación relevante corresponde al género y a la edad de presentación más frecuentes de los casos de RAM, en cuanto al género hubo predominio de RAM en los pacientes del sexo masculino y la edad de presentación más afectada fue el grupo de 1-5 años, lo cual es diferente a lo reportado en la literatura que nos indica que las edades más comunes son en los menores de un año y en los mayores de 10 años.

En relación a la relación causal, se estableció como probable la RAM en más del 60% de los casos, y en relación a la intensidad del efecto, el predominio fue para las RAM de baja gravedad en un 61.5%, lo cual nos confirma la trascendencia de las mismas.

En relación a los medicamentos más frecuentemente involucrados de manera similar a la pequeña muestra detectada inicialmente los diuréticos y los agentes antineoplásicos, son los principales involucrados comprendiendo el 50% de los casos.

La afectación más importante encontrada en los pacientes de este estudio, se da en primer lugar a nivel del sistema renal, seguido de los trastornos metabólicos.

Concordante con lo reportado en la literatura los pacientes críticos presentan polifarmacia, lo cual se ha visto incrementa considerablemente el riesgo de RAM.

En este estudio se pudo detectar en la mortalidad un porcentaje no despreciable de pacientes con RAM, no pudiendo concluir si la responsabilidad es completamente por la RAM.

Como la mayoría de los reportes el tipo predominante en este estudio de RAM fue el A, con 96.9% las cuales se tratan de reacciones predecibles por el efecto farmacológico, a menudo como una exageración de los efectos farmacológicos de una droga, hay relación dosis-efecto.

## **X. CONCLUSIONES**

- Los pacientes pediátricos en estado crítico son una población altamente susceptible de presentar RAM.
- El personal involucrado en su atención debe conocer y aplicar de forma permanente la Norma Oficial Mexicana relacionada a la farmacovigilancia
- Es necesario brindar capacitación constante y verificar el reporte de las RAM de forma obligatoria, ya que como se vio en este estudio con esta estrategia, se incrementó el número de reportes, lo cual, a largo plazo, se traducirá en una obtención importante de información que abra caminos de investigación, así como mejoras para la atención de los pacientes.



Hoja de recolección de datos, parte posterior

<p><b>1. DESCRIPCIÓN DEL EVENTO A</b> (___/___/___)</p> <p>DESCRIPCIÓN DEL PROBABLE EVENTO ADVERSO</p> <p>DESCRIPCIÓN CUADRO CLÍNICO DEL PACIENTE</p> <p>EXAMENES COMPLEMENTARIOS PERTINENTES (con fecha)</p> <p>CONDICIONES MÉDICAS PERTINENTES</p>	<p><b>2. DESCRIPCIÓN DEL EVENTO B</b> (___/___/___)</p> <p>DESCRIPCIÓN DEL PROBABLE EVENTO ADVERSO</p> <p>DESCRIPCIÓN CUADRO CLÍNICO DEL PACIENTE</p> <p>EXAMENES COMPLEMENTARIOS PERTINENTES (con fecha)</p> <p>CONDICIONES MÉDICAS PERTINENTES</p>
--	--

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

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

RESULTADO, marcar la condición al egreso de la UTI

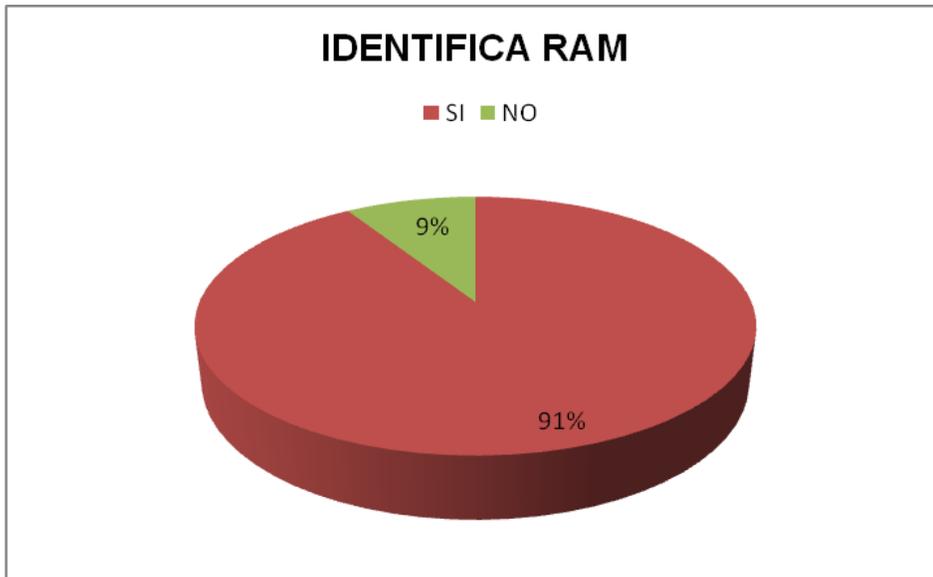
ALGORITMO DE NARANJO, NSS/NSD: no se sabe o no se describe  
ALGORITMO DE NARANJO, PUNTAJE: anotar el puntaje correspondiente

## ANEXO 2

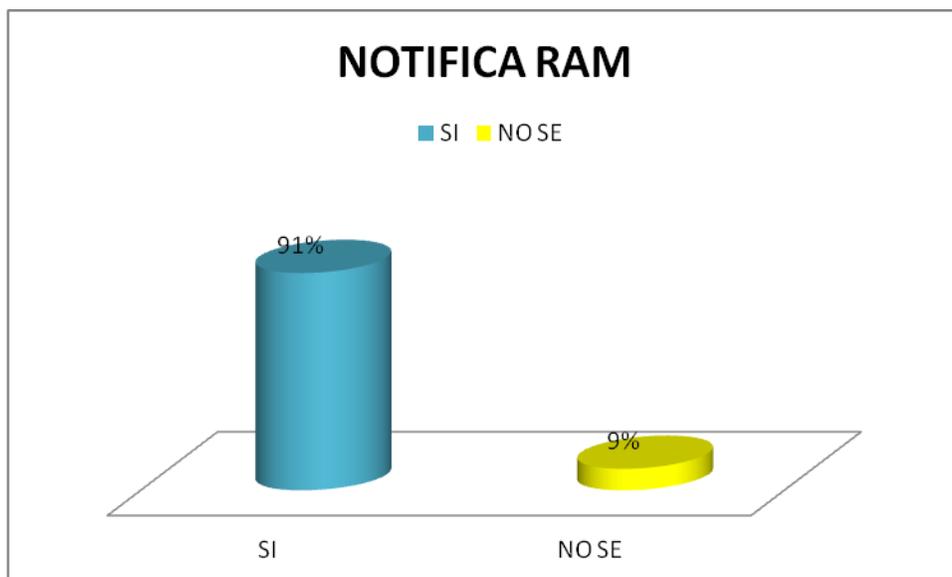
- ¿Sabe en qué consiste la farmacovigilancia?
- ¿Sabe identificar las reacciones adversas a medicamentos (RAM)?  
Si ( ) No ( )
- ¿Cuáles Reacciones Adversas a Medicamentos deben notificarse?
  - a) Solo las más graves que pongan en peligro la vida
  - b) Ninguna, son efectos esperados de los medicamento
  - c) Todas, aún las más leves.El 100% de los encuestados identifico que deben notificarse aún las reacciones leves
- En su servicio, ¿se notifican las Reacciones Adversas a Medicamentos?  
. Si ( ) No ( )
- ¿Conoce el sistema de notificación de RAM?  
Si ( ) No ( )
- Ha utilizado el sistema de notificación de RAM  
Si ( ) No ( )
- Sabe con quién dirigirse para realizar una notificación de RAM  
Si ( ) No 5 ( )
- Considera importante para su práctica y benéfico para los pacientes implementar un sistema de monitoreo de farmacovigilancia  
Si ( ) No ( ) No lo sé ( )

**ANEXO 3.**

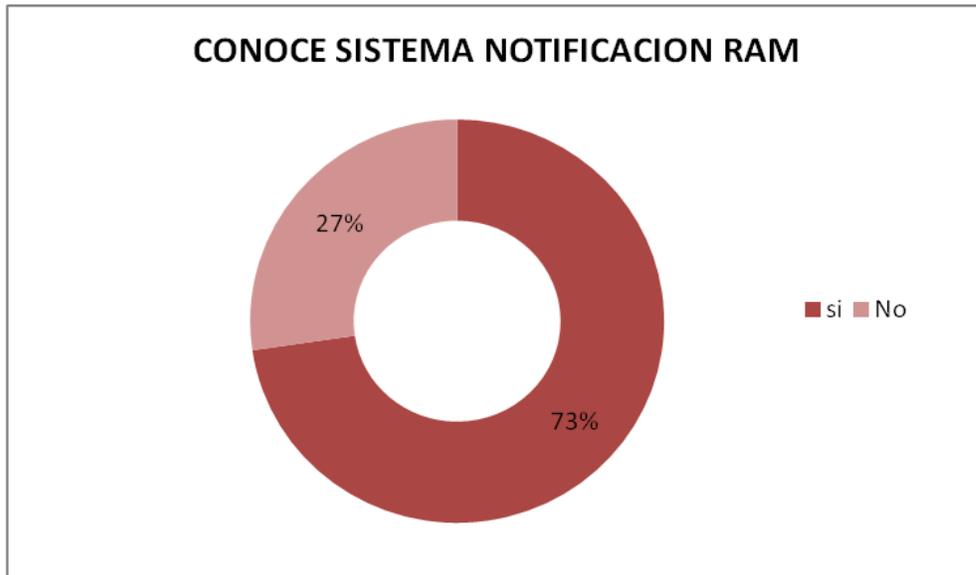
**Gráfica 1.** Sabe el personal identificar las RAM



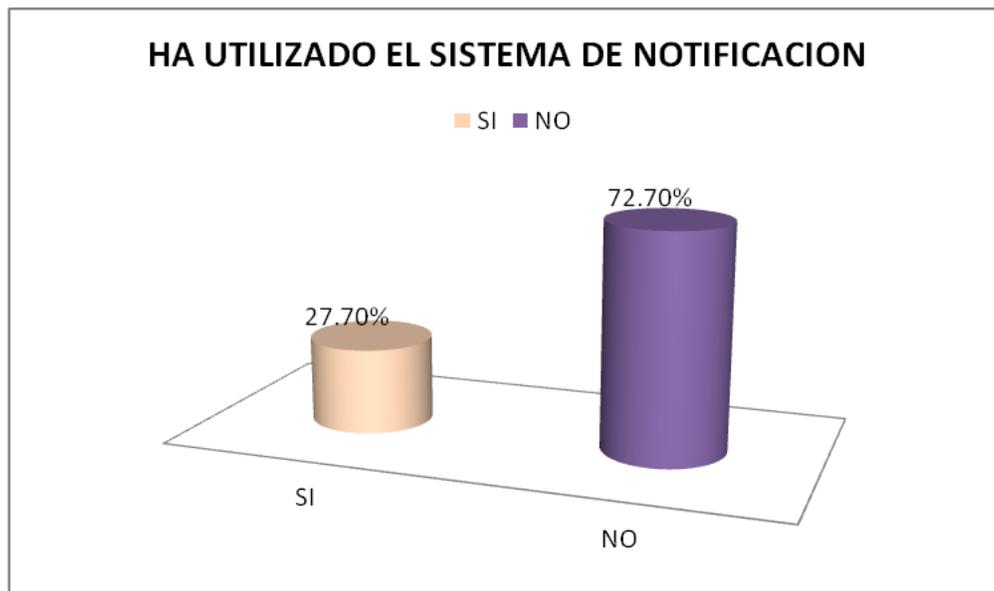
**Gráfica 2.** El personal sabe si se notifican las RAM en su servicio.



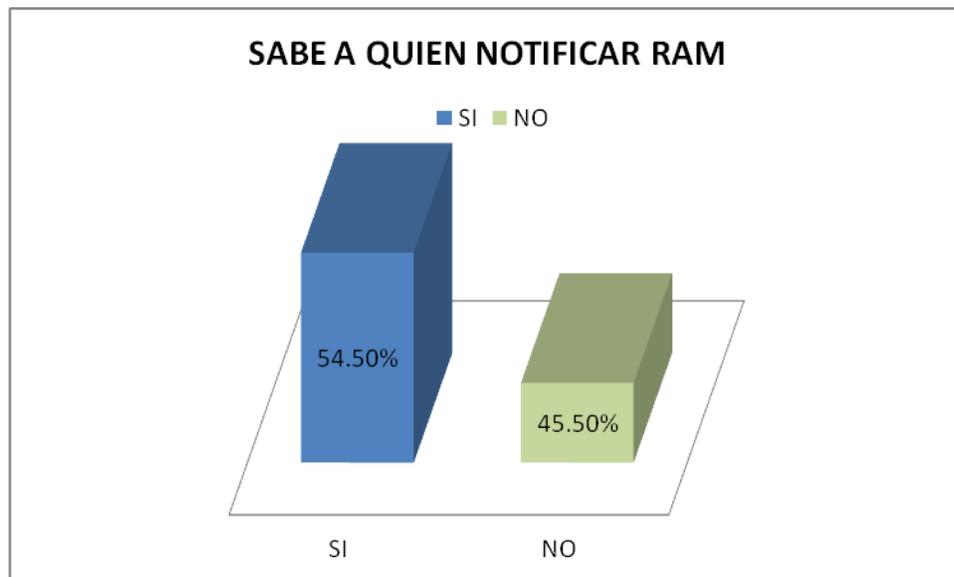
**Grafica 3.** Conoce el personal el sistema de notificación de RAM



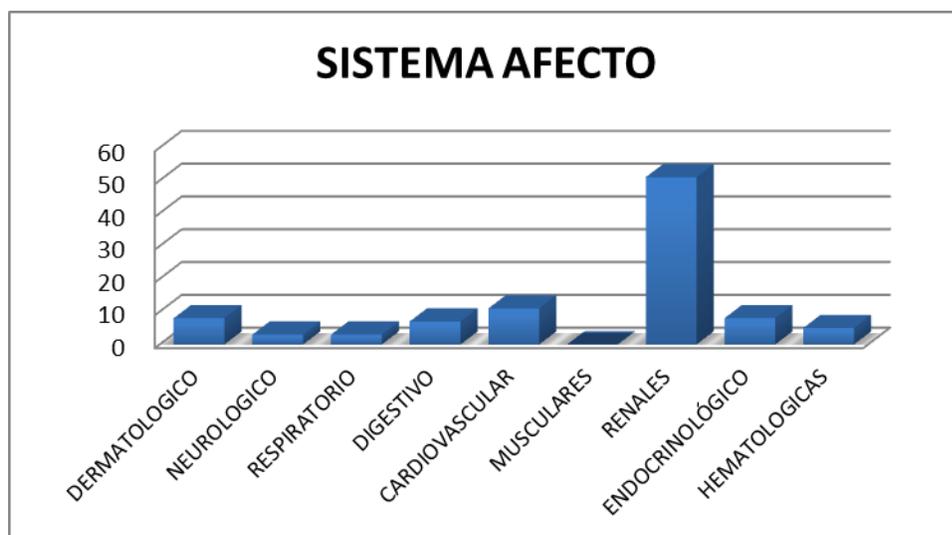
**Grafica 4.** Ha utilizado el personal el sistema de notificación de RAM



**Grafica 5.** Sabe el personal a quien dirigirse para realizar una notificación de RAM



**Grafica 6.** Órgano o sistema donde se observó el efecto de la reacción adversa a fármacos



**Tabla 1.** Número de pacientes que presentaron o no Reacción Adversa a Fármacos.

	<b>No pacientes</b>	<b>%</b>
TOTAL	200	100%
SIN RAM	125	62,5%
CON RAM	75	37,5%

**Tabla 2.** Genero de los pacientes que presentaron Reacción Adversa a Medicamentos

<b>Pacientes con RAM</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
TOTAL	75	100,0%
FEMENINO	25	33,3%
MASCULINO	50	66,7%

**Tabla 3.** Número de pacientes por Grupo de Edad que presentaron RAM

<b>GRUPO DE EDAD</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
TOTAL	75	100%
0 - 12 m	17	22,7%
1 - 5 a	26	34,7%
6 - 10 a	8	10,7%
10 a +	24	31,9%

**Tabla 4.** Tipo de Reacción adversa a Medicamentos que se presentó.

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

**Tabla 5.** Probabilidad de la Reacción Adverso a Medicamentos.

PROBABILIDAD	No	%
TOTAL	96	100,0%
SEGURA	18	18,8%
PROBABLE	59	61,5%
POSIBLE	19	19,8%
IMPROBABLE O DUDOSA	-	-

**Tabla 6.** Clasificación de la Gravedad de la Reacción Adversa a Medicamentos

GRAVEDAD	No	%
TOTAL	96	100%
ALTA	37	38,5%
BAJA	59	61,5%

**Tabla 7.** Clase de medicamentos causantes de Reacciones Adversas a Medicamentos

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

**Tabla 8.** Vías de administración de los medicamentos indicados a los pacientes que presentaron RAM

<b>VÍAS DE ADMINISTRACION</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
ORAL	2	2%
INHALATORIA	3	3%
INTRAVENOSA	91	95%
TOPICA	0	0%

## XII. BIBLIOGRAFÍA:

1. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia. <http://www.salud.gob.mx/unidades>.
2. FDA. Adverse Event Reporting System (AERS). Available at: <http://www.fda.gov/cder/aers/default.htm>
3. Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnes C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia I. El inicio. Rev Med IMSS. 2004; 42: 327-9.
4. Ananth M. Anthes, Lisa M. Harinstein, Pamela L. Smithburger, Amy L. Seybert and Sandra L. Kane-Gill. Improving adverse drug event detection in critically ill patients through screening intensive care unit transfer summaries. Pharmacoeconomics and drug safety 2013; 22: 510–516
5. Otero M, Domínguez A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. Farm Hosp. 2000; 24:258-66.
6. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reactions hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998;279:1200-5.
7. H. Telechea, N. Speranza, L. Lucasa, G. Giachettoc, L. Nannid y A. Menchacab Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de cuidados intensivos pediátrica. Farm Hosp. 2012; 36(5):403-409
8. Luis Jasso-Gutiérrez, Estela Carolina Castellanos-Solís, José Ignacio Santos-Preciado. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría. Bol Med Hosp Infant Mex. Vol. 66, mayo-junio 2009.
9. Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnes C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia III. La experiencia internacional. Rev Med IMSS.2005; 43: 131-40.
10. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts AAC. An ABC of drugs related problems. Drug Saf. 2000; 22: 416-23.
11. Laporte J, Capellà D. Mecanismo de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte J, Tognoni G, editores. Principios de epidemiología del medicamento. 2 ed. Barcelona: Masson; 1993. p. 95--109.
12. Philip Routledge. 150 years of pharmacovigilance. The Lancet, 351: 1200–01.
13. Calle G, Rousseau V, Hermilla V, Lemos N. Evaluación y prevención de reacciones adversas. Farmacovigilancia

14. Geiling EMK, Cannon PR. Pathogenic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. *JAMA* 1938; III: 919.
15. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet* 1961; II: 1358
16. Rachida Soulaymani, Ghita Benabdallah. Medication errors: pharmacovigilance centres in detection and prevention. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2009; **67**:6: 687–690.
17. Laporte J. farmacovigilancia en el hospital. En: Laporte J, Tognoni G, editors. *Pincipios de epidemiología del medicamento*. 2a. edición. Barcelona: Masson; 1993. P. 219-29.
18. Olsson S. Chief WHO Programme Officer. Manager External Affaire. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala, Sweden.
19. Boletín de Farmacovigilancia ISSN-1909-602X.
20. Rousseau M, Travaglianti M, Vega E. Farmacovigilancia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Farm Hosp*. 2006; 30:249-53.
21. The WHO Adverse Reaction Terminology-WHO-ART (base de datos en Internet) [consultado 9 Mar 2010].