



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**Estudio descriptivo de las notificaciones de
reacción adversa a medicamento del
programa electrónico de farmacovigilancia
del Hospital Infantil de México
Federico Gómez**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A :

CARLOS ANDRÉS GARCÍA RUIZ

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. OLGA MAGDALA MORALES RÍOS

ASESOR DE TESIS:

M. en C. MARÍA TERESA GRISELDA FUENTES LARA



CIUDAD DE MÉXICO, 2019



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.

AGRADECIMIENTOS

A la **Dra. Olga Magdala Morales Ríos**, del Departamento de Investigación Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Mi más profundo y enorme agradecimiento por haberme recibido para realizar mi servicio social en el hospital. Fue una experiencia muy satisfactoria ya que pude desenvolverme en el trabajo de un farmacéutico hospitalario y aprendí mucho en este aspecto. También, gracias por haber confiado en mí para realizar de este proyecto. Gracias por su orientación en cada uno de los obstáculos que se presentaron en el desarrollo de este trabajo. Además, le agradezco su tolerancia, exigencia, dedicación y crítica. Haber trabajado a lado de una investigadora de su talla fue muy enriquecedor. Me quedo con muchas ganas de continuar formándome académicamente para llegar a ser un investigador como lo es usted.

Estaré eternamente agradecido con usted por haberme otorgado el primer contacto con el mundo real, y por siempre estar alentándome a superarme profesionalmente cada día.

A la **M. en C. María Teresa Griselda Fuentes Lara**, profesora de la carrera Química Farmacéutico Biológica. Le agradezco el haber aceptado ser asesora de este proyecto. También por atenderme en cada momento con gran simpatía. Sus comentarios fueron enriquecedores. Valoro el tiempo que invirtió en este trabajo y gracias por su dedicación. Cada aporte suyo fue de gran ayuda en la realización de esta tesis. Es una excelente profesora que tiene mucho interés por sus alumnos.

Al **Hospital Infantil de México Federico Gómez**, por haber aceptado la realización de este proyecto. Gracias por la oportunidad que se me otorgó. Por su gran desempeño en la formación de profesionales de la salud.

Al **Dr. Luis Jasso Gutiérrez**, Jefe del Departamento de Investigación Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez. De igual manera, gracias por recibirme con los brazos abiertos en el hospital. Es admirable su trayectoria en el área de farmacovigilancia. Gracias por su enseñanza.

A los sinodales asignados, la **Maestra Esperanza Jiménez Castañeda**, la **Q.F.B Miriam Hinojosa Morales**, y la **Q.F.B Mireya García Casas**. Gracias por cada una de sus observaciones en este trabajo, fueron de mucha ayuda. Fue grato compartir ideas y argumentos con ustedes. Les agradezco el tiempo invertido y su interés en mí.

A la **Dra. Beatriz Espinosa Franco**, por sus observaciones tanto en el protocolo y en el trabajo final de esta tesis. Gracias por dedicarle su valioso tiempo en la evaluación de este trabajo.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por haberme recibido desde Iniciación Universitaria a los 12 años. En sus salones fue donde me formé académicamente y personalmente. De ahí surgieron varios sueños y metas, que satisfactoriamente puedo decir que se cumplieron. Gracias a esos profesores que siempre me alentaron a dar lo mejor de mí y me guiaron para lograr mis objetivos. Sus enseñanzas siempre perduraran.

Gracias a mi universidad estudié una licenciatura. Es de aplaudirse el cómo todo está ahí a la mano de quien lo quiere y necesita. Sus académicos de excelencia que no importara si fuera muy temprano y muy tarde, incluso fines de semana, siempre comprometidos con la educación. Además, gracias a la UNAM pude vivir una experiencia en el extranjero. Estoy tan agradecido con esta universidad por tantas cosas que me dio, por todas esas oportunidades de crecimiento. Por su entrega y su compromiso con los alumnos. Esta universidad me dio las herramientas para ejercer una profesión comprometida con la salud de la sociedad. Espero pronto devolver algo de lo tanto que recibí. Mi formación no ha terminado y tengo fe de regresar pronto a sus instalaciones para continuar con mi desarrollo profesional.

DEDICATORIA

A Dios:

No estaría aquí sino fuera por tu voluntad. Por darme fuerza en momentos de debilidad. Por no dejarme vencer. Gracias por acompañarme en todo momento. Porque los éxitos son solamente tuyos. Este es tu éxito.

A mi mamá:

Eres una persona maravillosa. Gracias por siempre estar a mi lado. No tengo idea de todos los sacrificios que hiciste para que yo pudiera estudiar, desde que entré a Iniciación Universitaria hasta este momento. Pero yo sé que absolutamente todo lo que hiciste fue de corazón y con mucho amor. No sabes cuánto lo agradezco. Tengo presente que fue mucho sacrificio y mucho cansancio, pero ha valido la pena. Tus ganas por salir adelante son inspiradoras. No cabe duda que estuviste presente en cada paso que di. Había días en los que no sabías que hacer o no te sentías bien, pero eso no te detenía para dar lo mejor de ti. Gracias por despertarte conmigo y por desvelarte a mi lado. Gracias a tu apoyo he llegado muy lejos (de hecho, hasta el otro continente). Disculpame por los malos ratos, gracias por superarlos conmigo. Esta tesis te la dedico especialmente a ti por todas tus atenciones, ánimos, paciencia, comprensión y amor. En resumen, gracias por tu dedicación como mamá. Te amo.

A mi papá:

Gracias por todo. Gracias por haber confiado en mí. Por hacer que me esfuerce cada día un poco más. Tu compromiso y entrega fue muy importante para mí. Sin tu ayuda tampoco podría haber llegado a este punto. Me quedo de ti una gran inquietud de querer aprender más y de poder enseñarlo. Eres un ejemplo a seguir. Este trabajo es fruto de tu enseñanza.

A mi familia:

Por comprender los sacrificios que hice para culminar mis estudios. Por su más sincero deseo de verme salir adelante. Por siempre estar ahí, aunque no fuera presencialmente. Por no dejarme en los momentos que más los necesitaba. Por creer en mí. Con dedicatoria especial a mis ahijados, *Ángel Alejandro y Miguel Alberto*, mi esfuerzo es por ustedes. Me siento alagado de que me tomen como ejemplo a seguir, pero la verdad es que yo los admiro más.

A mis amigos:

Hicieron que todo valiera la pena. Todo fue más ligero y ameno con ustedes. Por cada risa, por cada desvelada, por cada diferencia. Gracias por su comprensión y su tolerancia. Me quedo con los buenos y no tan buenos momentos, de todos he aprendido algo sobre la amistad. Me enseñaron muchas cosas. Fue muy grato haber compartido este camino junto a ustedes que son excelentes personas. Hemos llegado muy lejos.

Gracias Manuel por ser el equipo perfectamente imperfecto. Yaqoo de mi corazón, eres grandiosa, nunca cambies. Diana Laura, por ayudarme a tener un equilibrio. Al equipo de farmacovigilancia del Hospital Infantil de México Federico Gómez, nos la pasamos increíble. A Imelda, por estar ahí alentándome a salir adelante. A Kristiina por hacer mi tiempo en Murcia lo mejor. Esos amigos internacionales que me incluyeron. Gracias a todos. Los llevo en mi corazón. Este trabajo es para ustedes.

A todas esas personas:

Que están (o ya no están) en mi vida. Han dejado una profunda enseñanza de vida. Que estuvieron desde mi ingreso a la UNAM hasta este momento. El éxito de hoy es también su éxito. Gracias a ustedes soy la persona del día de hoy. Siempre atentos preguntando como voy y como estoy, y con bonitos deseos. Gracias por su interés en mí. Les dedico esta tesis por formar parte de mi historial.

Al grupo Luz y Esperanza:

Al lugar que nunca imaginé llegar pero que tanta falta me hacía. En donde están hombro con hombro desde el inicio hasta el final y no me dejan rendirme. Por hacer la unidad. Por la verdadera aceptación y comprensión de mi ser. Por darme de nuevo ganas de avanzar. Por animarme a concluir esta tesis. Por inculcarme serenidad para vivir y valor para cambiar. Gracias *Eduardo* por todo lo que ha hecho por mí, y sobre todo por su cuidado, tiempo, palabras y cariño. Lo llevo siempre en mi corazón. He aprendido muchas cosas de usted. Gracias *Alberto* y *Alejandro* por escucharme. Gracias *desmadrosos* por su alegría. Gracias *cafeteros* por su amor. Gracias a cada persona que ha estado ahí conmigo con sus palabras y sus abrazos. A todos les dedico esta tesis por formar parte de mi vida.

¡Cuánto ha logrado Dios!

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	3
II. MARCO TEÓRICO	5
A. Antecedentes de la Farmacovigilancia.....	5
1. La Farmacovigilancia en México.....	6
B. Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs)	9
C. La notificación espontánea.....	10
D. Farmacovigilancia en Pediatría	11
1. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría.....	11
2. Frecuencia de RAMs en Pediatría	13
3. Características de las RAMs en pediatría.....	15
4. Farmacovigilancia en Pediatría Mexicana	15
5. La farmacovigilancia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.....	17
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..	19
IV. OBJETIVOS.....	20
A. Objetivo General	20
B. Objetivos Específicos	20
V. MATERIAL Y MÉTODOS	21
A. Diseño de estudio	21
B. Población de estudio.....	21
C. Variables	23
D. Procedimiento	29

1. Captura de notificaciones de RAMs en el Programa de Farmacovigilancia SISFAR	29
2. Captura y análisis de RAMs en el Sistema de Captura y Evaluación de las Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos y Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación SISCE v1.2.2014	30
3. Limpieza de la base de datos	32
E. Análisis Descriptivo	33
VI. RESULTADOS	34
VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	48
VIII.CONCLUSIONES	56
IX. PERSPECTIVAS	57
X. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	58
XI. REFERENCIAS	59
XII. ANEXOS.....	71
ANEXO 1. Programa de farmacovigilancia SISFAR	71
ANEXO 2. Sistema de Captura y Evaluación de las Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos y Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación SISCE v1.2.2014	75
ANEXO 3. Dictamen de los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez	79
ANEXO 4. Algoritmo de Naranjo.....	80

I. RESUMEN

En pediatría, las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) son un problema grave de salud debido a su alta morbilidad, mortalidad y costos. Su conocimiento es escaso porque a los niños no los incluyen en los ensayos clínicos, y además estos pacientes pueden ser más vulnerables a presentar RAMs que los adultos. En México, las características de las RAMs y de los medicamentos sospechosos no han sido descritas en pacientes pediátricos hospitalizados.

El objetivo de este trabajo fue estimar la frecuencia de las RAMs y su descripción, además de los medicamentos sospechosos, en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Para este fin, se realizó un análisis secundario de la base de datos del programa electrónico de farmacovigilancia del HIMFG.

Se revisaron 1750 notificaciones de RAMs recibidas entre los años 2014 y 2017, de las que el 17.6% fueron grado 3, 76.6% grado 2 y 5.8% grado 0, considerando para el análisis las de grado 2 y 3. Estas notificaciones incluyeron 2166 RAMs, y su frecuencia osciló entre 2.12% y 8.07%. Estas RAMs se presentaron con mayor frecuencia en pacientes de 2 a 11 años (56.9%), sexo femenino (52%), pacientes con puntaje z de índice de masa corporal normal (46.6%), diagnósticos de neoplasias (72.2%) y en urgencias (69.9%). Las RAMs fueron 58.6% probables y 2.1% ciertas, 14.4% severas y 81.0% graves. La RAM grave más frecuente fue la neutropenia febril (44.5%), y los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores fueron los que provocaron con mayor frecuencia RAMs graves (81.2%).

De los pacientes: 70.3% fueron hospitalizados a causa de RAMs, 0.7% se recuperaron de la RAM pero con secuela (la insuficiente renal fue la secuela más frecuente), y 1.1% fallecieron (la neutropenia febril fue la RAM más frecuente de estos pacientes).

La descripción de las RAMs permitió estimar su morbilidad y mortalidad en los pacientes del HIMFG. Las características de las RAMs y sus consecuencias en la salud de estos pacientes ponen en manifiesto la necesidad de la vigilancia constante de la seguridad de los medicamentos, así como la implementación de programas de farmacovigilancia en pediatría en México.

II. MARCO TEÓRICO

A. Antecedentes de la Farmacovigilancia

La historia de la farmacovigilancia internacional surgió a partir del desastre de la talidomida en 1961. Durante esa época se observó un incremento en niños recién nacidos con malformaciones severas en sus extremidades que se asemejaban a las de las focas (focomelia); encontrándose la asociación entre este padecimiento y la administración de talidomida indicado en mujeres como hipnótico y antiemético durante la gestación temprana. Este desastre puso en manifiesto la ineficiencia de los estudios clínicos para identificar todas las RAMs^{1,2}.

A partir de este evento, en la Asamblea Mundial de la Salud de 1962 se propuso establecer un sistema internacional de monitoreo de las RAMs basado en los reportes de centros nacionales. Tiempo más tarde se creó el “Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos” de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con el propósito de vigilar la seguridad de los medicamentos³.

Actualmente, este es gestionado desde la sede de la OMS en Uppsala, Suecia, por *The Uppsala Monitoring Centre* (UMC), donde se revisan y analizan las notificaciones recibidos de países miembros de este programa, que hasta diciembre de 2018 lo conforman 134 países (incluido México) de manera oficial y 29 países asociados^{3,4}. Este programa define a la farmacovigilancia como *la ciencia y las actividades relacionadas a la detección, medición, entendimiento y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema posiblemente relacionado a fármacos*¹.

Existen diferentes programas para la notificación de RAMs dentro de cada país, entre los que destacan *Food and Drug Administration*⁵ en Estados Unidos, *Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program*⁶ en Canadá y *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*⁷ en Inglaterra⁸. Todos los programas tienen el mismo objetivo: vigilar la seguridad de los medicamentos.

1. La Farmacovigilancia en México

La farmacovigilancia en México inició oficialmente en 1995 con la implementación del Programa Permanente de Farmacovigilancia, instituyéndose el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) para cumplir con este propósito⁹. El CNFV se encuentra dentro de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) con la finalidad de recibir las sospechas de RAMs (además de vacunas y dispositivos médicos) por parte de los integrantes de la farmacovigilancia en el país para su evaluación y análisis, así como una posterior retroalimentación, con el fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos¹⁰.

En los últimos años, se ha presentado un notable crecimiento en el número de notificaciones recabadas: Al cierre del 2015, el total de notificaciones de RAMs recibidas ascendió a 44 779, Figura 1, de los cuales el 59% proviene de la Industria Farmacéutica, Figura 2^{11,12}.

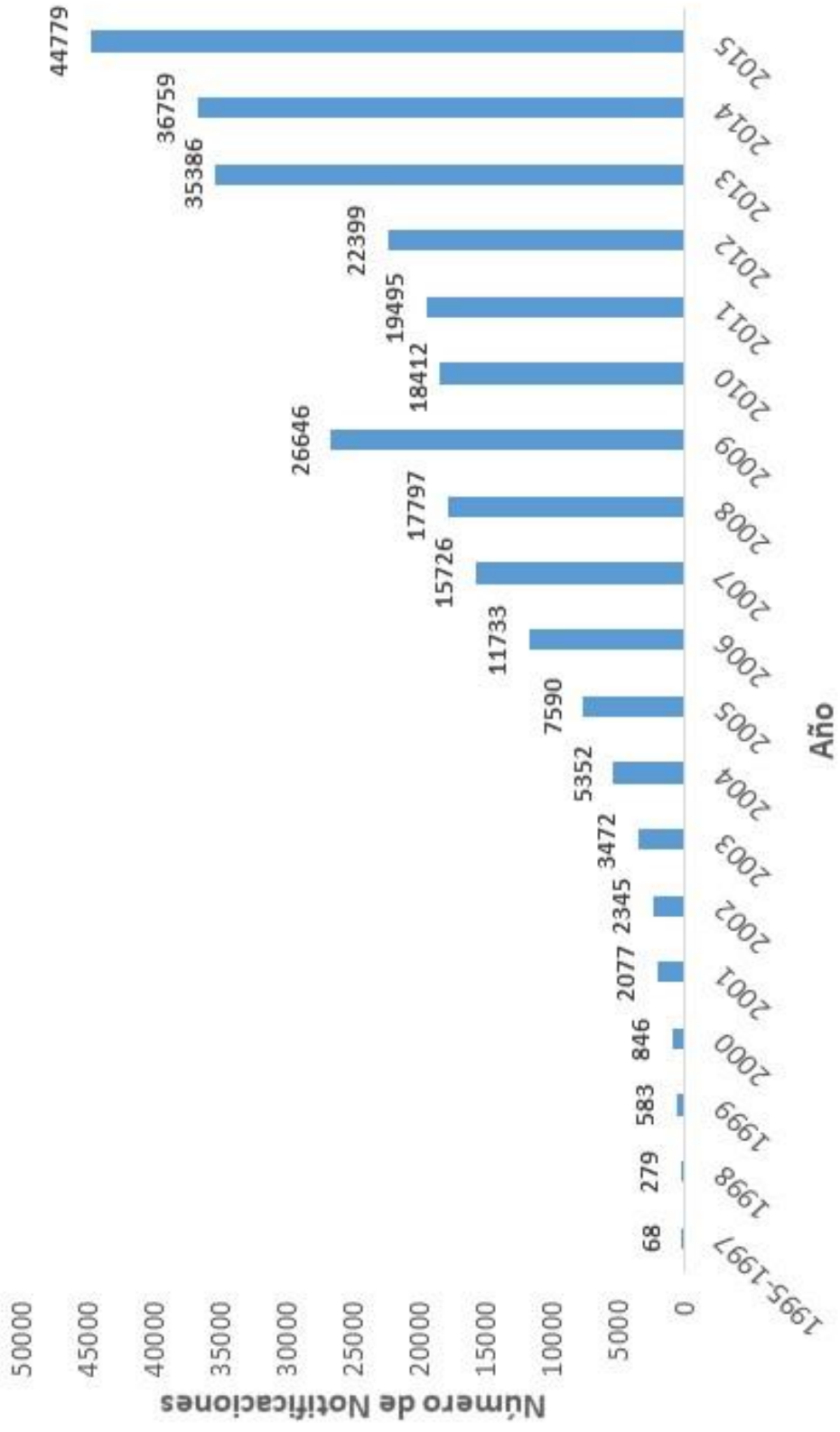


Figura 1. Número de notificaciones de RAMs recibidas de 1995 a 2015 en el CNFV^{11,12}.
 Los números sobre las barras representan el número de reportes recibidos en el CNFV por año.

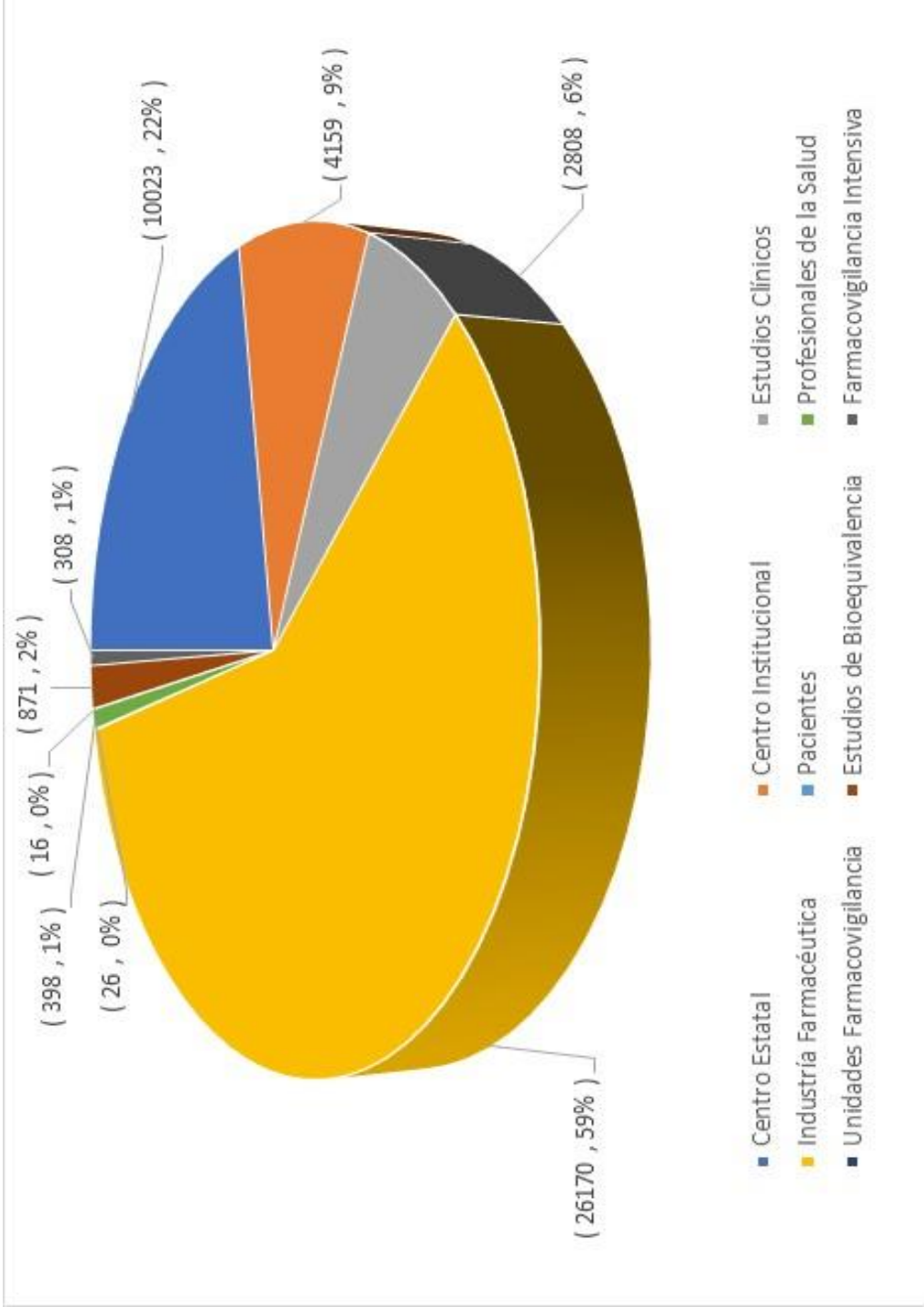


Figura 2. Procedencia de las Notificaciones de RAMs en 2015 recibidas en el CNFV¹². Se muestra el número de notificaciones y su respectivo porcentaje de las procedencias de notificación de RAMs recibidas en el CNFV en el año 2015. La principal procedencia fue la Industria Farmacéutica. Notación: (Número de reportes, porcentaje)

B. Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs)

Se define RAMs como *una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre*, según la OMS¹³. En el contexto nacional, según la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 Instalación y operación de la farmacovigilancia⁹, define RAMs como *cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica*.

Las RAMs son consideradas como un problema de salud ya que se les ha asociado una alta morbilidad y mortalidad. En el meta-análisis de Lazarou¹⁴, donde se incluyeron 39 estudios en hospitales de los Estados Unidos entre los años 1966 y 1996, se determinó que la incidencia de RAMs fue del 15.1%. Igualmente, en ese estudio se estimó que 106 000 pacientes fallecieron debido a RAMs en 1994 en los Estados Unidos, posicionando a las RAMs entre la 4ta y 6ta causa de muerte.

También se ha descrito que las RAMs generan costos significativos durante su asistencia¹⁵. En un estudio realizado en adultos en Alemania, de los 57 000 pacientes incluidos que ingresaron a medicina interna, 1852 pacientes fueron debido a RAMs, lo que representó una incidencia del 3.25% y el costo promedio de tratamiento de una RAM fue estimado en alrededor de 2250 euros. Extrapolando estos datos al total de pacientes ingresados en esa área durante 2006 y 2007, el costo directo total de tratamiento de RAMs se incrementó por encima de los 434 millones de euros¹⁶.

C. La notificación espontánea.

La farmacovigilancia se puede llevar a cabo con la notificación espontánea, la cual se define como *el método empleado en farmacovigilancia consistente en el reporte que hacen los profesionales de la salud, pacientes o sus familiares, en lo concerniente a las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos*⁹.

La notificación espontánea destaca en ser un método fácil y proveer una gran cantidad de información a un precio relativamente bajo, además de detectar rápidamente relaciones causales¹⁷. Sin embargo, su principal desventaja es el subreporte comparado con la incidencia de RAMs, (según Coleman¹⁸, de todas las RAMs que se presentan, alrededor del 5% son notificadas), y en ocasiones, los datos que integran el reporte están incompletos (Según Bergvall¹⁹, en su estudio concluyó que solo uno de cada ocho reportes contenía la información fundamental requerida para evaluar la causalidad de las RAMs).

Entre las causas del subreporte por parte de los profesionales de la salud se encuentran: La complacencia (los medicamentos comercializados son seguros), temor de involucrarse en cuestiones legales, culpa de haber administrado un medicamento con posible daño al paciente, ambición de publicar casos de series individuales, ignorancia de los requisitos para reportar, falta de confianza al reportar sospechas de RAMs, indiferencia (el reporte de un caso no contribuye al conocimiento médico), falta de interés o tiempo y la inseguridad por no poder determinar si un medicamento es responsable de una RAM²⁰.

Se proponen diferentes actividades para hacer frente al subreporte, entre las cuales se encuentran: Acceso y contacto facilitado al sistema de farmacovigilancia, desarrollo de información y actividades de soporte para el reporte de RAMs, retroalimentación de las actividades de farmacovigilancia e incorporación del fármaco en el equipo asistencial. Cada una de ellas tiene diferente impacto y deben ser analizadas por el sistema de farmacovigilancia de cada hospital para su implementación de acuerdo a sus necesidades, además se recomienda el uso de dos o más actividades simultáneamente para fomentar la farmacovigilancia, y así incrementar cualitativa y cuantitativamente el número de reportes de RAMs²¹⁻²³.

D. Farmacovigilancia en Pediatría

1. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría

Durante los ensayos clínicos de fase I a III se estudia la eficacia y seguridad a corto plazo de un medicamento en un pequeño número de personas cuidadosamente seleccionadas y bajo condiciones controladas, además de detectarse las RAMs más frecuentes en ese periodo. Sin embargo, los niños no son incluidos en los ensayos clínicos, por lo que la farmacovigilancia aporta la información acerca de la eficacia y seguridad que no fue posible obtenerse por ensayo clínico²⁴.

La idea de que un niño es un adulto pequeño es errónea: Se debe tener en cuenta que el organismo de un niño va desarrollándose y madurando, lo que también involucra un cambio en su farmacocinética y farmacodinamia. Es por esto que los niños no responden de la misma manera que los adultos a los medicamentos, inclusive difieren entre edades pediátricas²⁵.

Asimismo, un evento que ha recibido particular interés en los niños es el uso de medicamentos off-label (medicamento con autorización sanitaria empleado en un modo no descrito en ella) y unlicensed (producto medicinal para uso humano sin autorización sanitaria)²⁶. Su utilización es un acontecimiento frecuente por la decisión de los médicos para prescribirlos como terapia apropiada con base en exposiciones previas satisfactorias, y en ocasiones resultan ser la única opción clínicamente apropiada para ciertas enfermedades serias o inusuales debido a falta de una farmacoterapia idónea²⁷.

La seguridad y eficacia de ambas clases de medicamentos en pacientes pediátricos no ha sido comprobada en estudios clínicos, por lo tanto, es aún más importante identificar las RAMs que se presentan con el uso de medicamentos off-label y unlicensed²⁸. Además, existe evidencia del daño causado por su uso: En el estudio de Turner²⁹, en el 48% de las admisiones los pacientes recibieron uno o más medicamentos off label o unlicensed; y se asociaron RAMs al 6% de estos medicamentos.

2. Frecuencia de RAMs en Pediatría

Como se muestra en la Figura 3³⁰⁻³⁹, las incidencias reportadas de RAMs van del 0.2%⁴⁰ a 35.1%³⁵, incluido el 7.7% reportado por UMC como referencia mundial³⁹. Sin embargo, no es posible integrar estos datos debido a la variación que presentan los estudios, por ejemplo: 1) El país donde se desarrolla el estudio debido a que sus poblaciones difieren en cuestiones étnicas, dietéticas, variabilidad genética, estado financiero, entre otras³⁰; 2) El área donde se realizó el estudio, como Khan et al⁴¹, que presenta una incidencia de 8.2% en hospitalización general mientras que Telechea et al³⁴, reporta una incidencia de 19.5% en el área de cuidados intensivos, considerando solo pacientes en estado crítico y 3) La población de estudio, como Thiesen et al³², que reporta 17.7% en una población menor de 16 años de edad, comparado con de Las Salas⁴² determinando un 19% en menores de 6 años.

Otros factores que deben mencionarse que causan variabilidad son: la definición o interpretación del concepto de RAMs, la metodología empleada (notificación espontánea o farmacovigilancia Intensiva), la duración del estudio (de meses a años), la evaluación de la causalidad (algoritmo de Naranjo o Hartwig), los medicamentos incluidos en los estudios (vacunas), entre otras causas⁴³⁻⁴⁵.

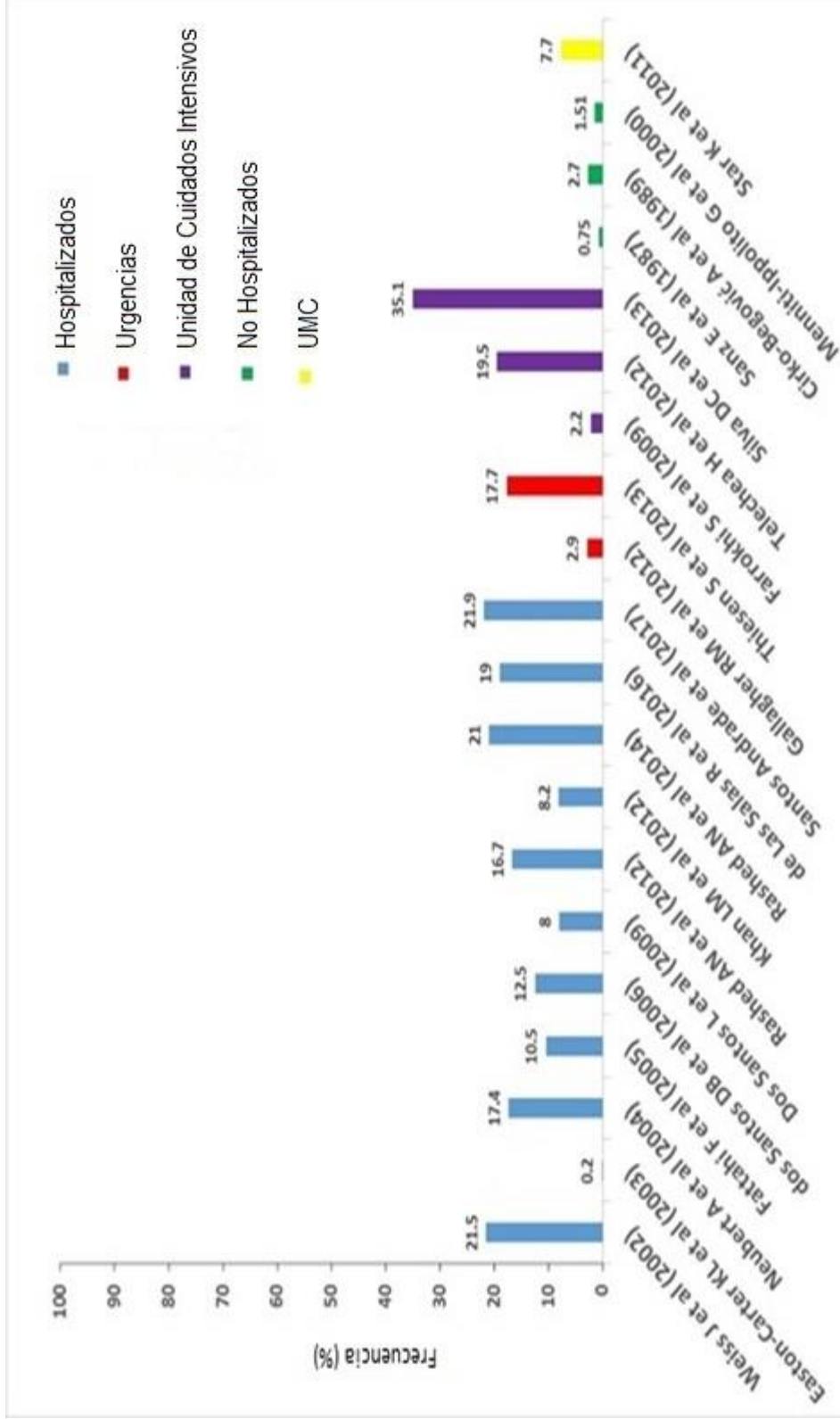


Figura 3. Frecuencia de RAMs en niños hospitalizados, Urgencias, Unidad de Cuidados Intensivos, no hospitalizados y reportada por el Centro de Monitoreo de Uppsala²⁶⁻³⁵. Los números sobre las barras representan la frecuencia reportada en los estudios.

3. Características de las RAMs en pediatría

Los resultados del estudio de la base internacional de reportes de RAMs en pediatría³⁹ indican que los grupos de medicamentos, según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC, de Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), frecuentemente reportados fueron los antibacterianos para uso sistémico (33%) y del sistema nervioso central (28%); Los fármacos más reportados de estos grupos fueron la amoxicilina y atomoxetina. Además, las RAMs más reportadas fueron trastornos de la piel y tejido subcutáneo (35%), seguido de trastornos generales y condiciones en el sitio de administración (20%).

La revisión sistemática de Cliff-Eribo⁴⁶ indica que las RAMs más frecuentemente reportadas son trastornos de la piel (rash y urticaria), seguido de trastornos del sistema nervioso (cefalea, mareo y somnolencia). De los medicamentos más reportados fueron: los antibióticos y vacunas. Los casos de muerte del paciente oscilan entre 0.1% y 13.0%. La RAM más reportada en estos casos fue falla hepática.

4. Farmacovigilancia en Pediatría Mexicana

Durante la implementación de un sistema de farmacovigilancia intensiva en el Hospital del Niño-DIF Hidalgo entre agosto de 2000 y diciembre de 2003 se detectaron y registraron 190 RAMs, de las cuales 69.48% fueron probables y 15.26% tanto definidas como posibles. Se reporta que el 78.42% de las RAMs

fueron moderadas, el 19.48% graves y 1.05% letales. Los medicamentos sospechosos más reportados fueron ampicilina, ácido acetilsalicílico, ácido valproico, amoxicilina, dicloxacilina y metamizol, sin especificar el número de casos en los que estuvieron involucrados cada uno⁴⁷.

El Centro Institucional del Hospital Médica Sur, que inició sus operaciones de farmacovigilancia en el año 2007, reporta en el año 2010 un total de 229 RAMs, de las cuales 3.5% son de pacientes pediátricos, sin proporcionar más información de esta población como sexo, medicamentos recibidos, diagnósticos, RAMs, etc⁴⁸.

En un estudio realizado en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos se evaluaron las 286 notificaciones de RAMs recibidas en 2013. A pesar de que se incluyeron RAMs presentadas en niños, no describe las características de estas de acuerdo a la edad⁴⁹.

Los estudios de Castelán-Martínez se enfocan a cierta clase de medicamentos y las RAMs asociadas a ellos en pediatría: En el caso de cisplatino se asocia la neutropenia febril⁵⁰, nefrotoxicidad ⁵¹ y pérdida de la audición ⁵²; y la cardiotoxicidad inducida a las antraciclinas⁵³.

Sin embargo, no se cuenta con información suficiente sobre las características de RAMs en pacientes pediátricos mexicanos debido a la falta de capacitación y de interés por parte de los profesionales de la salud⁵⁴, además de la limitada retroalimentación por parte de la autoridad sanitaria⁴⁸.

5. La farmacovigilancia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

El Centro Institucional de Farmacovigilancia del Hospital Infantil de México Federico Gómez (CIHIMFG), siendo integrante del Programa Permanente de Farmacovigilancia, desarrolló e implementó un programa electrónico de llenado de formatos de RAMs en línea denominado Programa de Farmacovigilancia SISFAR (ANEXO 1) basado en la Notificación Espontánea. Tiene por objetivo cumplir con las actividades de farmacovigilancia⁹ y facilitar el reporte de RAMs de las diferentes áreas del hospital, ya que el llenado en línea presenta ventajas sobre el llenado de los formatos de papel⁸.

El SISFAR fue instalado en las siguientes áreas de hospitalización: Oncología, Terapia Intensiva, Neonatología, Nefrología, Medicina Interna, Infectología, Gastroenterología y Cardiología, Reumatología, Urgencias, Cirugía General y de Tórax, Especialidades y Cirugía Cardiovascular.

Después de recibir el reporte electrónico en el CIHIMFG, un farmacéutico analiza las notificaciones de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana de Farmacovigilancia⁹ respecto a la causalidad, gravedad, severidad y calidad de la información para posteriormente ingresarla en el Sistema de Captura y Evaluación de las Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos y Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (SISCE) (ANEXO 2) para su envío al CNFV⁸, y posteriormente a UMC, como se observa en la Figura 4.



Áreas de hospitalización del HIMFG --- SISFAR



Centro Institucional de Farmacovigilancia --- SISCE v1.2.2014



COFEPRIS



Uppsala Monitoring Centre

Figura 4. Sistema electrónico de farmacovigilancia del Hospital Infantil de México Federico Gómez
En cada área del hospital los médicos detectan las RAMs y capturan las notificaciones en el Sistema de Farmacovigilancia SISFAR. 2) El CIHIMFG recibe las notificaciones en el SISFAR. Para analizar las notificaciones de RAMs de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012, el CIHIMFG utiliza el programa electrónico de COFEPRIS SISCE v.1.2.2014. El envío a COFEPRIS se realiza electrónicamente. 3) La COFEPRIS recibe las notificaciones de RAMs y las envía a The Uppsala Monitoring Centre.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Las RAMs son consideradas como un problema importante en el sistema de salud por su alta morbilidad, mortalidad y costos. En pediatría, la frecuencia de RAMs se encuentre entre 0.2% y 35.1%. Además, estos pacientes pueden ser más vulnerables a presentar RAMs que los adultos por sus diferencias farmacológicas. A pesar de esto, la seguridad y eficacia de los medicamentos no es evaluada en niños en los ensayos clínicos. Todo lo anterior resulta en un limitado conocimiento de RAMs en pediatría.

En este escenario es donde la farmacovigilancia adquiere un papel importante para evaluar la seguridad de los medicamentos usados en niños. Es por esto que la descripción de las notificaciones de RAMs recibidas a través del programa electrónico de farmacovigilancia del HIMFG permite estimar la frecuencia de RAMs y conocer el impacto que tienen en la salud de los pacientes pediátricos de este hospital. De igual manera, se vigila la seguridad de los medicamentos ya que permite conocer las RAMs que se asocian a ellos.

Para lo cual, se plantean las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cuál es la frecuencia de las Reacciones Adversas a Medicamentos que se reportaron en el programa electrónico de farmacovigilancia del Hospital Infantil de México Federico Gómez?
- ¿Cuál es su causalidad, severidad, gravedad, manejo y desenlace de dichas Reacciones Adversas a Medicamentos?

IV. OBJETIVOS

A. Objetivo General

- Estimar la frecuencia y describir la causalidad, severidad, gravedad, manejo y desenlace de las RAMs reportadas en el programa electrónico de farmacovigilancia del HIMFG.

B. Objetivos Específicos

- Describir las manifestaciones clínicas de las RAMs reportadas en el programa electrónico de farmacovigilancia del HIMFG.
- Describir los medicamentos sospechosos involucrados en las RAMs reportadas en el programa electrónico de farmacovigilancia del HIMFG.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

A. Diseño de estudio

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo de la base de datos del programa electrónico de farmacovigilancia del HIMFG.

B. Población de estudio

Notificaciones de RAMs reportadas en el programa electrónico de farmacovigilancia del HIMFG.

Criterios de Inclusión:

- Notificaciones de RAMs clasificadas con calidad de la información grado 2 y 3 de acuerdo a la *NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.*

Criterios de Exclusión:

- Notificaciones de RAMs duplicadas.
- Notificaciones de eventos temporalmente asociados a la vacunación.
- Notificaciones de protocolos de investigación.
- Notificaciones con calidad de la información grado 0 y 1 de acuerdo a la *NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.*

Consideraciones éticas y de bioseguridad:

El presente estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación, Ética y Bioseguridad del HIMFG con número de autorización HIM 2018-003 (ANEXO 3). Además, corresponde a la categoría “Investigación sin riesgo”, debido a que es un método de investigación documental en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los pacientes⁵⁵. Es importante mencionar que no se incluye ninguna información que identifique a los pacientes tales como nombre, iniciales o número de registro institucional.

C. Variables

Variable	Definición	Nivel de medición	Categorización
Reacción Adversa a un Medicamento	Cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica ⁹ .	Cualitativa nominal	De acuerdo al WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) proporcionado por COFEPRIS a través del SISCE v 1.2.2014.
Número de notificaciones de RAMs	Número de notificaciones de RAMs que se reportaron en el programa electrónico de farmacovigilancia del HIMFG.	Cuantitativa discreta	Se revisaron y cuantificaron todas las notificaciones de RAMs en la base de datos del programa electrónico de farmacovigilancia del HIMFG.
Medicamento sospechoso de RAM	Medicamento el cual tiene una relación causal con la RAM de acuerdo al Algoritmo de Naranjo.	Cualitativa nominal.	Los principios activos de los medicamentos sospechosos se clasificaron en grupos terapéuticos correspondiente al primer nivel de clasificación de acuerdo a The Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system (ATC) ⁵⁶ , como: <ul style="list-style-type: none"> •A, Tracto alimentario y metabolismo. •B, Sangre y órganos formadores de la sangre.

			<ul style="list-style-type: none"> •C, Sistema cardiovascular. •D, Dermatológicos. •G, Sistema genitourinario y hormonas sexuales. •H, Productos hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas. •J, Antiinfecciosos para uso sistémico. •L, Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. •M, Sistema musculoesquelético. •N, Sistema nervioso. •P, Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes. •R, Sistema respiratorio. •S, Órganos de los sentidos. •V, Varios.
<p>Calidad de la información de la notificación de RAM</p>	<p>A la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación⁹.</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>De acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Grado 0: Cuando la notificación sólo incluyó un paciente identificable, una RAM y los datos del notificador. •Grado 1: Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyeron las fechas de inicio de la RAM, y de inicio y término del tratamiento (día, mes y año). •Grado 2: Cuando además de los datos del Grado 1, se

			<p>incluyó denominación genérica (nombre del principio activo), denominación distintiva (nombre comercial), número de lote, laboratorio productor, caducidad, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento y datos importantes de la historia clínica.</p> <p>•Grado 3: Cuando además de los datos del Grado 2, se incluyó la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la re-administración del medicamento (re-administración positiva).</p>
Valoración de la causalidad	Metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada ⁹ .	Cualitativa nominal.	<p>De acuerdo al Algoritmo de Naranjo⁵⁷ (ANEXO 4), como:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Cierta •Probable •Posible •Dudosa
Severidad de la RAM	Se refiere a la intensidad de la manifestación clínica ⁹ .	Cualitativa nominal.	<ul style="list-style-type: none"> •Leve: No necesitó tratamiento y no requirió de la suspensión del medicamento causante de la RAM.

			<ul style="list-style-type: none"> •Moderadas: Requirió de tratamiento farmacológico y no requirió la suspensión del medicamento causante de la RAM. •Severas: Requirió de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante de la RAM.
Gravedad de la RAM	Se refirió al desenlace de la manifestación clínica ⁹ .	Cualitativa nominal	<p>De acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012⁹, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Graves: causó la muerte del paciente, puso en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan, fue necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, fue causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa. •No Graves: A las RAMs que no cumplieron los criterios especificados previamente.
Edad de los pacientes.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día que el paciente presentó la RAM.	Cualitativa nominal.	De acuerdo a The International Conference on Harmonisation Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population ⁵⁸ , como:

			<ul style="list-style-type: none"> •Neonato: De 0 a 27 días. •Lactante: De 28 días a 23 meses. •Niño: De los 24 meses a los 143 meses. •Adolescente: De los 144 meses a los 216 meses. •Adulto: Igual o mayor a 217 meses.
Sexo de los pacientes	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> •Masculino •Femenino
Puntaje Z de Índice de Masa Corporal de los pacientes.	Número de desviaciones estándar de un valor de Índice de Masa Corporal (IMC) que está arriba o debajo de la media.	Cualitativa ordinal.	<p>Se calculó con el programa WHO AnthroPlus. Se utilizaron los puntos de corte de acuerdo a la OMS.</p> <p>Para niños de 0 a 5 años 11 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Obesidad: puntaje Z de $IMC \geq 3$ •Sobrepeso: puntaje Z de $IMC \geq 2$ a < 3 •Posible riesgo de sobrepeso: puntaje Z de $IMC \geq 1$ a < 2 •Normal: puntaje Z de $IMC \geq -1$ a < 1 •Desnutrición: puntaje Z de $IMC < -1$

			<p>Para niños de 6 a 18 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Obesidad: puntaje Z de IMC ≥ 2 •Sobrepeso: puntaje Z de IMC $\geq +1$ a $<+2$ •Normal: puntaje Z de IMC ≥ -1 a $< +1$ •Desnutrición: puntaje Z de IMC < -1
Diagnósticos	Procedimiento por el cual se identificó una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier estado patológico o de salud.	Cualitativa nominal.	Según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) ⁵⁹ .
Consecuencia del evento	Desenlace clínico causado por las RAMs.	Cualitativa nominal.	<ul style="list-style-type: none"> •Recuperado sin secuela •Recuperado con secuela •Muerte - relacionada con el medicamento •Muerte - no relacionada con el medicamento •Desconocido.

D. Procedimiento

1. Captura de notificaciones de RAMs en el Programa de Farmacovigilancia SISFAR

En el año 2008 el CIHIMFG instaló el Programa de Farmacovigilancia SISFAR en las áreas de hospitalización de Oncología, Terapia Intensiva, Neonatología, Nefrología, Medicina Interna, Infectología, Gastroenterología, Cardiología, Reumatología, Urgencias, Cirugía General y de Tórax, Especialidades y Cirugía Cardiovascular del HIMFG para que los médicos capturaran el reporte de RAMs en línea. El programa SISFAR está basado en los requerimientos de la NOM-220-SSA1-2012 y la información que los médicos capturaron de cada notificación está distribuida en 7 pestañas, que se describen brevemente a continuación y que se pueden ver en el Anexo 1:

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

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

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

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

Pestaña 5 - Historia clínica: Contiene los datos de diagnóstico, alergias, embarazo, cirugías previas y datos de laboratorio.

Pestaña 6 - Procedencia de la información: Contiene el nombre de quien reportó la RAM, así como su departamento.

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

2. Captura y análisis de RAMs en el Sistema de Captura y Evaluación de las Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos y Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación SISCE v1.2.2014

Después que los médicos realizaban la captura de la notificación de RAMs en el SISFAR, estas se recibían en el CIHIMFG para analizarlas y enviarlas electrónicamente al CNFV a través del programa SISCE v1.2.2014. La información de cada notificación está distribuida en 7 pestañas que se describen a continuación y que se pueden ver en el Anexo 2:

Pestaña 1 - Datos del aviso al CNFV: Número de notificación, fecha de recepción, fecha de captura, área de procedencia de la notificación, origen de la notificación (medicamento, vacuna, protocolo).

Pestaña 2 - Datos del paciente: iniciales, fecha de nacimiento, edad, sexo, estatura, peso.

Pestaña 3 - Datos de la sospecha: fecha de inicio de la RAM, consecuencia del evento, descripción de la RAM.

Pestaña 4 - Datos de la medicación: Datos del medicamento sospechoso (nombre comercial, lote, grupo terapéutico, caducidad, laboratorio productor, nombre genérico, dosis, frecuencia, vía de administración, fecha de inicio/término y motivo de prescripción), datos de los medicamentos concomitantes (nombre genérico, dosis, frecuencia, vía de administración, fecha de inicio/término y motivo de prescripción)

Pestaña 5 - Información de la medicación: Información para el algoritmo de Naranjo.

Pestaña 6 - Historia clínica: Diagnósticos y resultados de laboratorio relevantes para el análisis de la RAM.

Pestaña 7 - Valoración: En esta pestaña, un farmacéutico del CIHIMFG realizó el análisis de cada notificación de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012. Se registraron los datos: nombre de la RAM, gravedad, desenlace, intensidad, causalidad, calidad de la información, si la RAM se produjo en el embarazo, si el medicamento sospechoso fue administrado durante la lactancia,

si la RAM produjo la hospitalización o amplió la estancia hospitalaria, si la RAM fue por una interacción farmacológica, si el paciente recibió tratamiento y observaciones del analista.

Como se mencionó previamente, luego de que cada notificación fuese analizada por un farmacéutico en el CIHIMFG, se enviaba electrónicamente al CNFV a través del programa SISCE. El CNFV envió electrónicamente al CIHIMFG un acuse de recepción de las notificaciones.

3. Limpieza de la base de datos

La base de datos del programa SISCE se encuentra en Microsoft Access 2007 por lo que se exportó a Microsoft Office Excel 2007 y al paquete estadístico *IBM SPSS Statistics* versión 20.

Las variables que se exportaron son: número de notificación, procedencia de la notificación, iniciales del paciente, fecha de nacimiento, edad, sexo, estatura, peso, fecha de inicio de la RAM, consecuencia del evento, la descripción de la RAM, medicamento sospechoso, información del medicamento sospechoso (principio activo, dosis, vía de administración, fechas de administración, motivo de prescripción), información de los medicamentos concomitantes (principio activo, dosis, vía de administración, fechas de administración, motivo de prescripción), diagnósticos del paciente, información del análisis de la RAM (nombre de la RAM de acuerdo al WHO-ART, gravedad, severidad, causalidad y calidad de la información). Se verificaron los valores extremos (mínimos y máximos) y faltantes de cada una de las variables.

Al momento de ser exportada, la base de datos SISCE contenía 2099 notificaciones de RAMs de las que se excluyeron 348 notificaciones de un protocolo de investigación y 1 notificación de vacuna.

E. Análisis Descriptivo

Las características de las RAMs exportadas al paquete estadístico *IBM SPSS Statistics* versión 20 para su análisis fueron descritas como frecuencias y porcentajes. Se obtuvieron los datos de frecuencia de RAMs por año con base en el número de egresos hospitalarios durante el periodo de estudio.

VI. RESULTADOS

Se revisaron 1750 notificaciones de RAMs que, de acuerdo a su calidad de la información, 17.6% fueron grado 3, 76.6% grado 2 y 5.8% grado 0, como se ve en la Tabla 1. De estas, se excluyeron las notificaciones grado 0, quedando 1649 notificaciones de RAMs.

Las notificaciones de RAMs para el análisis fueron recibidas entre enero 2014 y diciembre 2017. Dichas notificaciones contenían 2166 RAMs que se presentaron en 1649 pacientes. La frecuencia de las RAMs por año especificado en base a los egresos hospitalarios (7369 y 7920) se observa en la Figura 5. En el año 2014 fue de 8.07%, en el año 2015 fue de 5.06%, en el año 2016 fue de 6.52% y en el año 2017 fue del 2.12%.

En la Tabla 2 se encuentran las características demográficas de los pacientes. Con respecto a la edad, el mayor porcentaje de notificaciones fue de niños (56.9%), seguido de adolescentes (23.3%), lactantes (13.6%) y neonatos (3.9%). El sexo femenino presentó un mayor número de RAMs comparado con el sexo masculino (52.0% contra 48.0%, respectivamente).

Tabla 1. Calidad de la información de las notificaciones de RAMs.

Calidad de la información	n=1750
	n (%)
Grado 0	101 (5.8)
Grado 2	1341 (76.6%)
Grado 3	308 (17.6)

De acuerdo al puntaje Z de IMC, los pacientes con puntaje normal fueron los que presentaron mayor frecuencia de RAMs (46.6%), seguido de los que presentan malnutrición (35.3%), sobrepeso (9.7%) y obesidad (7.1%).

Los pacientes con diagnósticos de Neoplasias presentaron mayor número de notificaciones (72.2%), seguido de Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (10.1%) y Enfermedades del sistema respiratorio (2.8%).

El lugar donde se presentaron más RAMs fue Urgencias (69.9%), seguido de la Unidad de Terapia Intensiva Quirúrgica (10.8%) y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (7.9%).

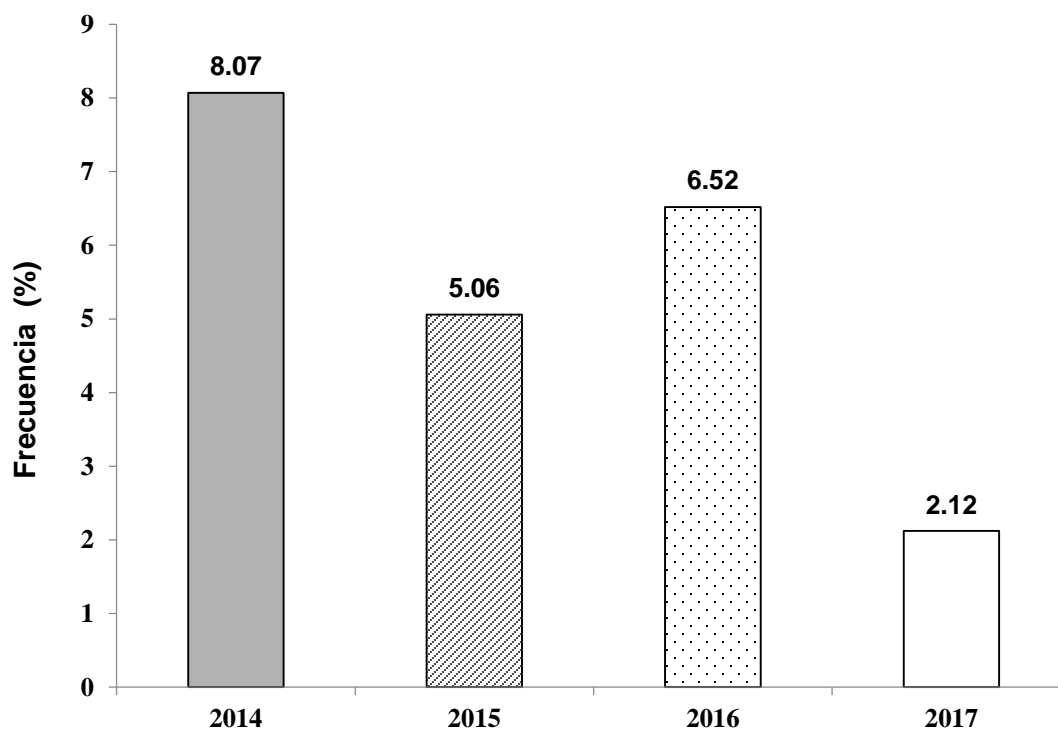


Figura 5. Frecuencia anual de RAMs, en base a los egresos hospitalarios. Los números sobre las barras representan la frecuencia de notificación en base al número de reportes y los egresos hospitalarios por año especificado.

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes.

Característica	n=1649 n (%)
Edad	
Neonato	64 (3.9)
Lactante	224 (13.6)
Niño	939 (56.9)
Adolescentes	384 (23.3)
Adultos	16 (1.0)
Sin dato	22 (1.3)
Sexo	
Femenino	857 (52.0)
Masculino	792 (48.0)
Puntaje Z de IMC	
Obeso	117 (7.1)
Sobrepeso	159 (9.7)
Normal	769 (46.6)
Malnutrición	582 (35.3)
Sin dato	22 (1.3)
Diagnósticos	
C00-D48 Neoplasias	1190 (72.2)
Q00-Q99 Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	167 (10.1)
J00-J99 Enfermedades del sistema respiratorio	46 (2.8)
D50-D89 Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad	45 (2.7)
K00-K93 Enfermedades del aparato digestivo	29 (1.8)
Z00-Z99 Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud	24 (1.5)
I00-I99 Enfermedades del sistema circulatorio	23 (1.4)
Otros ¹	110 (6.6)
Sin dato	15 (0.9)
Lugar donde se presentó la RAM	
Urgencias	1153 (69.9)
Unidad de Terapia Intensiva Quirúrgica	178 (10.8)
Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica	131 (7.9)
Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales	84 (5.1)
Infectología	41 (2.5)
Nefrología	31 (1.9)
Adolescentes	15 (0.9)
Gastroenterología	5 (0.3)
Anestesiología	3 (0.2)
Cirugía General	3 (0.2)
Alergia	2 (0.1)
Medicina Interna	2 (0.1)
Dermatología	1 (0.1)

¹Otros: N00-N99 Enfermedades del aparato genitourinario, G00-G99 Enfermedades del sistema nervioso, A00-B99 Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias, P00-P96 Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal, E00-E90 Enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas, M00-M99 Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo, R00-R99 Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y del laboratorio, no clasificados en otra parte, F00-F99 Trastornos mentales y del comportamiento, S00-T98 Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa

En la Tabla 3 se pueden observar los resultados de causalidad, gravedad y severidad. Con respecto a la causalidad, las RAMs clasificadas como probable fueron las más reportadas (58.6%), seguido de las posibles (38.9%), ciertas (2.1%) y dudosas (0.4%). El 81.0% de las RAMs fueron clasificadas como graves y 19.0% no graves. De acuerdo a su severidad, gran proporción de RAMs fueron moderadas (78.4%), luego severas (14.4%) y finalmente leves (7.2%).

En la Tabla 4 se muestran los desenlaces (consecuencia del evento) de los pacientes. Como se observa, 90.8% de los pacientes se recuperaron de la RAM sin secuela, mientras que el 0.7% presentaron alguna secuela significativa (como se puede ver en la Tabla 11 *Desenlace Recuperados con secuela*). El medicamento se asoció a la muerte de 1.1% pacientes (como se puede ver en la Tabla 10 *Desenlace Muerte – Relacionada con el medicamento*) y 0.3% fallecieron sin relación al medicamento.

Tabla 3. Causalidad, gravedad y severidad de las RAMs.

Variable	n=2166 n (%)
Causalidad	
Cierta	45 (2.1)
Probable	1270 (58.6)
Posible	842 (38.9)
Dudosa	9 (0.4)
Gravedad	
Grave	1753 (81.0)
No Grave	413 (19.0)
Severidad	
Severa	312 (14.4)
Moderada	1699 (78.4)
Leve	155 (7.2)

En la Tabla 5 se muestran las intervenciones que se realizaron en los pacientes: 70.3% ingresaron al hospital a causa de RAMs y 29.7% presentaron RAMs durante su estancia hospitalaria, 83.6% requirió tratamiento farmacológico y 15.2 % se le suspendió el medicamento sospechoso.

Tabla 4. Desenlace de los pacientes.

Desenlace	n=1649 n (%)
Recuperado sin secuela	1498 (90.8)
Recuperado con secuela	11 (0.7)
Muerte – relacionada al medicamento	18 (1.1)
Muerte – No relacionada al medicamento	5 (0.3)
Desconocida	117 (7.1)

Tabla 5. Manejo de los pacientes que presentaron RAMs.

Característica	n=1649 n (%)
Hospitalización	
Si	1160 (70.3)
No (RAMs durante su estancia hospitalaria)	489 (29.7)
Tratamiento farmacológico	
Si	1378 (83.6)
No	271 (16.4)
Suspensión del medicamento sospechoso	
Si	250 (15.2)
No	1399 (84.8)

En la Tabla 6 se muestran las 10 RAMs graves más frecuentes: En primer lugar, se ubicó la neutropenia febril (44.5%), en segundo lugar, la sepsis (8.4%) y en tercer lugar los electrolitos anormales (7.6%). De igual manera, en la Tabla 7 se reportan las 10 RAMs no graves más frecuentes: Los electrolitos anormales fueron los más reportados (26.2%), seguido de erupción cutánea (7.5%) e hiperglucemia (7.3%).

Tabla 6. Las 10 RAMs graves más frecuentes.

RAMs graves	n=1753 n (%)
Neutropenia febril	780 (44.5)
Sepsis	147 (8.4)
Electrolitos anormales ¹	134 (7.6)
Shock séptico	101 (5.8)
Pancitopenia	98 (5.6)
Mucositis	45 (2.6)
Pancreatitis	27 (1.5)
Trombocitopenia	23 (1.3)
Hipotensión	21 (1.2)
Colitis neutropénica	16 (0.9)

¹Electrolitos anormales: Calcio deficiencia, calcio depleción, cloruro disminuido en sangre, hiperfosfatemia, hipernatremia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hipocloremia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, potasio sérico disminuido, potasio sérico aumentado, sodio plasmático disminuido

Tabla 7. Las 10 RAMs no graves más frecuentes.

RAMs no graves	n=413 n (%)
Electrolitos anormales ¹	108 (26.2)
Erupción cutánea ²	31 (7.5)
Hiperglucemia	30 (7.3)
Taquicardia	22 (5.3)
Aspartato aminotransferasa aumentada	14 (3.4)
Alanina aminotransferasa aumentada	12 (2.9)
Vómitos	12 (2.9)
Fiebre	10 (2.4)
Hipotensión	10 (2.4)
Nauseas	10 (2.4)

¹Electrolitos anormales: Calcio deficiencia, calcio depleción, cloruro disminuido en sangre, hiperfosfatemia, hipernatremia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hipocloremia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, potasio sérico disminuido, potasio sérico aumentado, sodio plasmático disminuido

²Erupción cutánea: eritema, rash, urticaria, exantema, eritema multiforme, prurito

En la Tabla 8 se muestran los medicamentos asociados a RAMs graves de acuerdo al primer nivel de la clasificación ATC. Los Antineoplásicos y Agentes Inmunomoduladores fueron los más reportados (81.2%), seguido del Sistema Cardiovascular (8.0%) y Sistema Nervioso (4.2%). Las principales RAMs asociadas a los Antineoplásicos y Agentes Inmunomoduladores fueron la neutropenia febril, sepsis y shock séptico; con respecto a los medicamentos del Sistema Cardiovascular fueron los electrolitos anormales, apnea e hiperglucemia, y en el caso de los medicamentos del Sistema Nervioso fueron electrolitos anormales, hipotensión y bradicardia. El medicamento más reportado fue citarabina.

En la Tabla 9 se muestran los medicamentos asociados a RAMs no graves según su primer nivel de la clasificación ATC. En este caso, los medicamentos del Sistema Cardiovascular fueron los más reportados (34.9%), seguido de los Antiinfecciosos para uso sistémico (21.8%) y del Sistema Nervioso (16.5%). Las RAMs asociadas a los medicamentos del Sistema Cardiovascular fueron los electrolitos anormales, hiperglucemia y fiebre; con respecto a los Antiinfecciosos para uso sistémico fueron erupción cutánea, alanina aminotransferasa aumentada y aspartato aminotransferasa aumentada, y para los del Sistema Nervioso fueron electrolitos anormales, taquicardia e hipotensión. El medicamento más reportado fue furosemida.

En la Tabla 10 se muestran las muertes relacionadas a medicamentos. De los 18 pacientes que fallecieron, a 17 se les asoció medicamentos del grupo de los Antineoplásicos e Inmunomoduladores, y a uno del grupo de la Sangre y órganos formadores de sangre. La RAM asociada a la muerte de los pacientes fue principalmente neutropenia febril.

En la Tabla 11 se muestran los pacientes que se recuperaron de la RAM pero que presentaron secuelas. De los 11 pacientes, a seis se les asociaron medicamentos del grupo de los Antineoplásicos e inmunomoduladores, a tres del Sistema Cardiovascular, a uno de Productos hormonales sistémicos y a uno del Sistema Musculoesquelético. La insuficiencia renal aguda fue la secuela más reportada.

Tabla 8. Medicamentos asociados a RAMs graves. n=1753

Grupo ATC n (%)	Medicamentos n (%)	RAMs graves n (%)
L Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores 1423 (81.2%)	Citabarina 270 (19.0%), metotrexato 201 (14.1%), vincristina 199 (14.0%), ciclofosfamida 165 (11.6%), doxorubicina 88 (6.2%), daunorrubicina 76 (5.3%), ifosfamida 76 (5.3%), etoposido 67 (4.7%), asparaginasa 64 (4.5%), mercaptopurina 47 (3.3%), cisplatino 42 (3.0%), carboplatino 30 (2.1%), vinblastina 28 (2.0%), irinotecan 21 (1.5%), mitoxantrona 8 (0.6%), mifamurtida 7 (0.5%), actinomicina d 6 (0.4%), micofenolato de mofetil 6 (0.4%), tacrolimus 4 (0.3%), 5 fluorouracilo 3 (0.2%), imatinib 3 (0.2%), rituximab 2 (0.1%), timoglobulina 2 (0.1%), tretinoína 2 (0.1%), azatioprina 1 (0.1%), ciclosporina 1 (0.1%), fludarabina 1 (0.1%), hidroxiurea 1 (0.1%), sorafenib1 (0.1%), toptotecan 1 (0.1%).	Neutropenia febril 775 (54.5%), sepsis 145 (10.2%), shock séptico 100 (7.0%), pancitopenia 98 (6.9%), mucositis sin especificar 45 (3.2%), pancreatitis 22 (1.5%), trombocitopenia 21 (1.5%), neumonía 18 (1.3%), colitis neutropénica 16 (1.1%), diarrea 15 (1.1%), abdomen - dolor 10 (0.7%), anemia 8 (0.6%), infección 7 (0.5%), fiebre 6 (0.4%), taquicardia 6 (0.4%), vómitos 6 (0.4%), celulitis 5 (0.4%), electrolitos anormales 5 (0.4%), infección vírica 5 (0.4%), convulsiones 4 (0.3%), epistaxis 4 (0.3%), erupción cutánea 4 (0.3%), niveles de fármaco aumentados 4 (0.3%), hematuria 3 (0.2%), hemorragia sin especificar 3 (0.2%), hipotensión 3 (0.2%), íleo 3 (0.2%), insuficiencia renal aguda 3 (0.2%), neuropatía 3 (0.2%), reacción alérgica 3 (0.2%), respiración - dificultad 3 (0.2%), shock hipovolémico 3 (0.2%), síndrome de Stevens Johnson 3 (0.2%), adinamia 2 (0.1%), angioedema 2 (0.1%), astenia 2 (0.1%), bradicardia 2 (0.1%), candidiasis oral 2 (0.1%), deshidratación 2 (0.1%), edema 2 (0.1%), escalofríos 2 (0.1%), extremidades - dolor 2 (0.1%), fallo renal agudo 2 (0.1%), hipertensión 2 (0.1%), proctitis 2 (0.1%), tos 2 (0.1%), túbulo renal - trastorno 2 (0.1%), absceso glúteo 1 (0.1%), absceso perianal 1 (0.1%), alanina aminotransferasa aumentada 1 (0.1%), aspartato aminotransferasa aumentada 1 (0.1%), boca - ulceración 1 (0.1%), creatinina en sangre aumentada 1 (0.1%), hemorrágica 1 (0.1%), colangitis 1 (0.1%), colitis 1 (0.1%), creatinina en sangre aumentada 1 (0.1%), efecto del fármaco aumentado 1 (0.1%), efecto - falta de 1 (0.1%), enzimas hepáticas aumentadas 1 (0.1%), eritrosidestesia palmoplantar 1 (0.1%), fallo cardiopulmonario 1 (0.1%), fallo multiorgánico 1 (0.1%), faringitis 1 (0.1%), hemiparesia 1 (0.1%), hepatotóxico, efecto 1 (0.1%), herpes zoster 1 (0.1%), infección neurológica 1 (0.1%), infección respiratoria alta 1 (0.1%), insuficiencia renal crónica 1 (0.1%), insuficiencia respiratoria 1 (0.1%), irritabilidad 1 (0.1%), leucopenia 1 (0.1%), lumbal - dolor 1 (0.1%), nefropatía tubular 1 (0.1%), ojo inflamado 1 (0.1%), peritonitis 1 (0.1%), piel - lesión 1 (0.1%), transaminasa sin especificar aumentada 1 (0.1%), trombotemia 1 (0.1%), úlcera anal 1 (0.1%), varicela 1 (0.1%), zona de inyección - inflamación 1 (0.1%).
C Sistema Cardiovascular 141 (8.0%)	Furosemida 97(68.8%), adrenalina 10(7.1%), alprostadil 8(5.7%), miliriona 6(4.3%), propranolol 4(2.8%), clorhidrato de amiodarona 3(2.1%), norepinefrina 3(2.1%), captopril 2(1.4%), espirololactona 2(1.4%), verapamil 2(1.4%), digoxina 1(0.7%), clorhidrato de hidralacina 1(0.7%), levosimendan 1(0.7%), losartan 1(0.7%).	Electrolitos anormales 89 (63.1%), apnea 7 (5%), hiperglucemia 7 (5%), alcalosis metabólica 6 (4.3%), hipotensión 6 (4.3%), taquicardia 4 (2.8%), arritmia ventricular 2 (1.4%), insuficiencia renal aguda 2 (1.4%), pancreatitis 2 (1.4%), acidosis metabólica 1 (0.7%), alcalosis respiratoria 1 (0.7%), anuria 1 (0.7%), arritmia cardíaca sin especificar 1 (0.7%), atelectasia 1 (0.7%), bloqueo AV 1 (0.7%), bradicardia 1 (0.7%), convulsiones neonatales 1 (0.7%), depresión respiratoria 1 (0.7%), efecto - falta de 1 (0.7%), hipotensión 1 (0.7%), hipotiroidismo 1 (0.7%), mioclonía 1 (0.7%), nefrocalcinosis 1 (0.7%), trombocitopenia 1 (0.7%).
N Sistema Nervioso 74 (4.2%)	Morfina 29 (39.2%), fentanilo 12 (16.2%), midazolam 11 (14.9%), acetaminofén 4 (5.4%), difenilhidantoina 4 (5.4%), risperidona 3 (4.1%), levetiracetam 2 (2.7%), tramadol 2 (2.7%), cafeína 1 (1.4%), clorhidrato de dexmedetomidina 1 (1.4%), fentoina 1 (1.4%), ketamina 1 (1.4%), metamizol 1 (1.4%), propofol 1 (1.4%), tiopental sódico 1 (1.4%).	Electrolitos anormales 19 (25.7%), hipotensión 8 (10.8%), bradicardia 5 (6.8%), depresión respiratoria 4 (5.4%), hipertensión 3 (4.1%), taquicardia 3 (4.1%), acidosis metabólica 2 (2.7%), alanina aminotransferasa aumentada 2 (2.7%), apnea 2 (2.7%), oliguria 2 (2.7%), síndrome de retirada a fármacos 2 (2.7%), somnolencia 2 (2.7%), vómitos 2 (2.7%), abdomen - dolor 1 (1.4%), apetito disminuido 1 (1.4%), aspartato aminotransferasa aumentada 1 (1.4%), broncoespasmo 1 (1.4%), convulsiones 1 (1.4%), efecto - falta de 1 (1.4%), hemorragia sin especificar 1 (1.4%), hiperglucemia 1 (1.4%), hipoventilación 1 (1.4%), hormona antidiurética - trastorno 1 (1.4%), leucopenia 1 (1.4%), lipasa aumentada 1 (1.4%), mareo 1 (1.4%), oxígeno - saturación disminuida 1 (1.4%), respuesta terapéutica disminuida 1 (1.4%), sialorrea 1 (1.4%), síndrome DRESS 1 (1.4%), taquipnea 1 (1.4%).

Tabla 8. Continuación

Grupo ATC n (%)	Medicamentos n (%)	RAMS graves n (%)
J Antiinfecciosos para uso sistémico 39 (2.2%)	Amoxicilina b 2 (30.8%), cefepime 7 (17.9%), cefalotina 3 (7.7%), metronidazol 3 (7.7%), casopfungina 2 (5.1%), ceftriaxona 2 (5.1%), clindamicina 2 (5.1%), piperacilina/tazobactam 2 (5.1%), gammaglobulina humana 1 (2.6%), ganciclovir sódico 1 (2.6%), meropenem 1 (2.6%), rifampicina / isoniazida / pirazinamida / etambutol 1 (2.6%), valganciclovir 1 (2.6%), vancomicina 1 (2.6%).	Electrolitos anormales ¹ 11 (28.2%), erupción cutánea ² 4 (10.3%), alanina aminotransferasa aumentada 3 (7.7%), pancreatitis 3 (7.7%), taquicardia 3 (7.7%), hipertensión 2 (5.1%), acidosis metabólica 1 (2.6%), anafilaxia 1 (2.6%), arritmia cardiaca sin especificar 1 (2.6%), enzimas hepáticas aumentadas 1 (2.6%), fibrinógeno plasmático disminuido 1 (2.6%), fiebre 1 (2.6%), gamma-glutamilttransferasa aumentada 1 (2.6%), hemorragia sin especificar 1 (2.6%), hiperbilirrubinemia 1 (2.6%), hipotensión 1 (2.6%), respiración – dificultad 1 (2.6%), shock 1 (2.6%), tiempo de coagulación aumentado 1 (2.6%).
H Productos hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas 39 (2.2%)	Dexametasona 22 (56.4%), metilprednisolona 11 (28.2%), hidrocortisona 3 (7.7%), prednisona 2 (5.1%), tiamazol 1 (2.6%).	Electrolitos anormales ¹ 8 (20.5%), hipertensión 5 (12.8%), neutropenia febril 5 (12.8%), alcalosis respiratoria 4 (10.3%), hiperglucemia 3 (7.7%), alanina aminotransferasa aumentada 2 (5.1%), sepsis 2 (5.1%), amilasa disminuida 1 (2.6%), arritmia cardiaca sin especificar 1 (2.6%), cetoacidosis diabética 1 (2.6%), fiebre 1 (2.6%), hemorragia gi 1 (2.6%), hipertensión intracraneal 1 (2.6%), lipasa aumentada 1 (2.6%), neumonía 1 (2.6%), shock séptico 1 (2.6%), taquicardia 1 (2.6%).
V Varios 15 (0.9%)	Iopromida 15 (100%)	Cefalea 3 (20%), escalofríos 3 (20%), fiebre 3 (20%), vértigo 3 (20%), vómitos 3 (20%).
B Sangre y órganos formadores de la sangre 10 (0.6%)	Heparina 4 (40.0%), enoxaparina 2 (20.0%), acenocumarol 1 (10.0%), ácido aminocaproico 1 (10.0%), arginina 1 (10.0%), eritropoyetina 1 (10.0%).	Hemorragia pulmonar 2 (20%), hemorragia sin especificar 2 (20%), electrolitos anormales ¹ 1 (10%), epistaxis 1 (10%), hemorragia gi 1 (10%), retinopatía 1 (10%), trombocitopenia 1 (10%), trombosis 1 (10%).
M Sistema musculoesquelético 7 (0.4%)	Vecuronio 4 (57.1%), bromuro de rocuronio 2 (28.6%), besilato de cisatracurio 1 (14.3%).	Hipotensión 2 (28.6%), broncoespasmo 1 (14.3%), erupción cutánea 1 (14.3%), relajación muscular 1 (14.3%), taquicardia 1 (14.3%), taquipnea 1 (14.3%).
A Tracto alimentario y metabolismo 4 (0.2%)	Omeprazol 2 (50.0%), cisaprida 1 (25.0%), lactulosa 1 (25.0%).	Diabetes insípida 1 (25%), diarrea 1 (25%), electrolitos anormales ¹ 1 (25%), extrasístoles 1 (25%).
R Sistema respiratorio 1 (0.1%)	Fosfolípidos 1 (100%)	Hipotensión 1 (100%)

¹Electrolitos anormales: Calcio deficiencia, calcio depleción, cloruro disminuido en sangre, hiperfosfatemia, hipernatremia, hipermagnesemia, hipomagnesemia, hiponatremia, potasio sérico disminuido, potasio sérico aumentado, sodio plasmático disminuido

²Erupción cutánea: eritema, rash, urticaria, exantema, eritema multiforme, prurito.

Tabla 9. Medicamentos asociados a RAMs no graves. n=413

Grupo ATC n (%)	Medicamentos n (%)	RAMs no graves n (%)
C		
Sistema cardiovascular 144 (34.9%)	Furosemida 92 (63.9%), adrenalina 19 (13.2%), milrinona 6 (4.2%), alprostadil 5 (3.5%), espirolactona 4 (2.8%), norepinefrina 4 (2.8%), clorhidrato de amiodarona 3 (2.1%), clorhidrato de dobutamina 3 (2.1%), propranolol 2 (1.4%), atorvastatina 1 (0.7%), bumetanida 1 (0.7%), captopril 1 (0.7%), digoxina 1 (0.7%), clorhidrato de hidralacina 1 (0.7%), losartan 1 (0.7%).	Electrolitos anormales ¹ 86 (59.7%), hiperglucemia 18 (12.5%), fiebre 5 (3.5%), aspartato aminotransferasa aumentada 4 (2.8%), taquicardia 4 (2.8%), alanina aminotransferasa aumentada 3 (2.1%), hipotensión 3 (2.1%), alcalosis metabólica 2 (1.4%), glucosa normal en sangre 2 (1.4%), trombocitopenia 2 (1.4%), vómitos 2 (1.4%), alcalosis respiratoria 1 (0.7%), apetito disminuido 1 (0.7%), bradicardia 1 (0.7%), bradicardia sinusal 1 (0.7%), cefalea 1 (0.7%), diuresis exagerada 1 (0.7%), erupción cutánea ² 1 (0.7%), hipertensión 1 (0.7%), hipoalbuminemia 1 (0.7%), oliguria 1 (0.7%), orina flujo disminuido 1 (0.7%), orina volumen aumentado 1 (0.7%), somnolencia 1 (0.7%).
J		
Antiinfecciosos para uso sistémico 90 (21.8%)	Anfotericina b 14 (15.6%), meropenem 11 (12.2%), clindamicina 10 (11.1%), cefepime 8 (8.9%), vancomicina 8 (8.9%), cefotaxima 6 (6.7%), ceftriaxona 6 (6.7%), cefalotina 5 (5.6%), ampicilina 4 (4.4%), claritromicina 3 (3.3%), efavirenz / emtricitabina / tenofovir 2 (2.2%), metronidazol 2 (2.2%), rifampicina 2 (2.2%), rifampicina/isoniácido/pirazinamida/ etambutol 2 (2.2%), trimetoprima / sulfametoxazol 2 (2.2%), amikacina 1 (1.1%), amoxicilina 1 (1.1%), amoxicilina / ácido clavulánico 1 (1.1%), doxiciclina 1 (1.1%), piperacilina / tazobactam 1 (1.1%).	Erupción cutánea ² 20 (22.2%), alanina aminotransferasa aumentada 5 (5.6%), aspartato aminotransferasa aumentada 5 (5.6%), vómitos 5 (5.6%), taquicardia 4 (4.4%), anemia 3 (3.3%), apnea 3 (3.3%), eosinofilia 3 (3.3%), fiebre 3 (3.3%), náuseas 3 (3.3%), trombocitopenia 3 (3.3%), electrolitos anormales ¹ 2 (2.2%), hemoglobina disminuida 2 (2.2%), hiperbilirrubinemia 2 (2.2%), abdomen dolor 1 (1.1%), abdominal malestar 1 (1.1%), acidosis metabólica 1 (1.1%), bandemia 1 (1.1%), bradicardia 1 (1.1%), cefalea 1 (1.1%), diarrea 1 (1.1%), edema 1 (1.1%), edema de cuello 1 (1.1%), enterocolitis 1 (1.1%), enzimas hepáticas aumentadas 1 (1.1%), escalofríos 1 (1.1%), gamma-glutamilttransferasa aumentada 1 (1.1%), gastritis 1 (1.1%), glucosa anormal en sangre 1 (1.1%), hiperglucemia 1 (1.1%), hipertensión 1 (1.1%), hipotensión 1 (1.1%), irritabilidad respiratoria sin especificar 1 (1.1%), orina cambio de color 1 (1.1%), leucopenia 1 (1.1%), obstrucción tiempo protrombina aumentado 1 (1.1%), triglicéridos aumentados 1 (1.1%).
N		
Sistema nervioso 68 (16.5%)	Morfina 18 (26.5%), acetaminofén 9 (13.2%), fentanilo 9 (13.2%), atomoxetina 6 (8.8%), midazolam 5 (7.4%), cafeína 4 (5.9%), tramadol 4 (5.9%), clorhidrato de dexmedetomidina 3 (4.4%), ergotamina/cafeína 3 (4.4%), levitiracetam 2 (2.9%), tiopental sódico 2 (2.9%), ketamina 1 (1.5%), metilfenidato 1 (1.5%), propofol 1 (1.5%).	Electrolitos anormales ¹ 11 (16.2%), taquicardia 7 (10.3%), hipotensión 6 (8.8%), erupción cutánea ² 5 (7.4%), somnolencia 4 (5.9%), vómitos 4 (5.9%), aspartato aminotransferasa aumentada 2 (2.9%), bradicardia 2 (2.9%), depresión respiratoria 2 (2.9%), estreñimiento 2 (2.9%), leucocitosis 2 (2.9%), náuseas 2 (2.9%), abdomen dolor 1 (1.5%), acidosis metabólica 1 (1.5%), agresividad 1 (1.5%), alanina aminotransferasa aumentada 1 (1.5%), anemia 1 (1.5%), ansiedad 1 (1.5%), apetito disminuido 1 (1.5%), apnea 1 (1.5%), astenia 1 (1.5%), cambios de humor 1 (1.5%), cefalea 1 (1.5%), constipación 1 (1.5%), diabetes insípida 1 (1.5%), diaforesis 1 (1.5%), irritabilidad 1 (1.5%), labilidad emocional 1 (1.5%), leucopenia 1 (1.5%), mareo 1 (1.5%), oliguria 1 (1.5%).
H		
Productos hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas 35(8.5%)	Metilprednisolona 26 (74.3%), dexametasona 6 (17.1%), prednisona 2 (5.7%), vasopresina 1 (2.9%).	Hiperglucemia 11 (31.4%), electrolitos anormales ¹ 5 (14.3%), leucocitosis 4 (11.4%), alanina aminotransferasa aumentada 3 (8.6%), aspartato aminotransferasa aumentada 3 (8.6%), calcio en orina aumentado 2 (5.7%), glucosa normal en sangre 2 (5.7%), diabetes mellitus 1 (2.9%), fiebre 1 (2.9%), hemoglobina disminuida 1 (2.9%), hipertensión 1 (2.9%), neutrofilia 1 (2.9%).
L		
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores 21(5.1%)	Micofenolato de mofetilo 4 (19.0%), filgrastim 3 (14.3%), metotrexato 3 (14.3%), tacrolimus 2 (9.5%), vincristina 2 (9.5%), 5-fluorouracilo 1 (4.8%), ciclosporina 1 (4.8%), cisplatino 1 (4.8%), ifosfamida 1 (4.8%), plicitanil 1 (4.8%), sirolimus 1 (4.8%), timoglobulina 1 (4.8%).	Infección vírica 3 (14.3%), leucopenia 2 (9.5%), mucositis sin especificar 2 (9.5%), neutropenia febril 1(4.8%), bandemia 1(4.8%), creatinina en sangre aumentada 1(4.8%), electrolitos anormales ¹ 1(4.8%), epistaxis 1(4.8%), fiebre 1(4.8%), ileo paralítico 1(4.8%), leucocitosis 1(4.8%), náuseas 1(4.8%), neuropatía 1(4.8%), oliguria 1(4.8%), triglicéridos aumentados 1(4.8%), trombocitosis 1(4.8%), vómitos 1(4.8%).

Tabla 9. Continuación.

Grupo ATC n (%)	Medicamentos n (%)	RAMs no graves n (%)
A Tracto alimentario y metabolismo 20 (4.8%)	Metformina 11 (55.0%), cisaprida 2 (10.0%), domperidona 2 (10.0%), gluconato de calcio 2 (10.0%), omeprazol 2 (10.0%), ácido cítrico 1 (5.0%).	Diarrea 2 (10%), electrolitos anormales ¹ 2 (10%), náuseas 2 (10%), abdomen dolor 1 (5%), apnea 1 (5%), cefalea 1 (5%), desvanecimiento 1 (5%), escalofríos 1 (5%), espasmos 1 (5%), estreñimiento 1 (5%), extravasación 1 (5%), leucocitosis 1 (5%), mareo 1 (5%), palidez 1 (5%), taquicardia 1 (5%), temblor de extremidades 1 (5%), tetania 1 (5%).
M Sistema musculoesquelético 12(2.9%)	Ibuprofeno 4 (33.3%), alopurinol 3 (25.0%), naproxeno 2 (16.7%), vecuronio 2 (16.7%), tizanidina 1 (8.3%).	Erupción cutánea ² 2 (16.7%), taquicardia 2 (16.7%), anemia 1 (8.3%), bradicardia 1 (8.3%), epigástrico - dolor no relacionado a alimentos 1 (8.3%), hemorragia esofágica 1 (8.3%), hiperuricemia 1 (8.3%), leucopenia 1 (8.3%), náuseas 1 (8.3%), neutropenia 1 (8.3%).
B Sangre y órganos formadores de la sangre 7(1.7%)	Enoxaparina 3 (42.9%), cloruro de potasio 1 (14.3%), heparina 1 (14.3%), sulfato de magnesio 1 (14.3%), vitamina K 1 (14.3%).	Erupción cutánea ² 2 (28.6%), hemorragia sin especificar 2 (28.6%), electrolitos anormales ¹ 1 (14.3%), somnia 1 (14.3%), tiempo protrombina aumentado 1 (14.3%).
G Sistema genitourinario y hormonas sexuales 7(1.7%)	levonorgestrel/etinilestradiol 3 (42.9%), drospirona/etinilestradiol 2 (28.6%), ciproterona/etinilestradiol 1 (14.3%), sildenafil 1 (14.3%).	Acné 2 (28.6%), insomnio 1 (14.3%), irritabilidad 1 (14.3%), manchado intermenstrual 1 (14.3%), menstruación flujo exagerado 1 (14.3%), taquicardia 1 (14.3%).
P Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes. 4(1.0%)	Sulfato de hidroxiquina 4 (100%).	Cefalea 1 (25%), dolor retroorbital 1 (25%), insomnio 1 (25%), mareo 1 (25%).
R Sistema respiratorio 3(0.7%)	Aminofilina 2 (66.7%), clorfenamina 1 (33.3%)	Taquicardia 2 (66.7%), erupción cutánea ² 1 (33.3%).
S Órganos de los sentidos 1(0.2%)	Sulfato de atropina 1 (100%)	Taquicardia 1 (100%).
V Varios 1 (0.2%)	Medio de contraste 1 (100%)	Náuseas 1 (100%).

¹Electrolitos anormales: Calcio deficiencia, calcio depleción, cloruro disminuido en sangre, hiperfosfatemia, hipematremia, hipercalcemia, hipocloremia, hipocloremia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, potasio sérico disminuido, potasio sérico aumentado, sodio plasmático disminuido

²Erupción cutánea: eritema, rash, urticaria, exantema, eritema multiforme, prurito.

Tabla 10. Desenlace Muerte-Relacionada con el medicamento

Datos del paciente	Diagnóstico de base	RAM asociada a la muerte del paciente	Grupo ATC del medicamento	Medicamento	Medicamentos concomitantes
M ¹ 5 años, 2 meses	LLA ²	NF ³ , SS ⁴	L ⁵	Citarabina	Fludarabina, idarubicina
F ⁶ 2 años, 10 meses	LLA ²	NF ³ , SS ⁴	L ⁵	Metotrexato	Sin concomitantes
F ⁶ 17 años, 6 meses	Linfoma de Hodgkin	NF ³ , SS ⁴ , Aumento de creatinina sérica que llevó al paciente a hemodilísis	L ⁵	Metotrexato	Sin concomitantes
F ⁶ 15 años, 1 meses	LLA ²	NF ³ , pancreatitis	L ⁵	Asparaginasa	Ciclofosfamida, daunorrubicina, vincristina, dexametasona
F ⁶ 8 años, 2 meses	LLA ²	NF ³ , pancreatitis	L ⁵	Asparaginasa	Daunorrubicina, vincristina
M ¹ 14 años, 6 meses	Meduloblastoma	Colitis neutropénica, sepsis	L ⁵	Vincristina	Irinotecan, temozolomida
F ⁶ 10 años, 3 meses	LLA ²	Diabetes Mellitus, NF ³ , SS ⁴	L ⁵	Vincristina	Daunorrubicina, asparaginasa
F ⁶ 11 años, 6 meses	Osteosarcoma	NF ³ , SS ⁴	L ⁵	Metotrexato	Sin concomitantes
M ¹ Sin dato edad	LLA ²	NF ³ , SS ⁴	L ⁵	Citarabina	Etopósido, daunorrubicina
M ¹ 15 años, 6 meses	LLA ²	NF ³ , SS ⁴	L ⁵	Citarabina	Metotrexato
M ¹ 4 años, 11 meses	Hepatoblastoma	NF ³ , SS ⁴	L ⁵	Doxorrubicina	Cisplatino, 5-fluorouracilo, vincristina
F ⁶ 16 años, 1 meses	LLA ²	Mucositis, pancitopenia, SS ⁴ , síndrome de Stevens Johnson	L ⁵	Metotrexato	Citarabina
M ¹ 18 años, 10 meses	LLA ²	NF ³ , SS ⁴	L ⁵	Metotrexato	Sin concomitantes
F ⁶ 15 años, 4 meses	Rabdomiosarcoma	Diarrea, NF ³ , SS ⁴	L ⁵	Irinotecan	Doxorrubicina, cisplatino
F ⁶ 7 años, 4 meses	Linfoma de Hodgkin	NF ³ , shock mixto descompensado, infección pulmonar que requirió resección de pulmón, falla orgánica múltiple	L ⁵	Ifosfamida	Metotrexato, etopósido dexametasona
F ⁶ 13 años, 9 meses	Leucemia mieloide aguda	NF ³ , hemorragia	L ⁵	Tretinoína	Sin concomitantes
M ¹ 3 años, 5 meses	LLA ²	Varicela	L ⁵	Vincristina	Daunorrubicina, asparaginasa, dexametasona
M ¹ 2 años, 4 meses	Comunicación interventricular	Hemorragia pulmonar	B ⁷	Heparina	Sin concomitantes

¹Masculino, ²Leucemia Linfoblástica Aguda, ³Neutropenia Febril, ⁴Shock Séptico, ⁵Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, ⁶Femenino, ⁷Sangre y órganos formadores de la sangre

Tabla 11. Desenlace Recuperado con secuela

Datos del paciente	Diagnósticos de base	RAM asociada a la secuela	Secuela	Medicamento	Medicamentos concomitantes
F ¹ 15 años, 1 meses	Carcinoma nasofaríngeo	IRA ²	IRA ²	Cisplatino	Sin concomitantes
F ¹ 12 años, 10 meses	Leucemia linfoblástica aguda	IRA ² , enzimas hepáticas aumentadas	IRA ²	Metotrexato	Sin concomitantes
F ¹ 17 años, 6 meses	Insuficiencia mitral grave	Disminución de electrolitos séricos (potasio, sodio, cloro), alcalosis metabólica, falla renal aguda (probable necrosis tubular), oliguria-anuria	IRA ²	Furosemida	Sin concomitantes
F ¹ 0 años, 7 meses	Insuficiencia cardíaca, coartectomía	Disminución de electrolitos séricos (potasio), i IRA ² (necrosis tubular)	IRA ²	Furosemida	Espironolactona
M ³ 12 años, 10 meses	Leucemia Mielóide aguda	Colitis neutropénica	Hemicolectomía	Citarabina	Etopósido, mercaptopurina, doxorubicina
M ³ 1 año, 2 meses	Leucemia linfoblástica aguda	Neutropenia febril, shock séptico foco abdominal	Colectomía total	Citarabina	Etopósido
M ³ 3 años, 1 meses	Leucemia linfoblástica aguda	Aumento del volumen del área lumbosacra, dolor abdominal	Injerto en región lumbosacra	Asparaginasa	Dexametasona, vincristina
F ¹ 3 años, 5 meses	Atresia de vías biliares, operada de Kasai, hipertensión portal, várices esofágicas grado III, varicea	Sangrado de tubo digestivo por el cual se le realizó una ligadura de várice	Ligadura de várice	Ibuprofeno	Aciclovir, propranolol, prednisona
F ¹ 0 años, 2 meses	Malformación anorrectal con fistula, nefrocalcinosis, edema generalizado	Bajos gastos urinarios	Nefrocalcinosis	Furosemida	Domperidona, espironolactona
F ¹ 13 años, 7 meses	Trasplante renal de donador vivo relacionado, enfermedad renal crónica terminal de etiología	Hiperglucemia	Diabetes mellitus	Metilprednisolona	Sin concomitantes
M ³ 11 años, 6 meses	Retinoblastoma de ojo derecho, distensión sistólica del ventrículo izquierdo	Insuficiencia renal crónica terminal	Insuficiencia renal crónica terminal	Cisplatino	Ciclofosfamida, vincristina

¹ Femenino, ² Insuficiencia Renal Aguda, ³ Masculino

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el HIMFG, la implementación del programa electrónico de farmacovigilancia ha permitido llevar a cabo la farmacovigilancia de forma favorable en este hospital⁸. Esto se refleja en las 1649 notificaciones de RAMs de la base de datos del HIMFG que se incluyeron en este estudio.

Con respecto a la calidad de la información de las notificaciones, que se refiere a la exhaustividad e integridad de los datos que contiene la notificación, el 76.6% de estas fueron grado 2 y el 17.6% grado 3, cumpliendo satisfactoriamente con lo indicado en la norma de farmacovigilancia⁹ para evaluar de manera adecuada la causalidad. Estos resultados son similares al reportado por el Hospital Médica Sur^{48,60}. Un análisis de la base de datos del CNFV⁶¹ determinó que los Centros Institucionales de Farmacovigilancia (como lo es CIHIMFG) fueron la principal fuente de notificaciones categorizadas como completas, a diferencia de la industria farmacéutica que son los que presentaban más notificaciones, pero incompletas, como se observa en la Figura 2.

Las notificaciones de RAMs se recibieron entre enero 2014 y diciembre 2017 y, con base en los egresos hospitalarios, su frecuencia en el HIMFG fue entre 2.12% y 8.07%, similar a lo reportado en la literatura³⁰⁻³⁹. No obstante, debe tenerse especial cuidado al interpretar estos resultados debido a la variación de las metodologías empleadas en cada estudio. De igual modo, se debe contemplar el impacto del subreporte, que puede oscilar desde 6% hasta 100%²², como el reportado en el departamento de urgencias del HIMFG, el cual fue del 93.9% en 2010⁶².

Con respecto a la edad, las notificaciones en niños (de 2 a 11 años) fueron las más reportadas, con el 56.9% sobre otros grupos pediátricos. Este resultado es similar al reportado por UMC³⁹, Rosli et al⁴⁵, Aagaard et al⁶³ y Aldea et al⁶⁴, lo que puede sugerir que este grupo es más vulnerable a la aparición de RAMs. Sin embargo, este factor debe ser evaluado en futuras investigaciones debido a que algunos autores utilizan diferentes cortes de edad, mientras que otros no la reportan.

El sexo femenino fue reportado en el 52.0% de las notificaciones, mientras que el sexo masculino en el 48.0% restante. Estos resultados no muestran amplia diferencia entre ambos grupos. El sexo de los pacientes pediátricos es todavía estudiado como factor de riesgo para presentar RAMs^{32,63,65}.

En este hospital se notificaron más RAMs en pacientes con diagnóstico de Neoplasias (72.2%). Esto se puede explicar por la alta tasa de pacientes pediátricos oncológicos del HIMFG. Así mismo, el diagnóstico oncológico se considera como factor de riesgo para presentar RAMs^{32,65}.

La mayor frecuencia de RAMs se presentó en los pacientes con puntaje Z de IMC normal (46.6%), seguido de los pacientes con malnutrición (35.3%). El estado de desnutrición en pacientes pediátricos oncológicos ha sido asociado con un alto riesgo de presentar RAMs⁶⁶ por la baja tolerancia del paciente a la quimioterapia.

El área donde se presentaron más RAMs fue urgencias (69.9%). Esta alta frecuencia difiere a la literatura, ya que el área donde se presentan más RAMs normalmente es la Unidad de Cuidado Intensivo, como lo reportado por Telechea

et al³⁴ del 19.5%, De la Salas et al⁶⁷ del 27.4% y Silva et al³⁵ del 35.1%. Esto puede explicarse a que los pacientes oncológicos visitan frecuentemente el área de urgencias debido a RAMs, como lo es la neutropenia febril⁶⁸.

La causalidad es la atribución de la RAM a un medicamento, evaluada por el algoritmo de Naranjo⁵⁷. Para que exista una mayor asociación entre estos dos, debe reunirse tanta evidencia como sea posible para sustentar dicha asociación. En este estudio, las RAMs clasificadas como probable fueron las más reportadas (58.6%), lo que sugiere una vinculación razonable entre el medicamento sospechoso y la RAM. Las RAMs clasificadas como posibles (38.9%) y dudosas (0.4%) requieren más evidencia para establecer una relación razonable entre la RAM y el medicamento, como es la condición del paciente, datos de laboratorio y farmacoterapia concomitante. Las RAMs clasificadas como probables son las más reportadas^{32,44,47,48,60}. En el caso de las RAMs clasificadas como ciertas (2.1%) hubo seguimiento del caso y se estableció en su totalidad la relación entre la RAM y el medicamento. Asociado a esto, en las notificaciones de grado 3, se reporta la reaparición de la RAM al readministrar el medicamento sospechoso, incrementando la causalidad entre la RAM y el medicamento en el algoritmo de Naranjo. Existen casos donde no fue factible evaluar la readministración del medicamento por las limitaciones propias del tratamiento y éticas.

De acuerdo a la severidad de las manifestaciones clínicas, las RAMs pueden clasificarse en leves, moderadas y severas. Las RAMs moderadas fueron las más frecuentes (78.4%), seguido de las severas (14.4%) y leves (7.2%). Las RAMs moderadas fueron las más reportadas en el Hospital del Niño DIF Hidalgo⁴⁷ y

en el Hospital Médica Sur⁶⁰. Sin embargo, se deben interpretar con cuidado estos resultados debido a la heterogeneidad en la clasificación de severidad. La clasificación de severidad de la norma de farmacovigilancia⁹ es ambigua y generó incertidumbre en la evaluación. Por ejemplo, no es clara la categorización de RAMs que requirieron la suspensión del medicamento sospechoso pero que no requirieron tratamiento farmacológico, por lo que se consideraron como severas. Otro punto es que en las RAMs presentadas durante la estancia hospitalaria se dificultó evaluar si los signos o síntomas fueron fácilmente tolerados o si interfirieron en las actividades habituales debido a las condiciones clínicas del paciente. Por lo anterior, es importante que para futuras versiones de la norma de farmacovigilancia se evalúe y se incluyan otras escalas más objetivas y usadas internacionalmente para evaluar la severidad, como lo es la escala de Hartwig et al⁶⁹.

La gravedad de una RAM es un parámetro muy importante ya que si una RAM es clasificada en esta categoría es debido a que: ha causado la muerte del paciente; ha puesto en peligro su vida en el momento en el que se presentó; provocó su hospitalización o su prolongación; causó invalidez o incapacidad significativa. En este estudio, 81.0% de las RAMs fueron graves y 19.0% no graves, lo que indica que la mayor proporción de RAMs tuvieron alto impacto en la salud de los pacientes. La frecuencia de RAMs graves oscila entre el 2% y el 68%⁴⁶. Una RAM grave normalmente requiere un número mayor de intervenciones que una RAM no grave, lo que incrementa la carga de trabajo de los profesionales de la salud, al igual que los costos del servicio hospitalario.

Con respecto al desenlace, el 90.8% pacientes se recuperaron de las RAMs sin secuela. Por el contrario, el 0.7% de los pacientes se recuperaron de las RAMs, pero presentaron alguna secuela significativa (como la insuficiencia renal), afectando su calidad de vida. Además, el 1.1% de los pacientes fallecieron a causa del medicamento, en los que la neutropenia febril fue la RAM más reportada. Estos resultados muestran que las RAMs son un problema importante de salud.

De acuerdo al manejo que se le dio al paciente, el 70.3% de los pacientes ingresaron al hospital debido a RAMs (todas son consideradas RAMs graves) y el 29.7% de los pacientes presentaron RAMs durante su estancia hospitalaria (tanto RAMs graves y no graves). Este resultado se contrapone al estudio de Diane et al⁶⁵, donde se menciona que la frecuencia de RAMs en niños hospitalizados es superior que la frecuencia de RAMs que provocan la hospitalización. Sin embargo, este dato muestra que las RAMs son cotidianas en el ámbito hospitalario y que requieren de especial atención por los médicos, considerando que la frecuencia de RAMs en las diferentes áreas del hospital varía entre 0.2%⁴⁰ y 35.1%³⁵.

El hecho de que el 83.6% de los pacientes requirieron tratamiento para el manejo de RAMs debido a sus manifestaciones clínicas indica que la mayoría de las RAMs requirieron intervención hospitalaria para la recuperación del paciente. Además, el 15.2% de los pacientes requirieron la suspensión del medicamento sospechoso, ya que era necesario para la desaparición de la RAM. Estas intervenciones son comunes por el tipo de RAMs que se presentan en hospitales^{47,48,60}.

Entre las RAMs graves, la neutropenia febril fue la más reportada (44.5%), seguido de sepsis (8.4%) y electrolitos anormales (7.6%). Como se mencionó anteriormente, los pacientes que presentaron RAMs tienen principalmente el diagnóstico de diagnóstico de neoplasias, en los que la neutropenia febril es una de las RAMs que más se presenta debido a su terapia farmacológica⁷⁰. De las RAMs no graves, los electrolitos anormales fueron los más reportados (26.2%), seguido de erupción cutánea (7.5%) e hiperglucemia (7.3%). Es posible que la furosemida, que fue el medicamento más reportado en RAMs no graves, sea la causa de los electrolitos anormales, ya que se ha descrito su asociación con desequilibrios hidroeléctricos, entre otras RAMs⁷¹. En este estudio, la frecuencia de las erupciones cutáneas (eritema, rash, urticaria, exantema, eritema multiforme y prurito) tiene similitud a la presentada en otros estudios, ya que los desórdenes de piel son las RAMs más frecuentemente reportadas^{39,46,48,60,65}.

Los medicamentos más reportados asociados a RAMs graves fueron los Antineoplásicos y Agentes Inmunomoduladores, con el 81.2% de las notificaciones. De este grupo, citarabina (19.0%), metotrexato (14.1%) y vincristina (14.0%) fueron los más reportados. Estos fármacos se relacionan con las RAMs que fueron motivo de ingreso del paciente. Con respecto a las RAMs no graves, los grupos de medicamentos más reportados fueron los del Sistema Cardiovascular (34.9%), los Antiinfecciosos para uso sistémico (21.8%) y del Sistema Nervioso (16.5%). Los grupos de medicamento, tanto para RAMs graves como RAMs no graves, presentan similitud a lo reportado nacional e internacionalmente^{39,46-48,61,65,72}.

Las RAMs pueden causar la muerte del paciente en el peor de los escenarios. Como se mencionó anteriormente, el 1.1% de los pacientes fallecieron debido al medicamento. De estos, la muerte de 17 pacientes fue asociada a los del grupo de los Antineoplásicos y Agentes Inmunomoduladores presentando como RAM principal la neutropenia febril. Dicha RAM ya ha sido estudiada como responsable de la muerte de pacientes con tratamiento oncológico^{70,73}. La muerte de un paciente fue asociada a la heparina (del grupo de la sangre y órganos formadores de la sangre) como medicamento sospechoso, presentando hemorragia pulmonar como RAM⁷⁴. El porcentaje de fatalidades es semejante a los reportados por Lazarou et al¹⁴, Cliff-Eribo et al⁴⁶, el Hospital del Niño DIF-Hidalgo⁴⁷ y el Hospital Médica Sur⁴⁸. Por otro lado, hay estudios que no reportan estos casos^{32,75}. Por lo que se puede inferir que las muertes en pediatría a causa de RAMs son raras o infranotificadas⁷⁵.

En otros casos, los pacientes pueden recuperarse de la RAM pero con secuelas significativas. Como se mencionó previamente, el 0.7% de los pacientes se clasificaron como recuperado con secuela. Estos pacientes fueron principalmente diagnosticados de neoplasias, y los medicamentos asociados a las RAMs fueron los del grupo de los Antineoplásicos y Agentes Inmunomoduladores. La secuela más reportada fue la insuficiencia renal aguda, siendo muy común en pacientes oncológicos debido al uso de estos medicamentos y a las condiciones propias del paciente⁷⁶.

Cabe mencionar que la norma de farmacovigilancia empleada en este estudio fue la versión 2012⁹. Sin embargo, no existen variaciones significativas con respecto a la norma de farmacovigilancia vigente⁷⁷ en: Calidad de la información, severidad y gravedad. Por lo que los resultados de este estudio no son afectados por la actualización de esta norma.

En México, la farmacovigilancia es una actividad de carácter obligatorio⁹. Sin embargo, este trabajo es el único que ha evaluado las RAMs y su causalidad, severidad, gravedad y calidad de la información de las notificaciones de RAMs en niños en un hospital pediátrico de tercer nivel en este país. Los resultados de este estudio demuestran que la farmacovigilancia es una actividad que debe ser ejercida por las autoridades sanitarias y profesionales de la salud para la vigilancia de la seguridad de los medicamentos, ya que las RAMs son un problema que afecta la salud de los pacientes y que se presentan comúnmente en ambientes hospitalarios.

VIII. CONCLUSIONES

Se estimó la frecuencia y se describió la causalidad, severidad, gravedad, manejo y desenlace de las RAMs reportadas en el programa electrónico de farmacovigilancia del HIMFG. Además, se describieron las manifestaciones clínicas de las RAMs, así como los medicamentos sospechosos involucrados en ellas.

IX. PERSPECTIVAS

- Actualizar el programa electrónico de farmacovigilancia de acuerdo a la norma vigente y aplicar estándares internacionales para poder realizar futuras comparaciones con los diferentes estudios de farmacovigilancia internacional.
- Promover la farmacovigilancia en el HIMFG y la importancia de incluir la información necesaria para establecer la relación entre RAMs y medicamento sospechoso, con el fin de generar reportes con calidad de la información igual o superior a 2.
- Vigilar constantemente los medicamentos que provocaron RAMs, sobretodos los antineoplásicos por causar la muerte de los pacientes.
- Estudiar factores de riesgo de RAMs en el HIMFG como lo son diagnósticos de base, medicamentos off-label y unlicensed, edad del paciente, sexo del paciente, polifarmacia, etc., para el mayor entendimiento de las RAMs que se presentan en este hospital.
- El tipo de RAMs y su frecuencia, así como los medicamentos asociados a ellas y el impacto en la salud de los pacientes que las presentaron en el HIMFG, ponen en manifiesto la necesidad e importancia de la vigilancia constante de la seguridad de los medicamentos, así como la implementación de programas de farmacovigilancia en hospitales pediátricos en México.

X. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los siguientes son los límites del presente estudio y deben ser considerados al momento de interpretar los resultados.

- El subreporte de RAMs.
- Las barreras para identificar RAMs por las características propias del paciente.
- Los resultados describen solamente RAMs presentadas en el HIMFG. No son representativos de toda la población pediátrica nacional.
- Notificaciones de RAMs que carecen de información necesaria para su reporte.

XI. REFERENCIAS

1. Uppsala Monitoring Centre. Glossary of pharmacovigilance terms [Internet]. Suecia: Uppsala Monitoring Centre; 2017 [Actualizado 15 junio 2017; citado 9 octubre 2017]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/global-pharmacovigilance/glossary/>
2. Rodríguez B JL, García V JL, Giral BC, Hernández SD, Jasso GL. Farmacovigilancia I. El inicio. Rev Med IMSS. 2004; 42 (4): 327-329.
3. Uppsala Monitoring Centre. The story of UMC and the WHO Programme [Internet]. Suecia: Uppsala Monitoring Centre; 2017 [Actualizado 5 junio 2017; citado 3 agosto 2017]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme/the-story-of-umc-and-the-who-programme/>
4. Uppsala Monitoring Centre. Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring[Internet]. Suecia: Uppsala Monitoring Centre; 2017 [Actualizado 6 diciembre 2018; citado 6 enero 2019]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/who-programme-members/>
5. U.S. Food & Drug Administration [Internet]. Estados Unidos de América: U.S. Food & Drug Administration. [Citado 24 de septiembre 2019] Disponible en: <https://www.fda.gov/>
6. Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program [Internet]. Canadá: Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program. [Citado 24 de septiembre 2019]. Disponible en <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/about->

[health-canada/activities-responsibilities/access-information-privacy/canadian-adverse-drug-reaction-monitoring-program.html](https://www.health-canada/activities-responsibilities/access-information-privacy/canadian-adverse-drug-reaction-monitoring-program.html)

7. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency [Internet]. Inglaterra: Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. [Citado 24 septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>
8. Jasso-Gutiérrez L, Ovando-Hernández R, Castellanos-Solís EC, Escorza-Peña J, Santos-Preciado JI. Diseño e implantación de un programa electrónico de Farmacovigilancia con captura en línea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Bol Med Hosp Infant Mex. 2009;66:51-59.
9. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Secretaría de Salud. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07/01/2013.
10. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Farmacovigilancia en México [Internet]. México: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; 2016. [Citado 10 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>
11. Ávila-Berumen, L. Experiencias exitosas de Farmacovigilancia en coordinación con programas de Salud Pública (presentación) [Internet]. México: VIII Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; 2016 [citado 10 octubre 2017]. Disponible en:

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=37367&lang=en

12. Panorama actual de la farmacovigilancia en México. cambios relevantes de la NOM-220 (presentación) [Internet]. México: XVII Convención Nacional de Responsables Sanitarios de la Industria Químico Farmacéutica; 2016 [citado 10 octubre 2017]. Disponible en: <http://www.colegioqfb.org.mx/archivo/memorias/57214230aa26d-57c70fb69fab3.pdf>
13. Vigilancia de la Seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta de un Centro de Farmacovigilancia. Suecia: Uppsala Monitoring Centre; 2000.
14. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-Analysis of Prospective Studies. JAMA. 1998 Apr 15;279(15):1200-5.
15. Vallano-Ferraz A, Agustí-Escasany A, Pedrós-Xolvi C, Arnau-de Bolós J. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos. Gac Sanit. 2012;26(3):277-283.
16. Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkolber M, Farker K, Saljé K, Mueller S, Hippus M, Thuermann PA, Hasford J; Net of Regional Pharmacovigilance Centers, et al. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011 Jun;20(6):626-34.

-
17. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. *Drug Saf.* 2013 Feb;36(2):75-81
 18. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond).* 2016 Oct;16(5):481-485.
 19. Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. *Drug Saf.* 2014 Jan;37(1):65-77.
 20. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32(1):19-31.
 21. Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agusti A, Danés I, Agulera C, Arnau J, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(6):653-658
 22. Hazell L, Shakir S. Under-reporting of Adverse Drug Reactions. A Systematic Review. *Drug Safety.* 2006;29(5):385-396.
 23. Arroyo C, Aquerreta I, Ortega A, Goñi O, Giráldez J. Impacto clínico y económico de la incorporación del farmacéutico residente en el equipo asistencial. *Farm Hosp.* 2006;30(5):284-290.
 24. La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. OMS. 2004;(09):1-6.
 25. González C. Farmacología del paciente pediátrico. *Rev Med Clin Condes.* 2016;27(5):652-659.

-
26. Aronson J, Ferner R. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(12):2615-2625.
27. Man S, Primejdie D, Sárközi I, Popa A. Off-label and unlicensed prescribing in hospitalized children: prevalence and reasons. *Farmacia.* 2017; 65(3): 460-466
28. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children --- EMEA/126327/2004; 2004. (Citado 3 noviembre 2018). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf
29. Turner S, Nunn A, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr.* 1999;88(9):965-968.
30. Khan LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay--a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Dec;69(12):1985-1996.
31. Gallagher RM, Mason JR, Bird KA, Kirkham JJ, Peak M, Williamson PR, Nunn AJ, Turner MA, Pirmohamed M, Smyth RL, et al. Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital. *PLoS One.* 2012;7(12):e50127.
32. Thiesen S, Conroy EJ, Bellis JR, Bracken LE, Mannix HL, Bird KA, Duncan JC, Cresswell L, Kirkham JJ, Peak M, Williamson PR, Nunn AJ, Turner MA, Pirmohamed M, Smyth RL, et al. Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children - a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. *BMC Med.* 2013 Nov 7;11:237.

-
33. Farrokhi S, Pourpak Z, Fattahi F, Ashrafi MR, Majdinasab P, Gholami K, Moin M, et al. Adverse drug and medical instrument reactions in a pediatric intensive care unit. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Aug;18(8):761-762.
34. Telechea H, Speranza N, Lucas L, Giachetto G, Nanni L, Menchaca A, et al. [Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit]. *Farm Hosp.* 2012 Sep-Oct;36(5):403-409.
35. Silva DC, Araujo OR, Arduini RG, Alonso CF, Shibata AR, Troster EJ, et al. Adverse drug events in a paediatric intensive care unit: a prospective cohort. *BMJ Open.* 2013 Feb 19;3(2). pii: e001868.
36. Sanz E, Boada J. Adverse drug reactions in paediatric outpatients. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1987 Jan 1;7(2):169-172.
37. Cirko-Begović A, Vrhovac B, Bakran I. Intensive monitoring of adverse drug reactions in infants and preschool children. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;36(1):63-65.
38. Menniti-Ippolito G, Raschetti R, Da Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L. Active monitoring of adverse drug reactions in children. Italian Paediatric Pharmacosurveillance Multicenter Group. *Lancet.* 2000 May 6;355(9215):1613-1614.
39. Star K, Norén GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase. *Drug Saf.* 2011 May 1;34(5):415-428.

-
40. Easton-Carter KL, Chapman CB, Brien JAE. Adverse drug reactions in paediatrics: Are we getting the full picture?. *J Pharm Pract Res*. 2003;3(2):106-110.
41. Khan LM, Al-Harhi SE, Saadah OI. Adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients of Saudi Arabian University Hospital and impact of pharmacovigilance in reporting ADR. *Saudi Pharm J*. 2013 Jul;21(3):261-266.
42. de Las Salas R, Díaz-Agudelo D, Burgos-Flórez FJ, Vaca C, Serrano-Meriño DV. Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. *Colomb Med (Cali)*. 2016 Sep 30;47(3):142-147.
43. Andrade PHS, Santos ADS, Souza CAS, Lobo IMF, da Silva WB. Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf*. 2017 Jun;8(6):199-210.
44. Andrade PHS, Lobo IMF, da Silva WB. Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: A cohort study. *PLoS One*. 2017 Aug 1; 12(8):e0182327.
45. Rosli R, Ming LC, Abd Aziz N, Manan MM. A Retrospective Analysis of Spontaneous Adverse Drug Reactions Reports Relating to Paediatric Patients. *PLoS One*. 2016 Jun 1;11(6):e0155385.
46. Cliff-Eribo K, Sammons H, Choonara I. Systematic review of paediatric studies of adverse drug reactions from pharmacovigilance databases. *Expert Opinion On Drug Safety*. 2016;15(10):1321-1328.

-
47. Gómez-Oliván L, Téllez-López A, López-Orozco M. Diseño e implementación de un programa de farmacovigilancia intensiva en un hospital pediátrico mexicano. *Pharmaceutical Care España*. 2007;9(3):117-122.
48. Rosete-Reyes A. Farmacovigilancia en instituciones de salud. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2011;18(3): 102-110.
49. González-Jiménez B, Estrada-Hernández LO. Farmacovigilancia: principales grupos terapéuticos causantes de efectos adversos en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. *Med Int Méx*. 2014;30:520-530.
50. Castelán-Martínez O, Rodríguez-Islas F, Vargas-Neri J, Palomo-Colli M, López-Aguilar E, Clark P, Castañeda-Hernández G, Rivas-Ruiz R, et al. Risk Factors for Febrile Neutropenia in Children With Solid Tumors Treated With Cisplatin-based Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(3):191-196.
51. Jiménez-Triana C, Castelán-Martínez O, Rivas-Ruiz R, Jiménez-Méndez R, Medina A, Clark P, Rassekh R, Castañeda-Hernández G, Carleton B, Medeiros M; Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium, et al. Cisplatin Nephrotoxicity and Longitudinal Growth in Children With Solid Tumors: A Retrospective Cohort Study. *Medicine*. 2015;94(34):1-7.
52. Castelán-Martínez O, Jiménez-Méndez R, Rodríguez-Islas F, Fierro-Evans M, Vázquez-Gómez B, Medina-Sansón A, Clark P, Carleton B, Ross C, Hildebrand C, Castañeda-Hernández G, Rivas-Ruiz R, et al. Hearing loss in Mexican children treated with cisplatin. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(9):1456-1460.

-
53. Vargas-Neri J, Castelán-Martínez O, Estrada-Loza M, Betanzos-Cabrera Y, Rivas-Ruiz R. Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Reporte de casos fatales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54(3):404-408.
54. Castro-Pastrana L, Pedraza-Montero P, Ortiz-Islas R, Bermúdez-Camps I, Reyes-Hernández I, Salas-Rojas S, Céspedes-Pérez L, et al. Gestión de la calidad en Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria. Propuesta de indicadores de la red ASEGUREMHOS. Rev Mex Cienc Farm. 2014;45(1):57-77.
55. Secretaría de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [Internet]. Diario Oficial de la Federación [Citado 19 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
56. ATC/DDD Index 2018 [Internet]. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Actualizado 20 diciembre 2017; citado 7 de noviembre 2018]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
57. Comités de farmacoterapia – Guía práctica [Internet]. OMS Portal de Información – Medicamentos Esenciales y Productos de Salud; 2003. [Citado 8 noviembre 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.7.html>
58. ICH Topic E 11. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. European Medicines Agency; 2001.
59. Herramienta en línea de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) Volumen 1 [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. [citado 8 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/>

-
60. Zavaleta-Bustos M, Rosete-Reyes A. Reacciones adversas a medicamentos (RAM) en el Hospital Médica Sur. Avances y dirección en nuestros logros. *Med Sur* 2007;14(4):169-175.
61. Sánchez-Sánchez B, Altagracia-Martínez M, Kravzov-Jinich J, Moreno-Bonett C, Vázquez-Moreno E, Martínez-Nuñez J, et al. Evaluation of Completeness of Suspected Adverse Drug Reaction Reports Submitted to the Mexican National Pharmacovigilance Centre. A Cross-Sectional Period-Prevalence Study. *Drug Saf.* 2012;35(10):837-844.
62. Morales-Ríos O, Jasso-Gutiérrez L, Garduño-Espinosa J, Olivar-López V, Muñoz-Hernández O. ¿Los pediatras detectan las reacciones adversas a medicamentos aunque no las reporten?. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015; 72(2):106-111.
63. Aagaard L, Christensen A, Hansen E. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Oct;70(4):481-491.
64. Aldea A, García Sánchez-Colomer M, Fernández Quintana E, García Sáiz M. Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Sep;68(9):1329-1338.
65. Diane R, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, Williamson P, et al. Adverse Drug Reactions in Children—A Systematic Review. *PLoS One.* 2012; 7(3): e24061.

-
66. Triarico S, Rinninella E, Cintoni M, Capozza MA, Mastrangelo S, Mele MC, Ruggiero A, et al. Impact of malnutrition on survival and infections among pediatric patients with cancer: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jan;23(3):1165-1175.
67. De las Salas R, Diaz D. Reacciones adversas a medicamentos en neonatos hospitalizados en unidades de cuidado intensivo neonatal en Barranquilla, Colombia. *Biomédica*. 2017;37(Supl.1):33-42.
68. Mueller EL, Sabbatini A, Gebremariam A, Mody R, Sung L, Macy ML, et al. Why pediatric patients with cancer visit the emergency department: United States, 2006-2010. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Mar;62(3):490-5
69. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*. 1992 Sep;49(9):2229-2232.
70. Kebudi R, Kizilocak H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(3):204-209.
71. van der Vorst MM, Kist JE, van der Heijden AJ, Burggraaf J. Diuretics in pediatrics: current knowledge and future prospects. *Paediatr Drugs*. 2006;8(4):245-64.
72. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A, et al. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 May;68(5):801-810.

-
73. Düzenli Kar Y, Özdemir ZC, Bör Ö. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turk Pediatri Ars* 2017; 52: 213-20.
74. Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez P, Jang I. Trombocitopenia inducida por heparina. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(10):1071-82.
75. Bouvy J, De Bruin M, Koopmanschap M. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf.* 2015; 38(5): 437–453.
76. Park PG, Hong CR, Kang E, Park M, Lee H, Kang HJ, Shin HY, Ha IS, Cheong HI, Yoon HJ, Kang HG, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Cancer Patients. *J Pediatr.* 2019 May;208:243-250.
77. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Secretaría de Salud. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 19/07/2017.

XII. ANEXOS

ANEXO 1. Programa de farmacovigilancia SISFAR

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

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

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

Año de Ejercicio: 2012

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

Datos del Paciente

N° de Registro: _____

Apellido Paterno: _____ Apellido Materno: _____ Nombre (s): _____

Calle: _____ Núm. Exterior: _____ Núm. Interior: _____

Colonia: _____ Entidad: *Sin Dato* Delegación: *Sin Dato* Código Postal: _____ Telefono: _____

Fecha de Nacimiento: _____ Edad: _____ Sexo: FEMENINO Estatura: _____ Mts. Peso: _____ Kg. Masa Corporal: _____

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

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

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

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

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

Año de Ejercicio: 2012

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

Datos de la sospecha de la reacción adversa

Alergias a

Medicamentos: *Sin Dato*
No
No Sabe
Sí

Alimentos: *Sin Dato*
No
No Sabe
Sí

Otros: *Sin Dato*
No
No Sabe
Sí

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

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

Ver la Respuesta de la Secretaría de Salud

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

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

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

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

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

Año de Ejercicio: 2012

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

Informe del Medicamento Sospechoso

Nombre del Genérico: CICLOFOSFAMIDA Denominación Distintiva: Laboratorio Productor: Dosis: Motivo de Prescripción: QUIMIOTERAPIA

N° de Lote: F. de Caducidad: Fechas de la Administración: Inicio: 23/12/2011 Término: 23/12/2011

Vía de Administración: Intravenosa

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

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

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

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

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

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

Año de Ejercicio: 2012

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

FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

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

Total de Medicamentos: 2

Nuevo Medicamento Grabar Medicamento Eliminar Medicamento

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

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

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

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

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

SALUD

Año de Ejercicio: 2012

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

Historia Clínica

Diagnóstico:
RETINOBLASTOMA DERECHO ESTADÍO III

Alergias:

Embarazo: **Cirugía Previa:**

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

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

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

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

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

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

SALUD

Año de Ejercicio: 2012

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

Procedencia de la Información

Nombre del Médico o Profesional de Salud: Apellido Paterno: Apellido Materno:

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

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

Tipo de Informe: **Origen:**

Inicial Seguimiento Hospital Asistencia Extrahospitalaria

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

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

Catálogos

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

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

Año de Ejercicio: 2012

N° de la Notificación: 1

Fecha de la Notificación: 24/01/2012

Selector de Registros: << < > >>

Haga click en el nombre de la columna para ordenarla

N° Notificación	Fecha Notificación	Nombre	ApellidoPaterno	ApellidoMaterno	NumRegistro	Fecha Naci
1	24/01/2012					
2	24/01/2012					
3	24/01/2012					
4	24/01/2012					
5	24/01/2012					
6	24/01/2012					
7	03/02/2012					

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

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

ANEXO 2. Sistema de Captura y Evaluación de las Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos y Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación SISCE v1.2.2014

CAPTURA DE NOTIFICACIONES - CENTRO INSTITUCIONAL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA
SSA-03-021 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

FAVOR DE CAPTURAR EN MAYUSCULAS

DATOS DEL AVISO | DATOS DEL PACIENTE | DATOS DE LA SOSPECHA | DATOS DE LA MEDICACION | INFORMACION DE MEDICACION | HISTORIA CLINICA | VALORACION

Número de Notificación: MEDICAMENTO
Fecha de Recepción: VACUNA
Fecha de captura: PROTOCOLO:
Procedencia notificación:

DATOS DEL FORMATO DE RESPUESTA

OFICIO No. FECHA DE OFICIO: SERVICIO:
OBSERVACIONES:
DIRIGIDO A:
BIBLIOGRAFIA:

Registro: 4 de 1 de 1 Sin filtro Buscar Bloq Mayús Bloq Num

CAPTURA DE NOTIFICACIONES - CENTRO INSTITUCIONAL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA
SSA-03-021 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

FAVOR DE CAPTURAR EN MAYUSCULAS

DATOS DEL AVISO | DATOS DEL PACIENTE | DATOS DE LA SOSPECHA | DATOS DE LA MEDICACION | INFORMACION DE MEDICACION | HISTORIA CLINICA | VALORACION

Iniciales del paciente:
Fecha de Nacimiento:
Edad (aa / mm / dd)
Sexo:
Estatura (cm):
Peso (Kg):

Registro: 4 de 1 de 1 Sin filtro Buscar Bloq Mayús Bloq Num

CAPTURA DE NOTIFICACIONES - CENTRO INSTITUCIONAL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

Inicio Crear Datos externos Herramientas de base de datos

CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA
 SSA-03-021 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

FAVOR DE CAPTURAR EN MAYUSCULAS

DATOS DEL AVISO DATOS DEL PACIENTE DATOS DE LA SOSPECHA DATOS DE LA MEDICACION INFORMACION DE MEDICACION HISTORIA CLINICA VALORACION

1. ¿Se retiró el medicamento sospechoso?

Si Pasar a la pregunta 2 y 3 No Pasar a la pregunta 4 No se sabe

2. ¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento?

Si No No se sabe

3. ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento?

Si No No se sabe

4. Si no se retiró el medicamento ¿Persistió la reacción?

Si No No se sabe

5. ¿Se disminuyó la dosis?

Si ¿Cuanto?:

No No se sabe

6. ¿Se cambió la Farmacoterapia?

Si ¿A cual?:

No No se sabe

Registro: 1 de 1 Sin filtro Buscar

FECHA DE REACCIONES ADVERSAS Bloq Mayús Bloq Num

CAPTURA DE NOTIFICACIONES - CENTRO INSTITUCIONAL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

Inicio Crear Datos externos Herramientas de base de datos

CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA
 SSA-03-021 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

FAVOR DE CAPTURAR EN MAYUSCULAS

DATOS DEL AVISO DATOS DEL PACIENTE DATOS DE LA SOSPECHA DATOS DE LA MEDICACION INFORMACION DE MEDICACION HISTORIA CLINICA VALORACION

Historia clinica:

Registro: 1 de 1 Sin filtro Buscar

FECHA DE REACCIONES ADVERSAS Bloq Mayús Bloq Num

CAPTURA DE NOTIFICACIONES - CENTRO INSTITUCIONAL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

Inicio Crear Datos externos Herramientas de base de datos

CENTRO INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA
 SSA-03-021 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

FAVOR DE CAPTURAR EN MAYUSCULAS

DATOS DEL AVISO DATOS DEL PACIENTE DATOS DE LA SOSPECHA DATOS DE LA MEDICACION INFORMACION DE MEDICACION HISTORIA CLINICA VALORACION

VALORACION DE LA NOTIFICACION

REACCION ADVERSA	RC	IPP	Grave	Descenlace	No Grave	Intensidad	Probabilidad
*							

Registro: 1 de 1 Sin filtro Buscar

En caso de Fallecimiento código ICD de la enfermedad: Propio de la Patología Mal uso Sobredosis Automedicación NO_RAM

Calidad de la Información: Embarazo Lactancia Hospitalización Amplio Hospitalización Interacción GRAVE

¿Se dio tratamiento para resolver la reacción adversa? Iniciales del Análista: Capturada Revisada

Observaciones del Analista:

FUENTE Tipo O D R Causalidad

Panel de navegación

Registro: 1 de 1 Sin filtro Buscar

FECHA DE REACCIONES ADVERSAS Bloq Mayús Bloq Num

ANEXO 3. Dictamen de los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez



Ciudad de México, a 23 de marzo de 2018

DG/1000/ 197 /2018

Dra. Olga Magdala Morales Ríos
Departamento de Investigación Clínica
Presente

Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad, después de haber revisado su protocolo **HIM 2018-003** "Estudio Descriptivo de las notificaciones de reacción adversa a medicamentos del Programa Electrónico de Farmacovigilancia del Hospital Infantil de México Federico Gómez", han emitido el dictamen de:

APROBADO

En los términos y condiciones señalados por dichos Comités. Por lo anterior, se autoriza su desarrollo.

Atentamente


Dr. José Alberto García Aranda
Director General

Con copia:

Lic. Martha Reynoso Robles. Jefa del Departamento Administrativo de Control y Gestión a la Investigación.

JAGA/JGE/JGO/ash



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD AFILIADO A LA UNAM

DR. MÁRQUEZ 162, COL. DOCTORES. DEL. CUAUHTEMOC, C.P. 06720 MÉXICO D.F.
CONMUTADOR: 5228-9917 EXT. 4314 Y 4100
www.himfg.edu.mx

ANEXO 4. Algoritmo de Naranjo⁵⁷

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

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:

La RAM es: cierta: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; dudosa: 0.