



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,

ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

CAMPO DISCIPLINARIO EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

TÍTULO DEL PROYECTO:

EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y SUS FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES NEONATOS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO

TESIS

Que para optar por el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

Carlos Andrés García Ruiz

TUTOR PRINCIPAL:

Dra. Olga Magdala Morales Ríos

Hospital Infantil de México Federico Gómez

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

Dr. Alfonso Reyes López

Hospital Infantil de México Federico Gómez

M. En C. Edmundo Vázquez Cornejo

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Ciudad Universitaria, CD. MX., Junio 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

¡Cuánto ha logrado Dios! x2

Índice

I. Resumen.....	4
II. Marco teórico.....	6
III. Antecedentes.....	17
IV. Planteamiento del problema	28
V. Justificación.....	29
VI. Preguntas de investigación.....	30
VII. Hipótesis.....	31
VIII. Objetivos.....	32
IX. Metodología y plan de análisis de los datos.....	33
X. Resultados.....	50
XI. Análisis de resultados.....	63
XII. Conclusiones.....	73
XIII. Referencias.....	74
XIV. Anexos.....	83
ANEXO 1. 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	83
ANEXO 2. Dictamen aprobatorio de los Comités de Investigación, Ética en investigación y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez.....	87
ANEXO 3. Formatos de recolección de la información.....	89

I. Resumen.

Antecedentes: Una reacción adversa a un medicamento (RAM) se define como una respuesta que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre. Estas constituyen un problema de salud por su alta morbilidad y mortalidad. En neonatos, se reportan frecuencias de RAMs de hasta el 27.4%. Además, se han identificado casos de muerte por RAMs en estos pacientes. Por ello, las RAMs y sus factores de riesgo deben seguir investigándose ya que se tiene poco entendimiento de ellas en esta población.

Objetivos: Estimar la frecuencia y describir las características de las RAMs que se presentaron en los pacientes que ingresaron al Departamento de Neonatología del HIMFG e identificar si edad gestacional, género, polifarmacia, diagnóstico y tipos de medicamentos son factores que se asocian a presentar RAMs.

Metodología y plan de análisis de los datos

Diseño: Análisis secundario de la Base de Datos de Farmacovigilancia de pacientes que ingresaron al Departamento de Neonatología del HIMFG de abril 2014 a marzo 2020 Debido a que los pacientes fueron evaluados en una sola ocasión, también se puede clasificar el presente estudio como transversal.

Variable dependiente: Reacción adversa a medicamentos.

Covariables: Edad, Semanas de gestación, Sexo, Peso, Talla, Número de medicamentos administrados, Días de hospitalización, Diagnóstico de base, Condición de egreso, Tipo de medicamento, Medicamento Sospechoso.

Plan de análisis estadístico:

- a) **Análisis descriptivo:** Se realizaron pruebas de normalidad para cada variable y se describieron las características de los pacientes, de los reportes de RAMs y de las RAMs, según su naturaleza.
- b) **Análisis bivariado:** Se realizaron modelos de regresión logística binaria univariante entre variable dependiente (RAM) y posibles factores de riesgo (edad gestacional, género, polifarmacia, diagnóstico y tipos de medicamentos).

c) Análisis multivariado: Se realizó un modelo de regresión logística multivariante y un modelo de regresión de Cox, para determinar los factores de riesgo para presentar RAMs.

Se consideró $p < 0.05$ como estadísticamente significativo y se utilizó STATA versión 16 para el análisis.

Resultados:

De 559 pacientes registrados en el Departamento de Neonatología, el 17.35% presentaron RAM. Estos pacientes tenían menor edad, semanas de gestación, peso y talla comparado con los que no tuvieron RAM. Por el contrario, presentaron mayores días de hospitalización y número de medicamentos administrados. Se reportaron 133 RAM en 116 notificaciones. 76.69% de las RAMs fueron probables, 60.15% moderadas y 36.84% graves. La RAM grave más frecuente fue apnea y el grupo de medicamento sospechoso más frecuente fue el del Sistema Cardiovascular. 35.05% de los pacientes requirió tratamiento farmacológico y 59.79% suspensión del medicamento. 82.47% se recuperó de la RAM sin secuela, mientras que 1.03% se recuperó con secuela. Ningún paciente murió a causa de RAM. Se identificó como factores de riesgo: neonatos prematuros [OR 2.83 (IC 95% 1.60-5.01)], polifarmacia [OR 2.37 (IC 95% 1.25-4.50)] y medicamentos de terapia cardiaca [OR 2.30 (IC 95% 1.26-4.20)].

Conclusiones:

La frecuencia de RAMs en el Departamento de Neonatología del HIMFG fue del 17.35%. Se identificó prematuridad, polifarmacia y medicamentos de terapia cardiaca como factores de riesgo. Es necesario vigilar estrechamente a los neonatos por ser una población con gran posibilidad de presentar RAMs.

II. Marco teórico

Introducción a la farmacovigilancia

Los medicamentos, para poder ser comercializados, pasan por diferentes fases para evaluar su uso en humanos. De la fase I a III, también llamados ensayos clínicos, se evalúan aspectos farmacológicos y de seguridad en condiciones controladas y en un número reducido de personas¹. Durante este periodo se detectan las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentes. Una RAMs se define 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.²

Sin embargo, aunque un medicamento obtenga autorización para su uso, hay evidencia (como el desastre de la talidomida³) que sustenta que la seguridad de un medicamento no es completamente evaluada en los ensayos clínicos, ya que se pueden presentar otras RAMs una vez comercializado, por lo que es indispensable seguir evaluando el medicamento en la población. Este seguimiento del medicamento se lleva a cabo en la fase IV, conocida como farmacovigilancia, y definida como *la ciencia y las actividades relacionadas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos*.⁴

Una vez que se ha administrado un medicamento a un paciente (medicar), este puede provocar alguna reacción (reconocer), lo cual hace necesario notificar esta reacción (reportar). Se recopilan las notificaciones de RAMs (recolectar) y se revisan para identificar información relevante y ver si se puede establecer una relación entre el medicamento y la RAMs (analizar). Cuando se detecta esta relación, la autoridad reguladora decide si se debe tomar alguna acción (actuar). La información del análisis y la decisión de la autoridad reguladora debe transmitirse tanto a los pacientes como a los profesionales de la salud (comunicar). Todo lo anterior permitirá prevenir daños a la salud de los pacientes (prevenir). Este es el ciclo de la farmacovigilancia y puede observarse en la Figura 1.⁵



Figura 1. El ciclo de la farmacovigilancia.⁵

La farmacovigilancia tiene como objetivos principales: detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento; detección de aumentos en la frecuencia de las RAMs conocidas; identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las RAMs; y estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficios-riesgos y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.⁶

La notificación espontánea es el método primario en farmacovigilancia.⁶ Una notificación espontánea es cualquier comunicación no solicitada por parte del titular de registro sanitario o su representante legal en México o de agencia regulatoria u otro organismo, en la cual el informante/notificador describe un reporte de caso individual con RAM de un paciente al que le fue administrado uno o más medicamentos y que no surge de un estudio.¹ La evaluación de las notificaciones de casos de reacciones adversas necesita combinar competencia en medicina clínica, farmacología y toxicología, y epidemiología, y, como se ha mencionado anteriormente, se analiza la relación del medicamento y la RAM (imputación). Este análisis aborda también puntos como la calidad de la información de la notificación, la codificación de la RAM y la relevancia de dicha reacción (por ejemplo, como reacción desconocida o reacción grave).⁶

Flujo de la farmacovigilancia en México

En el año de 1968 se crea el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos el cual cuenta actualmente con más de 170 países y territorios miembros del programa, entre ellos México, quien comenzó oficialmente las actividades de farmacovigilancia en el año de 1989 y posteriormente tras la creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) se estableció la figura del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) con la finalidad de recibir notificaciones de RAMs por parte de los integrantes de la farmacovigilancia del país, así como la evaluación, el análisis del balance beneficio-riesgo y la retroalimentación de la información, entre otras actividades.⁷ La COFEPRIS cuenta con medios creados y apropiados para la notificación de RAMs. El sistema de notificación de reacciones adversas constituye la base de la farmacovigilancia.⁸ La notificación es ingresada en la base de datos nacional, y posteriormente, la notificación es compartida con la base de datos mundial de la OMS (VigiBase) (Figura 2).⁵

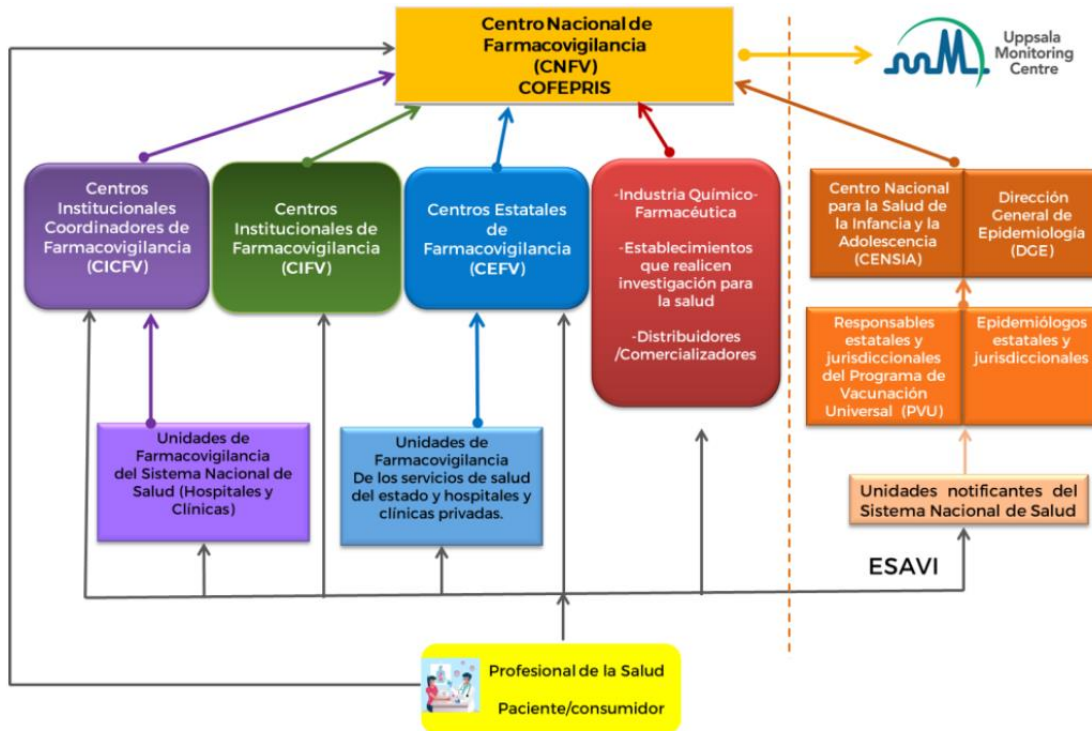


Figura 2. Flujo de la comunicación de notificaciones de RAMs en México.⁹

Importancia de la farmacovigilancia en pediatría

Las RAMs son de interés de los profesionales de la salud y de las autoridades sanitarias, ya que se ha demostrado que son un problema de salud debido a la alta morbilidad y mortalidad que presentan¹⁰: Las muertes por RAMs se posicionaron entre la 4ta y 6ta causa de muerte en los Estados Unidos en 1994.¹¹ En pediatría se cuentan con diversos hechos históricos como lo son: Las muertes por cloroformo en 1877, los pacientes dependientes de morfina en 1898, las muertes en 1937 por sulfanilamida, y más de 12000 niños con efectos teratogénicos causados por el uso de la talidomida administrada en mujeres embarazadas como hipnótico y sedante.¹²

La farmacovigilancia en pacientes pediátricos tiene mayor importancia porque detecta las RAMs en esta población que no había sido incluida en los ensayos clínicos por consideraciones éticas.⁴ Además, dadas las características fisiológicas de los niños, no es posible extrapolar la información existente de RAMs en adultos hacia la población pediátrica.¹³⁻¹⁶ También, los medicamentos off-label (medicamentos con autorización sanitaria empleados en un modo no descrito en ella) y unlicensed (producto medicinal para uso humano sin autorización sanitaria) son fines de la farmacovigilancia, ya que su empleo ha sido frecuente en la práctica clínica por ser en ocasiones la única opción apropiada para ciertas enfermedades, y que igualmente presentan RAMs.¹⁷⁻¹⁹

Farmacovigilancia en el HIMFG

El Centro Institucional de Farmacovigilancia del Hospital Infantil de México Federico Gómez (CIHIMFG) desarrolló e implementó un programa electrónico de llenado de formatos de RAMs en línea denominado Programa de Farmacovigilancia SISFAR basado en la notificación espontánea con el objetivo de cumplir con las actividades de farmacovigilancia del hospital. 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 con la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, respecto a la causalidad, gravedad, severidad y calidad de la información para posteriormente ingresar la notificación 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 1), y actualmente vía VigiFlow para su envío al CNFV, y posteriormente a Uppsala Monitoring Centre (UMC, el cual es el centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud para el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos²⁰) (Figura 3).^{21,22}

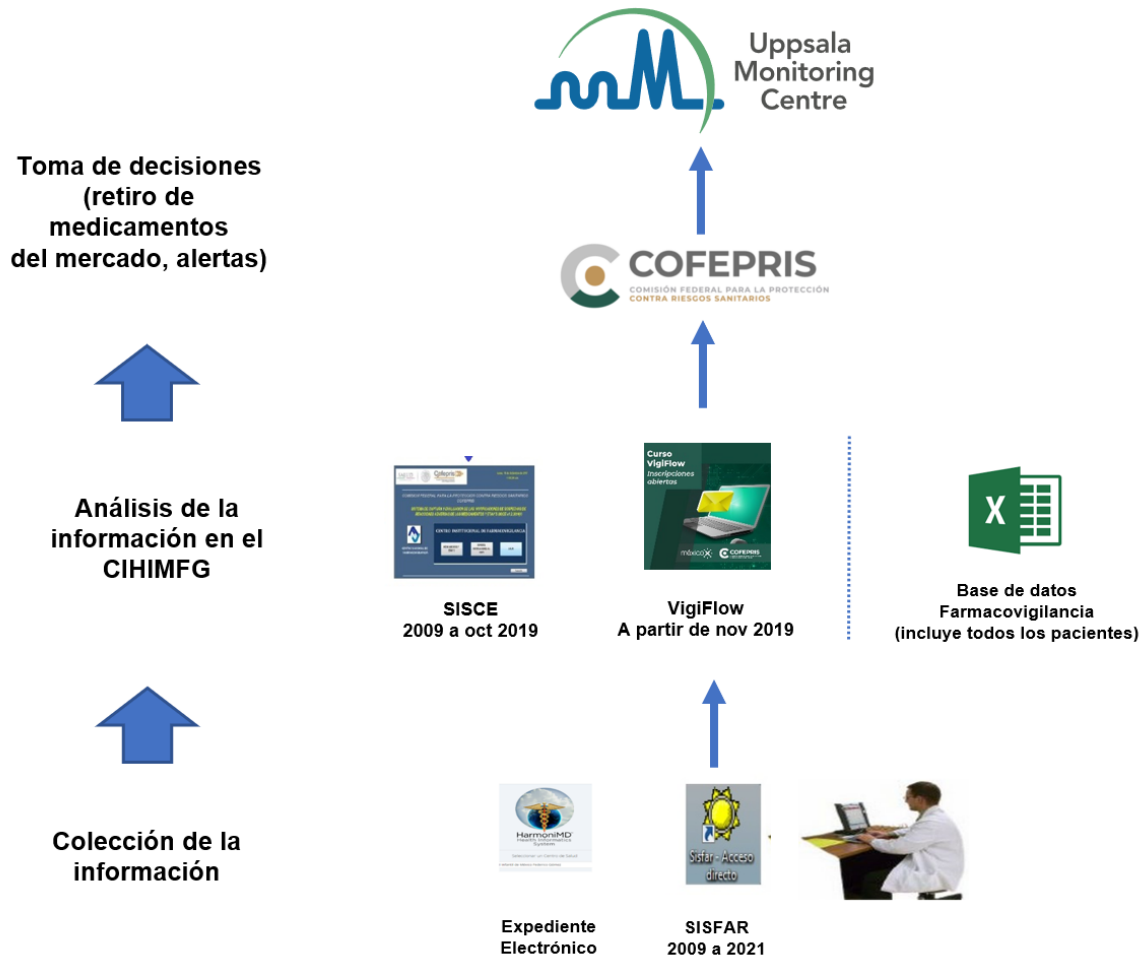


Figura 3. Sistema de Farmacovigilancia del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Fuente directa.

Farmacovigilancia en neonatos

El término neonato se refiere a un recién nacido de 0 a 27 días de vida²³ y forman parte de la población pediátrica. Estos pacientes son una población de riesgo para la aparición de RAMs, debido a los siguientes factores²⁴:

a) Características farmacocinéticas y farmacodinámicas:

Es importante conocer las diferencias en la farmacocinética y farmacodinámica que presentan los neonatos respecto a otros grupos etarios, ya que pueden ser vulnerables a RAMs por dichas diferencias, como, por ejemplo^{14,25}:

En la absorción de los medicamentos: Estos pacientes presentan pH estomacal de 6 a 7 al nacimiento, que va normalizándose al paso de los días, lo cual dificultaría la absorción de los medicamentos. Aún más en pacientes prematuros, donde la secreción de ácido gástrico se presenta con mayor lentitud. También, el vaciamiento gástrico es más lento y los cambios en la flora bacteriana del intestino, modificando la absorción de los medicamentos.

En la distribución de los medicamentos: cambios en la composición corporal de agua, que llega a ser de hasta el 85%, provocando cambios en los volúmenes de distribución de fármacos; también cambios en la composición de la grasa corporal (0.5% en el neonato, incrementándose hasta el 15-20% a los seis meses), concentrándose en menor medida fármacos liposolubles. De igual manera, la unión a proteínas es menor, por lo que la concentración de medicamentos con alta unión a proteínas se vería afectada.

En el metabolismo de los medicamentos: Los citocromos, enzimas encargadas de metabolizar los medicamentos en la fase I, se van desarrollando lentamente a partir del nacimiento, por lo que el metabolismo se ve reducido en los neonatos.

En la eliminación de los medicamentos: la tasa de filtración glomerular se encuentra disminuida, por lo que los medicamentos son depurados de forma lenta en estos pacientes.

En la farmacodinamia de los medicamentos: Algunos medicamentos tienen un comportamiento farmacodinámico distinto comparado con los adultos, lo cual condice a diferencias en sus efectos terapéuticos, como por ejemplo los sedantes y los anticoagulantes.

b) Investigación clínica limitada:

Por cuestiones éticas, los neonatos no son incluidos en los ensayos clínicos, que son estudios donde se evalúan aspectos farmacológicos y de seguridad de los medicamentos, como lo es la identificación de RAMs . Existe un sin número de medicamentos que son útiles para el adulto o niño mayor, pero que no se han evaluado en recién nacidos, que tienen particularidades farmacológicas (como se ha mencionado anteriormente) que hace clasificarlos como población de alto riesgo. Para la terapéutica de estos pacientes, sigue siendo una práctica habitual prescribir medicamentos en neonatos que son fuera de indicación, extrapolando su dosificación a partir de otros grupos etarios y sin considerar la fisiopatología neonatal, poniendo en riesgo la vida del paciente. Por tal motivo, se considera a los neonatos como huérfanos terapéuticos.^{25,26}

Las iniciativas legales han incrementado el número de estudios en niños, aumentando el número de medicamentos en esta población. Por ejemplo, de 406 cambios por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, de Food and Drug Administration), realizados de 1997 a 2010, solamente 11 se relacionaron a neonatos, principalmente por la falta de eficacia.²⁶ También, se desarrolló *Guideline On Conduct Of Pharmacovigilance For Medicines Used By The Paediatric Population* por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, de European Medicines Agency), con el objetivo de enfatizar los aspectos particulares de farmacovigilancia y minimización de riesgos relevantes para la población pediátrica.²⁷ Sin embargo, son necesarios más estudios donde médicos, enfermeras, farmacéuticos y otros profesionales de la salud ayuden a generar información respecto a la seguridad de los medicamentos en neonatos. Se recomienda mejorar la calidad de los estudios, o que sean de tipo prospectivo para identificar las RAMs en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).²⁸

Una pieza clave para mejorar la atención farmacéutica neonatal (Figura 4) es la farmacovigilancia en esta población: Existe una necesidad urgente de mejorar las practicas dirigidas al manejo, reporte y prevención de las RAMs. Anudado a los factores de riesgo en neonatos como: uso de medicamentos off-label y unlicensed, formulaciones inapropiadas, polifarmacia, inmadurez de los órganos y diagnósticos. La farmacovigilancia necesita ser adaptada considerando las características que son específicas en neonatos, como, por ejemplo: estrategias para la prevención de errores de prescripción y administración, detección de RAMs a través de datos de laboratorio o señales de datos clínicos atípicos, y una mejor evaluación de la RAM (algoritmos validados en esta población).²⁶ Por lo que, en neonatos, se incrementa la necesidad de continuar con la farmacovigilancia para evaluar el balance riesgo-beneficio de los medicamentos.²⁹

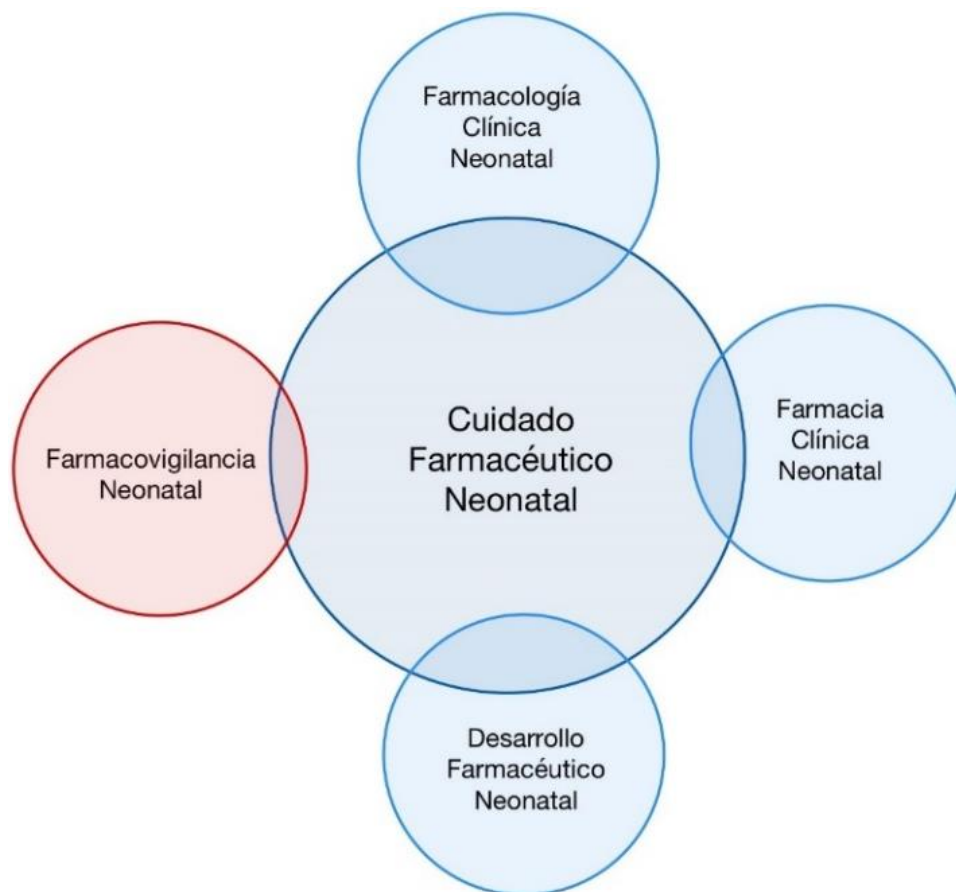


Figura 4. Plan de programación para mejorar atención farmacéutica neonatal.

Modificado de Allegaert.²⁶

Sin embargo, un fenómeno de interés que hay que tener presente en la farmacovigilancia es la subreporte, que ha sido estimado del 6% hasta el 100%. Este evento es la principal desventaja de la notificación espontánea, y que es un fenómeno muy complejo ya que no permite conocer exactamente el número de RAMs que se presentan de un determinado medicamento (numerador), así también se desconoce el número exacto de pacientes que utilizan ese medicamento (denominador). Entre las razones del subreporte se encuentran: falta de tiempo, diferentes prioridades de atención, incertidumbre de que un medicamento causó una RAM, acceso difícil a los formatos de reporte, y el desconocimiento del propósito de reportar RAMs y de qué RAMs deben reportarse.³⁰

Respecto a la evaluación de RAMs, los algoritmos son la herramienta ampliamente utilizada para ello por su facilidad. Sin embargo, cuando su uso es en neonatos, se ha reportado que existen confusiones en la diferenciación entre la RAM y las características concernientes de estos pacientes (patología, inmadurez y disfunción de órganos). Y, principalmente, no están validados en neonatos. Este es el caso del algoritmo de Naranjo.³¹ El algoritmo desarrollado por Du ha sido específico para neonatos, y ha sido validado en esta población.^{32,33}

c) Pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Los pacientes que se encuentran en UCIN son un caso particular por el estado crítico de salud que presentan (ya sea por las condiciones de la enfermedad, del tratamiento u otras). Estos neonatos presentan diversas condiciones que dificultan la diferenciación entre daños causados por el tratamiento o por las condiciones subyacentes.²⁹ Entre los principales diagnósticos que se presentan en estos pacientes se encuentran: síndrome de distrés respiratorio, sepsis/infección, prematuridad, ictericia del recién nacido, malformaciones congénitas, asfixia al nacimiento y convulsiones.³⁴

Los medicamentos empleados en las UCIN dependen principalmente de su disponibilidad y accesibilidad de cada país, así como también de guías nacionales e internacionales y de los protocolos de cada unidad. Sin embargo, se ha

identificado los principales medicamentos empleados en estas áreas, como lo son: gentamicina, ampicilina, cafeína, furosemida, multivitaminas, vitamina k, vancomicina, amikacina, surfactante, fentanilo, hierro, bencilpenicilina, teofilina, dopamina, aminofilina, heparina, cefotaxima, fenobarbital, ranitidina y morfina. Nueve de ellos incluidos en la clasificación de medicamentos de alto riesgo A-PINCH.³⁴

Normalmente, a estos pacientes se les administra varios medicamentos. En promedio de 3 a 11 medicamentos por paciente, aunque se ha reportado hasta 40 medicamentos administrados durante la estancia en la UCIN³⁴, haciéndolos propensos a RAMs y en ciertas ocasiones, es difícil identificar que medicamento fue el causante de dicha reacción.²⁹ Se ha identificado que los neonatos prematuros reciben mayor número de medicamentos en comparación con los neonatos a término. Desafortunadamente, hay ocasiones donde se observa la prescripción irracional, colocando al paciente en riesgo innecesario.³⁴

También, en estas unidades, se reportan altas frecuencias en el uso de medicamentos off-label (medicamentos administrados en edades, indicaciones, dosis y rutas de administración que no son conformes con la autorización sanitaria por la agencia regulatoria de cada país) y unlicensed (medicamentos importados o contraindicados para uso neonatal o aquellos adaptados o manipulados para ser administrados en neonatos).^{35.36} La prescripción de medicamentos off-label en un estudio de UCIN ha sido del 49.3% y de medicamentos unlicensed alrededor de un 24.6%. Esta práctica es común al considerar estos medicamentos como la única opción viable de tratamiento, los cuales requieren más estudios para evaluar su seguridad.³⁷

Con el propósito de mejorar la atención a estos pacientes se implementan protocolos de práctica clínica para el uso de medicamentos, sin embargo, esto no los excluye de presentar RAMs (pero si minimizar el riesgo de que se presenten al seguir las buenas prácticas de prescripción²⁹).

Como se mencionó anteriormente, los pacientes que se presentan en la UCIN son principalmente prematuros. Un bebé prematuro es el que nace antes de completar las 37 semanas de gestación, y estos a su vez se pueden subclasificar como: Prematuro moderado a tardío (entre 32 y menos de 27 semanas); muy prematuro (entre 28 a menos de 32 semanas) y prematuro extremo (menos de 28 semanas).

El nacimiento prematuro es mundialmente el principal reto pediátrico y la principal causa de muerte neonatal. Cada año nacen más de 15 millones de bebés prematuros, de ellos muere casi un millón.³⁸ En el año 2000 la prematuridad fue la causa de muerte en el 28% de los pacientes, seguido de infecciones, asfixia, y anomalías congénitas.³⁹ El 47% de las muertes de niños menores de 5 años en 2020 ocurrieron en el periodo neonatal.⁴⁰ La mortalidad es muy alta en las primeras 24 horas después del nacimiento, hasta del 45%, y casi el 75% de las muertes ocurren en la primera semana después del nacimiento.³⁹ Se ha identificado que la tasa de mortalidad es inversamente proporcional a la edad gestacional del paciente en la UCIN.³⁷ Así mismo, la prematuridad es el principal causante de discapacidades de largo plazo (retraso mental, parálisis cerebral, enfermedades pulmonares crónicas, etc.).³⁸

Es importante mencionar que los costos directos e indirectos que se requieren para la atención médica y social (salud, educacional y de pérdida de productividad) a corto, mediano y largo plazo en los prematuros son muy altos, e incluso sobrepasan los presupuestos de salud en la mayoría de los países.³⁸

De acuerdo con el anuario estadístico de servicios médicos 2021 del HIMFG, este hospital contó con 30 camas censables en el Departamento de Neonatología, con 63.5% de ocupación hospitalaria. El número de egresos fue de 219, con 31.4 días promedio de estancia. El diagnóstico más frecuente fue síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido. Hubo 30 defunciones y la principal causa de mortalidad fue inmadurez extrema.⁴¹

III. Antecedentes

Características de las RAMs en pediatría

Diversos estudios reportan frecuencias de RAMs desde 0.2%⁴² hasta 35.1%⁴³, incluido el 7.7% reportado por UMC⁴⁴ También presentan una mortalidad que varía de 0.1%⁴⁵ a 13.0%.⁴⁶ Aunque estos estudios presentan heterogeneidad en su metodología (lo que dificulta su comparación), los resultados demuestran la necesidad de promover la farmacovigilancia en pediatría para la seguridad de esta población debido a que las RAMs son frecuentes.⁴⁷

Los resultados del estudio de UMC de los reportes de RAMs en pediatría⁴⁴ 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 y del sistema nervioso central (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, seguido de trastornos generales y condiciones en el sitio de administración.

En el HIMFG se llevó a cabo un estudio descriptivo de notificaciones de RAMs, en el cual se determinó que entre 2014 a 2017, la frecuencia de estas fue de 2.12% a 8.07%, y una mortalidad del 1.1% relacionada a medicamentos. En este estudio, las RAMs se presentaron con mayor frecuencia en pacientes de 2 a 11 años y del sexo femenino. Los principales diagnósticos fueron neoplasias y el departamento de mayor proveniencia de reportes fue urgencias. Con respecto a su causalidad, 58.6% probables; a su intensidad, 14.4% severas; y a su gravedad, 81.0% graves. La RAM grave más frecuente fue la neutropenia febril. El 70.3% de los pacientes 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.²²

Además de determinar la frecuencia de las RAMs en pediatría, es imprescindible el desarrollo de investigaciones que permitan profundizar en el entendimiento de las RAMs. Un objetivo de interés son los factores de riesgo que puedan tener relación con el desarrollo de RAMs en niños. Aunque los resultados han sido inconclusos, se han investigados los siguientes factores en pediatría: neonatos, género, polifarmacia, diagnósticos, medicamentos off-label y unlicensed, entre otras. ^{35, 48-55}

Características de las RAMs en neonatos

En la población neonatal las RAMs tienen impacto en la morbilidad y mortalidad. Se han descrito eventos en los que se han identificados RAMs que afectan a los neonatos, como la focomelia por el talidomida, y el síndrome del bebé gris por cloranfenicol (Tabla 1).

Tabla 1. Medicamentos con RAMs conocidas para neonatos. *Modificada de Hawcutt.* ⁵⁶

Medicamento	RAMs
Ceftriaxona con coadministración de calcio.	Muertes neonatales.
Hidrato de cloral.	Encefalopatía.
Cloranfenicol.	Síndrome del bebé gris.
Codeína.	Depresión respiratoria.
Corticoesteroides.	Restricción del crecimiento, desarrollo alterado del cerebro, hiperglicemia.
Indometacina.	Oliguria.
Sulfonamidas.	Kernícterus debido al desplazamiento de bilirrubina de las proteínas plasmáticas.
Tolazolina	Oliguria, hipotensión sistémica.

Se ha reportado incidencias hasta del 27.4%⁵⁷, aunque puede que existan RAMs que no se hayan identificado por las características de la población. ⁵⁸ En el estudio de la base de datos internacional⁴⁴, solamente el 0.18% de notificaciones correspondía a neonatos.

Particularmente, en el estudio descriptivo de las RAMs del HIMFG, se identificó que el Departamento de Neonatología se posicionaba entre las 5 procedencias con más reportes de RAMs.²²

Respecto a las características de las RAMs, en el estudio de De las Salas se encontró que las RAMs en la UCIN, el 82.93% fueron probables, 9.75% fueron severas, y el 80.49% se relacionaron a antiinfecciosos de uso sistémico. Además, los neonatos pretérmino son 2.3 más propensos a presentar RAMs que los neonatos a término y que tener ocho días de hospitalización o menos está relacionado a no presentar RAMs, con un RR del 0.076.⁵⁷

Los siguientes son algunos posibles factores que se han reportado para presentar RAMs en neonatos como: prematurez extrema; complicaciones de prematuridad (síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, apnea), severidad de la enfermedad (transaminasas hepáticas elevadas, falla renal), y tratamientos (ventilación, nutrición parenteral).^{29,59}

De la Salas identifica edad gestacional y polifarmacia como factores de riesgo, mientras que no pudo concluir lo mismo con género. Además, no evalúa diagnósticos ni tipo de medicamentos.⁵⁷ Costa estudió el uso de medicamentos off-label y unlicensed, sin embargo, solo menciona que su uso es frecuente en neonatos,³⁷ Kwon analizó RAMs en neonatos, no obstante, no evaluó factores de riesgo, pero si observa una tendencia con el aumento de medicamentos administrados y la frecuencia de RAMs.⁶⁰

Por lo anterior, las RAMs y sus factores de riesgo deben seguir investigándose debido a que son aún menos los estudios enfocados en neonatos y entre ellos presentan variaciones en sus metodologías y resultados, lo cual no permite un claro entendimiento de dichas reacciones y sus factores, como se observa en la tabla de antecedentes.^{37, 56, 57, 60, 61}

Tabla 2. Antecedentes de factores de riesgo de RAMs en neonatos.

Autor, año y país de estudio.	Población Tamaño de muestra	Objetivo	Resultados	Limitaciones
Estudios de factores de riesgo en neonatos.				
De la Salas, 2017, Colombia. ⁵⁷	Cohorte (n=284). Pacientes neonatos hospitalizados	Determinar el comportamiento de las RAMs en neonatos hospitalizados durante 6 meses en dos servicios de Neonatología de Barranquilla, Colombia.	55.3% del sexo masculino, 19.4 días de edad promedio, 56.3% prematuros, 35.9% recibió más de dos medicamentos durante su estancia hospitalaria, el diagnóstico más frecuente era afecciones originadas en el periodo perinatal. Se detectaron 123 RAMs en 78 neonatos. La incidencia fue de 27.4%. 83.0% fueron probables y 9.8% fueron graves. 80.5% de los medicamentos sospechosos fueron antiinfecciosos. Factores de riesgo: Edad de gestación (prematuros OR 2.30); días de hospitalización (8 días o menos OR 0.076) y número de medicamentos prescritos (2 o menos OR 0.327).	Diferencias en la definición de severidad y gravedad. Deficiencia en la determinación de la causalidad.

Estudios de factores de riesgo en pediatría que incluyen neonatos.

<p>Santos Andrade, 2017, Brasil. ⁵³</p>	<p>Revisión sistemática de estudios de cohorte prospectivos (n= 6).</p> <p>Niños menores de 18 años admitidos en hospitales.</p>	<p>Identificar los factores de riesgo para RAMs en pacientes pediátricos de estudios de cohorte.</p>	<p>La incidencia varió de 2.7% a 35.1%. Los principales medicamentos fueron analgésicos, antibacterianos de uso sistémico.</p> <p>Factores de riesgo: Sexo masculino, aumento de número de medicamentos prescritos, afecciones originadas en el periodo perinatal.</p>	<p>Heterogeneidad en los estudios.</p>
<p>Santos Andrade, 2017, Brasil. ⁵⁴</p>	<p>Cohorte (n=173)</p> <p>Pacientes de 0 a 14 años 11 meses admitidos en la unidad pediátrica con una estancia</p>	<p>Identificar los factores de riesgo para RAMs pacientes pediátricos hospitalizados.</p>	<p>173 pacientes incluidos, de los cuales 38 presentaron RAMs definitivas y probables (21.9%). Somnolencia fue la RAM más frecuente.</p> <p>Factores de riesgo: Historia previa de RAMs en el paciente OR 2.44, administración de</p>	<p>Uso de otra escalada de severidad. Tamaño de muestra bajo. No identifica polifarmacia como factor de riesgo.</p>

	mínima de 48 horas.		antimoniato de meglumina OR 4.98, administración de antiinfecciosos de uso sistémico 2.75, administración de medicamentos antiepilépticos 2.84).	
Estudios descriptivos de RAMs en neonatos.				
Belén Rivas, 2016, España. ⁶¹	Cohorte (n= 313) Neonatos admitidos al Departamento de Neonatología de un hospital español.	Investigar la frecuencia y características de las RAMs en neonatos hospitalizados para obtener un mejor entendimiento de ellas y una mejora en el cuidado de la salud neonatal.	116 RAMs detectadas. 17% de los neonatos experimentaron al menos 1 RAM. Los antiinfecciosos de uso sistémico y citrato de cafeína fueron los medicamentos sospechosos más frecuentes. 17% fueron severas. 44 % requirieron tratamiento y 30% suspensión del medicamento.	Evaluación de la causalidad deficiente. Subreporte.
Aranda, 1982, Canadá ⁶²	Cohorte (n=200)	Evaluar la epidemiología de RAMs en el neonato.	El promedio de semanas de gestación fue de 36.2, la edad	Periodo de tiempo corto. Diferente herramienta para evaluar causalidad.

	Neonatos admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales		<p>promedio al ingreso fue de 2.42 días.</p> <p>30% de los neonatos presentaron 126 RAMs. 14.7% de las reacciones fueron graves. Los medicamentos asociados a RAMs graves y moderadas fueron los cardiovasculares, antiinfecciosos, hormonas y diuréticos.</p>	Deficiencias en la terminología empleada.
Kaguelidou, 2016, Francia. ⁶³	<p>Transversal (n= 1688)</p> <p>Reportes registrados en la base de datos francesa de farmacovigilancia.</p>	Describir la naturaleza de todas las RAMs y pares de medicamentos/RAMs en neonatos expuestos directamente e incluidos en la base de datos francesa.	1688 reportes analizados. 79% de ellas fueron RAMs. 55% hombres, 44% mujeres y 2% no reportado. 59% RAMs graves. 63 pacientes murieron relacionado a RAMs.	<p>No hay diferenciación entre RAMs y errores médicos.</p> <p>Limitaciones de las bases de datos como la falta de información importante de la historia clínica.</p>

<p>Kwon, 2015, Corea. ⁶⁴</p>	<p>Transversal (n= 410)</p> <p>Registros médicos de neonatos admitidos a la unidad de cuidados intensivos neonatales.</p>	<p>Analizar y reportar los hallazgos de RAMs en un año en una unidad de cuidados intensivos neonatales.</p>	<p>De 410 pacientes admitidos, 40 experimentaron RAMs (9.8%). Sulfato de magnesio fue el principal medicamento sospechoso en 21 casos.</p> <p>seguido de medicamentos respiratorios (aminofilina y teofilina) en 8 casos que causaron taquicardia. 73.7% fueron probables y 22.8% posibles.</p>	<p>Investigación retrospectiva en una pequeña muestra de una sola unidad de cuidados intensivos neonatales.</p>
<p>Estudios descriptivos de RAMs en población pediátrica que incluyeron neonatos.</p>				
<p>Cliff-Eribo, 2016, Reino Unido. ⁶⁵</p>	<p>Revisión sistemática de estudios descriptivos (n=20).</p> <p>Pacientes de 18 años o menores.</p>	<p>Realizar una revisión sistemática de estudios describiendo RAMs pediátricas de base de datos nacionales de farmacovigilancia.</p>	<p>Los antibióticos y las vacunas son los medicamentos más frecuentemente reportados en casi todos los estudios. Rash y urticaria como las RAMs más frecuentes. Los reportes reportan frecuencias de muertes, sin</p>	<p>Incluye a los neonatos, pero no menciona la proporción de este tipo de pacientes. Heterogeneidad en los estudios.</p>

			embargo, son muy variadas (entre 0.8% hasta 13.0%).	
Smyth, 2012, Reino Unido. ⁵⁵	Revisión sistemática (n=107) Pacientes definidos como niños de cada estudio.	Aportar una mejor evaluación exhaustiva de todos los estudios relevantes y entender como las RAMs deben ser detectadas, evaluadas y evitadas-	Se estima una incidencia de 0.6% a 16.8% de RAMs. Los antiinfecciosos fueron los medicamentos mayormente reportados. Nausea, vómitos, diarrea y rash fueron las RAMs más reportadas. Pocos estudios tuvieron la calidad para identificar factores de riesgo. De estos, 16 reportan que el riesgo incrementa con el número de medicamentos administrados; tres reportan el riesgo de uso de off-label; y dos estudios el diagnóstico oncológico.	Heterogeneidad de los estudios, principalmente en la clasificación de los pacientes con base en su edad. Estudios donde no incluyen a neonatos. Pacientes no hospitalizados.

<p>Hawcutt, 2016, Reino Unido. ⁶⁶</p>	<p>Cohorte (n total=3496; n neonatos= 97)</p> <p>Datos de todo los reportes de RAMs usando la tarjeta amarilla de niños menores de 2 años entre 2001 y 2010.</p>	<p>Describir el contenido de los reportes de tarjeta amarilla en menores de 2 años (medicamento sospechoso, edad, fuente, tipo y desenlace de RAM) en grupos clave (neonatos, infantes, vacunados, exposición transplacentaria, exposición mamaria y exposición paterna) y evaluar la utilidad de estos reportes al compararlos con información recibida por la legislación por profesionales de la salud.</p>	<p>En 97 reportes de neonatos se describieron 184 RAMs. 52 masculinos, 42 femeninos y 3 no registrados. Desenlace: 3 muertes, 16 no recuperados, 67 recuperados, y 11 desconocidos.</p> <p>Principales medicamentos: Vacuna contra la gripe porcina 8 y cafeína 5. RAMs frecuentes: rash 14, eritema 7 y bradicardia 6.</p>	<p>Subreporte de RAMs.</p>
<p>Morales, 2020, México. ²²</p>	<p>Transversal (n total= 1649; n neonatos= 84)</p>	<p>Estimar la frecuencia de RAMs y describirlas, así también los medicamentos, en un</p>	<p>Frecuencia de RAMs del 2.12% a 8.07%. 14.4% fueron severas, 81.0% fueron graves. La RAMs más frecuente fue neutropenia febril. 1.1% pacientes murieron.</p>	<p>No hay un subanálisis de los pacientes del Departamento de Neonatología.</p>

	Reportes de RAMs.	hospital pediátrico de tercer nivel en México.	El Departamento de Neonatología se posicionaba entre las 5 procedencias con mayor número de reportes.	Subreporte de RAMs.
Star, 2011, Suecia. ⁴⁴	Transversal (n total= 3 472 183; n neonatos = 6 142) Reportes de RAMs.	Caracterizar y contrastar los reportes de niños contra los reportes de adultos en una revisión de RAMs.	0.18% de los reportes correspondían a neonatos. 55% eran masculinos.	Subreporte de RAMs y sobrerrepresentación de reacciones de antirretrovirales.

IV. Planteamiento del problema

Los neonatos son una población que por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas requieren especial atención respecto a los medicamentos que se les administra. Sin embargo, por cuestiones éticas, no se han realizado suficientes ensayos clínicos que permitan la evaluación de la seguridad de los medicamentos en esta población, lo que conlleva al poco entendimiento de las RAMs en ellos. Por la falta de medicamentos en esta población, son considerados como huérfanos terapéuticos.

En la UCIN, se presentan varias circunstancias que se relacionan a presentar RAMs: El nacimiento prematuro, que es la principal causa de muerte neonatal, y que por sus características clínicas los puede hacer más propensos a desarrollar RAMs; para tratar a los pacientes en la UCIN, se recurre a la administración de varios medicamentos (hasta 40 durante su estancia); algunos de los medicamentos empleados en esta unidad son clasificados de alto riesgo (como los del acrónimo A-PINCH), y en otros casos, se desconoce su seguridad, como lo son los off-label y unlicensed.

Las RAMs constituyen un problema de salud por su alta morbilidad y mortalidad, lo que requiere seguir continuamente con la evaluación de la seguridad de los medicamentos. Se han reportado frecuencias de hasta 35.1% , y mortalidad de hasta 13.0%. Mientras que, en estudios focalizados en pacientes de la UCIN, se reportan altas frecuencias, hasta del 27.4%. Referente a los factores de riesgo en neonatología, son escasos los estudios enfocados en este objetivo, y sus hallazgos han sido inconclusos. Los resultados del estudio descriptivo de RAMs en el HIMFG respecto a los neonatos fueron inconclusos, ya que correspondía solamente el 5.0% del total de los reportes de RAM. Además, no se evaluaron factores de riesgo.

V. Justificación

A pesar de que los ensayos clínicos aportan la mayor evidencia respecto a la evaluación de la seguridad de los medicamentos, estos son escasos y presentan demasiadas dificultades para su desarrollo, principalmente por cuestiones éticas. El presente estudio se consideró factible debido a que se contaba con la información por parte del CIHIMFG, lo que conllevó a un ahorro de tiempo y recursos comparado con otro tipo de estudio. Además, no se colocó al paciente en un peligro adicional como lo es en un ensayo clínico. Y, sobre todo, permitió conocer la frecuencia y describir las características de las RAMs del Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, que son motivo de interés para la farmacovigilancia.

Los neonatos son considerados como huérfanos terapéuticos, por lo que, una fuente de información respecto al uso de medicamentos y de las RAMs que se presentan, resultado de una investigación clínica, aportaría elementos confiables para la evaluación de la seguridad de los medicamentos. Adicionalmente, el análisis de los factores de riesgo permitió la identificación de ciertas características relacionadas a la aparición de RAMs, que pueden ser consideradas en planes de prevención de daños a la salud.

Concerniente a la situación del hospital, era necesario evaluar al neonato y las RAMs que se presentaron durante su estancia en la UCIN. Sobre todo, porque la principal causa de muerte en neonatos en 2021 fue la prematuridad y se desconocía que tipos de medicamentos se administraban en esta área y que reacciones aparecían en estos pacientes.

Se espera que estos resultados puedan concientizar a los profesionales de la salud sobre la importancia de identificar y reportar RAMs para mejorar la atención en la salud del paciente crítico, como lo son los neonatos.

VI. Preguntas de investigación.

- ¿Cuál es la frecuencia y las características de las Reacciones Adversas a Medicamentos que se presentaron en los pacientes que ingresaron al Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez de abril 2014 a marzo 2020?
- ¿Qué características prenatales, biológicas, fisiopatológicas o terapéuticas son factores que predisponen a presentar RAMs en los pacientes que ingresaron al Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez de abril 2014 a marzo 2020?

VII. Hipótesis

- La frecuencia de Reacciones Adversas a Medicamentos es similar a 27.4% en el Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Edad gestacional, género, polifarmacia, diagnóstico y tipos de medicamentos son factores que predisponen a presentar RAMs en los pacientes del Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

VIII. Objetivos.

General

- Estimar la frecuencia y describir las características de las Reacciones Adversas a Medicamentos que se presentaron en los pacientes del Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Identificar si edad gestacional, género, polifarmacia, diagnóstico y tipos de medicamentos son factores asociados para presentar Reacciones Adversas a Medicamentos en estos pacientes.

Específicos

- Describir los medicamentos sospechosos de las Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes del Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Describir la calidad de la información, causalidad, intensidad, gravedad y desenlace de las Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes del Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

IX. Metodología y plan de análisis de los datos.

Diseño del estudio:

Análisis secundario de la Base de Datos de Farmacovigilancia de pacientes que ingresaron al Departamento de Neonatología del HIMFG de abril 2014 a marzo 2020. Debido a que los pacientes fueron evaluados en una sola ocasión, también se puede clasificar el presente estudio como transversal.

Criterios de selección de la población de estudio:

Criterios de inclusión

- Pacientes que ingresaron al Departamento de Neonatología del HIMFG con administración de al menos un medicamento de abril de 2014 a marzo de 2020.

Criterios de exclusión

- Pacientes que tuvieron alguna reacción a vacunas.
- Pacientes con reporte de RAMs duplicado.

Cálculo del tamaño de muestra

Análisis descriptivo:

Para estimar la frecuencia de RAMs en este estudio se calculó un tamaño de muestra de 303 pacientes para obtener una prevalencia de RAMs del 27%±5%, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 * p * (1 - p)}{i^2} = \frac{1.96^2 * 0.27 * 0.73}{0.05^2} = 303$$

Donde:

n= número de sujetos necesarios.

$Z_{\frac{\alpha}{2}}$ =Valor Z de α al 0.05 para una prueba bilateral = 1.96

p=0.27 (proporción esperada, empleando como referencia el estudio de De La Salas⁵⁷)

q=1-p= 1-0.27=0.73

i= precisión=0.05

Análisis de factores de riesgo:

Para el análisis de posibles factores de riesgo de RAMs en neonatos, se empleó la siguiente formula:

*Determinación del tamaño de muestra para la comparación de dos proporciones donde la razón de casos y controles es desigual.*⁶⁷

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} \sqrt{\left(1 + \frac{1}{c}\right) p' q'} + Z_{\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_o q_o}{c}} \right]^2}{(p_1 - p_o)^2} ; m = n c$$

$$p' = \frac{p_1 + c p_o}{1 + c} ; q' = 1 - p'$$

$$p_1 = \frac{p_o OR}{[1 + p_o (OR - 1)]} ; q_1 = 1 - p_1$$

$$q_o = 1 - p_o$$

Donde:

n= número de casos necesarios.

m= número de controles necesarios.

Z_{α} =Valor Z de α al 0.05 para una prueba bilateral = 1.96

Z_{β} =Valor Z de β al 0.2 para una prueba bilateral = 1.28

c= controles por caso.

OR= OR de cada factor de riesgo evaluado.

p_o = proporción de expuestos en controles para cada factor de riesgo evaluado.

Se calculó el tamaño de muestra utilizando el software OpenEpi⁶⁸, que, además, incluye la corrección de continuidad de Fleiss para dicho calculo. De los resultados de un estudio, el número de controles por caso fue de 2.7, y solamente se identificaron OR y p_o para edad de gestación y número de medicamentos prescritos.⁵⁷

Tabla 3. Tamaño de muestra para factores de riesgo en neonatos.

Factor	OR	p_o	Pacientes necesarios con RAMs	Pacientes necesarios sin RAMs
Edad de gestación	2.30	0.51	74	200
Número de medicamentos prescritos	0.32	0.71	40	106

Método de muestreo: El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

Operacionalización de variables

Variable dependiente

Nombre	
Reacción adversa a medicamento	<p>Definición Conceptual: 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. ²</p> <p>Definición Operacional: Se utilizó la terminología WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) para codificar la RAM. ⁶⁹</p> <p>Tipo, valor y escala: Cualitativa Nominal Politémica.</p> <p>Unidad de medición: Adimensional.</p>

Variables independientes

Nombre	
Edad gestacional	<p>Definición Conceptual: Tiempo transcurrido a partir del primer día del último período menstrual hasta el nacimiento.</p> <p>Definición Operacional: Se registró el dato del paciente como se encontraba consignado en el expediente clínico con la finalidad de describir a la población. Además, a partir de este dato, también se clasificaron como:</p> <ul style="list-style-type: none">• Prematuros: <37.0 semanas de gestación.• A término: ≥37.0 semanas de gestación. <p>Tipo de Variable: Cuantitativa continua (descriptivo) y Cualitativa Nominal Dicotómica (factores de riesgo).</p> <p>Unidad de medición: semanas de gestación (descriptivo) y adimensional (factores de riesgo).</p>

Género	<p>Definición Conceptual: Condición fenotípica que distingue al hombre de la mujer.</p> <p>Definición Operacional: Se tomó el dato de sexo registrado por los médicos en el expediente clínico del paciente, clasificándose en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino <p>Tipo de Variable: Cualitativa Nominal Dicotómica.</p> <p>Unidad de medición: Adimensional.</p>
Polifarmacia	<p>Definición Conceptual: Uso concurrente de múltiples medicamentos.⁷⁰</p> <p>Definición Operacional: Se registró el dato del paciente de acuerdo con el número de medicamentos indicados por los médicos registrados en el expediente clínico del paciente con la finalidad de describir a la población. Además, a partir de este dato, también se clasificó como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con polifarmacia: >5 medicamentos. • Sin polifarmacia: ≤5 medicamentos. <p>Tipo de Variable: Cuantitativa discreta (descriptivo) y Cualitativa Nominal Dicotómica (factores de riesgo).</p> <p>Unidad de medición: número de medicamentos (descriptivo) y adimensional (factores de riesgo).</p>

<p>Diagnóstico de base</p>	<p>Definición Conceptual: Procedimiento que ayuda a reconocer e identificar una enfermedad, síndrome o cualquier condición de salud-enfermedad.</p> <p>Definición Operacional: Se tomó el dato de diagnóstico de base registrado por los médicos en el expediente clínico del paciente y se clasificó de acuerdo con la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima revisión (CIE-10) ⁷¹</p> <p>Tipo de Variable: Cualitativa Nominal Politómica.</p> <p>Unidad de medición: Adimensional.</p>
<p>Tipo de medicamento</p>	<p>Definición Conceptual: Medicamentos administrados al paciente.</p> <p>Definición Operacional: Los principios activos de los medicamentos que fueron administrados al paciente se clasificaron de acuerdo con los grupos terapéuticos correspondientes al primer y segundo nivel de clasificación de acuerdo con el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC). ⁷²</p> <p>Tipo de Variable: Cualitativa Nominal Politómica.</p> <p>Unidad de medición: Adimensional.</p>

Covariables

Nombre	
Edad al ingreso	<p>Definición Conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de ingreso al Departamento de Neonatología</p> <p>Definición Operacional: Se calculó con la fecha de nacimiento del paciente y la fecha de ingreso al Departamento de Neonatología.</p> <p>Tipo de Variable: Cuantitativa Discreta.</p> <p>Unidad de medición: Días.</p>
Peso	<p>Definición Conceptual: Medida de la masa corporal total.</p> <p>Definición Operacional: Se tomó el dato de peso registrado por los médicos en el expediente clínico del paciente.</p> <p>Tipo de Variable: Cuantitativa Continua.</p> <p>Unidad de medición: Gramos.</p>
Talla	<p>Definición Conceptual: Distancia máxima entre la región plantar y el vertex en un plano sagital.</p> <p>Definición Operacional: Se tomó el dato de talla registrado por los médicos en el expediente clínico del paciente.</p> <p>Tipo de Variable: Cuantitativa Continua.</p> <p>Unidad de medición: Centímetros.</p>

Días de hospitalización	<p>Definición Conceptual: Tiempo transcurrido desde la fecha de ingreso hasta la fecha de egreso del área de Neonatología.</p> <p>Definición Operacional: Se calculó con la fecha de ingreso y la fecha de egreso del Departamento de Neonatología.</p> <p>Tipo de Variable: Cuantitativa Discreta.</p> <p>Unidad de medición: Días.</p>
Condición de egreso	<p>Definición Conceptual: Condición en la que un paciente fue retirado de los servicios de internamiento/hospitalización de un establecimiento de salud.</p> <p>Definición Operacional: Los médicos expedieron el acta de alta del Departamento o el acta de defunción del paciente y se registró la condición de egreso como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vivo. • Muerto. <p>Tipo de Variable: Cualitativa Nominal Dicotómica.</p> <p>Unidad de medición: Adimensional.</p>
Medicamento Sospechoso	<p>Definición Conceptual: El posible medicamento que provocó la RAM.</p> <p>Definición Operacional: Los principios activos de los medicamentos sospechosos se clasificaron de acuerdo con los grupos terapéuticos correspondientes al primer y segundo nivel de clasificación de acuerdo con el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC).⁷²</p> <p>Tipo de Variable: Cualitativa Nominal Politómica.</p> <p>Unidad de medición: Adimensional.</p>

<p>Calidad de la información de la notificación de RAM</p>	<p>Definición Conceptual: A la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación.</p> <p>Definición Operacional: Se clasificó de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia¹, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado 0: donde se incluyó: a) un paciente identificable; b) al menos una RAM; c) medicamentos sospechoso y b) datos del notificador. • Grado 1: Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyó: a) fecha de inicio de la RAM; b) fecha de inicio del tratamiento y c) fecha de término del tratamiento. • Grado 2: Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyó: a) denominación genérica; b) denominación distintiva; c) posología; d) vía de administración; e) motivo de prescripción; f) consecuencia del evento; g) datos importantes de la historia clínica para el caso; h) número de lote y i) nombre del laboratorio fabricante. • Grado 3. Cuando además de los datos del Grado 2, se incluyó el resultado de la readministración del medicamento. <p>Tipo de Variable: Cualitativa Ordinal.</p> <p>Unidad de medición: Adimensional.</p>
--	---

<p>Consecuencia</p>	<p>Definición Conceptual: Desenlace clínico causado por la RAM.</p> <p>Definición Operacional: Es el estado clínico del paciente al momento de la notificación y se clasificó como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recuperado sin secuela. • Recuperado con secuela. • No recuperado. • Muerte-relacionada al medicamento. • Muerte-no relacionada al medicamento. • Desconocido. <p>Tipo de Variable: Cualitativa Nominal Politómica.</p> <p>Unidad de medición: Adimensional.</p>
<p>Severidad de la RAM</p>	<p>Definición Conceptual: Intensidad de la manifestación clínica de la RAM.</p> <p>Definición Operacional: Se clasificó de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia¹, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leve: Se presentó con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitó tratamiento, no prolongó la hospitalización y no requirió de la suspensión del medicamento causante. • Moderada: Requirió de tratamiento farmacológico y no requirió la suspensión del medicamento causante. • Severa: Requirió de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante. <p>Tipo de Variable: Cualitativa Ordinal.</p> <p>Unidad de medición: Adimensional.</p>

Gravedad de la RAM	<p>Definición Conceptual: Desenlace de la RAM.</p> <p>Definición Operacional: Se clasificó de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia¹, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grave: Toda manifestación clínica que: causó la muerte del paciente, puso en peligro la vida del paciente en el momento mismo en que se presentó, prolongó la estancia hospitalaria, causó invalidez o incapacidad permanente o significativa, o fue considerada medicamente importante. • No grave: A la RAM que no cumplió con los criterios anteriores. <p>Tipo de Variable: Cualitativa Nominal Dicotómica.</p> <p>Unidad de medición: Adimensional.</p>
Causalidad	<p>Definición Conceptual: Metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada.</p> <p>Definición Operacional: La causalidad se valoró de acuerdo con el Algoritmo de Naranjo³¹ y se clasificó como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cierta. • Probable. • Posible. • Dudosa. <p>Tipo de Variable: Cualitativa Ordinal.</p> <p>Unidad de medición: Adimensional.</p>

Análisis

La base de datos se encontraba en Microsoft Office Excel 2019 y se exportó a STATA versión 16 para su análisis descriptivo y analítico.

Descriptivo: Se describieron las características de los pacientes, de los reportes de RAMs y de las RAMs, según la naturaleza de las variables. Para las variables cuantitativas, se realizaron pruebas de normalidad y cuando cumplió con esta distribución se reportó: media y desviación estándar; mientras que cuando no se cumplió: mediana y rango intercuartil. Para las variables cualitativas, se describieron las frecuencias y porcentajes.

Bivariado: La prueba de U de Mann-Whitney fue usada para determinar diferencias significativas en variables cualitativas ordinales, y también para variables cuantitativas no normales. La prueba Chi cuadrada de Pearson se usó para detectar diferencias significativas en variables cualitativas dicotómicas. Se realizaron modelos de regresión logística binaria univariante entre variable dependiente (RAM) y posibles factores de riesgo (edad gestacional, género, polifarmacia, diagnóstico y tipos de medicamentos).

Multivariado: Se realizó un modelo regresión logística y un modelo de regresión de Cox para determinar si edad gestacional, género, polifarmacia, diagnóstico y tipos de medicamentos son factores de riesgo para presentar RAMs, ajustando por edad al ingreso y sexo.

Para el modelo de regresión logística: se realizaron pruebas de bondad de ajuste y se evaluó la sensibilidad, especificidad y capacidad discriminadora del modelo. A partir del modelo final, se realizó un modelo anidado con el objetivo de analizar la variable tipo de medicamento del sistema cardiovascular empleando el segundo nivel del sistema ATC de dicho grupo de medicamentos. Se realizaron las mismas pruebas para evaluar este modelo.

Para el modelo de Cox: para seleccionar el modelo final se empleó el criterio de información de Akaike, y se realizó el ajuste para las variables dependientes del tiempo.

Para todas las pruebas, se utilizó un α menor a 0.05 como significancia estadística

Consideraciones para el análisis estadístico:

.La BDF y de RAMs se encontraban en formato de hoja de cálculo de Microsoft Excel, por lo que se exportó para su análisis al programa estadístico STATA versión 16. Las siguientes fueron consideraciones que se realizaron:

- Se calculó: 1. Días de hospitalización empleando los registros de fecha de ingreso y fecha de egreso; 2. Edad al ingreso con la fecha de nacimiento y la fecha de ingreso; 3. Número de medicamentos administrados contando los medicamentos registrados de cada paciente; 4. Tiempo transcurrido entre la fecha de ingreso y egreso, y fecha de ingreso y fecha de inicio de RAMs.
- Los pacientes con diagnóstico “trastorno de la diferenciación sexual” no se consideraron para el análisis multivariante.
- Se eliminó un paciente en el análisis de Cox por tener fechas erróneas de ingreso y egreso.

Consideraciones éticas y de bioseguridad

Este estudio 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 pacientes.⁷³ Es importante mencionar que no se incluyó ninguna información que identifique a los pacientes tales como nombre, iniciales o número de registro institucional. El presente estudio, con número HIM-2021-080, contó con el dictamen aprobatorio por parte de los Comités de Investigación, Ética en investigación y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez (ANEXO 2).

Procedimientos

I. Registro de los pacientes desde su ingreso al Departamento de Neonatología hasta su egreso por el CIHIMFG.

Durante los años de 2014 a 2020 y con la autorización del CIHIMFG, varios alumnos asistieron al Departamento de Neonatología a realizar actividades de farmacovigilancia, en donde revisaban los expedientes clínicos de todos los pacientes y participaban en el pase de visita junto con el personal médico de esa área. Los alumnos registraban la siguiente información de los pacientes en los formatos de recolección de la información (ANEXO 3), y la descargaban en una base de datos en Excel (Base de Datos de Farmacovigilancia, BDF):

Datos del paciente: Número de expediente, nombre del paciente, fecha de nacimiento, edad, semanas de gestación, sexo, talla, peso, alergias, fecha de ingreso, fecha de egreso y días de hospitalización.

Historia clínica: Datos del diagnóstico de base, diagnóstico de ingreso y condición de egreso.

Datos de la medicación: Número de medicamentos administrados, nombre genérico, dosis, unidad, vía de administración, indicación, fecha de inicio y fecha de término.

En caso de identificar una RAM, adicionalmente el alumno registraba la siguiente información para realizar la notificación al CNFV: .

Concerniente a la RAM: Descripción de la RAM, fecha de inicio de la RAM, fecha de término de la RAM, consecuencia de la RAM y estudios de laboratorio.

Medicamento sospechoso: Nombre genérico, nombre comercial, laboratorio productor, número de lote, fecha de caducidad, dosis, unidad, vía de administración, fechas de administración y motivo de prescripción.

II. Evaluación de las RAMs en el CIHIMFG.

La información de la RAM se recibía en el CIHIMFG, en donde un farmacéutico las evaluaba y enviaba electrónicamente a COFEPRIS la notificación de RAMs usando 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 de abril 2014 a octubre 2019, y VigiFlow de noviembre 2019 a marzo 2020. El análisis de la gravedad, severidad, causalidad, desenlace y calidad de la información de todas las notificaciones se realizó con base en la NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia (para notificaciones antes del año 2016) y NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia (para notificaciones a partir del año 2017).

III. Validación de las bases de datos por el alumno.

a) Validación de la Base de Datos de Farmacovigilancia (BDF).

La BDF contiene información de los pacientes que ingresaron al Departamento de Neonatología, independientemente si presentaron o no RAM. Esta base de datos fue validada por el alumno del posgrado. Primeramente, con el objetivo de verificar que los pacientes se capturaron correctamente, el alumno comparó los datos de la BDF con las hojas originales de recolección de información generadas por parte de los alumnos que asistieron al Departamento de Neonatología.

Se hizo un primer análisis con el objetivo de identificar los datos faltantes de los pacientes. Derivado de lo anterior, se identificó que 60 pacientes tenían datos faltantes de peso, talla, semanas de gestación, fecha de ingreso, fecha de egreso, diagnósticos y condición al egreso. Los pacientes anteriores se revisaron en el archivo clínico del HIMFG para recuperar la información faltante. La principal variable perdida fue semanas de gestación, seguida por fecha de egreso. Hubo pacientes donde su registro se encontraba incompleto por la falta de seguimiento. Esto se presentó en 19 pacientes, quedando en total 613 pacientes únicos.

De los medicamentos registrados en la base de datos, se excluyeron:

- Nutrición parenteral (hierro, calcio, fósforo, magnesio, sodio, potasio, zinc, omega) y vitaminas (A, C, B12, D3, E, K, multivitamínicos, calcitrol).
- Medicamentos de administración tópica (óxido de zinc, cremas emolientes, yodopovidona, cicalfate, italdermol, dalidome, domeboro, proshield, vaselina).
- Medicamentos de administración oftálmica (cloruro de sodio oftálmico y lagricel).
- Probióticos (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, enterogermina, florartil).

Considerando lo anterior, se excluyeron 54 paciente que no tenían administración de medicamentos. A los pacientes se les generó un código de identificación único.

Se codificó la base de acuerdo con lo mencionado en la operacionalización de variables para su manejo en el programa estadístico. Se tomaron en cuenta las siguientes observaciones:

- A cada paciente se le codificó el grupo de medicamentos administrados de acuerdo con el primer y segundo nivel del sistema ATC. En el caso de sildenafil, se codificó como C02KX, del sistema cardiovascular, tomando en cuenta el motivo de administración (hipertensión arterial pulmonar).
- Dos pacientes tuvieron el diagnóstico “Trastorno de la diferenciación sexual”, por lo que se muestran así en los resultados.

b) Validación de las bases de datos SISCE y VigiFlow.

Tanto el SISCE como VigiFlow permitían descargar una copia de la información que había sido enviada a COFEPRIS. Esto generó una base de datos con todo el contenido de las notificaciones de RAMs para su análisis descriptivo del presente trabajo. Del total de notificaciones, 108 estuvieron en el SISCE, y 8 en VigiFlow.

Se procedió a revisar toda la información. Para las notificaciones enviadas a través de VigiFlow, fue necesario revisar el reporte detallado debido a que la descarga de la información no incluía la variable intensidad, causalidad, grado de información y diagnóstico como parte del formato de Excel, pero sí del reporte. Se unificaron los reportes de RAMs por paciente, ya que hubo casos donde un paciente presentaba dos o más reportes de RAMs (81 pacientes presentaban un reporte único, 14 pacientes presentaban 2 reportes, 1 paciente presentaba 3 reportes, y 1 paciente presentaba 4 reportes). Cabe mencionar que estos reportes no eran duplicados, sino que cada uno aportaba información complementaria del caso que se presentaba en dicho paciente (seguimiento) o un mismo paciente presentó más de una RAM a medicamentos diferentes durante su estancia. No se identificaron reportes de RAM duplicados.

Se identificaron estos pacientes con RAM con el código único de la BDF, y se verificó que la información de cada paciente con RAM fuera idéntica a su registro en la BDF.

X. Resultados.

La base de datos contenía 559 pacientes (Tabla 4), de los cuales 97 presentaron RAM durante su estancia hospitalaria. Los pacientes con RAM tenían menor edad, semanas de gestación, peso y talla comparado con los pacientes que no tuvieron RAM. Por el contrario, presentaron mayores días de hospitalización y número de medicamentos administrados. Además, existe una diferencia de los tipos de medicamentos que se administraron entre estos grupos de pacientes.

Tabla 4. Características demográficas de los pacientes neonatos.

Variable	Pacientes con RAM 97 (17.35%)	Pacientes sin RAM 462 (82.65%)	p
Edad en días al ingreso ¹	1 (0-6)	2 (1-12)	0.008*
Semanas de gestación ¹	35 (30-38)	37.5 (34-39)	0.028*
Sexo ²	Sin dato ²	14 (14.43)	39 (8.44)
	Femenino	45 (46.39)	192 (41.56)
	Masculino	51 (52.58)	269 (58.23)
Trastorno de la diferenciación sexual	1 (1.03)	1 (0.22)	
Peso en gramos ¹	2050 (1350-2710)	2510 (1890-2960)	0.002*
	Sin dato ²	0	5 (1.08%)
Talla en centímetros ¹	45 (40-49)	47 (44-50)	0.003*
	Sin dato ²	1 (1.03)	12 (2.60)
Días de hospitalización ¹	48 (28-75)	24 (13-41)	<0.001*
	Sin dato ²	3 (3.09)	21 (4.55)
Diagnósticos ²			
Q00-Q99 Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	52 (53.61)	214 (46.32)	0.274
P00-P96 Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	40 (41.24)	212 (45.89)	
Otros	5 (5.15)	36 (7.79)	
Numero de medicamentos administrados ¹	9 (5-14)	5 (3-8)	<0.001*
Tipo de medicamentos ²			
Total	975 (100)	2932(100)	<0.001*
J - Antiinfecciosos en general para uso sistémico	329 (33.74)	1158 (39.50)	
N - Sistema nervioso	219 (22.46)	812 (27.69)	
C - Sistema cardiovascular	207 (21.23)	399 (13.61)	
A - Sistema digestivo y metabolismo	82 (8.41)	298 (10.16)	
H - Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales	47 (4.82)	90 (3.09)	
Otros	91 (9.34)	174 (5.94)	
Condición de egreso ²			
Vivo	85 (87.63)	391 (84.63)	0.641
Muerto	12 (12.37)	47 (10.17)	
	Sin dato ²	0	24 (5.19)

¹mediana y rango intercuartil. ²frecuencia y porcentaje. *estadísticamente significativo, p<0.05

Se recibieron en total 116 reportes de RAM. De acuerdo con su calidad de la información (Tabla 5), la mayoría fue de grado 2 (92.24%).

Tabla 5. Calidad de la información de los reportes de RAMs.

Calidad de la información	n (%)
Grado 1	2 (1.72)
Grado 2	107 (92.24)
Grado 3	7 (6.03)

De las 133 RAMs reportadas en las 116 notificaciones, 76.69% fueron probables, 60.15% moderadas y 36.84% graves (Tabla 6).

Tabla 6. Características de las RAMs

Variable	n (%)
Causalidad	
Cierta	7 (5.26)
Probable	102 (76.69)
Posible	23 (17.29)
Dudosa	1 (0.75)
Severidad	
Severa	17 (12.78)
Moderada	80 (60.15)
Leve	36 (27.07)
Gravedad	
Grave	49 (36.84)
No Grave	84 (63.16)

En la Tabla 7 se observan las RAMs más reportadas. La RAM grave más frecuente fue apnea (18.37%), mientras que la RAM no grave más frecuente fue Taquicardia (22.62%). El grupo de medicamento sospechoso más frecuente reportado para RAMs graves fue el del Sistema Cardiovascular (Tabla 8), mientras que para las RAMs no graves fue el del Sistema Nervioso (Tabla 9).

Tabla 7. Las 5 RAMs más frecuentes en la UCIN de acuerdo con su gravedad.

RAMs graves	n(%) n= 49	RAMs no graves	n(%) n=84
Apnea	9 (18.37)	Taquicardia	19 (22.62)
Electrolitos anormales ¹	7 (14.29)	Fiebre	8 (9.52)
Taquicardia	7 (14.29)	Electrolitos anormales ²	7 (8.33)
Hipertensión	5 (10.20)	Vómito	7 (8.33)
Hipotensión	4 (8.16)	Anemia	5 (5.95)

¹Hiponatremia 3, Hipopotasemia 3, Hipocalcemia 1. ²Hiponatremia 4, Hipopotasemia 2, Hiperpotasemia 1.

Tabla 8. Tipo de medicamento sospechoso de RAMs graves.

Grupo ATC n(%)	Medicamento n(%)	RAM graves n(%)
C - Sistema cardiovascular 21 (42.86)	Alprostadil 8(38.1), Furosemida 5(23.81), Propranolol 3(14.29), Milrinona 2(9.52), Captopril 1(4.76), Noradrenalina 1(4.76), Verapamilo 1(4.76)	Apnea 7(33.33). Electrolitos Anormales 5(23.81), Hipotensión 3(14.29), Bradicardia 1(4.76), Convulsiones Neonatales 1(4.76), Fiebre 1(4.76), Mioclonía 1(4.76), Nefrocalcinosis 1(4.76), Taquicardia 1(4.76)
L - Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores 8 (16.33)	Ciclofosfamida 8 (100)	Hemorragia 2(25), Hipertensión 1(12.5), Leucopenia 1(12.5), Neutropenia 1(12.5), Pancitopenia 1(12.5), Taquicardia 1(12.5), Trombocitopenia 1(12.5)
N - Sistema nervioso 7 (14.29)	Cafeína 5(71.43), Morfina 1(14.29), Tramadol 1(14.29)	Taquicardia 5(71.43), Apnea 2(28.57)
H - Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales 5 (10.20)	Dexametasona 4(80), Prednisolona 1(20)	Hipertensión 4(80.00), Convulsiones Neonatales 1(20.00)
J - Antiinfecciosos en general para uso sistémico 3 (6.12)	Anfotericina B 1 (33.33), Meropenem 1 (33.33), Vancomicina 1 (33.33)	Anemia 1(33.33), Electrolitos Anormales 1(33.33), Eritema Multiforme 1(33.33)
A - Sistema digestivo y metabolismo 2 (4.08)	Arginina 1 (50), Cisaprida 1(50).	Electrolitos Anormales 1(50.00), Extrasístoles 1(50.00).
B - Sangre y órganos hematopoyéticos 2 (4.08)	Eritropoyetina 1(50), Heparina 1(50).	Hemorragia Gastrointestinal 1(50.00), Retinopatía 1(50.00)
R - Sistema respiratorio 1 (2.04)	Tensoactivo pulmonar bovino 1 (100)	Hipotensión 1(100)

Tabla 9. Tipo de medicamento sospechoso de RAMs no graves.

Grupo ATC n(%)	Medicamento n(%)	RAM no graves n(%)
N - Sistema nervioso 28 (33.33)	Cafeína 15(53.57), Fentanilo 6(21.43), Morfina 5(17.86), Dexmedetomidina 1(3.57), Valproato De Magnesio 1(3.57).	Taquicardia 13(46.43), Electrolitos Anormales 2(7.14), Hipotensión 2(7.14), Taquipnea 2(7.14), Abdomen Dolor 1(3.57), Anemia 1(3.57), Apnea 1(3.57), Bradicardia 1(3.57), Bradipnea 1(3.57), Enzimas Hepáticas Elevadas 1(3.57), Irritabilidad 1(3.57), Somnolencia 1(3.57), Íleo Paralítico 1(3.57)
J - Antiinfecciosos en general para uso sistémico 23 (27.38)	Meropenem 9(39.13), Ampicilina 4(17.39), Vacuna Neumococo 3(13.04), Claritromicina 2(8.70), Vancomicina 2(8.70), Amikacina 1(4.35), Anfotericina B 1(4.35), Metronidazol 1(4.35).	Vómitos 4(17.39), Anemia 3(13.04), Apnea 3(13.04), Fiebre 2 (8.70), Taquicardia 2(8.70), Abdomen Inflamado 1(4.35), Bradicardia 1(4.35), Enterocolitis 1(4.35), Eosinofilia 1(4.35), Hipotensión 1(4.35), Irritabilidad 1(4.35), Recuento anormal de leucocitos 1(4.35), Taquipnea 1(4.35), Trombocitopenia 1(4.35)
C - Sistema cardiovascular 16 (19.05)	Alprostadil 5(31.25), Espironolactona 2(12.50), Furosemida 2(12.50), Adrenalina 1(6.25), Bumetanida 1(6.25), Captopril 1(6.25), Dobutamina 1(6.25), Hidralazina 1(6.25), Milrinona 1(6.25) Sildenafil 1(6.25)	Fiebre 5(31.25), Electrolitos Anormales 4(25.00), Hipotensión 2 (12.50), Taquicardia 2 (12.50), Flujo disminuido de orina 1(6.25), Volumen aumentado de orina 1(6.25), Vómitos 1(6.25)
A - Sistema digestivo y metabolismo 4 (4.76)	Cisaprida 2(50), Omeprazol 2(50)	Apnea 1 (25.00), Diarrea 1(25.00), Taquicardia 1(25.00), Vómitos 1(25.00)
H - Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales 4 (4.76)	Dexametasona 2 (50), Fludrocortisona 1(25), Vasopresina 1(25)	Hipertensión 2(50.00), Electrolitos Anormales 1(25.00), Exantema 1(25.00)
L - Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores 3 (3.57)	Sirolimus 2 (66.67) Picibanil 1 (33.33)	Fiebre 1(33.33), Hipertrigliceridemia 1(33.33), Vómitos 1(33.33)
M - Sistema musculoesquelético 3 (3.57)	Ibuprofeno 3(100)	Anemia 1(33.33), Leucopenia 1(33.33), Neutropenia 1(33.33)
B - Sangre y órganos hematopoyéticos 2 (2.38)	Enoxaparina 1(50), Heparina 1(50)	Eritema 1(50.00), Tiempo prolongado de coagulación 1(50.00)
R - Sistema respiratorio 1 (1.19)	Aminofilina 1(100)	Taquicardia 1(100)

De las intervenciones que se les realizaron a los pacientes con RAM (Tabla 10), el 35.05% requirió tratamiento farmacológico y el 59.79% requirió la suspensión del medicamento. El 82.47% se recuperó de la RAM sin secuela, mientras que el 1.03% se recuperó con secuela (Tabla 11). El 4.12% no se recuperó de la RAM al momento de la notificación (Tabla 12). Ningún paciente murió a causa de la RAM. Mientras que, 12 pacientes que presentaron RAM fallecieron, pero no a causa de ella.

Tabla 10. Manejo y desenlace de pacientes con RAM.

Manejo	n(%) n=97
Tratamiento farmacológico	
Si	34 (35.05)
No	63 (64.95)
Suspensión del medicamento sospechoso	
Si	58 (59.79)
No	39 (40.21)
Desenlace de los pacientes	
Recuperado sin secuela	80 (82.47)
Recuperado con secuela	1 (1.03)
No recuperado	4 (4.12)
Muerte – relacionada al fármaco	0 (0)
Muerte – no relacionada al fármaco	12 (12.37)

Tabla 11. Desenlace del paciente recuperado con secuela

Secuela	Datos del paciente	Diagnóstico de base	RAM Asociada	Medicamento Sospechoso	Medicamentos concomitantes	Observaciones
Nefrocalcinosis	Femenino, 38 semanas de gestación, 1 día de edad.	Q42.9 Agenesia congénita, atresia y estenosis del intestino grueso, parte no especificada	Nefrocalcinosis	C – Sistema cardiovascular: Furosemida	Domperidona y Espironolactona	Confirmado por ultrasonido renal

Tabla 12. Pacientes clasificados como no recuperados.

Datos del paciente	Diagnóstico de base	RAM Asociada	Medicamento Sospechoso	Medicamentos concomitantes	Descripción
Femenino, 28 semanas de gestación, 1 día de edad.	P00-P96 Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	Taquipnea y taquicardia	N - Sistema Nervioso Cafeína	Amikacina Ampicilina Cisaprida	La paciente presenta taquicardia y taquipnea posterior a la administración de cafeína para el tratamiento de apnea del prematuro.
Femenino, 27 semanas de gestación, 0 días de edad.	P00-P96 Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	Electrolitos anormales y taquicardia	N - Sistema Nervioso Cafeína	Acetaminofén Amikacina Meropenem Cefepima Ampicilina Milrinona Noradrenalina	La paciente presenta hiponatremia (baja de sodio sérico) y taquicardia posterior a la administración de cafeína para el tratamiento de síndrome de dificultad respiratoria.
Femenino, 30 semanas de gestación, 0 días de edad.	P00-P96 Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	Taquicardia	N - Sistema Nervioso Cafeína	Acetaminofén Amikacina Ampicilina	La paciente presentó 2 eventos de apnea (10 segundos de duración) sin bradicardia con desaturación de oxígeno de 70% y 40%
Femenino, 28 semanas de gestación, 1 día de edad.	P00-P96 Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	Convulsiones neonatales	H - Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales Prednisolona	Cafeína Fenitoína Acetaminofén Claritromicina Levotiroxina Dexametasona Furosemida Epoetin alfa	La paciente presentó episodios convulsivos asociados a la administración de prednisolona para el tratamiento de síndrome de dificultad respiratoria.

Edad gestacional [prematuros; OR: 2.69 (1.53-4.76)] y medicamentos del sistema cardiovascular [uso de este tipo de medicamento; OR: 2.58 (1.42-4.71)] fueron factores que en el modelo ajustado presentaron riesgo para RAM en neonatos (Tabla 13). Un modelo anidado (subanálisis) al anterior evidenció que la polifarmacia y los medicamentos clasificados como Terapia cardiaca (C01) de acuerdo con su segundo nivel ATC de los medicamentos del Sistema Cardiovascular fueron factor de riesgo para presentar RAM (Tabla 14).

Tabla 13. Modelo completo de la evaluación de factores de riesgo para presentar RAMs en neonatos.

Característica	OR crudo (IC 95%)	p	OR Ajustado ¹ (IC 95%)	p
Edad al ingreso	0.97 (0.94-0.99)	0.012*	0.95 (0.96-1.00)	0.048*
Sexo				
Masculino	0.83 (0.53-1.29)	0.402	0.90 (0.54-1.50)	0.680
Femenino	1.0 referencia		1.0 referencia	
Edad gestacional				
Prematuros (<37 semanas de gestación)	2.49 (1.53-4.08)	<0.001*	2.69 (1.53-4.76)	0.001*
A término (≥37 semanas de gestación)	1.0 referencia		1.0 referencia	
Polifarmacia				
>5 medicamentos	3.79 (2.31-6.24)	<0.001*	2.07 (1.00-4.28)	0.050
≤5 medicamentos	1.0 referencia		1.0 referencia	
Diagnóstico				
Malformaciones congénitas	1.34 (0.86-2.08)	0.198	1.24 (0.71-2.19)	0.448
Sin Malformaciones congénitas	1.0 referencia		1.0 referencia	
Tipo de Medicamentos				
<i>Sistema cardiovascular (C)</i>				
Sí	3.78 (2.36-6.06)	<0.001*	2.58 (1.42-4.71)	0.002*
No	1.0 referencia		1.0 referencia	
<i>Sistema Nervioso (N)</i>				
Sí	4.16 (1.77-9.79)	0.001*	1.94 (0.69-5.43)	0.208
No	1.0 referencia		1.0 referencia	
<i>Antiinfecciosos en general para uso sistémico (J)</i>				
Si	2.12 (1.06-4.24)	0.034*	0.93 (0.39-2.18)	0.864
No	1.0 referencia		1.0 referencia	

Hosmer-Lemeshow: 0.4732, Sensibilidad: 69.14%; Especificidad: 70.14%; Capacidad discriminatoria del modelo: 69.98%; *estadísticamente significativo, p<0.05; OR: odd ratio; IC: intervalo de confianza. ¹ Ajustado por edad al ingreso y sexo.

Tabla 14. Modelo anidado de la evaluación de factores de riesgo para presentar RAMs en neonatos

Característica	OR crudo (IC 95%)	p	OR Ajustado ¹ (IC 95%)	p
Edad al ingreso	0.97 (0.94-0.99)	0.012*	0.96 (0.93-0.99)	0.008*
Sexo				
Masculino	0.83 (0.53-1.29)	0.402	0.86 (0.51-1.45)	0.569
Femenino	1.0 referencia		1.0 referencia	
Edad gestacional				
Prematuros (<37 semanas de gestación)	2.49 (1.53-4.08)	<0.001*	2.83 (1.60-5.01)	<0.001*
A término (≥37 semanas de gestación)	1.0 referencia		1.0 referencia	
Polifarmacia				
>5 medicamentos	3.79 (2.31-6.24)	<0.001*	2.37 (1.25-4.50)	0.008*
≤5 medicamentos	1.0 referencia		1.0 referencia	
Diagnóstico				
Malformaciones congénitas	1.34 (0.86-2.08)	0.198	1.16 (0.65-2.06)	0.624
Sin Malformaciones congénitas	1.0 referencia		1.0 referencia	
Tipo de medicamento cardiovascular				
<i>Terapia cardiaca (C01)</i>				
Sí	3.41 (2.13-5.45)	<0.001*	2.30 (1.26-4.20)	0.007*
No	1.0 referencia		1.0 referencia	
<i>Antihipertensivos (C02)</i>				
Sí	3.27 (1.44-7.45)	0.005*	1.85 (0.55-6.15)	0.319
No	1.0 referencia		1.0 referencia	
<i>Diuréticos (C03)</i>				
Sí	2.62 (1.67-4.12)	<0.001*	1.18 (0.64-2.15)	0.599
No	1.0 referencia		1.0 referencia	
<i>Bloqueadores de canales de calcio (C08)</i>				
Sí	4.21 (1.26-14.10)	0.021*	1.70 (0.30-9.55)	0.546
No	1.0 referencia		1.0 referencia	
<i>Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (C09)</i>				
Sí	4.28 (1.72-10.64)	0.002*	3.05 (0.84-11.07)	0.089
No	1.0 referencia		1.0 referencia	

Hosmer-Lemeshow: 0.4729, Sensibilidad: 71.60%; Especificidad: 69.67%; Capacidad discriminatoria del modelo: 69.98%; *estadísticamente significativo, p<0.05; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. ¹Ajustado por edad al ingreso y sexo.

Resultados adicionales

La base de datos contenía 559 pacientes, a los cuales se les prescribieron 3907 medicamentos, de éstos, el grupo de medicamentos más frecuentemente prescrito fue el de los Antiinfecciosos en general para uso sistémico (38.06%) (Tabla 15). De todos los medicamentos, 2.84% provocaron RAM, 22.11% fueron concomitantes y 75.04% eran provenientes de pacientes que no presentaron RAM.

Tabla 15. Distribución de los grupos de medicamentos prescritos en neonatos. (n=3907)

Grupo de medicamento	n (%)
J - Antiinfecciosos en general para uso sistémico	1,487 (38.06)
N - Sistema Nervioso	1,031 (26.39)
C - Sistema cardiovascular	607 (15.54)
A - Sistema digestivo y metabolismo	380 (9.73)
H - Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales	138 (3.53)
B - Sangre y órganos hematopoyéticos	58 (1.48)
R - Sistema respiratorio	58 (1.48)
S - Órganos de los sentidos	51 (1.31)
M - Sistema musculoesquelético	49 (1.25)
4 - Medicamentos dermatológicos	19 (0.49)
L - Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	18 (0.46)
G - Aparato genitourinario y hormonas sexuales	11 (0.28)

Las tres RAMs más frecuentes fueron taquicardia (19.55%), apnea (10.53%) y electrolitos anormales (10.53%), como se muestra en la Tabla 16. Mientras que, el grupo de medicamento más reportado fue el del Sistema Cardiovascular (27.07%), seguido del Sistema Nervioso (26.32%), y de los Antiinfecciosos en general para uso sistémico (19.55%), como se observa en la Tabla 17.

Un análisis de Cox mostró que Edad gestacional [prematuros; HR 2.09 (1.29-3.40)], medicamentos de tipo terapia cardiaca [uso de este tipo de medicamento; HR 2.29 (1.39-3.77)] y medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina [uso de este tipo de medicamento; HR 1.02 (1.00-1.04)] eran factores de riesgo para presentar RAM (Tabla 18).

Tabla 16. Frecuencia de las RAMs en neonatos. (n=133)

RAMs	n (%)
Taquicardia	26 (19.55)
Apnea	14 (10.53)
Electrolitos anormales	14 (10.53)
Fiebre	9 (6.77)
Hipotensión	9 (6.77)
Hipertensión	7 (5.26)
Vómitos	7 (5.26)
Anemia	6 (4.51)
Bradycardia	3 (2.26)
Taquipnea	3 (2.26)
Erupción cutánea ¹	3 (2.26)
Convulsiones	2 (1.5)
Hemorragia	2 (1.5)
Irritabilidad	2 (1.5)
Leucopenia	2 (1.5)
Neutropenia	2 (1.5)
Trombocitopenia	2 (1.5)
Abdomen Dolor	1 (0.75)
Abdomen Inflamado	1 (0.75)
Bradipnea	1 (0.75)
Diarrea	1 (0.75)
Enterocolitis	1 (0.75)
Enzimas Hepáticas Elevadas	1 (0.75)
Eosinofilia	1 (0.75)
Extrasístoles	1 (0.75)
Flujo disminuido de orina	1 (0.75)
Hemorragia Gastrointestinal	1 (0.75)
Hipertrigliceridemia	1 (0.75)
Mioclonía	1 (0.75)
Nefrocalcinosis	1 (0.75)
Pancitopenia	1 (0.75)
Recuento anormal de leucocitos	1 (0.75)
Retinopatía	1 (0.75)
Somnolencia	1 (0.75)
Tiempo prolongado de coagulación	1 (0.75)
Volumen aumentado de orina	1 (0.75)
Íleo Paralítico	1 (0.75)

¹Eritema1, eritema multiforme1 y exantema1.

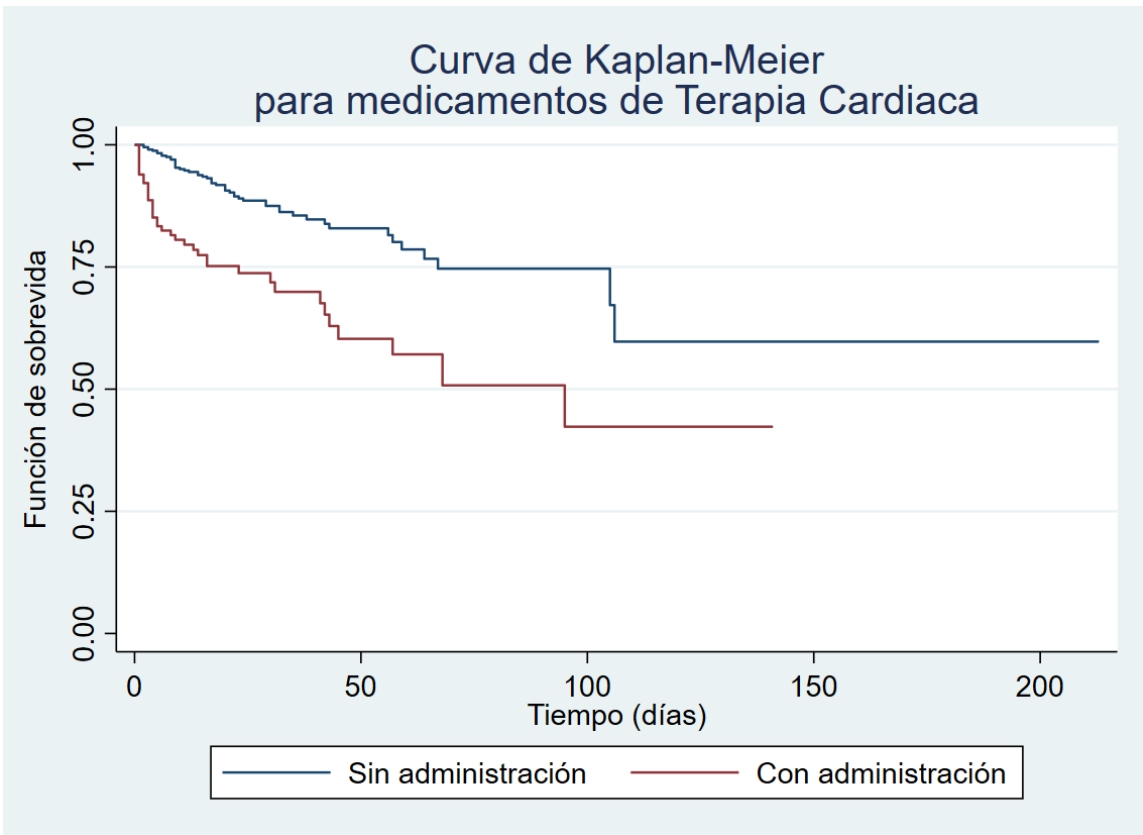
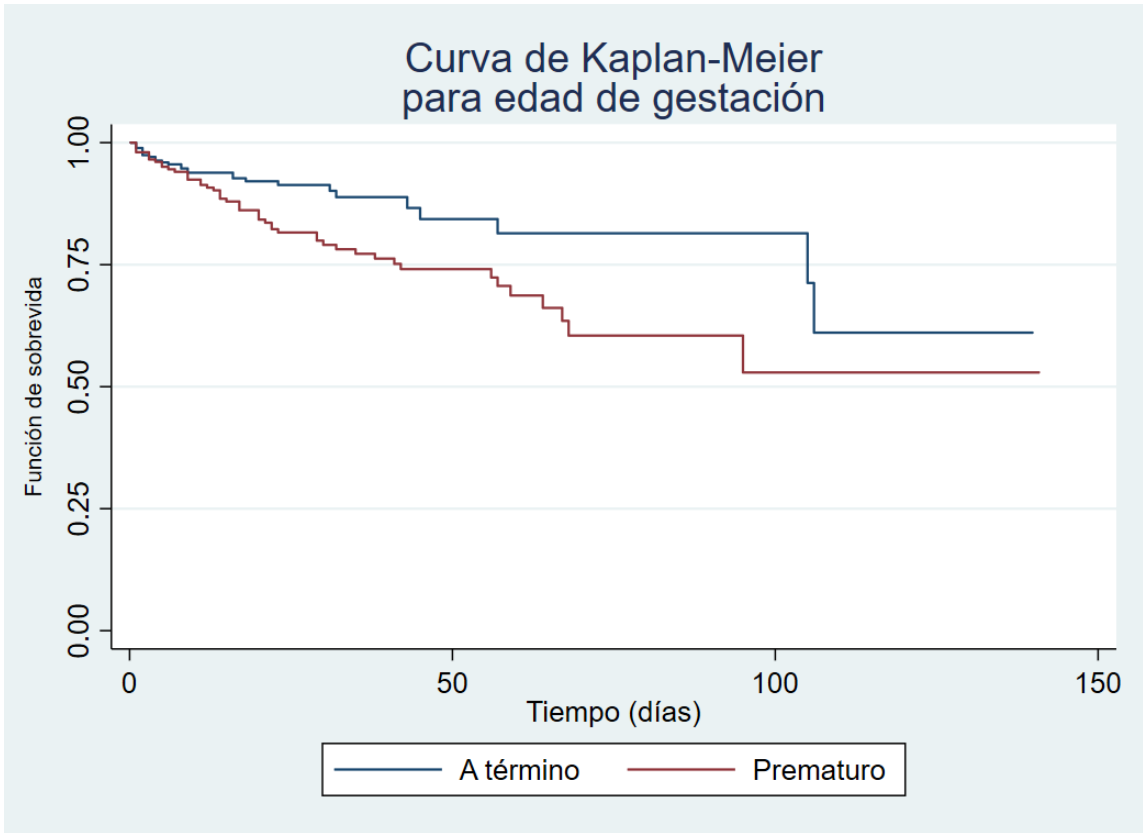
Tabla 17. Medicamentos sospechosos de RAMs en neonatos.

Grupo ATC n(%)	Medicamento n(%)
C - Sistema cardiovascular 37 (27.82)	Alprostadil 13 (35.16), Furosemida 7 (18.92), Milrinona 3 (8.11), Propanolol 3 (8.11), Captopril 2 (5.41), Espironolactona 2 (5.41), Adrenalina 1 (2.70), Bumetanida 1 (2.70), Dobutamina 1 (2.70), Hidralazina 1 (2.70), Noradrenalina 1(2.70), Verapamilo 1(2.70), Sildenafil 1 (2.70)
N - Sistema Nervioso 35 (26.32%)	Cafeína 20 (57.14), Fentanilo 6 (17.14), Morfina 6 (17.14), Dexmedetomidina 1 (2.86), Tramadol 1 (2.86), Valproato De Magnesio 1 (2.86)
J - Antiinfecciosos en general para uso sistémico 26 (19.55)	Meropenem 10 (38.46), Ampicilina 4 (15.38), Vacuna pneumococo 3 (11.54), Vancomicina 3 (11.54), Anfotericina B 2 (7.69), Claritromicina 2 (7.69), Amikacina 1 (3.85), Metronidazol 1 (3.85).
L - Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores 11 (8.27)	Ciclofosfamida 8 (72.73), Sirolimus 2 (18.18), Picibanil 1 (9.09)
H - Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales 9 (8.77)	Dexametasona 6 (66.67), Fludrocortisona 1 (11.11), Prednisolona 1 (11.11), Vasopresina 1 (11.11)
A - Sistema digestivo y metabolismo 6 (4.51)	Cisaprida 3 (50.00), Omeprazol 2 (33.33), Arginina 1 (16.67)
B - Sangre y órganos hematopoyéticos 4 (3.01)	Heparina 2 (50.00), Enoxaparina 1 (25.00), Eritropoyetina 1 (25.00)
M - Sistema musculoesquelético 3 (2.26)	Ibuprofeno 3 (100.00)
R - Sistema respiratorio 2 (1.50)	Aminofilina 1 (50.00), Tensoactivo pulmonar bovino 1 (50.00)

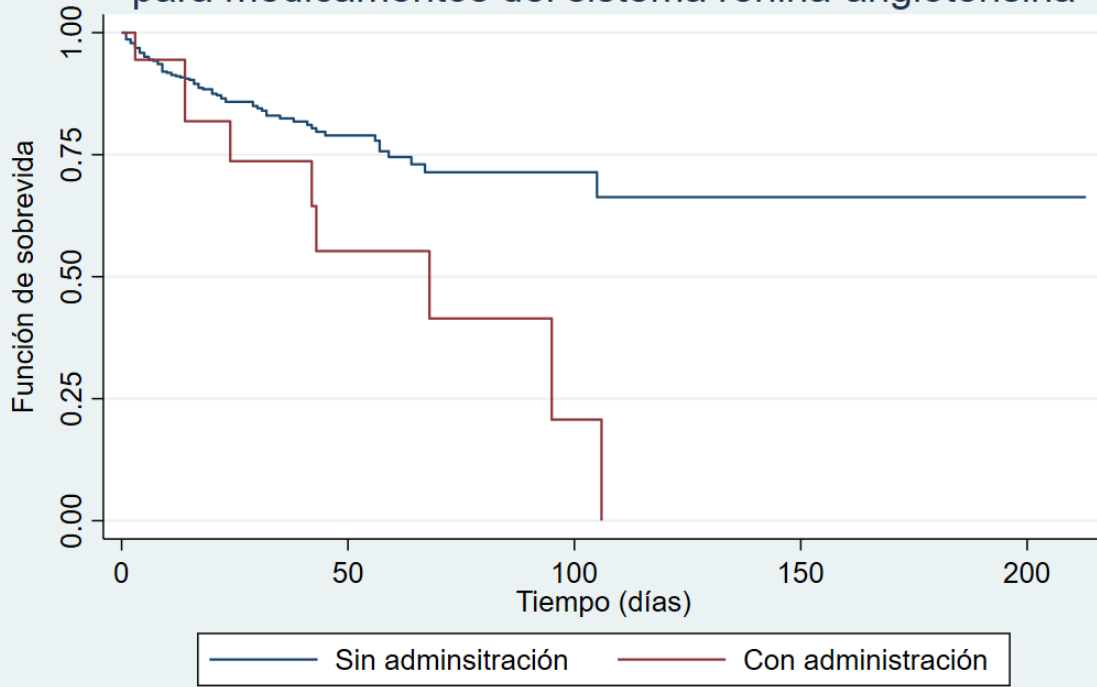
Tabla 18. Análisis de Cox para la evaluación de factores de riesgo para presentar RAM.

Característica	HR (IC 95%)	p
Edad al ingreso	0.98 (0.95-1.00)	0.022*
Sexo		
Masculino	0.84 (0.53-1.34)	0.458
Femenino	1.0 referencia	
Edad gestacional		
Prematuros (<37 semanas de gestación)	2.09 (1.29-3.40)	0.003*
A término (≥37 semanas de gestación)	1.0 referencia	
Tipo de medicamento cardiovascular		
<i>Terapia cardíaca (C01)</i>		
Sí	2.29 (1.39-3.77)	0.001*
No	1.0 referencia	
<i>Diuréticos (C03)</i>		
Sí	1.48 (0.90-2.43)	0.199
No	1.0 referencia	
<i>Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (C09)¹</i>		
Sí	1.02 (1.00 - 1.04)	0.003*
No	1.0 referencia	

AIC: 783.8523. ¹ Variable ajustada por cambio en el tiempo. *estadísticamente significativo, p<0.05



Curva de Kaplan-Meier
para medicamentos del sistema renina-angiotensina



XI. Análisis de resultados.

Las RAMs en neonatos son una situación de salud crítica debido a que su aparición en el paciente desencadena una serie de incertidumbres, desde la detección oportuna de ellas, así como en el tratamiento para la recuperación del paciente, con el propósito de evitar daños a la salud. Se ha evidenciado que las RAMs pueden ser causa de invalidez o muerte.⁵⁷

En la unidad de cuidados intensivos neonatales se encuentran pacientes que tienen ciertas características que ponen en peligro su vida, como lo es la prematuridad, bajo peso al nacer, o alguna condición de salud que requiera especial atención.⁷⁴ Se ha documentado que estos pacientes son vulnerables a RAMs por diversos factores como: Exposición secundaria a medicamentos (gestacional y lactación), inmadurez de los sistemas, falta de información farmacológica de los medicamentos, polifarmacia y errores de medicación.²⁴ Debido al desconocimiento del efecto de los medicamentos en los neonatos, es probable que las RAMs en ellos no se hayan identificado completamente. También, por causa de la susceptibilidad del neonato y a la complejidad de las enfermedades, la farmacoterapia es comúnmente difícil de definir, originando RAMs no prevenibles o difíciles de entender.⁷⁵

El HIMFG tiene implementado un programa electrónico de farmacovigilancia²¹ que ha estado operando desde el año 2009, con base en las reformas a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.¹ A partir de los esfuerzos de realizar esta tarea importante, se han tenido grandes avances en el entendimiento de las RAMs que se presentan en este hospital. Uno de ellos, en el año 2020, es el estudio descriptivo de las notificaciones de RAMs de este programa²², en el cual se identificó que la UCIN se posicionaba entre las áreas de procedencias con mayor número de reportes.

Los reportes procedentes de esta área presentaron una alta calidad de la información debido a la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en ellos. El 98.24% de las notificaciones fueron grado 2 y grado 3, concluyéndose que se recopiló la mayor cantidad de información necesaria para evaluar la RAM de manera eficiente.

Se incluyeron 559 neonatos de la UCIN. De estos, el 17.35% presentaron RAM, similar a la prevalencia reportada por Belen Rivas, la cual es del 17%⁶¹. Esta prevalencia es menor comparada con el 30% reportado por Aranda (62), el 27.4% por de la Salas et al⁵⁷, el 27.1% por Aranda⁷⁶ y el 22% por Cammack⁵⁸. Por el contrario, esta frecuencia fue alta respecto al estudio de Kwon quien reporta una frecuencia de 9.8%.⁶⁴ Si se considera el estudio de los reportes mundiales enviados a Vigibase, la frecuencia fue alta comparada con el 0.18% de los reportes en neonatos. Conforme a los estudios realizados en pediatría en general, esta frecuencia es alta comparada con el rango de 0.6% al 16.8% de una revisión sistemática. (55) Desafortunadamente, a pesar de existir estudios realizados en población pediátrica, hay algunos en los que no se declaran específicamente RAMs en neonatos, como el de Rashed et al⁷⁷ o el de Mandha et al⁷⁸, o simplemente, no se incluyen a neonatos como parte de la población de estudio.⁵² Las diferencias entre el resultado de este trabajo y los restantes son principalmente por el diseño de estudio, y a pesar de esto, se resalta que se determinó una frecuencia alta.

El reporte de RAMs en neonatos es de gran relevancia porque es de los pocos medios convenientes para evaluar los medicamentos en estos pacientes. Un escenario que afecta negativamente es el subreporte, resultando en una falta de conocimiento tanto de la frecuencia como del efecto que tienen las RAMs en esta población. A pesar de esto, sigue siendo un reto cumplir con esta actividad.^{56,58,79,80} Un efecto de la no identificación de una RAMs es la administración de más medicamentos para contrarrestar el efecto de esta reacción que ha sido confundida con la condición de salud del paciente, exponiendo nuevamente al neonato a RAMs, como un efecto cascada.²⁴

Los pacientes que presentaron RAM tenían menor edad en días [1; Rango Intercuartil (RI) 0-6], menor número de semanas de gestación (35; RI 30-38), menor peso en gramos (2050; RI 1350-2710) y menor talla en centímetros (45; RI 40-49) comparados con los pacientes que no tuvieron RAM. Estas características se pueden interpretar como que estos pacientes tienen menor desarrollo fisiológico que los pacientes que no tuvieron RAM.⁷⁵ Por el contrario, los neonatos con RAMs presentaron mayor número de medicamentos administrados (9; RI 5-14) y mayor días de hospitalización (48; RI 28-75). Estos resultados son similares a otros trabajos.^{57,77} Respecto a los diagnósticos, los más frecuentes fueron las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, en contraste con De las Salas, quien reporta como diagnósticos más frecuentes a las afecciones originadas en el periodo perinatal.⁵⁷

En total se reportaron 133 RAMs en 97 pacientes. Con respecto a la causalidad, que se refiere a la relación entre el medicamento sospechoso y la RAM, el 76.69% de ellas fueron probables, con lo que se tiene suficiente información para poder relacionar la reacción al medicamento. En 5.26% de las RAMs la causalidad fue cierta, muy probablemente por la readministración del medicamento. Sin embargo, esto se espera haber sido solamente por criterio del médico ya que esto es considerado como una práctica no ética. En la mayoría de los estudios las RAMs fueron clasificadas más frecuentemente como probables^{57,61,64}, mientras que Aranda et al reporta un mayor número de RAMs definitivas⁶².

El algoritmo más ampliamente usado para evaluar causalidad es el de Naranjo.³¹ Sin embargo, no es el más apropiado porque no es específicamente para neonatos, simplemente el éxito de su uso fue por su sencillez. Por ejemplo, en el trabajo de Kwon se usaron 3 diferentes algoritmos (el de Naranjo como estándar), dando resultados variables entre ellos.⁶⁴ Esta situación es similar en el estudio de Belén Rivas.⁶¹ Es por esta razón que Du y colaboradores han desarrollado una nueva herramienta más confiable, válida y fácil de usar para determinar causalidad de las RAMs en neonatos en la UCIN.³² La implementación de dicho algoritmo en el Departamento de Neonatología podría mejorar la evaluación de las RAMs que se

presentan en esta área, como se menciona en otro estudio.⁵⁸ Sin embargo, el algoritmo de Naranjo fue una metodología permitida por la COFEPRIS. A pesar de que dos notificaciones eran de grado 1, todas las RAMs incluían su evaluación de causalidad.

De acuerdo con la severidad, que indica la intensidad de la manifestación clínica de la RAM, el 60.15% fueron moderadas, indicando que requirieron tratamiento farmacológico para contrarrestar la RAM. En 12.78% de las RAM, además de esta intervención, requirió la suspensión del medicamento sospechoso. Resultando en que más de la mitad de las RAMs requirieron de alguna intervención para ser resuelta. Estos resultados son difíciles de comparar, ya que en un trabajo se emplea la escala modificada de Hartwig y Siegel (leve, moderada o grave)⁵⁷, y otros emplean diferentes criterios de clasificación.⁶¹

Por último, el 36.84% de las RAMs fueron graves, porque pusieron en peligro la vida del paciente en el momento mismo en que se presentaron, prolongaron la estancia hospitalaria, causaron invalidez o incapacidad permanente o significativa, o fueron consideradas medicamente importante. Se han reportado diferentes frecuencias de RAMs grave.^{57,62,63} Esta característica es relevante porque nos menciona que las RAMs que se presentan tienen la posibilidad de afectar la salud del paciente a un alto grado.

Las RAMs más frecuentes fueron taquicardia (19.55%), apnea (10.53%) y electrolitos anormales (10.53%). Mientras que, en otro estudio mayormente se presentaron RAMs como intolerancia alimentaria (16.38%), flebitis (8.62%) y taquicardia (8.62%).⁶¹ También se reporta hipermagnesemia, taquicardia y colestasis como RAMs frecuentes.⁶⁴ Se encuentra similitud con respecto a taquicardia y electrolitos anormales. Sin embargo, la frecuencia de RAMs varía de acuerdo con las especificaciones de cada estudio.

Las RAMs graves más frecuentes fueron la apnea (18.37%), electrolitos anormales (14.29%), y taquicardia (14.29%). En el análisis de los reportes neonatales en Francia, las RAMs graves más notificadas fueron la neutropenia, anemia y ácido láctico sérico incrementado (las frecuencias son bajas).⁶³ Mientras que en otro

estudio se reportan como RAMs graves frecuencia la trombocitopenia (25%), falla renal (10%), enterocolitis necrotizante (10%) y taquicardia (10%).⁶¹ (No reportan frecuencia, no obstante, se realizó el cálculo con los datos publicados). Las RAMs no graves más frecuentes fueron taquicardia (22.62%), fiebre (9.52%), electrolitos anormales (8.33%) y vómito (8.33%). La descripción de las RAMs entre graves y no graves no es frecuentemente publicada. Sin embargo, en este estudio se hace la diferenciación por el carácter legislativo aplicable para ser notificada.

Se registró en la base de datos un total de 3907 medicamentos. De todos ellos, los principales grupos de medicamentos prescritos fueron los antiinfecciosos en general para uso sistémico (38.06%), sistema nervioso (26.39%) y sistema cardiovascular (15.51%), tanto en pacientes con y sin RAM. Medicamentos como ampicilina, furosemida, citrato de cafeína, vancomicina, fentanilo y midazolam fueron de los administrados más comúnmente en un estudio de patrones de medicamentos empleados en la UCIN.⁸¹

El grupo de medicamentos sospechosos más frecuentemente reportado fue el del Sistema Cardiovascular (27.07%), seguido del Sistema Nervioso (26.32%), y de los Antiinfecciosos en general para uso sistémico (19.55%). Los medicamentos reportados en la base neonatal francesa fueron principalmente antiinfecciosos y del sistema nervioso.⁶³ En otro estudio se reportan principalmente antiinfecciosos, sistema nervioso y sistema cardiovascular.⁶¹ También se reportan como frecuentes los antibióticos de uso sistémico, sistema respiratorio y sistema cardiovascular.⁵⁷ Similarmente, los medicamentos cardiovasculares, antibióticos, y diuréticos se asocian a RAMs en otro estudio.⁶² De esta manera, estos patrones son de alerta porque son grupos de medicamentos que se están asociando comúnmente a RAMs, y como se mencionaba anteriormente, son medicamentos ampliamente usados en la UCIN. En la literatura se reporta una relación entre los medicamentos incluidos en el índice vasoactivo-inotrópico (dobutamina, epinefrina, milrinona, vasopresina y norepinefrina) y mortalidad en pacientes neonatos prematuros, medicamentos pertenecientes principalmente al sistema cardiovascular usados en la UCIN.⁸²

De acuerdo con su gravedad, el tipo de medicamentos del sistema cardiovascular fue el más frecuentemente reportado para RAMs graves, y del sistema nervioso para RAMs no graves. Esta diferenciación no es comúnmente reportada, ya que ambos tipos de medicamentos son involucrados tanto en RAMs graves como no graves, solamente se realizó para visualizar la situación en la que se encuentra la UCIN de este hospital.

De las intervenciones que se les realizaron a los pacientes con RAM, el 35.05% requirió tratamiento farmacológico y el 59.79% requirió la suspensión del medicamento. Similar a lo ocurrido en otro estudio, donde el 38% de las RAMs requirió tratamiento farmacológico, y 26% de las RAMs requirió la suspensión del medicamento.⁶¹ También, se reporta que el 38.2% de las RAMs requirió tratamiento farmacológico, pero no se menciona si la suspensión del medicamento fue necesaria.⁵⁷ De igual manera, se reporta que el 14% de las RAMs requirieron tratamiento farmacológico, mientras que el 16.9% requirió la suspensión del medicamento sospechoso⁶², solamente que no hay una aclaración si una misma RAM pudo requerir ambas intervenciones. Tanto por paciente como por RAM, se observa que se requiere de acciones farmacológicas para tratar la RAM, donde se evalúa el balance riesgo-beneficio del uso del medicamento sospechoso. También es destacable mencionar que en un estudio se reporta que el 3.6% de las RAMs requirieron otro tipo de manejo diferente a medicamento, como intervención quirúrgica⁶², situación que no fue reportada en esta área del hospital.

El 82.47% se recuperó de la RAM sin secuela, mientras que el 1.03% se recuperó con secuela. El 4.12% no se recuperó de la RAM. Ningún paciente murió a causa de la RAM. Mientras que, 12 pacientes que presentaron RAM fallecieron, pero no a causa de ella. En un estudio se menciona que ningún paciente presentó secuelas ni fatalidades⁵⁷, mientras que en otro si reportan muertes⁶¹. También se reporta que las RAMs estuvieron relacionadas con la muerte de 5 pacientes. (62) De los reportes neonatales en Francia, se encontró que 73% de los pacientes se recuperaron sin secuela, 6% se recuperaron con secuela y 4% murieron.⁶³ En una revisión sistemática del análisis de bases de datos pediátrica, se encontró que los rangos de

muerres iban de 3.4% a 13.0%.⁶⁵ Por lo anterior, podría suponerse que hubo pacientes que fallecieron a causa de RAM, pero que no fue identificada como tal. Esta situación puede causar alarma, por lo que requiere tener más énfasis el estudio de RAMs en la UCIN.

Se describe el caso de un paciente que sufrió nefrocalcinosis causada por el uso de furosemida. Este tipo de consecuencia ha sido reportada.^{24,83,84} Cuatro pacientes se clasificaron como no recuperado, de los cuales, tres pacientes presentaron taquicardia posterior a la administración de cafeína y uno presentó convulsiones posterior a la administración de prednisolona. Este tipo de RAMs también han sido reportadas en la literatura.^{83,85} Estos pacientes fueron clasificados como no recuperados al momento en que se notificaron. Sin embargo, no hubo seguimiento del paciente.

En la literatura se menciona que ciertas características son posibles factores de riesgo para RAMs en general para pediatría, como, por ejemplo: Historia previa de RAMs, extremos de edad, discapacidad de la función hepática o renal, sexo femenino, ciertos tipos de polimorfismo genético, uso de anestésicos generales y uso de medicamentos off-label.⁴⁹ Sin embargo, son pocos los estudios que determinan algunos factores de riesgo particularmente en neonatos, por lo que no está del todo claro como los medicamentos reaccionan en ellos.

En un análisis bivariado, se determinó que edad gestacional (OR 2.49, IC 95% 1.53-4.08), el uso de más de 5 medicamentos (OR 3.7, IC95% 2.31-6.24), medicamentos del sistema cardiovascular (OR 3.78, IC 95% 2.36-6.06), medicamentos del sistema nervioso (OR 4.16, IC 95% 1.77-9.79) y medicamentos antiinfecciosos en general para uso sistémico (OR 2.12, IC 95% 2.31-6.24) fueron factores para presentar RAMs en neonatos.

Al realizar un modelo multivariado, y al incluir edad al ingreso y sexo como variables de ajuste, los factores para presentar RAMs fueron: edad gestacional (OR 2.69, IC 95% 1.53 – 4.76) y medicamentos del sistema cardiovascular (OR 2.58, IC 95% 1.42-4.71). Mientras que, al subclasificar los medicamentos del sistema

cardiovascular en su segundo nivel ATC, los factores de riesgo fueron: edad gestacional (OR 2.83, IC 95% 1.60 – 5.01), polifarmacia (OR 2.37, IC 95% 1.25 – 4.50), y medicamentos de terapia cardiaca (OR 2.30, IC 95% 1.26-4.20).

Dos estudios en neonatos en la UCIN han determinado que la prematuridad fue un factor de riesgo para presentar RAMs.^{57,76} En este sentido, los neonatos presentan diferentes procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos complejos que pueden exponerlos a presentar RAMs. Más aún en pacientes prematuros, donde los sistemas involucrados en la absorción, distribución, eliminación y excreción de los medicamentos son más inmaduros. También, la complejidad de las enfermedades en estos pacientes y la farmacoterapia empleada para ello. Por otra parte, la exposición a medicamentos en etapa prenatal, durante la resolución y en la lactación, lo que también puede propiciar a RAMs.^{24,32,56,64,75,80}

Uno de los factores de los que más se tiene evidencia para presentar RAMs es la polifarmacia. A pesar de no haber una definición estándar, la polifarmacia se suele definir como el uso de cinco o más medicamentos.⁷⁰ Se ha reportado que el incremento del número de medicamentos administrados se asocia a presentar RAMs.^{57,61}

En este estudio no se observó el sexo como factor de riesgo. Resultado similar a otro estudio en el cual se presentó mayor frecuencia de RAMs en neonatos del sexo masculino, pero no se observó que ello influyera en su aparición.⁵⁷

En una revisión sistemática de factores de riesgo de RAMs en pediatría, la polifarmacia fue el factor observado para presentar RAMs en todos los estudios incluidos en el análisis. Además, se menciona que los medicamentos frecuentemente asociados a RAMs fueron analgésicos, antiinfecciosos de uso sistémico, corticoesteroide de uso sistémico, medicamentos para enfermedades pulmonares obstructivas y diuréticos. Aunque la población de estudio incluye a neonatos, estos resultados no son particularmente provenientes de ellos. Sin embargo, se presentan bastantes similitudes.

Adicionalmente, se realizó un análisis de Cox debido a que la base de datos contenía fecha de ingreso y egreso, y, en caso de presentar RAMs, fecha en la cual apareció la reacción. Edad gestacional y medicamentos de terapia cardiaca conservaron su significancia estadística, sin embargo, no fue el caso para polifarmacia. Además, los medicamentos clasificados como agentes que actúan sobre el sistema renina angiotensina fueron factor para presentar RAM (HR 1.02, IC95% 1.00 – 1.04).

A pesar de que este tipo de investigación tuvo ciertas consideraciones en el análisis de sus resultados, es considerada como relevante y oportuna comparada con las complicaciones al realizar un ensayo clínico en la misma población⁵⁶, y factible respecto al desarrollo de un estudio de cohorte prospectivo. Además, permitió el análisis de la información que había sido obtenida a través de bases de datos de farmacovigilancia del hospital. Por el tipo de diseño de estudio transversal, se optó por seleccionar el modelo de regresión logística. Además, no se tenían todas las fechas necesarias de los pacientes, y también no se tenían todos los pacientes que ingresaron al Departamento de Neonatología por falta de recursos humanos.

Los resultados de este proyecto permitieron evaluar las RAMs que se presentaron en los pacientes del Departamento de Neonatología del HIMFG. Incluir a una persona específica como lo es el farmacéutico en la detección y evaluación de RAMs ha sido considerado como clave en el desarrollo de las actividades de farmacovigilancia, por lo que se propone que para futuras investigaciones el papel del farmacéutico debería tener más significancia. Al conocer los tipos de medicamentos que más han presentado daños a la salud, podrán realizarse estrategias de prevención como un mejor monitoreo de estos medicamentos. Kwon menciona que en el 57.89% de las RAMs fueron asociadas a un incremento del medicamento en los niveles séricos, por lo que otra práctica de prevención que podría ayudar a minimizar las RAMs sería el monitoreo de los medicamentos a nivel plasmático, si las circunstancias lo permiten.⁶⁰ Además, al determinar factores de riesgo es posible identificar casos en los cuales deberá prestarse mejor atención para prevenir la aparición de RAMs.⁷⁷

La principal limitación de este proyecto es la población de estudio que determina el tipo de medicamentos administrados, resultando en una frecuencia específica de RAMs para esta población.⁷⁷ Además, se pudo presentar el fenómeno de subreporte de RAMs, esto debido a periodos de tiempo donde no hubo personal del CIHIMFG que realizara de manera activa la identificación y captura de las RAMs que se presentaron en el Departamento de Neonatología, así como el registro total de los pacientes que ingresaban a este Departamento, por lo que se deberían considerar diferentes técnicas para fomentar el reporte de RAMs, como involucrar a los familiares en la detección de RAMs, continuar en el adiestramiento de personal específico para estas actividades y proporcionar mejores recursos y facilidades para el reporte de RAMs, y así tener un campo más amplio de los daños que pueden causar los medicamentos.⁵⁶

Otra limitación fue la falta de armonización de la terminología empleada para poder ser comparados los resultados con otros estudios, dificultando su análisis. Aunque la información de las notificaciones de RAMs cumple con los requerimientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, se sugiere que el sistema debe tener la posibilidad de incluir una terminología más ampliamente utilizada. Para una mejor captura de los datos, podría considerarse el desarrollo de un procedimiento normalizado para tal objetivo, y de esta manera asegurar la completa recopilación verás de los pacientes y de las RAMs. De esta manera, para las siguientes investigaciones de este tipo, se tendría la validez de que la información ha sido recogida adecuadamente en las bases de datos. Además, para esta población, podrían considerarse otras variables como exposición prenatal y durante la lactancia, así como condición al nacimiento (prueba de apgar) . También, es posible considerar el empleo de otros algoritmos para el análisis de causalidad que sean más oportunos en este tipo de población.

Son necesarias futuras investigaciones respecto al uso de medicamentos off-label y unlicensed, interacción de medicamentos, dosis empleadas en estos pacientes y otros temas concernientes a la farmacovigilancia para tener una mejor perspectiva de los medicamentos y los daños que pueden causar a los neonatos.

XII. Conclusiones.

El objetivo de este trabajo fue describir las RAMs que se presentaron en el Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Para ello, se emplearon las bases de datos de farmacovigilancia. Las notificaciones de estas RAMs reunían la calidad suficiente para ser analizadas (98.27% eran de grado 2 y 3). Se determinó que la frecuencia de RAMs en neonatos fue del 17.35%. Las RAMs eran principalmente: 76.69% probables (causalidad), 60.15% moderadas (intensidad) y 36.84% graves. Con base en un análisis de regresión logística, se identificó prematuridad, polifarmacia y medicamentos de terapia cardiaca como factor de riesgo.

Se puede concluir que las RAMs son frecuentes en la unidad de cuidados intensivos neonatales, y que se requieren nuevos estudios que permitan identificar adecuadamente las RAMs durante periodos de tiempo más extensos, así como evaluar su causalidad con un mejor instrumento desarrollado y validado para esta población. También, se recomienda prestar especial atención a los pacientes prematuros (diagnostico principal relacionado a mortalidad neonatal) por su mayor probabilidad de presentar RAMs que los neonatos a término. De igual manera, llevar un mejor manejo en la prescripción de medicamentos, sobre todo cuando el número de medicamentos administrados es mayor a 5.

XIII. Referencias.

1. 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.
2. 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.
3. The story of UMC and the WHO programme [Internet]. Suecia: Uppsala Monitoring Centre. Disponible en: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/the-story-of-umc-and-the-who-programme/>
4. La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. OMS. 2004;(09):1-6
5. El ciclo de la farmacovigilancia [Internet]. Suecia: Uppsala Monitoring Centre. Disponible en: <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/el-ciclo-de-la-fv/>
6. Vigilancia de la Seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta de un Centro de Farmacovigilancia. Suecia: Uppsala Monitoring Centre;2000.
7. Farmacovigilancia en México [Internet]. México: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>
8. ¿Cómo notificar una sospecha de reacción adversa? [Internet]. México: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/como-notificar-una-sospecha-de-reaccion-adversa?state=published>
9. Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas. México: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; 2020.

10. AIDE MEMOIRE. Por una estrategia nacional que garantice medicamentos seguros y su uso apropiado. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008.
11. 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.
12. De Las Salas R, Vásquez Soto C. Pharmacovigilance in Pediatric Population, IntechOpen, 2019. DOI: 10.5772/intechopen.82253. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/65578>
13. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med. 2003;349(12):1157-1167. doi:10.1056/NEJMra035092.
14. González C. Farmacología del paciente pediátrico. Rev Med Clin Condes. 2016;27(5):652-659.
15. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. Br J Clin Pharmacol. 2015 Mar;79(3):395-404. doi: 10.1111/bcp.12267.
16. Benedetti M, Baltes E. Drug metabolism and disposition in children. Fundam Clin Pharmacol. 2003 Jun;17(3):281-99. doi: 10.1046/j.1472-8206.2003.00140.x.
17. 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.
18. 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.
19. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children --- EMEA/126327/2004; 2004. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf.
20. Global Pharmacovigilance [Internet]. Suecia: Uppsala Monitoring Centre. Disponible en: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/global-pharmacovigilance/>
21. Jasso-Gutiérrez Luis, Ovando-Hernández José Rafael, Castellanos-Solís Estela Carolina, Escorza-Peña Juan, Santos-Preciado José Ignacio. 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. [revista en la Internet]. 2009 Feb [citado 2023 Jun 07]; 66(1): 51-59. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462009000100005&lng=es
22. Morales-Ríos O, Cicero-Oneto C, García-Ruiz C, Villanueva-García D, Hernández-Hernández M, Olivar-López V, Jiménez-Juárez RN, Jasso-Gutiérrez L. Descriptive study of adverse drug reactions in a tertiary care pediatric hospital in México from 2014 to 2017. PLoS One. 2020 Mar 24;15(3):e0230576.
 23. ICH Topic E 11. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. European Medicines Agency;2000. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71355/download>.
 24. Kumar S. Adverse drug reactions in the newborn. Annals of clinical and laboratory science, vol 15 no. 3 (1985): 195-203.
 25. Juárez-Olguín H, Buendía-Soto E, Lares-Asseff I. Farmacología del feto y el recién nacido. Gac Med Mex. 2015;151:387-95.
 26. Allegaert K, Sherwin C. Neonates and medicines: a roadmap to further improve neonatal pharmaceutical care. Eur J Pediatr [Internet]. 2016;175(6):743–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-015-2686-2>.
 27. Guideline On Conduct Of Pharmacovigilance For Medicines Used By The Paediatric Population. European Medicines Agency; 2007.
 28. Avant D, Baer G, Moore J, Zheng P, Sorbello A, Ariagno R, et al. Neonatal safety information reported to the FDA during drug development studies. Ther Innov Regul Sci [Internet]. 2017;2017(1):1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2168479017716713>.
 29. Turner MA, Hill H. Pharmacovigilance in Neonatal Intensive Care. In: Neonatal Pharmacology and Nutrition Update. S. Karger AG; 2015. p. 28–40.
 30. Hazell, L., Shakir, S.A. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. Drug-Safety 29, 385–396 (2006). Disponible en: <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>.

31. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154. PMID: 7249508.
32. Du W, Lehr VT, Lieh-Lai M, Koo W, Ward RM, Rieder MJ, Van Den Anker JN, Reeves JH, Mathew M, Lulic-Botica M, Aranda JV. An algorithm to detect adverse drug reactions in the neonatal intensive care unit. *J Clin Pharmacol.* 2013 Jan;53(1):87-95.
33. Leopoldino RWD, de Oliveira LVS, Fernandes FEM, de Lima Costa HTM, Vale LMP, Oliveira AG, et al. Causality assessment of adverse drug reactions in neonates: a comparative study between Naranjo's algorithm and Du's tool. *Int J Clin Pharm [Internet].* 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-023-01595-9>
34. Krzyżaniak N, Pawłowska I, Bajorek B. Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide. *J Clin Pharm Ther [Internet].* 2016;41(6):612–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12440>.
35. Saiyed M, Lalwani T, Rana D. Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital. *Int J Risk Saf Med.* 2015;27(1):45-53. doi: 10.3233/JRS-150642.
36. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(2):F142-F145. doi:10.1136/fn.80.2.f142.
37. Costa HTML, Costa TX, Martins RR, Oliveira AG. Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204427. doi:10.1371/journal.pone.0204427.
38. Prematuridad y retos. Prevención y manejo. México: Instituto Nacional de Pediatría; 2018.
39. Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet.* 2005 Mar 5-11;365(9462):891-900. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71048-5. PMID: 15752534.

40. Levels & Trends in Child Mortality. Report 2021. Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2021.
41. Anuario Estadístico de Servicios Médicos 2021. México: Hospital Infantil de México Federico Gómez.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005 Jul;14(7):493-9. doi: 10.1002/pds.1121.
46. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics*. 2002;110(5):e53. doi:10.1542/peds.110.5.e53
47. Elzagallaai AA, Greff M, Rieder MJ. Adverse Drug Reactions in Children: The Double-Edged Sword of Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Jun;101(6):725-735. doi: 10.1002/cpt.677.
48. Oshikoya KA. Adverse Drug Reactions in Children: Types, Incidence, and Risk Factors. *Nin J Ped*. 2006;33:1.
49. Rieder M. Adverse Drug Reactions in Children: Pediatric Pharmacy and Drug Safety. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019;24(1):4-9. doi: 10.5863/1551-6776-24.1.4.
50. Morales-Ríos O, Jasso-Gutiérrez L, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández O. Potential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric patients admitted to the emergency department of a tertiary care

- hospital in Mexico. PLoS One. 2018 Jan 5;13(1):e0190882. doi: 10.1371/journal.pone.0190882. eCollection 2018.
51. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Adverse drug reactions causing hospital admissions in childhood: a prospective, observational, single-centre study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Dec;115(6):560-4.
 52. Kurian J, Mathew J, Sowjanya K, Chaitanya KR, Ramesh M, Sebastian J, Narayanappa D, et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Pediatric Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Pediatr*. 2016 May;83(5):414-9. doi: 10.1007/s12098-015-2002-1.
 53. 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.
 54. 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.
 55. Smyth RM, 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.
 56. Hawcutt DB, O'Connor O, Turner MA. Adverse drug reactions in neonates: could we be documenting more? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014 Nov;7(6):807-20. doi: 10.1586/17512433.2014.956090
 57. de Las Salas R, Díaz-Agudelo D. Reacciones adversas a medicamentos en neonatos hospitalizados en unidades de cuidado intensivo neonatal en Barranquilla, Colombia. *Biomedica* [Internet]. 1 de abril de 2017;37(Sup1):33-42. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3192>
 58. Cammack B, Oschman A, Lewis T. Improving Recognition and Reporting of Adverse Drug Reactions in the NICU: A Quality Improvement Project. *Pediatr Qual Saf*. 2019; 4(5):e203.doi:10.1097/pq9.000000000000203.
 59. Star K, Sandberg L, Bergvall T, Choonara I, Caduff-Janosa P, Edwards IR. Paediatric safety signals identified in VigiBase: Methods and results from

- Uppsala Monitoring Centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019 May;28(5):680-689. doi: 10.1002/pds.4734.
60. Kwon K, Kim H, Nam Y, Kim M. Adverse Drug Reaction in the Neonatal Intensive Care Unit: A Single Center Study. *Neonatal Medicine.* November 2015;22(4):187-189.
61. Belén Rivas A, et al. Adverse drug reactions in neonates: a prospective Study. *Arch Dis Child* 2016;101:371–376. doi:10.1136/archdischild-2015-309396.
62. Aranda JV, Portuguese-Malavasi A, Collinge JM, Germanson T, Outerbridge EW. Epidemiology of adverse drug reactions in the newborn. *Dev Pharmacol Ther.* 1982;5(3-4):173-84. PMID: 7151649.
63. Kaguelidou F, Beau-Salinas F, Jonville-Bera AP, Jacqz-Aigrain E. Neonatal adverse drug reactions: an analysis of reports to the French pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Oct;82(4):1058-68. doi: 10.1111/bcp.13034.
64. Kyoung Ah Kwon, Ha-Su Kim, Young-Hee Nam, Myo-Jing Kim. Adverse Drug Reaction in the Neonatal Intensive Care Unit: A Single Center Study. 2015; 22(4), 187-191.
65. Cliff-Eribo KO, Sammons H, Choonara I. Systematic review of paediatric studies of adverse drug reactions from pharmacovigilance databases. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Oct;15(10):1321-8. doi: 10.1080/14740338.2016.1221921. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27501085.
66. Hawcutt DB, Russell NJ, Maqsood H, Kouranloo K, Gomberg S, Waitt C, Sharp A, Riordan A, Turner MA. Spontaneous adverse drug reaction reports for neonates and infants in the UK 2001-2010: content and utility analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Dec;82(6):1601-1612. doi: 10.1111/bcp.13067. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27597136; PMCID: PMC5099553.
67. Schlesselman JJ. Case control studies: Design, conduct, analysis. *Unidos de América: Oxford University Press;* 1982.
68. Sullivan KM, Mir RA, Dean AG. OpenEpi - sample Size for Unmatched Case-Control Studies [Internet]. *Openepi.com.* [citado 22 de Mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm>

69. World health organization (WHO) adverse reaction terminology [Internet]. Bioontology.org. Disponible en: <https://bioportal.bioontology.org/ontologies/WHO-ART?p=summary>
70. World Health Organization. Medication Safety in Polypharmacy. Technical Report. Suiza: World Health Organization; 2019.
71. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. 10a revisión. Estados Unidos de América: Organización Panamericana de Salud; 1995.
72. ATC/DDD Index [Internet]. Noruega: Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la Metodología Estadística de Medicamentos [citado 29 de Mayo de 2023]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
73. Secretaria de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [Internet]. Diario Oficial de la Federación [Citado 17 dicimembre 2020]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
74. Stanford Medicine. The Neonatal Intensive Care Unit. [Internet.] Citado 6 de octubre de 2022. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=the-neonatal-intensive-care-unit-nicu-90-P02389>.
75. Gupta A, Waldhauser LK. Adverse drug reactions from birth to early childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1997 Feb;44(1):79-92. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70464-8.
76. Aranda JV. Factors associated with adverse drug reactions in the newborn. *Pediatr Pharmacol (New York).* 1983;3(3-4):245-9. PMID: 6429619.
77. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 May;68(5):801-10. doi: 10.1007/s00228-011-1183-4. .
78. Mandha M, Reddy KP, Reddy KR. Evaluation of adverse drug reactions in pediatric patients. *Indian Journal of Pharmacy Practice* 6.3 (2013).

79. Gutiérrez-Padilla J, Martínez-Verónica R, Gutiérrez-González I, Barrera-de León J, de la Torre-Gutiérrez M, Arce-García I, et al . Farmacovigilancia en el recién nacido crítico en el estado de Jalisco: Obligación olvidada. *Perinatol. Reprod. Hum.* [revista en la Internet]. 2014 Sep; 28(3): 129-133. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372014000300002&lng=es.
80. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers: pediatric pharmacovigilance between present and future. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 Jan;11(1):95-105. doi: 10.1517/14740338.2011.584531. Epub 2011 May 9. PMID: 21548838.
81. Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin DK Jr, Smith PB; Best Pharmaceuticals for Children Act—Pediatric Trials Network. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol.* 2014 Oct;31(9):811-21. doi: 10.1055/s-0033-1361933.
82. Aziz KB, Lavilla OC, Wynn JL, Lure AC, Gipson D, de la Cruz D. Maximum vasoactive-inotropic score and mortality in extremely premature, extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2021 Sep;41(9):2337-2344. doi: 10.1038/s41372-021-01030-9.
83. Taketomo, Carol K, et al. *Manual de Prescripción Pediátrica Y Neonatal.* México, Intersistemas; 2012
84. Mohamed GB, Ibrahiem MA, Abdel Hameed WM. Nephrocalcinosis in pre-term neonates: A study of incidence and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:326-32. .
85. Alhersh E, Abushanab D, Al-Shaibi S, Al-Badriyeh D. Caffeine for the Treatment of Apnea in the Neonatal Intensive Care Unit: A Systematic Overview of Meta-Analyses. *Paediatr Drugs.* 2020 Aug;22(4):399-408. doi: 10.1007/s40272-020-00404-4.

XIV. Anexos.

ANEXO 1. 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

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

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: 1 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

Iniciales del paciente:

Fecha de Nacimiento:

Edad (aa / mm / dd)

Sexo:

Estatura (cm):

Peso (Kg):

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

CAPTURA DE NOTIFICACIONES - CENTRO INSTITUCIONAL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

Inicio Clear 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

Inicio de la Reacción Consecuencia del evento:

Descripción del(as) reacción(es) adversa(s):

Registros: 1 de 1 Sin filtro Buscar

FECHA DE REACCIONES ADVERSAS Bloq Mayús Bloq Num

CAPTURA DE NOTIFICACIONES - CENTRO INSTITUCIONAL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

Inicio Clear 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

NOMBRE COMERCIAL Lote:

GRUPO TERAPEUTICO Caducidad [ddmmaa]:

LABORATORIO PRODUCTOR

Medicamento	Farmacoterapia	Dosis	UNIDAD	FRECUENCIA	Vias de Admini	Inicio	Términ	Motivo de Prescrip
*	S							

Registros: 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

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
*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		

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 Analista: Capturada Revisada



Observaciones del Analista:

FUENTE Tipo O D R Causalidad

Registro: 1 de 1 Sin filtro Buscar

FECHA DE REACCIONES ADVERSAS Bloq Mayús Bloq Num

ANEXO 2. Dictamen aprobatorio de los Comités de Investigación, Ética en investigación y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

 **SALUD**
SECRETARÍA DE SALUD 

Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud
Dirección de Investigación

Ciudad de México, 06 de octubre del 2021
DI/4000/ 773 /2021

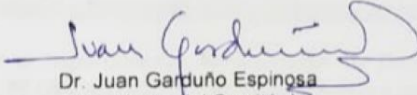
Dra. Olga Magdaia Morales Rios
Unidad Habilitada de Apoyo al Predictamen
Presente


Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad, después de revisar el protocolo HIM-2021-080 titulado "Evaluación de Reacciones Adversas a Medicamentos y sus factores de riesgo en pacientes del Departamento de Neonatología de un hospital pediátrico de tercer nivel en México", al respecto me permito informarle que los Comités han decidido emitir un dictamen favorable al mismo.

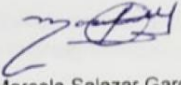
No omito recordarle que la autorización para que este estudio se lleve a cabo será otorgada por la Dirección General de nuestra Institución.

Como investigadora responsable de este protocolo será su obligación asegurarse de que sea llevado a cabo tal y como fue enviado a los Comités antes citados; cualquier modificación al protocolo o a la carta de consentimiento informado requiere ser notificada para ser evaluada por los mismos. Deberá ajustarse a las normas éticas vigentes y deberá enviar cualquier información que le sea solicitada a este Comité sobre su desarrollo. Cabe mencionar que para el registro de su protocolo es importante entregar invariablemente, al Departamento de Control y Gestión a Protocolos de Investigación el Formato PE04 en un plazo no mayor a 10 días naturales a partir de la recepción de este documento.

Atentamente


Dr. Juan Garduño Espinosa
Presidente del Comité de Investigación



Dr. Miguel Ángel Gaxiola García
Presidente del Comité de Ética en Investigación


Dra. Marcela Salazar García
Presidenta del Comité de Bioseguridad

Con copia:
Dr. Jaime Nieto Zermeño. Director General.
Lic. Martha Reynoso Robles. Jefa del Departamento Administrativo de Control y Gestión a la Investigación.

JGE/MSG/vzn

Dr. Márquez 162, Col. Doctores, CP. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.
Tel: (55) 5228 4917 ext. 2315 y 4322 <http://www.gob.mx/salud/himifg>


México
202
Año de
Independencia



Ciudad de México, 7 de octubre del 2021

DG/1000/ 792 /2021

Dra. Olga Magdala Morales Ríos
Unidad Habilitada de Apoyo al Predictamen
Presente

Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad, después de haber revisado su protocolo HIM-2021-080 titulado "**Evaluación de Reacciones Adversas a Medicamentos y sus factores de riesgo en pacientes del Departamento de Neonatología de un hospital pediátrico de tercer nivel en México**", han emitido el dictamen de:

APROBADO

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

Atentamente

Dr. Jaime Nieto Zermeño
Director General

Con copia:
Dr. Juan Garduño Espinosa, Director de Investigación.

JNZ/JGE/MSG/vzn



ANEXO 3. Formatos de recolección de la información.

Identificación de reacciones adversas en neonatología

Datos del paciente

Fecha de captura Expediente

Nombre

Paterno Materno Nombre (s)

Género F M Fecha de nacimiento

Día Mes Año Día Mes Año

Peso (g) Talla (cm)

Fecha de ingreso

Día Mes Año Día Mes Año

Alergia (s)

Semanas de gestación Edad (días) Condición de egreso

Diagnóstico de ingreso

Diagnóstico base

Medicamento (s)

Nombre	Dosis	Vía	Indicaciones	Fecha	
				Inicio	Término



Descripción de la RAM

Gravedad

- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- Es necesaria la hospitalización del paciente o prolongar su estancia hospitalaria.
- Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- Es causa de alteración o malformaciones en el recién nacido.

SI	NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Consecuencias de la RAM

- Recuperado sin secuela
- Recuperado con secuela
- No recuperado
- Muerte debida a RAM
- Muerte debido a que el fármaco pudo haber contribuido
- No se sabe

Interacción

SI NO ¿Cuál? _____

Signos y síntoma tolerables SI NO Requiere tratamiento farmacológico SI NO

Amenaza directamente la vida del paciente SI NO Severidad L M G
Leve Moderada Grave

Descripción de la RAM

Reportada por: Médico Químico

Algoritmo de naranjo

Pregunta	Si	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoro al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la RAM 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
Puntaje total			
Causalidad			

La RAM es: Segura: > 9; Probable: 5-8; Posible: 1-4; Improbable: 0.

Datos del medicamento involucrado

Nombre genérico Vía de administración Dosis
 Nombre comercial Laboratorio productor
 Fecha de inicio Fecha de término
 Fecha de caducidad No. de lote
 Motivo de la prescripción:

Calidad de la información

- Grado 0
 Grado 1
 Grado 2
 Grado 3

Observaciones: