



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Facultad de Químico Farmacobiología

**Hospital Infantil “Prof. Eva Samano de López
Mateos”.**

**Tesis Para obtener el título de
Licenciada en Químico Farmacobiología**

Tema: Farmacovigilancia en el Hospital Infantil
“Prof. Eva Samano de López Mateos”. Período
comprendido entre el 24 de Agosto de 2006 al 31
de Julio de 2007.

Autor: *María Edith Rodríguez Silva*

Asesor: *Dr. Ramón Camacho Delgado*

febrero 2008



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUIMICOFARMACOBIOLOGIA

DEDICATORIAS

- A Dios por permitirme seguir hasta el final de mi carrera.
- A mis padres Mario Rodríguez Díaz y Edith Silva Pérez que siempre me apoyaron en todo momento y me brindaron su cariño y amor; sin ellos me hubiese sido imposible llegar hasta donde eh llegado.
- A mis hermanos Mario Alberto Rodríguez Silva, Victor Manuel Rodríguez Silva y Christian Rodríguez Silva que siempre han estado a mi lado.



UNIVERSIDAD MICHOCANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUIMICOFARMACOBIOLOGIA

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor Dr. Ramón Camacho Delgado por la paciencia que me tuvo durante la realización de esta tesis y por su entrega en la elaboración de la misma, a Georgina Chávez Loeza que me brindó su ayuda desde un principio y a la Enf. Elvira Cortés que me aconsejó muy bien; a todos ellos doy las gracias por darme la oportunidad de convivir y conocerlos mejor.

A mis maestros que me dieron una buena educación.

A mis compañeros, amigos y a mi novio por su apoyo.

Índice

Contenido	Página
I. Introducción.	5
II. Planteamiento del problema.	16
III. Marco teórico conceptual.	17
IV. Justificación.	27
V. Objetivos	33
VI. Hipótesis.	35
VII. Metodología.	36
VIII. Resultados	39
IX. Análisis de Resultados	43
X. Conclusiones	46
XI. Tablas y Gráficos	48
XII. Anexos	58
XIII. Bibliografía	66

I. Introducción

La farmacovigilancia es una actividad compartida entre las autoridades sanitarias, la industria farmacéutica y los profesionales de la salud. Cuando un nuevo medicamento se comercializa se debe evaluar a través del tiempo la relación beneficio-riesgo haciendo énfasis en el riesgo (seguridad) es por eso que la farmacovigilancia juega un papel fundamental en la monitorización estrecha del comportamiento de los medicamentos en las poblaciones.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan.

La información sobre las Reacciones Adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes.

En la actualidad se emplean en el mundo más de 10.000 entidades químico farmacéuticas con finalidades terapéuticas. El consumo de medicamentos a nivel mundial ha crecido vertiginosamente y en los últimos 10 años se ha triplicado.¹

Las primeras noticias en la era contemporánea datan de finales del siglo pasado y se encuentran los casos de muerte súbita en pacientes anestesiados con cloroformo y los casos de ictericia en pacientes tratados con arsenicales.²

Transcurrieron casi 40 años desde la introducción del ácido acetilsalicílico hasta que se descubrió que podía ser causa de hemorragia gastrointestinal.

La talidomida se recetó por primera vez a finales de la década de 1950 en Europa para tratar la ansiedad, el insomnio y, en las mujeres embarazadas, las náuseas y los vómitos matutinos. También se comercializó en muchos otros países, como Japón, Australia y Canadá. Se retiró del mercado a comienzos de la década de 1960, cuando los médicos descubrieron que producía terribles malformaciones fetales. Unos 10.000 niños de todo el mundo nacieron con graves deformaciones porque sus madres habían tomado el medicamento durante las primeras fases del embarazo.³

A raíz del desastre de la talidomida que se toma conciencia a nivel mundial del peligro de un uso de medicamentos sin un sistema de vigilancia, creándose en 1970, después de un programa piloto iniciado en 1968, un sistema coordinado por la Organización Mundial de la Salud de monitoreo internacional de reacciones adversas a medicamentos que utiliza como sistema de detección y cuantificación el de notificación voluntaria.

Desde mediados de los años cuarenta la práctica médica ha cambiado radicalmente. Se fueron introduciendo en terapéutica numerosos antibióticos, fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, neurológicas, neoplásicas, psiquiátricas, respiratorias, cutáneas, o para el tratamiento de síntomas comunes como analgésicos - antiinflamatorias, hipnóticos y ansiolíticos. Se trata de productos que a diferencia de la mayoría de los remedios disponibles en el primer tercio del siglo son capaces de modificar profundamente la fisiología del organismo.⁴

La llamada explosión farmacológica después de la Segunda Guerra Mundial ha permitido grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes conducían rápida e inexorablemente a la muerte o a una grave incapacidad. Este progreso se ha acompañado de accidentes como la epidemia de focomelia atribuida a la talidomida que se registró en Europa y en otras regiones a principios

de los sesenta. Desde entonces la preocupación por la seguridad de los medicamentos ha contribuido al desarrollo de métodos adecuados para la evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier tipo de intervención terapéutica, ya sea farmacológica o no.⁵

En la Gran Bretaña, asumiendo que el 10 % de las reacciones adversas a los medicamentos se reconocen y se reportan, el número de reacciones medicamentosas serias debe de ser de unas 47,000 cada año. La incidencia de reacciones medicamentosas graves por medicamentos prescritos se ha estimado como de 180,000 casos por año.⁶

En Inglaterra a partir de 1964 y en Suecia a partir de 1965. Ello como consecuencia de la epidemia de focomelia en recién nacidos aparecida en Alemania Federal a partir del año 1960 causada por la talidomida. En 1968 la Organización Mundial de la Salud propone la creación de un centro de Farmacovigilancia Internacional que actualmente está localizado en Uppsala (Suecia).⁷

En Cuba y España existen los centros regionales enlazados al centro coordinador nacional. Estos centros reciben la información, la analizan, se clasifican las sospechas, se procesa la información y se envía mensualmente al centro nacional cada 3 meses.

En Estados Unidos en 1972 se comenzó a requerir informes acerca de efectos adversos a las drogas.

En los años 30 y 40, con la introducción en la terapéutica de las sulfonamidas y la penicilina se inició la “era de la terapéutica farmacológica”, desde entonces, ya se conocía la posibilidad de que los medicamentos podían producir efectos adversos, ya se habían descrito casos de agranulocitosis producidos por medicamentos. Pero fue en esta época cuando ocurrió el primer accidente grave que dio lugar a modificaciones legislativas. En estados Unidos se comercializó un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol que dio lugar a más de 100 muertes, en Francia ocurrió algo similar con más de 100 muertes con stalinon, un compuesto orgánico de estaño para tratar forúnculos. Las mayores catástrofes se enfocaban en el problema de la toxicidad de los medicamentos.⁸

Sin embargo, pasaron 47 años para descubrir que la amidopirina era capaz de producir reacciones adversas graves como potente depresor de la médula ósea, 15 años para sospechar que el cincophen causaba ictericia y 11 años más para ser reconocida como reacción adversa. La aspirina fue usada por 39 años hasta que fue incriminada como causal de hemorragia digestiva. El ulterior desastre terapéutico, con la producción de una epidemia de focomelia entre los hijos de madres que habían tomado talidomida durante el embarazo, dio una nueva percepción de los riesgos de los medicamentos y a la modificación de legislaciones en los diferentes países y a la formación de Comités de Seguridad

de Medicamentos. La Organización Mundial de la Salud, creó al mismo tiempo un Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, tratando de centralizar la información sobre seguridad de los mismos.⁹

Realmente nadie sabe cuántas personas sufren de reacciones adversas por los medicamentos prescritos. En un artículo publicado en la revista médica JAMA, se afirma que en los Estados Unidos de América cada año ocurren 2, 000,000 de reacciones adversas a los medicamentos, matando a más de 180,000 personas. Esto las convierte en la cuarta causa de muerte en los Estados Unidos de América, después de las enfermedades cardíacas, el cáncer y las embolias.¹⁰

Algunos estiman que 2 de cada 5 personas que reciben medicamentos experimentan efectos colaterales que son en muchos casos, más serios que la enfermedad que les están tratando.¹¹

En Argentina la actividad de los estudios Farmacovigilancia ha sido escasa registrándose algunos informes de programas específicos a mediados de la década del 70. Fueron experiencias aisladas que no generaron un proyecto general. A fines del año 1993 la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología (1989) con su programa de farmacovigilancia.⁷

Hasta hace pocos años la Vigilancia Sanitaria de los medicamentos no incluía la Farmacovigilancia, sin embargo, en la actualidad es indispensable que cada país lleve a cabo un Programa Nacional de Farmacovigilancia. Por otra parte la farmacovigilancia debe procurar realizar la evaluación de los riesgos en circunstancias cambiantes.

El organismo de control de medicamentos y demás insumos para la salud, empleando los medios de una Vigilancia Sanitaria efectiva y concreta, controla los insumos que están en el mercado independientemente del tipo de rotulación, mecanismos de comercialización y origen de los productos.

La situación existente en materia de regulación sanitaria en países como el nuestro, crea numerosos obstáculos administrativos y técnicos concretos para llevar a cabo una Farmacovigilancia adecuada. La carencia de personal capacitado, especialmente de epidemiólogos, farmacéuticos y farmacólogos clínicos y las dificultades para el seguimiento de los estudios farmacoepidemiológicos sobre el consumo de medicamentos, son algunos de los problemas que se presentan en el desarrollo de estas actividades.

En el mercado farmacológico mundial y en nuestro país existen medicamentos, de valor terapéutico potencial relativo, dudoso-nulo o inaceptable, de acuerdo a la clasificación cualitativa de los medicamentos tomada de Laporte y cols.^{12, 13}

México ingreso en 1999 al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos, previo establecimiento del Centro Nacional en 1989 con su Programa de Farmacovigilancia.

El Centro Estatal de Farmacovigilancia en Michoacán se integro el día 13 de agosto de 1999 coordinado por la Secretaria de Salud como cabeza de sector, el evento se llevo a cabo en la sala “Dr. Pedro Daniel Martínez Solórzano”, estuvieron presentes los integrantes del Sector Salud (IMSS, ISSSTE, SEDENA XXI ZONA MILITAR y SSM).

También estuvieron presentes el Colegio de Médicos de Michoacán, La Asociación de Odontólogos del Estado, Las Escuelas y Facultades relacionadas con la preparación de personal para la salud (medicina, odontología, enfermería y químicos), así como representantes del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, Hospital Infantil de Morelia “Eva Samano de López Mateos”, desde entonces a la fecha el Centro Estatal de Farmacovigilancia se encuentra trabajando y esta a punto de cumplir su cuadragésima reunión, cumpliendo con la fases de instrumentación, capacitación y vigilancia intensiva del programa de farmacovigilancia.

A partir del 2001 el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), cuya finalidad es, desde luego, recibir informes sobre la detección de Sospechas de

Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los profesionales de la salud y de los Laboratorios Productores, evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información.

EVENTOS TEMPORALMENTE ASOCIADOS A VACUNACION (ETAV)

Las vacunas fueron descubiertas en 1771, por Edward Jenner, a partir de unos experimentos que realizaba con gérmenes de la viruela que atacaba a la vaca, pero que a los trabajadores de las granjas hacía inmunes hacia esta enfermedad; en 1796 se aplicó por primera vez la vacuna.

En 1880, Louis Pasteur y Robert Koch descubrieron los "gérmenes" causantes de algunas enfermedades infecciosas como el cólera y la rabia y a partir de ellos se elaboraron las vacunas respectivas.

En 1891, Emil Adolf von Gelming y Shibasaburo Kitasato, elaboraron las vacunas contra la difteria y el tétanos.

En 1906, Léon Calmetre y Camille Guérin, inventaron la vacuna BCG contra la tuberculosis.

La historia de la vacunación en México se remonta al siglo XVIII, desde las grandes expediciones de personajes como Francisco Balmis, Ignacio Bartolache y

José Antonio Alzate para enfrentarse a las epidemias como la de la viruela en nuestro país, hasta los primeros decretos presidenciales para la aplicación obligatoria de la vacuna contra esa enfermedad en 1926.

En 1954 Jonas E. Salk inventó la maravillosa vacuna contra la poliomielitis, enfermedad que en México no se ha presentado desde hace varias décadas.

En 1960, John F. Enders inventó la vacuna contra el sarampión.

En 1962 Thomas H. Séller, inventó la vacuna contra la rubéola

En 1973, se organiza la vacunación masiva mediante el Programa Nacional de Inmunizaciones, en el que ya se establece la aplicación obligatoria de cuatro vacunas esenciales: antipoliomielítica, Difteria, Tos ferina y Tetanos (DPT), vacuna contra la tuberculosis (BCG) y antisarampión, además del toxoide tetánico. En apoyo a este programa, desde 1980 se organizan jornadas intensivas de vacunación con características y denominación diversa pero con objetivos similares: primero fueron las Fases Intensivas de Vacunación, después los Días Nacionales de Vacunación, después se nombraron Semanas Nacionales de Vacunación y finalmente las Semanas Nacionales de Salud. Cinco años más tarde, se publicó el decreto en el que se establece con carácter obligatorio la Cartilla Nacional de Vacunación.

En un esfuerzo por integrar a todas las instituciones del Sistema Nacional de Salud e implantar un programa con objetivos, metas y estrategias iguales para todas las instituciones, en 1991 se creó el Programa de Vacunación Universal.

La evolución de las vacunas en México ha estado a la par del propio desarrollo que en este campo ha experimentado el mundo entero, por lo que nuestro país es reconocido a nivel continental por ser pionero en avances logrados en la materia, así como por alcanzar coberturas de vacunación muy altas.

II. Planteamiento del problema

No tiene seguimiento el programa de farmacovigilancia, para identificar todas las reacciones adversas a medicamentos y eventos temporalmente asociados a vacunación que se presenten; estos tienen diversos grados en su presentación, pueden ser transitorios y sin ningún impacto en nuestro paciente, y otros pueden ser tan graves que pueden ocasionar la muerte.

III. Marco Teórico.

La Farmacoepidemiología es una rama nueva de la Farmacología, con conceptos, métodos y aplicaciones que han contribuido al mejoramiento del cuidado de la salud de las poblaciones, estudia el uso y los efectos producidos por los medicamentos en las poblaciones.¹⁴

La farmacovigilancia es una actividad que surgió en 1966, cuando se detectó que la *talidomina* utilizada por muchas mujeres embarazadas, provocaba la malformación de los fetos con consecuencias muy severas, sobre todo en las extremidades, es la notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas a medicamento y/o biológicos y tiene como principales objetivos el determinar su frecuencia, gravedad e incidencia para prevenir su aparición. De esta forma actualmente existen sistemas internacionales y nacionales que van registrando los efectos clasificados en 5 categorías: probables, posibles, condicionales, dudosos y definidos.

Reacción adversa a un medicamento (RAM) es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica (Organización Mundial de la Salud).¹⁵

Un *evento adverso* se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico, requieren un exhaustivo interrogatorio con el objeto de obtener la mayor información posible que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la imputabilidad o la responsabilidad a determinado medicamento o medicamentos causales del evento adverso. Aplicando los criterios de imputabilidad se podrá transformar un evento adverso en efecto adverso.

Características temporales

Hay varios factores críticos que examinar cuando se evalúa el curso temporal entre la administración del fármaco y la ocurrencia de una reacción adversa. Ellos pueden ser divididos en tres categorías principales: tiempo de inicio, curso (incluyendo la suspensión), y la reexposición.

Tiempo de inicio (retraso en la aparición) de la reacción

Esto se refiere al intervalo entre la dosis crítica para este paciente (p. ej., primera dosis, última dosis, dosis incorrecta, sobredosis) y la primera manifestación de la reacción. Esto debería ser evaluado en conjunto con la cinética del fármaco y sus metabolitos.

Tiempo del curso en relación a la suspensión

La duración de una reacción puede tener interpretaciones diferentes. La duración total de la reacción normalmente se refiere al periodo del tratamiento durante el tratamiento con el fármaco sospechoso, más el periodo después de la suspensión.

El curso clínico después del cese o reducción en la dosis puede dar una clave para los efectos dependientes de la dosis. Si la reacción es irreversible, entonces la duración no es significativa, y así es preferible referirse a las secuelas permanentes (tales como infarto de miocardio). Si la reacción es transitoria, puede aparecer y desaparecer durante el tratamiento con el fármaco sospechoso. Si la reacción ocurrió únicamente después de la dosis final, o solo después de una dosis única, la duración se refiere solo al periodo durante el cual la reacción actual estuvo presente. El último caso es la situación que usualmente aplica en vigilancia de vacunas.

Reexposición

Esto se refiere a si la reacción recurrió después de la reintroducción del fármaco sospechoso. La reexposición puede ser fortuita o voluntaria. Los registros clínicos deben ser examinados muy cuidadosamente para tener la seguridad de que la reacción realmente desapareció antes de la exposición, para reacciones adversas que son difíciles de valorar (ej. arritmias). Esto puede ser difícil de valorar.

Características no temporales

Los criterios no cronológicos pueden ser subdivididos en cuatro categorías: basados en la farmacología, patología, topografía o semiología.

Farmacología

Basado en la naturaleza de la reacción adversa: los bloqueadores beta proporcionan un ejemplo. Si la reacción adversa es bradicardia y si uno de los fármacos sospechosos es un bloqueador beta, entonces hay un criterio farmacológico que favorece al bloqueador beta como agente causal.

Basado en la respuesta a un antagonista/antídoto: la naloxona, por ejemplo, es utilizada para tratar sobredosis por narcóticos (morfina, codeína, etc.). Puede ser útil para pacientes que llegan a urgencias en coma o con depresión respiratoria que responde muy rápidamente a una inyección de naloxona. La corrección rápida del problema está a favor de que el narcótico sea la causa del problema.

Patología (patognomónico)

Algunas reacciones adversas extremadamente raras son debidas siempre a medicamentos. Un ejemplo de esto es una erupción fija por fármacos. Otras son virtualmente específicas a un producto tales como los microdepósitos de córnea vistos en la mayoría de pacientes que toman amiodarona por un largo periodo. También conocidas como patognomónicas.

Topografía: reacciones in situ

Reacciones vistas en el sitio de aplicación (administración), un sitio de tránsito, o un sitio de alta concentración deben ser considerados como factores no temporales que favorecen la causalidad del fármaco sospechoso. Ejemplos incluyen dolor en el sitio de inyección, obstrucción esofágica en el sitio de tránsito y nefrolitiasis de un metabolito concentrado y cristalizado en orina.

Semiología: presentación clínica alterada

Ciertas enfermedades (o reacciones adversas) se manifiestan de forma diferente cuando son debidas a fármacos, que cuando ocurren “por sí mismas”. Aunque esto es muy raro, cuando ocurre, es muy útil para el clínico en determinar la causa de la enfermedad.

Las reacciones adversas a medicamento y/o biológicos se clasifican en reacciones tipo A, tipo B y tipo C.¹⁶

Reacciones tipo A caracterizadas por:

Son generalmente dependientes de la dosis.

Son predecibles con base en las acciones farmacológicas del medicamento.

Tener tasa elevadas de morbilidad y tasas de mortalidad bajas.

Reacciones tipo B caracterizadas por:

No son predecibles a partir de las acciones farmacológicas del medicamento.

Generalmente no son dependientes de la dosis.

Tienen una morbilidad baja y una tasa de mortalidad elevada.

Reacciones tipo C:

Fueron definidas recientemente de la controversia que surgió cuando el grupo universitario del programa de diabetes reportó haber observado incrementos en la mortalidad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus que emplearon hipoglucemiantes orales, lo que posteriormente dio lugar a que se hayan relacionado numerosas exposiciones a los medicamentos con la frecuencia de algunos padecimientos, de aquí que estas reacciones se definan como: incrementos en la frecuencia de un determinado padecimiento en los pacientes que utilizan un fármaco en particular comparativamente con la frecuencia del mismo en los pacientes no expuestos a dicho medicamento.¹⁷

Algoritmo de Naranjo

Es uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de EAM. El mismo utiliza diez (10) preguntas que pueden responderse con sí, no, se desconoce/no aplica; respuestas según las cuales, se asignan puntajes, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que se corresponde con el grado de causalidad (**véase anexo 1**).

Eventos temporalmente asociados a vacunación (ETAV).

Las vacunas son productos biológicos obtenidos de bacterias o virus debilitados o muertos, sustancias sintetizadas por los mismos microorganismos (toxinas), productos obtenidos por ingeniería genética o por unión de sustancias (proteínas y polisacáridos), etc.

Cuando administramos las vacunas por vía oral, subcutánea o intramuscular, nuestro organismo reacciona formando anticuerpos (defensas) contra la enfermedad que se vacuna, de tal forma que, más adelante, si entramos en contacto con la enfermedad natural, ya nos encontraremos protegidos frente a ella.

Clasificación de los ETAV

Los ETAV se clasifican según su expresión clínica en *leves*, *moderados* y *graves* ; por asociación epidemiológica pueden clasificarse en *temporales* , *causales* , *coincidentes* y por *errores técnicos* . La definición de cada uno de ellos se describe en el glosario de este manual.

Clasificación de los ETAV según su expresión clínica:

ETAV leves: Se consideran eventos leves las manifestaciones clínicas locales en el sitio de aplicación de las vacunas o las sistémicas, y que se tratan ambulatoriamente y no dejan secuelas.

ETAV moderados: Los eventos moderados son las manifestaciones clínicas que, aun cuando requieren hospitalización, no ponen en riesgo la vida del paciente, o cuyas secuelas no afectan la capacidad funcional del individuo.

ETAV graves: Dentro de la categoría de graves están las manifestaciones clínicas que ponen en riesgo la vida del paciente, o cuyas secuelas afectan la capacidad funcional del individuo, u ocasionan la muerte.

Clasificación por tipo de asociación epidemiológica:

ETAV causales: Evento ocasionado por la administración de la vacuna y que requiere ser demostrado por los hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.

ETAV coincidentes: Son incidentes médicos que habrían ocurrido de igual manera en el individuo con o sin la aplicación de la vacuna, como, por ejemplo, crisis convulsivas por epilepsia.

ETAV desconocido: Es otra clasificación útil cuando no se conoce la causa. A medida que el tiempo pasa, más investigaciones sobre las causas de los ETAV se harán, manifestándose en ellas que estos eventos están relacionados con aspectos técnicos, o son inducidos por vacunas, o son coincidentes. Esto ayudará aún más a los investigadores para identificar las causas y poder reducir la categoría "desconocido".

ETAV relacionados con errores técnicos

Dado que la mayoría de los ETAV se producen por errores de tipo técnico, la prioridad del trabajador de la salud asignado al estudio debe ser: supervisar el almacenamiento, manejo y administración de las vacunas. Los errores técnicos más comunes son:

Por técnica de aplicación:

- Aplicación de una dosis superior a la indicada.
- Vía de aplicación inadecuada.
- Área anatómica inadecuada para la vacunación.

Contraindicaciones pasadas por alto, por ejemplo, cuando un niño ha tenido un evento grave después de una dosis de DPT y nuevamente le aplican la misma vacuna.

Por químicos:

- Uso de diluyente equivocado: insulina, medicamentos.
- Soluciones hipotónicas.
- Uso de sustancias diferentes a las vacunas.
- Por manejo de la vacuna:
- Uso de aguja única en los frascos multidosis.
- Uso de frascos de vacuna que permanecieron abiertos por más tiempo del normado.
- Contaminación de la vacuna por diferentes gérmenes.
- Uso de frascos de vacuna abiertos en campo y almacenados en el refrigerador en vez de desecharse.
- Vacuna almacenada mayor tiempo del normado.

IV. Justificación.

Reacciones Adversas de los Medicamentos y/o biológicos (RAM).

Las Reacciones Adversas a Medicamentos y/o biológicos son más frecuentes en los extremos de la vida, en niños y en ancianos. En esas edades, los procesos patológicos son más graves por lo que hay que recurrir a terapéuticas más agresivas. Además se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Históricamente, los datos sobre incidencia de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) varían ampliamente, desde el 0.7%¹⁸ al 35%¹⁹, y se ha informado que pueden ser una causa significativa de morbilidad^{20,21,22}, ingreso hospitalario y muerte,^{9,30} y prolongación de la hospitalización y aumento del gasto^{23,24,25}. La mayoría de estos estudios fueron llevados a cabo en pacientes hospitalizados o en unidades de cuidados intensivos. Los datos de incidencia de reacciones adversas a medicamentos y/o biológicos en pacientes ambulatorios son escasos,^{18,26} sin embargo ésta parece ser más baja.

El tratamiento con clozapina puede estar asociado con un riesgo incrementado de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus; una asociación similar también ha sido notada para otros antipsicóticos atípicos. Los datos recibidos por la Organización Mundial de la Salud indican que hasta diciembre de 2000, hubo 480

reportes de intolerancia a la glucosa con clozapina, 253 con olanzapina, y 138 con risperidona.²⁷ En algunos casos ganancia de peso también fue reportada, que puede predisponer al desarrollo de intolerancia a la glucosa. Otros factores de riesgo identificados incluyen una condición diabética subyacente, el género masculino, y el uso concomitante de algunos fármacos incluyendo valproato, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y buspirona.

La intolerancia a la glucosa también ha sido reportada para el antipsicótico atípico quetiapina.²⁸ Otros investigadores también han encontrado evidencia similar de incremento en el riesgo de diabetes con antipsicóticos atípicos.²⁹

En el año 2001 se recibieron en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv) 16,195 notificaciones de reacciones adversas medicamentosas que contenían 33,601 sospechas de reacciones adversas, de las cuales el 21.5% (7,237) correspondió a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), siendo este grupo el mas notificado después de los antimicrobianos.

El antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con mas reacción adversa en este año fue la indometacina con 1157 notificaciones para el 15.9%, seguido del piroxican con 1334 (18.4%) y el naproxeno (14.6%). Se encontró que las reacciones de mayor gravedad afectaron a los sistemas hematológico, gastrointestinal y cuerpo como un todo. El sexo femenino (67%) y el adulto joven fueron los mas afectados.^{15,18,19,30}

La determinación de estos valores es generalmente difícil, ya que el denominador no está disponible, y el numerador puede ser sobre o subestimado.

Se estima que las reacciones adversas a medicamentos son la sexta causa de muerte: en 1º lugar las cardiopatías, luego cáncer, accidentes cerebrovasculares, enfermedades respiratorias (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), accidentes y reacciones adversas a medicamentos y/o biológicos.

La incidencia de reacciones adversas a medicamentos determinadas en diferentes estudios es variable, entre el 1 y 30%. Estas diferencias surgen de las distintas metodologías empleadas para detectar y evaluar las reacciones adversas, las diferentes poblaciones estudiadas, estilos diferentes de prescripción de medicamentos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados.

En medios hospitalarios, aproximadamente el 5% de los ingresos son debidos a reacciones adversas. El 10-20% de los pacientes hospitalizados presentan 1 o más reacciones adversas, 7% graves y 0,32% mortales.

Sin embargo el consumo del 90% de los medicamentos se produce en asistencia primaria, se estima que el 2,5% de las consultas son por reacción adversa por medicamento y/o biológico y el 40% de los pacientes presenta como mínimo un efecto adverso durante el consumo de medicamentos.

En los diferentes estudios los medicamentos inculcados como causantes más frecuentes de reacciones adversas también varían, reflejando diferencias en las poblaciones estudiadas y en los métodos empleados para recolectar la información.

En el sistema de reportes espontáneos de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE) los grupos de fármacos involucrados en la mayor causalidad en la producción de reacciones adversas corresponden a los agentes cardiovasculares, antimicrobianos y antiinflamatorios no esteroideos.

En el nordeste Argentino el 16% de las reacciones adversas requirió tratamiento farmacológico y el 5% llevó a la hospitalización. Por otro lado, el 30% de las reacciones adversas fueron calificadas como prescripciones irracionales.

Las reacciones adversas a medicamento y/o biológicos son consideradas uno de los principales problemas de la terapia con drogas. Están asociadas a morbilidad, mortalidad, disminución del cumplimiento, al éxito de la terapia así como también directa o indirectamente a un gran costo médico.

Como vimos, las reacciones adversas afectan la calidad de vida del paciente, aumentan los costos de asistencia, imitan enfermedades y dificultad el diagnóstico.^{20,21,22}

En general, solo se notifica una proporción (desconocida) de los eventos patológicos sospechosos de ser reacciones adversas producidas por medicamentos. En un sistema de recogida de datos del tipo de la notificación voluntaria no se puede determinar la incidencia.

Sin embargo se puede obtener información valiosa de la incidencia notificada, que genera una indicación del límite inferior de riesgo con el uso de un medicamento. Resulta más difícil la comparación de las incidencias notificadas de reacciones adversas cuando se han introducido fármacos similares en el mercado, aproximadamente al mismo tiempo.²⁰

El total de reacciones adversas reportadas en los años del 2003 al 2005 a medicamentos y/o biológicos fueron 30, 16 en el grupo de edad de 5-14 años, 8 de 1-4 años y 6 en menores de 1 año, 53.3% masculinos y 46.6% femeninos; mas del 33 % tuvieron una talla menor de 75 cm y solamente el 3.3 % tuvieron una talla arriba de 151 cm; 16 pacientes pesaron menos de 20 Kg y 12 pacientes de 21-36 kg; la vía de administración mas común fue la endovenosa con 37.9% , el motivo de la prescripción mas reportado fue quimioterapia y el medicamento sospechoso la vincristina con 13.3%, metotrexate con 6.6%, la mesna con 6.6%.

Eventos temporalmente asociados a vacunación

ETAV causados por la vacuna

Son debidos a la reacción particular de un individuo a una vacuna específica.

Los antecedentes heredofamiliares (AHF) de convulsiones no se han demostrado que sean causales, ni que necesariamente aparezcan crisis convulsivas con la fiebre. Los AHF solamente se consideran factores de riesgo demostrados en asociaciones epidemiológicas.

La mayoría de los ETAV son leves y de poca duración. Tales ETAV incluyen eventos sistémicos como fiebre, y locales como dolor en el sitio de la inyección, inflamación y rubor. Estos eventos locales ocurren en menos de 10% de los niños y personas vacunadas. La linfadenitis por la vacuna BCG, generalmente de duración limitada, se ha reportado en 0.1 a 4.3% de los niños menores de dos años de edad vacunados.

Del mismo modo, en muchos ETAV, las investigaciones de casos posiblemente inducidos por la vacuna pueden no ser concluyentes. Los investigadores esperan, sin embargo, que con la investigación de los eventos y el análisis los resultados serán más reales y se confirmará la baja incidencia de ETAV inducidos por la vacuna.

V. Objetivo general.

Conocer todas las reacciones adversas a los medicamentos y eventos temporalmente asociados a vacunas que presentan los pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Morelia "Profesora Eva Samano de López Mateos".

V. Objetivos específicos.

- Identificar los casos de reacciones adversas a los medicamentos (RAM) y eventos temporalmente asociados a vacunación (ETAV).
- Describir las variables universales de los sujetos de estudio.
- Realizar investigación de las reacciones adversas a medicamentos y/o biológicos en la literatura especializada.
- Clasificar las reacciones adversas de acuerdo al algoritmo de Naranjo.
- Cuantificar los riesgos de las reacciones adversas.
- Notificar correctamente los resultados obtenidos.
- Recopilar los datos y catalogarlos.

VI. Hipótesis.

Las reacciones adversas a los medicamentos y biológicos en el Hospital Infantil de Morelia "Eva Samano de López Mateos" son de una elevada frecuencia.

VII. Metodología.

El presente estudio fue prospectivo, transversal, observacional y descriptivo; el universo estuvo constituido por todos los menores de 15 años de edad que presenten una reacción adversa a medicamentos y biológicos que solicitaron su atención en el Hospital Infantil de Morelia "Prof. Eva Samano de López Mateos".

Los criterios de inclusión fue todo menor desde el nacimiento hasta los 14 años de edad que presenten la sospecha de una reacción adversa a medicamentos y biológicos que soliciten atención en la consulta externa, urgencias y hospitalización de nuestro nosocomio.

Criterio de exclusión, se consideró a todo paciente mayor de 15 años de edad con la sospecha de reacción adversa y que no fue notificado a nuestro servicio.

Criterio de eliminación, se eliminó a todo paciente con el diagnóstico de sospecha de reacción adversa a medicamento y/o biológico que no tuvo la información suficiente para realizar su clasificación y posible asociación.

Las variables de estudio fueron: reacción adversa, variables universales (sexo, edad, peso, estatura), consecuencia del evento, descripción del evento, medicamento sospechoso (nombre comercial y genérico, dosis, caducidad, laboratorio productor, vía de administración, fecha de la administración, motivo de

la prescripción), medicamentos concomitantes (dosis, vía de administración, fecha de administración, motivo de la prescripción), valoración de la reacción adversa.

Variables cualitativas: reacción adversa, sexo, consecuencia del evento, descripción del evento, medicamento sospechoso, nombre comercial, nombre genérico, laboratorio productor, vía de administración, motivo de prescripción, medicamentos concomitantes, valoración de la reacción.

Variables cuantitativas: edad, peso, estatura, dosis, caducidad y fecha de administración.

Fuentes de información: el formato SSA-03-021 Informe de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, Estudio de Eventos Temporales Asociados a Vacunación (ETAV), Respuesta a las Notificaciones para la protección contra riesgos sanitarios y el expediente clínico.

Las técnicas de recolección de información estuvieron basadas en la entrevista, en el llenado de formatos de manera manual alimentando una base de datos elaborada ex profeso para el estudio con el programa Microsoft Excel.

El análisis estadístico estuvo basado en números absolutos, porcentajes, media aritmética e índices.

El plan de recuento y tabulación se llevó a cabo con el programa de cómputo utilizado y de manera manual, para la presentación de información se utilizó una computadora portátil Toshiba, utilizando letra arial del número 12 del programa Windows XP.

VIII. Resultados

Se reportaron un total de 45 pacientes con sospecha de reacción adversa, 6 son Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación y 39 son sospechas de reacciones adversas durante el periodo de 24 de Agosto de 2006 al 31 de Julio de 2007, en el Hospital Infantil de Morelia “Pfr. Eva Samano de López Mateos”(Gráfico 1).

En relación con la afección al sexo 21 (47%) son del sexo femenino y 24 (53%) al masculino. (Gráfico 2).

Con respecto a la edad los pacientes que predominaron son los que están en el rango de 5 a 15 años con 26 (57.8%) casos reportados, seguido por los que se encuentran en el rango de 1 a 4 años con 11 (24.4%) casos y el ramgo menor afectado son los menores de un años con 8 (17.8%). (Gráfico 3).

En cuanto a peso se refiere los menores de 27 Kg. son los que predominaron con un total de 28 (62%) casos, después en el rango de 28 a 53 Kg. tenemos que hubo un total de 12 (26.6%) casos; y finalmente los que se encuentran en un ramgo de 54 a 74 Kg. fueron los menos afectados con solo 5 (11.1%) casos reportados. (Gráfico 4).

En relación a la estatura los de mayor afectación son los que están dentro del rango de 126 a 151 cm. con un total de 10 (22.7%) casos reportados, seguidos por los que se encuentran en los rangos de 48 a 73 cm. y 100 a 125 cm. con 9 (20.5%) reportes cada uno; y dentro de los rangos de 74 a 99 cm. y 152 a 177 cm. con 8 (18.2%) notificaciones. **(Gráfico 5).**

El fármaco que ocasionó mayor numero de notificaciones fue el antineoplásico doxorrubicina liposomal con una frecuencia de 10 (22.2%) notificaciones, seguida por la ceftriaxona con 4 (8.9%); otros antineoplásicos reportados con mayor frecuencia y que sus reacciones suelen ser muy graves son el metrotexate con 3 (6.7%) notificaciones al igual que el cisplastino y el teniposido; en cuanto a vacunas se refiere las mas frecuentemente notificadas son la pentavalente y la Td con 3 (6.7%) notificaciones cada una. **(Tabla 1).**

La reacciones adversas mas comunes fueron el rubor por doxorrubicina liposomal y el rash por diferentes medicamentos con 8 (17.7%) casos cada una y un paciente que falleció por presentar complicaciones de nefrotoxicidad y ototoxicidad por cisplastino; en eventos temporalmente asociados a vacunación la reacción mas común fue el rubor con la vacuna pentavalente y la vacuna contra Tétanos y Difteria (Td).

El rubor causado por la doxorubicina liposomal esta documentado en la bibliografía y es una de las principales reacciones que aparecen al administrar este medicamento; de la vacuna pentavalente y Td el rubor y calor en el sitio de aplicación son los síntomas mas comunes. **(Tabla 2).**

Con la clasificación de acuerdo al algoritmo de naranjo se determinó un total de 21 reacciones con una calificación de 4 y 3 que corresponde a una posible reacción, 24 con calificaciones de 5-8 que son probables reacciones y 1 calificación definitiva de reacción adversa que corresponde a la vacuna pentavalente. **(Gráfico 6).**

Durante la realización de esta investigación se hizo una clasificación de acuerdo al tipo de reacción, teniendo que fueron las reacciones de tipo A las más comunes con 44 casos (98%), seguidas por las reacciones de tipo B con el 2% y en reacciones tipo C no hubo ningún caso. **(Tabla 3).**

Los resultados que se obtuvieron durante el periodo del 24 de Agosto de 2006 al 31 de Julio de 2007 se notificaron de manera ordenada y correcta cumpliendo con los objetivos señalados y con la metodología descrita.

Los datos de reacciones adversas a medicamentos y de eventos temporalmente asociados a vacunación fueron recopilados y almacenados en una base de datos que nos muestra todas las variables cualitativas y cuantitativas del estudio realizado y que se encuentran expuestos en el estudio realizado.

IX. Análisis de Resultados

Durante el periodo en que se realizo el estudio se encontró que en reacciones adversas a medicamentos hay un incremento de 3 veces en comparación con años anteriores donde solamente se tenían 10 reportes por año aproximadamente; en eventos temporalmente asociados a vacunación también se observó un incremento de 2 veces esto debido a que durante el periodo de 24 de Agosto de 2006 al 31 de Julio de 2007 hubo un total ingresos en el Hospital de 4602, de estos el 63% son hombres; la elevación de estos números es porque durante el periodo en estudio se implemento un sistema de vigilancia epidemiológica donde se dio a conocer a todo el personal de salud que la Farmacovigilancia es importante para evitar reacciones que pongan en peligro la vida del paciente y que se le esta dando un seguimiento al programa; corroborando la hipótesis planteada.

El sexo masculino fue el más afectado debido a que hubo un mayor número de ingresos de niños que de niñas, y se comparo con los datos obtenidos en años anteriores donde nos muestra que los niños son los que ingresan en mayor número a nuestro Hospital.

La edad más afectada son los que se encuentran en el rango de 5-15 años de edad ya que los pacientes oncológicos tanto hospitalarios como de atención extrahospitalaria son los que presentan mayor numero de reacciones y son

pacientes que están en el rango de edad reportada; estos datos fueron corroborados al revisar antecedentes donde el grupo de edad mas afectado es el que efectivamente se esta reportando en este estudio.

Los pacientes con un peso menor de 30 Kg. son los mas susceptibles ya que son pacientes oncológicos que se encuentran en tratamiento y durante la administración de este los medicamentos aplicados disminuyen el apetito por la disminución drástica de la mayoría de los elementos formes de la sangre.

Los pacientes que se encuentran en el rango de estatura de 125-150 cm. son los que se encuentran presentes en una mayor proporción, que haciendo un análisis con la edad y el peso tenemos que la relación concuerda con los datos obtenidos, además de que las dosis aplicadas a los pacientes están influenciados aparte del peso, de la estatura de la cual podemos sacar el índice de masa corporal y aplicar la dosis adecuada de acuerdo a las características de cada paciente.

Realizando una investigación profunda en la literatura especializada sobre las reacciones adversas que provoca la doxorubicina liposomal y las vacunas pentavalentes y Tétanos y Difteria (Td) tenemos que para la doxorubicina liposomal las que se presentan con mayor frecuencia son:

- Leucopenia y trombocitopenia principalmente.
- Anorexia, nauseas y vómito.

En nuestro Hospital y con el programa realizado se obtuvo que el rubor es la reacción mas frecuente y también se encuentra especificada en la literatura pero es de menor frecuencia.

Para las vacunas Td y pentavalente los datos obtenidos en el Hospital y los datos encontrados en la bibliografía son los mismos teniendo que el calor, rubor y dolor en el sitio de aplicación son los síntomas mas comunes de estas vacunas.

En la clasificación de acuerdo al Algoritmo de Naranjo tuvimos la calificación mas frecuente de 4 que cataloga a la reacción como posible esto debido a que en el Algoritmo de Naranjo hay preguntas sobre la administración de un placebo, presencia del medicamento sospechoso en sangre y el efecto de la reacción, si la dosis fue disminuida o aumentada; estas cuestiones en la gran mayoría de los pacientes no se realizan y por esto no podemos tener una calificación mas exacta para determinar si efectivamente fue Reacción Adversa al Medicamento.

De los pacientes que presentaron reacción adversa a medicamentos el tipo de reacción mas común fue la de tipo A y 1 reacción de tipo B donde el paciente falleció a causa de la reacción adversa, la razón por la cual se identificaron mas reacciones tipo A que tipo B es porque las reacciones que se presentaron en nuestro Hospital no dejaron secuela en la vida del paciente y otros pocos se recuperaron con algún tipo de secuela no grave y no altera la vida del paciente.

X. Conclusiones

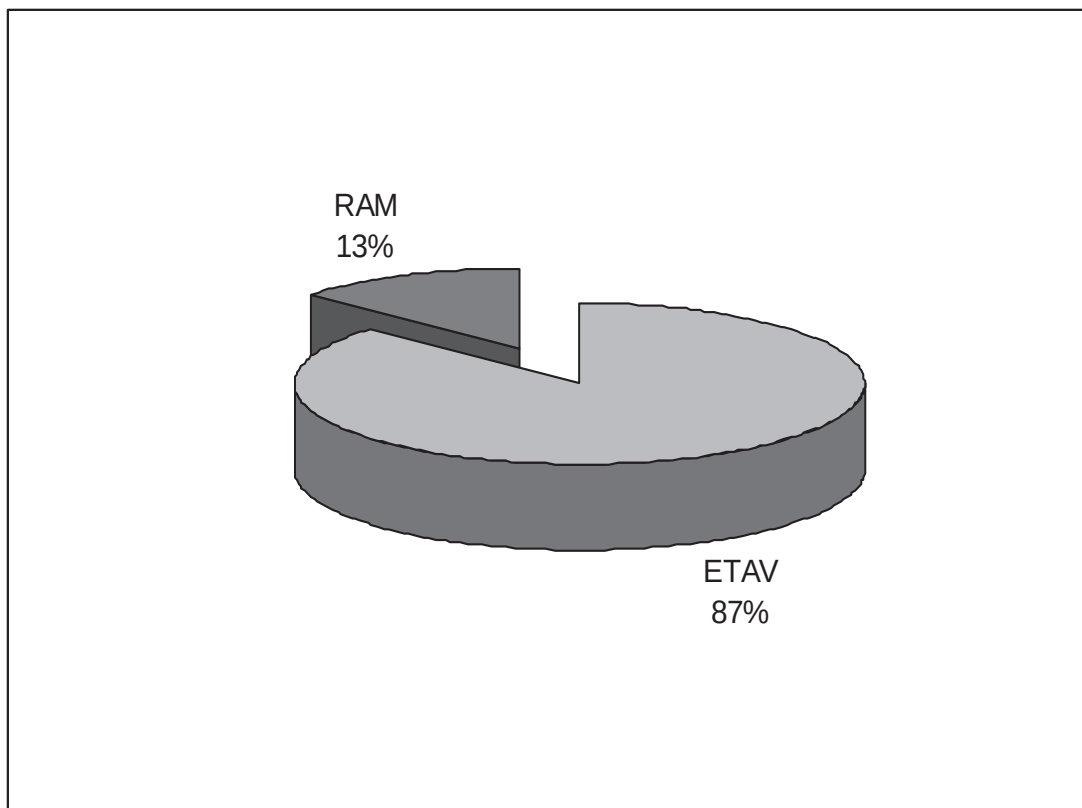
1. El programa de Farmacovigilancia establecido demostró una elevada frecuencia de Reacciones Adversas a Medicamentos y Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación.
2. El género masculino más identificado con Reacción Adversa a Medicamentos y Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación.
3. El grupo étnico más afectado fueron los pacientes que se encuentran dentro del rango de 5 a 15 años de edad.
4. En cuanto a peso los más vulnerables fueron los que pesaron menos de 28 Kg. con un 62.2% del total de notificaciones; y en estatura los más susceptibles fueron los de 125-150 cm. con un porcentaje de 22.7%.
5. El rubor y el rash causado principalmente por la doxorubicina, que es el antineoplásico con mayor número de reportes, y las vacunas pentavalente y Td provocan calor, rubor y dolor en el sitio de aplicación de acuerdo al resultado de la investigación y el informe de la literatura especializada consultada.

6. Con el Algoritmo de Naranjo la reacción que apareció en mayor número fue posible con una calificación de 4.
7. De acuerdo con la clasificación de reacción adversa a medicamentos la reacción tipo A fue la más recurrente.
8. La razón por la que en años anteriores no se tenía un registro más amplio tanto de Reacciones Adversas como de Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación es debido a que la rama de la Farmacovigilancia es reciente y por lo tanto no se le daba la importancia que se merece como tal, ya que por medio de esta rama nos podemos dar cuenta si un medicamento por si solo ocasiona una reacción que incluso pueda llevar a la muerte al paciente.
9. También es necesario llevar un registro de todas las notificaciones tanto para reacciones como para eventos asociados a vacunación esto debido a que se le puede dar un seguimiento a cada paciente que ingresa al Hospital y tener una vigilancia más estrecha con este y con los medicamentos que esta recibiendo en ese momento.

XI. Tablas y Gráficos

Gráfico 1

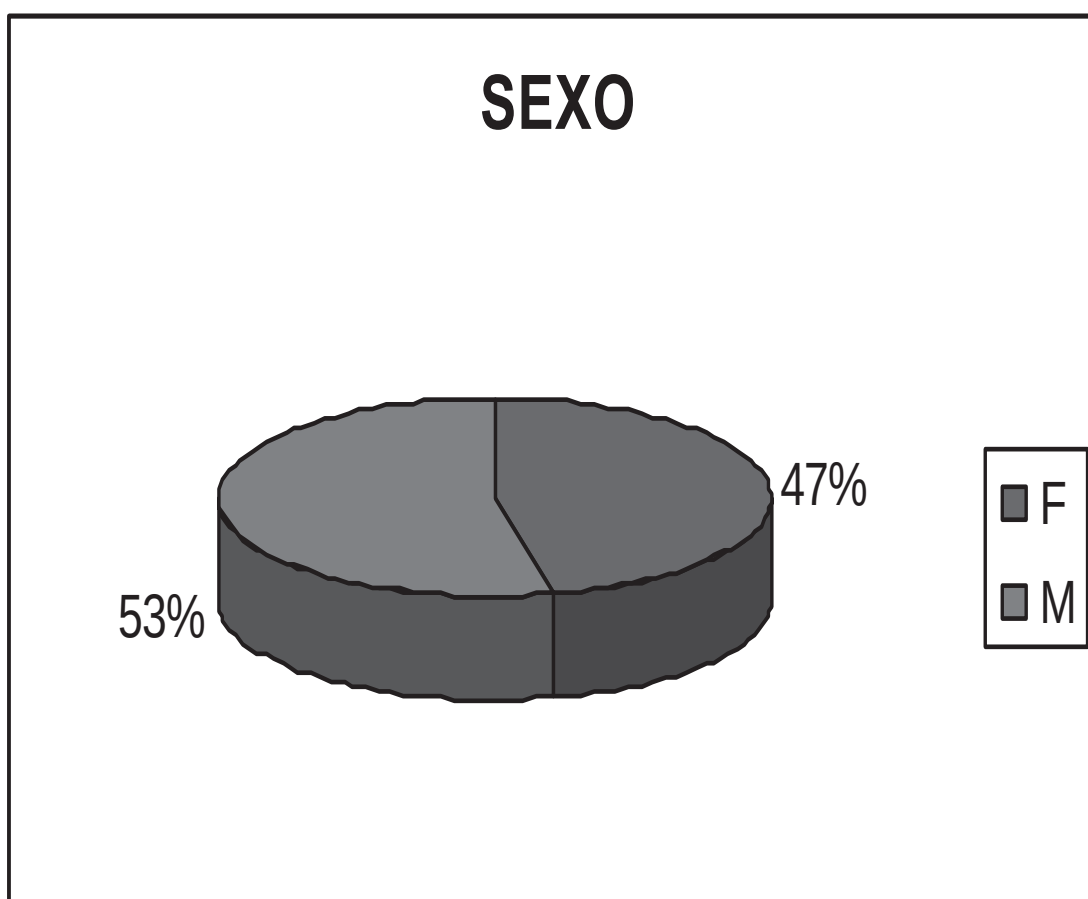
Distribución de acuerdo a los reportes de reacciones adversas y eventos temporalmente asociadas a la vacunación del 24 de Agosto de 2006 al 31 de Julio de 2007.



FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos y/o Biológicos y Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación

Gráfico 2

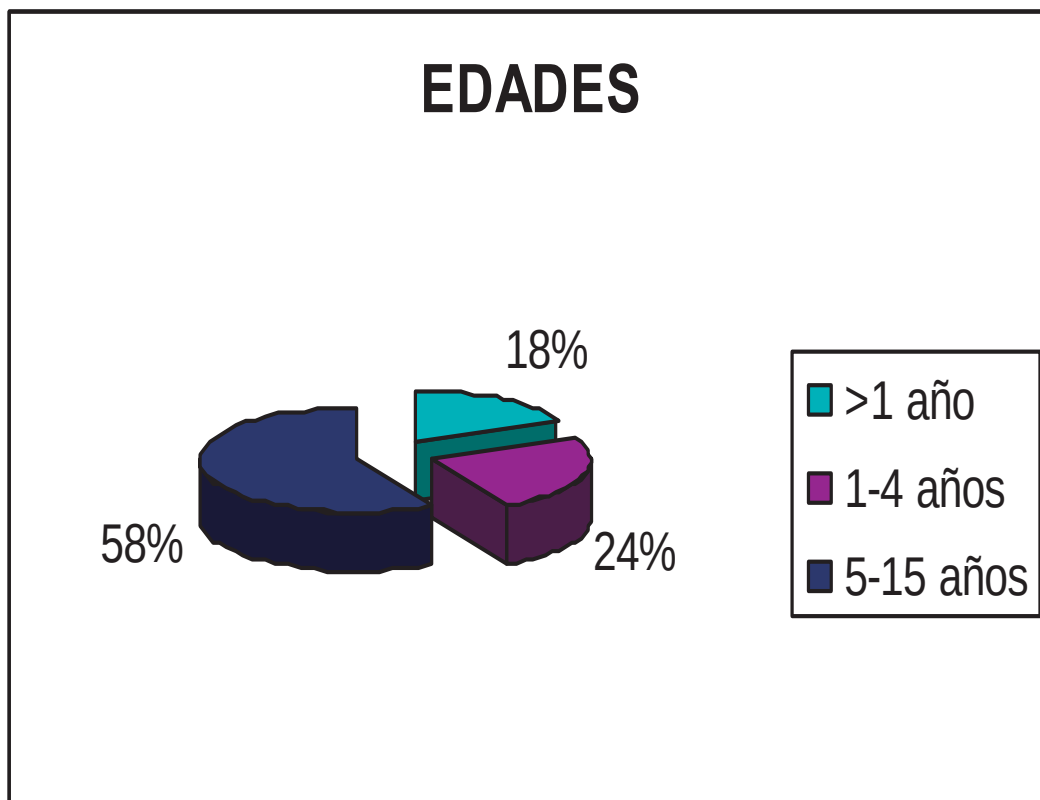
Distribución de acuerdo al sexo. Periodo comprendido del 24 de Agosto de 2006 al 31 de Julio de 2007.



FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos y/o Biológicos y Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación

Gráfico 3

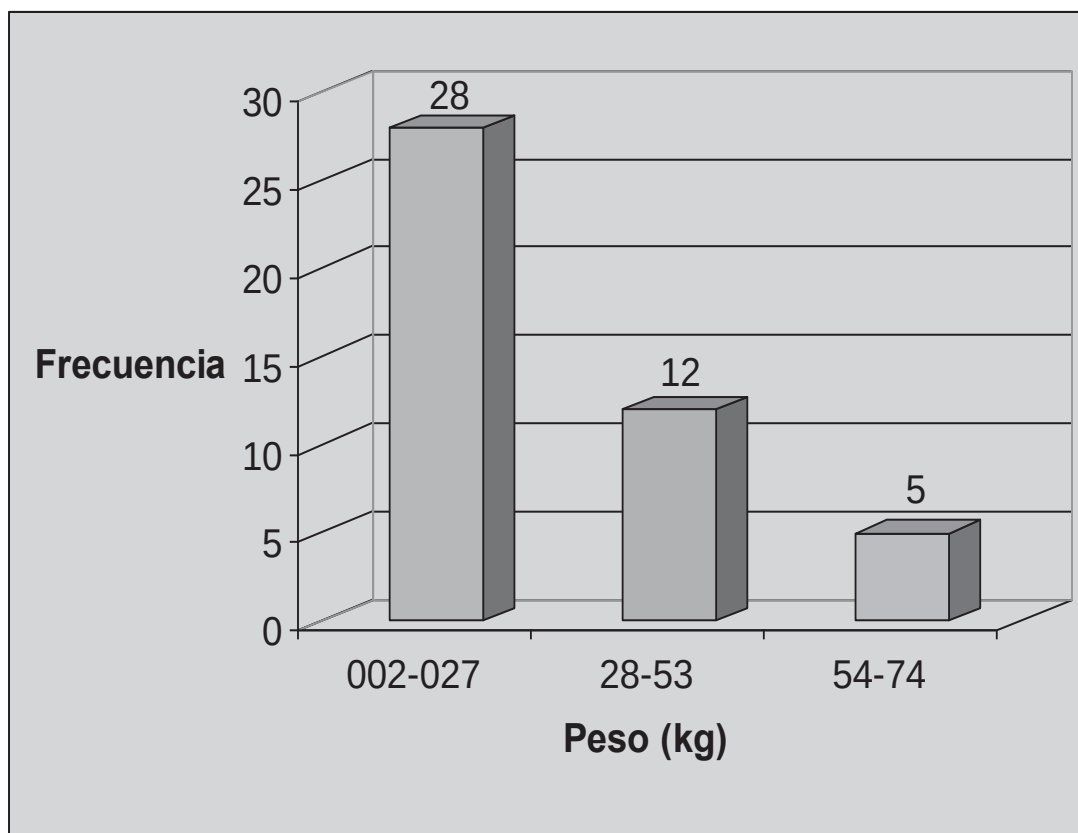
Distribución según grupo de edad correspondiente, del 24 de Agosto de 2006 al 31 de Julio de 2007.



FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos y/o Biológicos y Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación

Gráfico 4

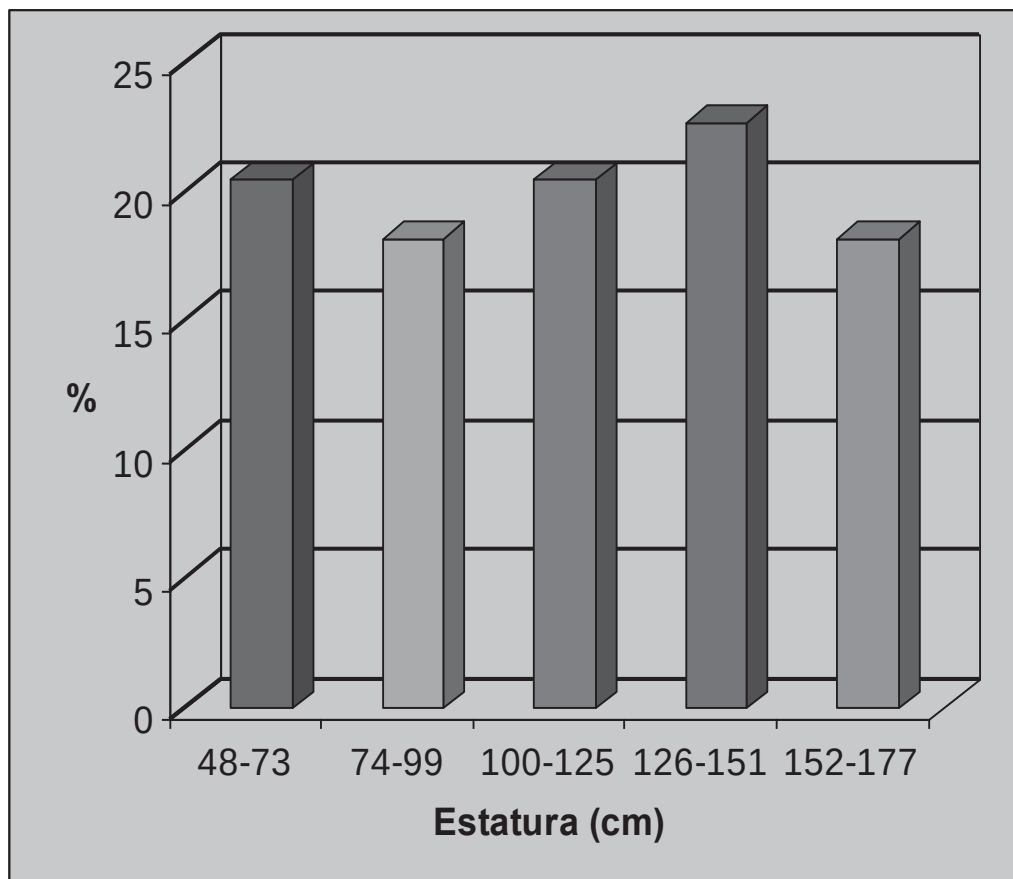
Peso de los pacientes que presentaron Reacción Adversa a Medicamentos y a Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación, del 24 de Agosto de 2006 al 31 de Julio de 2007.



FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos y/o Biológicos y Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación

Gráfico 5

Distribución de acuerdo a los rangos de estatura señalados, del 24 de Agosto de 2006 al 31 de Julio de 2007.



FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos y/o Biológicos y Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación

Tabla 1

Medicamento que ocasionó mayor frecuencia en los pacientes que presentaron Reacción Adversa a Medicamentos y a Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación, del 24 de Agosto de 2006 al 31 de Julio de 2007.

Medicamento	Frecuencia	Porcentaje
Doxorrubicina	10	22.2
Ceftriaxona	4	8.9
Metrotexate, pentavalente	3	6.7
Cisplastino, Td, teniposido, amoxicilina	2	4.4
Clindamicina, penicilina, mesna	1	2.2
Etopoxido, trimetropin, Ac. Folinico	1	2.2
Desraxozano, fluconazol, citarabina	1	2.2
Iodopovidona, ciclofosfamida, DPT	1	2.2
Furazolidona, Vitamina k, Salbutamol	1	2.2
Sulfato ferroso, ganciclovir	1	2.2
TOTAL	45	100.0

FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos y/o Biológicos y Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación

Tabla 2

Reacción Adversa que se presentó con mayor frecuencia y a Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación, del 24 de Agosto de 2006 al 31 de Julio de 2007.

Reacciones mas frecuente	Frecuencia	Porcentaje
Rubor	8	17.8
Rash	8	17.8
Apnea	6	13.3
Eritema	5	11.1
Vómito	4	8.9
Fiebre	4	8.9
Cefalea, exantema, edema, dolor precordial	3	6.7
Dolor en sitio de aplicación a vacuna	3	6.7
Taquicardia, alopecia, irritabilidad, palidez	2	4.4
Aumento de volumen en miembro superior	2	4.4
Maculo, papulo, dolor en epigastrio	2	4.4
Taquipnea, diaforesis, mareo, mucositis	1	2.2
Anafilaxia severa, desviación de la mirada	1	2.2
Oto y nefrotoxicidad, resequedad en garganta	1	2.2
Cianosis, ansiedad, sudoración, vesículas	1	2.2
Escalofrío, dolor de hueso	1	2.2
Movimiento incoordinado de miembros	1	2.2
Total	45	100.0

FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos y/o Biológicos y Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación

Tabla 3

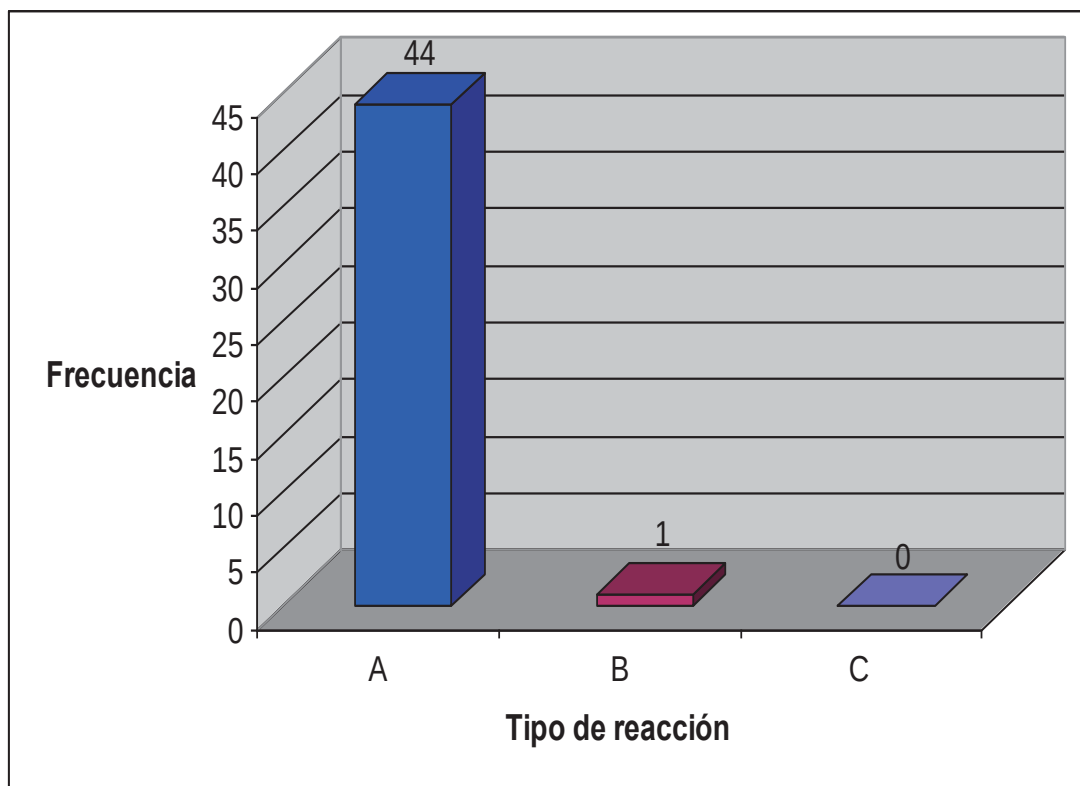
Clasificación de acuerdo al Algoritmo de Naranjo, 24 de Agosto de 2006 al 31 de Julio de 2007.

Clasificación del Algoritmo de Naranjo	Frecuencia
Dudosa	
<1	0
Posible	
3	4
4	17
Probable	
5	9
6	7
7	3
8	4
Definitiva	
>9	1

FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos y/o Biológicos y Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación

Gráfico 6

Tipo de reacción adversa que prevaleció en los pacientes que presentaron Reacción Adversa a Medicamentos y a Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación, del 24 de Agosto de 2006 al 31 de Julio de 2007.



FUENTE: Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos y/o Biológicos y Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación

XI ANEXOS

ALGORITMO DE NARANJO				
	Sí	No	No se sabe	Puntaje
1. ¿Hay informes previos concluyentes sobre la reacción?				
2. ¿El evento adverso apareció cuando se administro el medicamento sospechoso?				
3. ¿La reacción mejoró cuando se suspendió el medicamento o se administro un antagonista específico?				
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?				
5. ¿Hay causas alternativas (además del fármaco) que pudieran, por si solas, haber causado la reacción?				
6. ¿Reapareció la reacción cuando se administró un placebo?				
7. ¿El medicamento se detectó en la sangre (u otro fluido) en concentraciones tóxicas?				
8. ¿La reacción fue más severa cuando se aumentó la dosis o menos severa cuando se disminuyo?				
9. ¿El paciente ha tenido una reacción similar con el mismo medicamento u otros similares?				
10. ¿El evento adverso fue confirmado por medio de una evidencia objetiva?				
Algoritmo de Naranjo. <1 Dudosa; 1 – 4 Posible; 5 a 8 Probable; >9 Definitiva				



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO O ADJUNTO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

LLENARSE EN LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DE LA SSA

No. DE NOTIFICACION (de acuerdo a origen)	No. DE NOTIFICACION (general)	No. DE NOTIFICACION (laboratorio)	FECHA:

1.- DATOS DEL PACIENTE

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento			Edad		Sexo ☐ F ☐ M	Estatura (cm)	Peso (kg)
	Año	Mes	Día	Años	Meses			

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

Inicio de la reacción			Descripción del(os) evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)	Consecuencia del Evento
Día	Mes	Año		
				☐ Recuperado sin secuela ☐ Recuperado con secuela ☐ No recuperado ☐ Muerte - debido a la reacción adversa ☐ Muerte - el fármaco pudo haber contribuido ☐ Muerte - no relacionada al medicamento ☐ No se sabe

3.- INFORMACION DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Nombre Genérico	Denominación Distintiva	Laboratorio Productor
Número de Lote	Fecha de Caducidad	Dosis
Vía de Administración	Fecha de la Administración	
	Inicio	Término
	DÍA MES AÑO	DÍA MES AÑO
Motivo de Prescripción		
¿Se retiró el medicamento sospechoso? ☐ Sí ☐ No ¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? ☐ Sí ☐ No ☐ No se sabe ¿Se disminuyó la dosis? ☐ Sí ¿A cuánto? ☐ No ¿Se cambió la Farmacoterapia? ☐ Sí ¿A cuál? ☐ No ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? ☐ Sí ☐ No ☐ No se sabe Si no se retiró el medicamento ¿Persistió la reacción? ☐ Sí ☐ No ☐ No se sabe		

4. FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCION
			INICIO			TERMINO			
			DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES	AÑO	

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SIRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS 5-480-2000 EN EL D.F. Y AREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-001-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-594-3372 O AL TELEFONO 5-563-7090 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL



EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL. EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA: Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio.

6. PROCEDENCIA DE LA INFORMACION

UNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR		NOTIFICADOR INICIAL
Nombre y dirección del laboratorio productor		Nombre y dirección del Profesional
TELEFONO:		TELEFONO:
Fecha de recepción en el laboratorio Día _____ Mes _____ Año _____	¿Informado en el periodo estipulado? ☐ SI ☐ No	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? ☐ SI ☐ No
Origen y tipo del informe ☐ Inicial ☐ Seguimiento ☐ Estudio ☐ Literatura ☐ Profesional de la salud ☐ Paciente ☐ Hospital ☐ Asistencia extrahospitalaria		Tipo de informe: ☐ Inicial ☐ Seguimiento Origen: ☐ Hospital ☐ Asistencia extrahospitalaria

NOTA: EL ENVIO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISION DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSO LA REACCION ADVERSA.

INSTRUCTIVO DE LLENADO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS

(LA INFORMACION QUE USTED PROPORCIONE ES ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL)
 ESTE INFORME DEBE SER ENVIADO A: SUBDIRECCION DE FARMACOPEA, FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS
 GAUSS NUMERO 4, 7o PISO COL. CASA BLANCA, MEXICO D.F. C.P. 11590, TEL. y FAX. 203-43-78 E-mail: cpfum @ mpsnet.com.mx

1. INFORMACION DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO

- a? **INICIALES DEL PACIENTE.** Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente.
- b? **FECHA DE NACIMIENTO.** Indicar año, mes y día en que nació el paciente.
- c? **EDAD.** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarla en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
- d? **SEXO.** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
- e? **ESTATURA.** Indicar la estatura del paciente en cm.
- f? **PESO.** Indicar el peso del paciente en kg.

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA:

- a? **INICIO DE LA REACCION.** Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.
- b? **DESCRIPCION DE LA REACCION, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACION.** Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas, precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detectara falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicarse como una reacción adversa.
- c? **CONSECUENCIAS DEL EVENTO.** Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.

3.- INFORMACION DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

- a? Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad, indicar la dosis diaria, (en pediatría indicar la dosis por kg. de peso). Señale la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción.

- b? **CONSIDERACIONES DEL EVENTO.** Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

- a? Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

- a? Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION

- a? Para laboratorios productores
Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.
- b? Notificador Inicial
Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

NOTA. Tiempo de envío: Evento serio de Estudio clínico a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.
 Evento no serio de Estudio clínico al final del estudio.
 Informe espontáneo serio, a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.
 Informe espontáneo evento no serio, a más tardar 15 días hábiles posteriores a la notificación.

CONSIDERACIONES GENERALES

ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND
 ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 08-IV-1999
 ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DESREGULACION ECONOMICA: 08-IV-1999
 ESTE TRAMITE NO REQUIERE DE DOCUMENTOS ANEXOS.

Anexo 3.0

ESTUDIO DE EVENTOS TEMPORALMENTE ASOCIADOS A VACUNACIÓN (ETAV) FORMATO INTERINSTITUCIONAL DE NOTIFICACIÓN INMEDIATA													
ETAV-*													
FOLIO ETAV:													
FICHA DE IDENTIFICACIÓN Fecha de notificación: Local / / Jurisdic./Zona / Entidad/Deleg. / Región (IMSS) / / Nacional / /													
Nombre del paciente: Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)													
Fecha de nacimiento: / / Años Meses Género: 1. Masc. 2. Fem.													
Domicilio: Calle Número Colonia o barrio													
Localidad Municipio / Delegación Estado Jurisdicción													
Nombre de la Madre o responsable del niño: Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)													
NOTIFICACIÓN													
Institución notificante: 1. SSA 2. IMSS-DR 3. ISSSTE 4. Otras 5. IMSS-OP 6. DIF 7. PEMEX 8. SEDENA 9. SECMAR 10. PRIVADA													
Notificante: Nombre Lugar de trabajo Teléfono													
Institución vacunadora: (Ver código arriba)													
Vacunador: Nombre Lugar de trabajo Teléfono													
VACUNAS INVOLUCRADAS (S)													
Anotar en los cuadros correspondientes las dosis aplicadas (1. SI, 2. NO y 9. Lo desconoce), la fecha de aplicación de la (s) última de la (s) vacuna (s) relacionada (s) con E: ETAV, (Anexar fotocopia de a Cartilla Nacional de Vacunación). Vía de aplicación (1. I.M., 2. I.V., 3. Subcutánea, 4. Intradérmica, 5. Oral).													
	Dosis y fecha de aplicación					Refuerzos		fecha última d m a	Hora de aplicación	Laboratorio productor*	Núm. de lote	Fecha de caducidad	Vía de aplicación
	Preliminar	1a	2a	3a	Adicionales	1a	2a						
BCG													
Sabin													
DPT + HB + Hib													
Triple viral (SRP)													
DPT													
HB													
Td													
SR													
Otras (especificar)													
Diluyente para vacunas liofilizadas:													
Diluyente para vacunas liofilizadas:													
OBSERVACIONES:													
Señale los signos y síntomas presentados: 1. SI, 2. NO, 99. Se ignora. (No dejar espacios en blancos).													
Fiebre ☐	Exantema ☐	Crisis Convulsivas ☐	Urticaria ☐	Adenopatías ☐	Meningitis ☐								
Trombocitopenia ☐	Parálisis flácida ☐	Anafilaxia ☐	Púrpura ☐	Reacción local ☐									
Otros ☐													
Diagnóstico clínico inicial (del expediente clínico o del médico tratante) :													
Clasificación clínica Inicial: 1. ETAV Moderado 2. ETAV Grave													
Observaciones:													

ESTUDIO DE EVENTOS TEMPORALMENTE ASOCIADOS A VACUNACIÓN (ETAV)				
FORMATO INTERINSTITUCIONAL DE ESTUDIO Y SEGUIMIENTO				FOLIO ETAV: _____
Nombre del paciente: _____				
Edad:	Escolaridad:	Apellido paterno:	Apellido materno:	Nombre(s):
1. Available 2. Primaria incompleta 3. Primaria completa 4. Secundaria o técnica 5. Bachillerato 6. Licenciatura 7. Otra _____				
Nombre de la madre o tutor: _____				
Edad:	Escolaridad:	Apellido paterno:	Apellido materno:	Nombre(s):
(Ver código de arriba)				
Atendido por médico de:				
1. SSA 2. IMSS-03 3. ISSSTE 4. Otras 5. IMSS S 6. INF 7. PEMEX 9. SECMAR 10. Privado ¿CuN? _____				
Evolución al momento de la notificación:				
1. Recuperado sin secuela 2. Recuperado con secuelas 3. Defunción 4. Hospitalizado 99. Se ignora				
Duración del evento:				
1. (<1h) 2. (1-12 h) 3. (13-24 h) 4. (25-48 h) 5. En curso 99. Se ignora				
Clasificación inicial:				
1. Leve 2. Moderada 3. Grave 99. Se ignora				
CUADRO CLÍNICO / DIAGNÓSTICOS				
Inicio de primer signo o síntoma: _____				
Intervalo entre la vacunación y el primer signo o síntoma: _____				
Día: _____ Mes: _____ Año: _____ Hr: _____ Min: _____ Min: _____ Hr: _____ Día: _____				
Instrucciones: Señalar de acuerdo a la respuesta con 1= Si, 2= No y 99= Se ignora				
SIGNOS Y SÍNTOMAS			DIAGNÓSTICOS	
☐ Fiebre: Tiempo: _____ C° Fecha: ____/____/____ Duración: _____ Tiempo entre la aplicación de la vacuna e inicio de fiebre Minutos: _____ Horas: _____ Días: _____			☐ Sistema Neurológico ☐ Encefalitis ☐ Crisis convulsivas ☐ Meningitis ☐ Neuritis óptica ☐ Elipsoide hipotónico con hiporreflexia > 48h después de la inmunización ☐ Hipertensión intracraneana ☐ Parálisis de Bell ☐ Disminución de la audición ☐ Neuritis o neuralgia ☐ Síndrome de Guillain Barré ☐ Parálisis flácida aguda ☐ Otro: _____	
☐ Llanto persistente: Fecha de inicio: ____/____/____ Duración: Minutos: _____ Horas: _____ Días: _____				
☐ Reacción local: Fecha de inicio: ____/____/____ Duración: Minutos: _____ Horas: _____ Días: _____ Dolor, inflamación y calor local Induración: _____ Absceso: _____ Otro: ¿Cuál? _____				
☐ Exantema Tipo: _____ Fecha de inicio: ____/____/____ Duración: Minutos: _____ Horas: _____ Días: _____				
☐ Adenomegalias Cervical: ☐ Axilar: ☐ Inguinal: ☐ Diseminadas: ☐			☐ Sistema Hematológico ☐ Púrpura trombocitopénica idiopática ☐ Púrpura trombocitopénica trombótica ☐ Discrasias sanguíneas ☐ Otro: _____	
☐ Evento alérgico Fecha de inicio: ____/____/____ Duración: Minutos: _____ Horas: _____ Días: _____				
☐ Urticaria Fecha de inicio: ____/____/____ Duración: Minutos: _____ Horas: _____ Días: _____				
☐ Edema angioneurótico Fecha de inicio: ____/____/____ Duración: Minutos: _____ Horas: _____ Días: _____				
☐ Rinitis Fecha de inicio: ____/____/____ Duración: Minutos: _____ Horas: _____ Días: _____			☐ Otro ☐ Síndrome de Reye ☐ Síndrome de Stevens Johnson ☐ Pancreatitis ☐ Parotiditis ☐ Orquitis ☐ Eritema nudoso ☐ BCGosis ☐ Lupus vulgaris ☐ Osteomielitis ☐ Graft-versus-host ☐ Síndromes de reacción sistémica ☐ Esguino	
☐ Anafilaxia Fecha de inicio: ____/____/____ Duración: Minutos: _____ Horas: _____ Días: _____				
☐ Queloides Fecha de inicio: ____/____/____ Duración: Minutos: _____ Horas: _____ Días: _____				
☐ Neuritis óptica Fecha de inicio: ____/____/____ Duración: Minutos: _____ Horas: _____ Días: _____				

ANTECEDENTES

Instrucciones: Señalar de acuerdo a la respuesta con 1= Si, 2= No y 99= Se ignora

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS	ANTECEDENTES HERED FAMILIARES
☐ Cuadro clínico similar al presentado.	☐ Historia de cuadro clínico similar al presentado.
☐ Convulsiones.	☐ Historia de convulsiones.
☐ Alergias Especificar: _____	☐ Alergias. _____
☐ Enfermedad crónica o de base en el vacunado.	
¿Cuál? _____	

¿Tenía alguna enfermedad en el intervalo de 0 - 15 días antes de la vacunación? ☐

Especificar: _____

¿Ha estado recibiendo algún medicamento? ☐

Especificar: _____

Tiempo: del ____ / ____ / ____ al ____ / ____ / ____

En caso de haber recibido dosis previas del biológico en estudio ¿presentó algún problema? ☐

Especificar: _____

MANEJO

Diagnóstico (s) del tratante: _____

Observaciones del tratante: _____

Requirió hospitalización: ☐Días: 1. (<1) 2. (1 -3) 3. (4-6) 4. (> 7) 99. Se ignora ☐

Nombre del hospital: _____

Tratamiento (genérico): _____

Fecha de ingreso: ____ / ____ / ____

Diagnóstico de ingreso: _____

Fecha de egreso: ____ / ____ / ____

Diagnóstico de egreso: _____

ESTUDIOS ESPECIALES EN EL PACIENTE

	¿Cuál?	Fecha	Resultados de importancia
Laboratorio:	_____	____/____/____	_____
Gabinete:	_____	____/____/____	_____
Histopatología:	_____	____/____/____	_____
Otro:	_____	____/____/____	_____

VIGILANCIA

Instrucciones: Señalar de acuerdo a la respuesta con 1= Si, 2= No y 99= Se ignora

☐ ¿Se realizó entrevista?☐ ¿A quién?: _____☐ ¿Por quién?: _____

1. Investigador CENSA 2. Investigador DGE

3. Investigador Estatal 4. Investigador jurisdiccional

☐ ¿Realizaron actividades de investigación y control?

Especificar: _____

☐ Institución participante:

1. SSA 2. IMSS-O 3. ISSSTE 4. Otras 5. IMSS-S 6. DIF

7. PEMEX 8. SEDENA 9. SECMAR 10. PRIVADA

11. SECTORIAL

☐ ¿Se realizó búsqueda de casos?☐ ¿Se realizó encuesta?

☐	Número de encuestados	(Cantidad)
☐	Número de vacunados	(Cantidad)
☐	Número de no vacunados	(Cantidad)
☐	Número de sintomáticos	(Cantidad)
☐	Número de asintomáticos	(Cantidad)

☐ ¿Se realizó estudio de Red de Frío?☐ ¿Accidente relacionado con el biológico?☐ Estudios especiales de referencia (IndRE)

¿Cuál (es)?: _____

Resultado: _____

☐ ¿Se realizó estudio de vacunas? (LNSP)

¿Cuál (es)?: _____

Resultado: _____

Anexo 3.3

E:AV-2

SEGUIMIENTO (a partir de los signos y síntomas iniciales)

Instrucciones: Señalar de acuerdo a la respuesta con 1= Si, 2= No y 99= Se ignora

TIEMPO	Recuperación sin secuelas	Recuperación con secuelas	Defunción	Pérdida de seguimiento (especificar)
7 días ____/____/____ Día Mes Año				
15 días ____/____/____ Día Mes Año				
1 mes ____/____/____ Día Mes Año				
6 meses ____/____/____ Día Mes Año				
1 año ____/____/____ Día Mes Año				

CLASIFICACIÓN FINAL DEL ETAV

Clinica: 1. Leve 2. Moderado 3. Grave

Epidemiológica: 1. Causales 2. Coincidente 3. Error técnico 4. Desconocido

Vacuna asociada: 1. BCG 2. Sabin 3. Pentavalente 4. SRP 5. DPT 6. SR 7. HB 8. Hib
9. Td 10. Otra ¿cuál? _____ 11. Ninguna

Observaciones: _____

Fecha de terminación del estudio: ____/____/____
 Día Mes Año

Responsable (s) del estudio: _____
 Paterno Materno Nombre (s)

Cargo: _____ Área: _____
 No. Telefónico: _____ FAX: _____
 REDSSA: _____ Correo electrónico: _____

Responsable (s) del estudio: _____
 (Jefe inmediato) Paterno Materno Nombre (s)

Cargo: _____ Área: _____
 No. Telefónico: _____ FAX: _____
 REDSSA: _____ Correo electrónico: _____

 Firma
 (Jefe inmediato)

 Firma

XIII. Bibliografía.

1. Laporte J-R, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En JR Laporte, G Tognoni (eds) Principios de epidemiología del medicamento, 2ª ed. Barcelona. Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 1-24
2. EnairsonT., Berman U., Wiholm E.: Principles and Practice of Pharmacoepidemiology. In: Drug Treatment (Averi eds), 4ª edición, 1997: 370-392
3. Franks, M.E., et al. Review: Thalidomide. The Lancet, volumen 363, 29 de mayo de 2004, págs. 1802-1811.
4. Laporte JR., Baksaas I, Lunde PKM. General background. En: MNG Dukes (ed) Drug Utilization studies Methods and uses. 2ª ed. WHO Regional publications. European series N°45. Copenhagen: Oficina Regional Europea de la OMS, 1993:5-22
5. JR Laporte, La evaluación del efecto de los Medicamentos, En: Laporte JR (ed) Principios Básicos de investigación Clínica, 1ª ed. Madrid. Ediciones Ergon, 1993: 3-4

6. Medavar C: Power and Dependence: Social Audit on the Safety of Medicine. Social Audit Ltd. London, UK, 1992.
7. Becerril MM, Díaz MA, Bondani GA. Introducción a la farmacovigilancia. México: SSA; 1995.
8. Comité de expertos de la OMS. Selección y uso de medicamentos esenciales. Serie de informes técnicos N° 615, 641, 685, 722, 770 y 796. Ginebra. Organización Mundial de la Salud, 1977, 1983, 1988, 1990 y 1992..
9. Davis D.M., History and epidemiology, En: DM Davis (eds). Textbook of adverse drug reactions. 4th edit. Oxford University press. 1991: 1-15
10. JAMA 1998;279:1200-1205.
11. Thompson C and MacEoin: The Health Crisis. The Natural Medicines Society, U.K., 1988.
12. Comité de expertos: International drug monitoring: The role of national centres. Tech Rec Ser N° 498. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 1972.

13. Laporte J-R,. Métodos aplicados a los estudios de utilización de medicamentos. En JR Laporte, G Tognoni (eds) Principios de epidemiología del medicamento, 2ª ed. Barcelona. Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 67-93.
14. EnairsonT., Berman U., Wiholm E.: Principles and Practice of Pharmacoepidemiology. In: Drug Treatment (Averi eds), 4ª edición, 1997: 370-392
15. Sanz E, Boada J. Farmacovigilancia en pacientes hospitalizados. Rev Farmacol Clin Exp 1985; 2: 349-353.
16. Rawlins MD,Thompson JW. Paathogenesis of adverse drug reaction. En: Davies DM, editor. Davies's textbookof adverse reactions drug. New York; USA: Oxford University Press; 1997. p.44
17. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts AAC. An ABC of drug related problems. Drug Safety 2000; 22(6):416-423
18. Sanz E, Boada J. Drug adverse reactions in pediatric outpatients. Int J Clin Pharm Res 1987; 7: 169-172.

19. Borda I, Slone D, Jick M. Assesment of adverse reactions within a drug surveillance program. JAMA 1968; 205: 645-647.
20. Major S., Badr S., Bahlawan L. et al. Drug related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence associations and relation to self medicating behaviour. Clin Pharmacol Ther 1998; 64:450-461.
21. Levy M, Lipshitz M, Eliakim M. Hospital admissions due to adverse drug reactions. Am J Med Sci 1979; 277: 49-56.
22. Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. Eur J Clin Pharmacol 1981; 20: 193-200.
23. Talley RB, Laventurier MF. Drug induced illness. JAMA 1974; 229: 1043-1044.
24. Johnson JA., Lyle Bootman JL. Drug related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. Arch Intern Med 1995; 155:1949-1956
25. Goettler M., Schneeweiss S. And Hasford J. Adverse Drug Reaction Monitoring- Cost and benefit considerations Part II: Cost and preventability of Adverse Drug Reactions leading to Hospital Admission. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1997; 6 (suppl 3):S79-S90.

26. Kramer MS, Hutchinson TD, Flegel KM, Naimark L, et al. Adverse drug reactions in general pediatric outpatients. *Pediatrics* 1985; 106: 305-310.
27. Hendenmalm K, et al. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Safety* 2002; 25: 1107-16.
28. Griffiths J, Springuel P. Atypical antipsychotics; impaired glucose metabolism. *Can Adverse Drug React News* 2001; 11: 3–6.
29. Martindale the complete drug reference. Pharmaceutical Press. 2002.
30. Lazarou J., Pomeranz BH., Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279:1200-1205
31. http://www.minsa.gob.ni/bns/monografias/Full_text/Pediatrica/update/ciclosporina%20a%20en%20pacientes%20anemia.PDF
32. <http://www.farmaciasahumada.cl/stores/fasa/html/mft/PRODUCTO/P7381.HTM>
33. <http://profesional.medicinatv.com/fmc/cursovacunas/vacuna2/reacciones.asp>