



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO
DE MÉXICO**



FACULTAD DE QUÍMICA

***Análisis de reacciones adversas a medicamentos
notificadas a través del programa permanente de
farmacovigilancia en el Centro Médico “Lic. Adolfo López
Mateos” del ISEM.***

TESIS

Para obtener el título de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

Presenta:

Jessica Flores Gutiérrez

Asesor Interno: **Dr. en C.Q Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez.**

Asesor Adjunto: **Dra. En F. y T. F. Mariana Ortiz Reynoso.**

Asesor Externo: **Lic. en F. Katia Yulibeth Bustamante Ríos.**

ÍNDICE

Índice	ii
Abreviaturas	vi
Índice de tablas	v
Índice de gráficas	vi
I. Resumen	1
II. Antecedentes de la temática	2
III. Importancia del problema	12
IV. Planteamiento del problema	13
a. Pregunta de investigación.....	14
V. Objetivos	15
a. Objetivo General	
b. Objetivos específicos	
VI. Marco teórico	16
VII. Material y Métodos	42
a. Tipo de estudio.....	42
b. Diseño de estudio.....	42
c. Criterios de selección, inclusión, exclusión y eliminación.....	42
i. Criterios de inclusión	
ii. Criterios de exclusión	
iii. Criterios de eliminación	
d. Procedimiento.....	43
e. Variables de estudio.....	44
f. Diseño estadístico.....	46

VIII. Presentación y discusión de resultados.....	47
IX. Conclusiones.....	76
X. Sugerencias.....	79
XI. Referencias de consulta.....	80

ABREVIATURAS.

Abreviatura	Significado
AINEs	Antiinflamatorios No Esteroideos.
CIFV	Centro Institucional de Farmacovigilancia.
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
CMALM	Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”.
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia.
CYP3A4	Citocromo P450 3A4.
FDA	Food and Drug Administration.
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.
ISEM	Instituto de Salud del Estado de México.
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social.
ISSEMyM	Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PPFV	Programa Permanente de Farmacovigilancia.
SNC	Sistema Nervioso Central.
sRAM's	Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos.
UFVH	Unidad de Farmacovigilancia Hospitalaria.
USA	Estados Unidos Americanos.

ÍNDICE DE TABLAS

No. de tabla	Título	Página
1	Número de pacientes que presentaron RAM's clasificados por grupos etarios	48
2	Patologías concomitantes	50
3	Polifarmacia presente en las RAM's	58
4	Total de medicamentos causantes de RAM's	61
5	Total de reacciones adversas a medicamentos reportadas	64
6	Prevalencia por año en el CMALM	71
7	Gasto hospitalario	73

ÍNDICE DE GRÁFICAS

No de gráfica	Título	Página
1	No. de pacientes que presentaron RAM clasificados por género	47
2	Notificaciones de RAM por grupo etario	48
3	Patologías concomitantes	49
4	Clasificación de pacientes según su farmacoterapia	57
5	Polifarmacia	58
6	Interacciones fármaco-fármaco	59
7	Medicamentos causantes de RAM	60
8	Vías de administración utilizadas en la población en estudio	62
9	Reacciones adversas más frecuentes	63
10	RAM's agrupadas por sistema del cuerpo humano	35
11	Clasificación de las RAM's por severidad	66
12	Clasificación de las RAM's por desenlace	67
13	Clasificación de las RAM's por calidad de la información	68
14	Clasificación de las RAM's por causalidad	69
15	Clasificación de las RAM's según clasificación de Thompson y Rawlins	70
16	Prevalencia por año	72

RESUMEN.

En México la Farmacovigilancia inicia oficialmente en 1995, cuando la Secretaría de Salud implementa dentro del programa de control y vigilancia de medicamentos, el Programa Permanente de Farmacovigilancia (PPFV), considerado como el “Instrumento para conocer el perfil de seguridad y detectar oportunamente problemas potenciales con el uso de medicamentos”, para así poder detectar problemas relacionados con estos y promover su uso seguro en los pacientes (Bustamante, 2014).

Entre las estrategias para detectar problemas relacionados con los medicamentos y promover su uso seguro en los pacientes, encontramos a la farmacovigilancia, que nos lleva a detectar, evaluar, comprender y prevenir los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas (sRAM's), las reacciones adversas (RAM's), o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos, a través de un sistema de notificación efectivo.

El objetivo principal es analizar las RAM's notificadas a través del PPFV en el Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos” del ISEM, para comprender su desarrollo en los pacientes y con ello proponer acciones de prevención para mejorar el uso de los medicamentos.

Como material principal las notificaciones de RAM's reportadas a la unidad de farmacovigilancia del CMALM a través del PPFV durante 2015 y 2016, de acuerdo a la metodología referida en la NOM-220-SSA1-2012.

Mediante este estudio se obtuvo que el tramadol (10.15%) es el medicamento con mayor número de notificaciones, seguido del ciprofloxacino (8.86%), mientras que rash fue la RAM más frecuente con un 15.45%; además se determinó la prevalencia por años desde 2013 (0.01%) hasta 2016 (1.23%), así como el costo de dos RAM's graves (Síndrome de Stevens Johnson) es de \$621,197.50.

Un monitoreo continuo de todos los pacientes permitiría detectar oportunamente una RAM para así dar tratamiento en tiempo, a su vez evitar que esta sea grave y genere un costo adicional a la Unidad Médica.

ANTECEDENTES DE LA TEMÁTICA.

Farmacovigilancia en el Mundo

La Organización Mundial de la Salud y el Programa Internacional de Vigilancia de Medicamentos establecen que la prevalencia de RAM's en la población debe encontrarse dentro del 0.7% al 35% (Laporte y Capellà), siendo así, los países miembros de dicho Programa se encargan de analizar los reportes de RAM y evaluar la prevalencia que tienen en su población, de entre estos estudios podemos citar los siguientes:

En Inglaterra existen registros que en el periodo de 1996 a 2005 tuvieron aproximadamente 258,222 episodios de hospitalización debido a reacciones adversas a medicamentos, de las cuales las principales fueron: anemia hemolítica, neuropatía, cardiomiopatía, anemia aplásica, entre otros; así como los principales medicamentos causantes de dichas RAM's son: los agentes sistémicos primarios, analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios y antibióticos (Hitesh et al., 2007:11).

Otro estudio realizado en la región de Midi-Pyrénées, Francia durante 2005 a 2008 muestra un total de 146 reportes de RAM's de los que el 63% fueron registrados en pacientes femeninas con edad promedio de 69 años \pm 17 años, siendo los medicamentos neuropsicotrónicos el grupo con más reportes, seguido de antitrombóticos, anticoagulantes y antiinfecciosos; las manifestaciones con mayor incidencia fueron cutáneas, neuropsíquicas, cardiovasculares y gastrointestinales (Gony et al. 2010: 8).

En 2008 la Comisión Europea reportó que las RAM's son responsables del 3 al 10% de las admisiones hospitalarias, esto corresponde de 2.5 a 8.4 millones de hospitalizaciones anualmente en este continente (Rodriguez et al. 2001). Mientras que un estudio realizado durante abril de 2008 a marzo de 2009 en un hospital de tercer nivel en el sur de India muestra la prevalencia de RAM's corresponde al 6.5%; se analizaron 57 RAM's la mayoría de severidad moderada (49%), presentadas en pacientes mayores de 60 años, el grupo de medicamentos mayormente asociados fueron los antibióticos (23%) y el sistema más afectado fue el gastrointestinal (Geer et al. 2016).

No obstante mediante estudios recientes (2012 a 2013) en India se deja ver que la Farmacovigilancia sigue siendo una actividad sin un gran desarrollo en este país, ya que reportaron 135 RAM's presentadas por 120 pacientes en un hospital de tercer nivel de atención, de las cuales, se descartaron 24 por su dudosa causalidad una vez valoradas por el Algoritmo de Naranjo; de las 111 RAM's analizadas, el 53.61% fueron en pacientes femeninas con una edad total promedio de 40 años, estos eventos adversos afectaron en mayor proporción a los sistemas dermatológico y gastrointestinal; el grupo terapéutico con mayor frecuencia de notificaciones fueron los antimicrobianos, seguidos de los AINEs (Prakash et al. 2014: 8).

De acuerdo a otro estudio desarrollado en el hospital Shifa en Perintalmanna, India se estudiaron un total de 49 RAM's en 2012 en las cuales se observa una mayor frecuencia de reporte a antibióticos, principalmente a cefalosporinas (34.69%), seguido de fluoroquinolonas; del 100% de las RAM's el 59.18% fueron predecibles y se presentaron mayormente en pacientes masculinos geriátricos, con la presencia de RAM's en estos pacientes se incrementa el costo de la hospitalización (Shamna M, et al. 2013: 6).

En otro estudio se realizó una comparación internacional entre hospitales de Inglaterra, Alemania y Estados Unidos Americanos, siendo las muestras diferentes entre el rango de 6 y 7 millones de pacientes por país, con un rango de edad de los 47 a los 59 años, encontrando que la prevalencia más alta la obtuvo USA con 5.64%, luego Alemania con 4.78% e Inglaterra con 3.22% la RAM más frecuente en este estudio fue enterocolitis por *Clostridium difficile*, seguida de trombocitopenia y los medicamentos más frecuentemente reportados fueron benzodiazepinas, antidepresivos y AINEs (Stausberg J, 2014:9).

Otros autores realizaron una revisión sistemática de 2000 al 2011 donde revisaron 15 estudios de países como Uganda, Rumania, España, Alemania, Suecia, Francia, Holanda, Colombia, India, Reino Unido y Brasil en la cual los autores pudieron observar que las RAM's constituyen un problema clínico muy usual en el ámbito hospitalario ya que estas son una de las causas de morbilidad y mortalidad más frecuentes pero bastante subestimadas debido a que las reacciones adversas a medicamentos se encuentran relacionadas aproximadamente con el 2.4 al 12% de las admisiones hospitalarias, además incrementan los costos de la atención a la salud de los pacientes que las presentan, es por esto que se necesita mayor contribución al reporte de RAM's por parte de los profesionales de la salud o bien de las unidades hospitalarias (Salas et al. 2012).

Sin embargo, los avances de los programas de farmacovigilancia en América Latina son variados, por ejemplo, Cuba cuenta con los avances más contundentes ya que sus programas se encuentran soportados por profesionales especializados en Farmacoepidemiología quienes se encargan de analizar los reportes recibidos y los envían a la unidad provincial, que se encarga de enviarlas al Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; además de ser el país con más notificaciones en América Latina, cerca de 16,500 por año y también forma parte de los 20 países con mayor tasa de reportes por millón de habitantes (Millán, 2007). Se realizó un estudio descriptivo analizando los efectos adversos graves

por medicamentos del año 2003 al 2012, tomaron información de la base de datos nacional, se cuantificaron 116,814 notificaciones de RAM's, 1,583 fueron graves predominando en pacientes femeninas, adultas de entre 18 a 59 años; los medicamentos más frecuentes fueron las penicilinas y las reacciones de hipersensibilidad las más reportadas (Jiménez et al. 2014).

Brasil es otro de los países con mayor número de reportes (29,000 reportes de 2001 a 2006) debido a que ha emitido cerca de 50 alertas nacionales y traducido 290 alertas internacionales, aun así pretenden fortalecer más su sistema, implementando un programa de farmacias notificadoras y un hospital centinela que se encuentra vinculado con 104 hospitales y 1,655 farmacias; gracias a sus avances en el programa se ha permitido realizar 8 investigaciones epidemiológicas formales (Millán, 2007). Un estudio realizado en el Hospital General de Palmas ubicado en la ciudad de Palmas en el Norte de Brasil con duración de 8 meses (abril 2009 – agosto 2009) donde determinaron que la mayor tasa de RAM's se presentó en adultos con un rango de edad de 15 a 50 años, notaron que el género no es considerado factor de riesgo; la manifestación más frecuente fue rash y el medicamento con mayor reportes fue metamizol sódico, seguido del tramadol y de la vancomicina, la mayoría de las reacciones fueron prevenibles y el factor predisponente fue la polifarmacia (Alves et al. 2013).

Uruguay ha realizado esfuerzos por promover e impulsar la farmacovigilancia en su país, su centro de farmacovigilancia se encuentra dirigido por la Facultad de Medicina de la Universidad de Uruguay y cuenta con 1,000 notificaciones de RAM desde 1997 a 2006 (Millán, 2007). Dentro de los estudios que se encuentran de este país existe uno donde se describe la situación de las RAM's en el hospital de Clínicas (el hospital de la Universidad de la República de Uruguay) en este las hospitalizaciones por RAM fueron mayormente causadas por antibióticos, antineoplásicos e inmunomoduladores, la edad promedio fue de 57 años (Giachetto et al. 2008).

Algunos otros estudios que reflejan la situación en países latinoamericanos, como en Colombia por ejemplo se desarrolló un estudio en el servicio de medicina interna en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, durante un periodo de 2 meses, donde se estudiaron 89 reacciones adversas a medicamentos en total, siendo pacientes masculinos la mayoría de la población con una media de edad de 58.5 años, la mayoría de las RAM's fueron leves y el sistema más afectado fue el gastrointestinal, seguido por el hematológico; el medicamento más relacionado con dichas RAM's fue la enoxaparina y como factores de riesgo se detectaron a la polifarmacia, el género, falla renal o hepática y las interacciones entre medicamentos (Zavaleta M y Rosete R, 2007: 7).

De los países latinoamericanos son República Dominicana, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Paraguay y Uruguay los que no cuentan con estudios formales de farmacovigilancia (Millán, 2007).

Un estudio realizado en 6,238 hospitales de Estados Unidos durante 1998 donde se estudiaron 12,261,737 admisiones hospitalarias correspondientes a 8,208,960 pacientes de los cuales 141,398 desarrollaron alguna reacción adversa a medicamentos; el grupo de medicamentos más reportado fueron los glucósidos cardiotónicos (como la digoxina por ejemplo) en un 11.73%, seguido de los corticosteroides adrenales en un 8.94% y medicamentos antineoplásicos o inmunosupresores en un 8.08%; asociando a la hipertensión, falla cardiaca y fibrilación arterial como diagnósticos más frecuentes en la presencia de RAM's en estos pacientes (Bond y Raehl, 2006: 8).

En Estados Unidos se estima que los agentes antimicrobianos ocasionan aproximadamente 142,000 ingresos a urgencias por año, a diferencia de lo que sucede en Cuba, estos medicamentos ocupan el primer lugar de los reportes de

RAM's (Orta A et al. 2012), se ha observado en los estudios ya descritos que los grupos terapéuticos reportados como principales productores de RAM's a nivel mundial son los antibióticos y analgésicos.

Farmacovigilancia en México

Para poder referir que un medicamento es seguro es necesario que el riesgo en cuanto al uso de este sea aceptable en relación al beneficio terapéutico que aporta, o bien, se considera aceptable el patrón de reacciones adversas presentado (Betancourt R, et al. 2004).

Como se ha mencionado con anterioridad la farmacovigilancia en México no es una actividad completamente desarrollada ni conocida por el 100% de profesionales de la salud Mexicanos, a pesar de eso se han realizado algunos estudios de farmacovigilancia, uno de ellos se llevó a cabo en el Hospital Médica Sur durante octubre 2006 a agosto 2007, en el cual se contemplaron 98 reacciones adversas a medicamentos, siendo el género femenino la mayoría de los pacientes, con un promedio de edad de 41.4 ± 19.4 años; las reacciones más comunes fueron dermatológicas, seguidas de las gastrointestinales y neurológicas; causadas principalmente por antibióticos y AINEs (Becerril A M, 2011).

Otro fue desarrollado dentro del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) donde se realizó una encuesta a 328 pacientes y se encontraron 81 pacientes que presentaron reacción adversa a medicamentos durante su hospitalización, el 61.7% de los pacientes fueron mujeres con una edad promedio de 48.2 años y los medicamentos mayormente productores de RAM's fueron antibióticos β -lactámicos y antineoplásicos, las manifestaciones más frecuentes fueron urticaria y angioedema; además se obtuvo

una prevalencia de 24.69% posiblemente atribuible a la inclusión de los antecedentes previos a la hospitalización de los pacientes (Moreno A A y Corcho A, 2000).

Otros estudios de Farmacovigilancia desarrollados en los diferentes Estados de la República en el periodo de 2010 a 2014, la mayoría desarrollado en la Ciudad de México (59 estudios), seguido por el Estado de México; 10 estudios realizados en la ciudad de Toluca (11 estudios en total), Jalisco 10 estudios, Hidalgo y Veracruz 9 estudios, Puebla 7 estudios, Michoacán 3 estudios, Guanajuato, Querétaro, Oaxaca y San Luis Potosí con 2 estudios en cada estado y finalmente Tamaulipas, Morelos y Tijuana con 1 estudio por estado, de los estudios de interés para este trabajo se presenta un listado y un breve resumen a continuación (Bermúdez C B I, 2015).

Tipo de estudio	Lugar/Año	Autores	Resumen
Descriptivo	Ecatepec Agosto 2013 – 2014	Tapia, R. R., Toledo, V. I., García, A. L., Juárez, R. V. y Méndez, H. M.	Observaron el aumento del número de reportes de RAM's con la presencia de un profesional farmacéutico en Centro Médico Ecatepec, ISSEMYM, tuvieron 190 reportes, el 35% con grado 3 en calidad de la información, 14% grado 1 y 1.51% grado 2; gravedad moderada (46.62%), leve (24.32%), letal (2.03%) y grave (27.03), los medicamentos más frecuentes fueron 34.68% Sistema Nervioso, 9.68 gastrointestinal y metabolismo y 20.16% antiinfecciosos.

Prospectivo/ Longitudinal	Tijuana B.C Enero 2017 – Abril 2014	Salas, R. S., Pérez, M. M. y Meléndez, S. L.	Seguimiento intensivo de pacientes hospitalizados en Medicina Interna del Hospital Regional No.1 del IMSS; se presentaron 131 RAM's en 116 pacientes de un total de 1295 estudiados; el 67.2% de RAM's fueron tipo A, 46.6% probables, 84% moderadas y el grupo principal de medicamentos fue el de los antiinfecciosos con 25.2%, musculoesqueléticos 19.8% y gastrointestinales 16.8%. Los factores asociados fueron: edad ($p=0.004$), días de hospitalización ($p=0.003$), número de medicamentos ministrados ($p=0.003$) e hipertensión arterial ($p=0.034$).
Descriptivo	Guanajuato No definido	Ruíz, E. G., García, F. F. y Martínez, A. E.	Identificación y evaluación de RAM's en pacientes mayores de 18 años con tratamiento antimicrobiano durante su estancia hospitalaria, entrevistaron 183 pacientes (75 mujeres y 108 hombres) con una media de edad de 46 años. El 8.7% de los pacientes presentaron RAM's siendo el 81.25% leves, 6.25% moderadas y 12.5% graves; el medicamento con mayor frecuencia fue el ciprofloxacino con 40% y la piel y el sistema circulatorio resultaron mayormente afectados.
Descriptivo	México, D.F Enero a Diciembre 2010	Rosete, R. A.	Describió los métodos de la Farmacovigilancia para mejorar la atención farmacéutica y el seguimiento del paciente, de 117 notificaciones y un total de 229 RAM's el 61.13% fueron féminas con una edad promedio de 46.9 ± 19.6 años, los grupos terapéuticos asociados fueron antibióticos (19.6%), antineoplásicos (13.3%), corticoesteroides (11.17%), opioides (7.4%); los sistemas más afectados fueron el 29.7% dermatológico, 15.28% gastrointestinal, 13.1% sistema nervioso central, 7.9% sistema cardiovascular; la mayoría de las reacciones fueron de intensidad moderada.

Observacional/ Retrospectivo	México, D.F Enero a Diciembre 2009	Velázquez, A. N., Álvarez, A. H., Rosete, R. A.	Estudio retrospectivo de 12 meses en el servicio de urgencias del Hospital Médica Sur se detectaron 30 RAM's, predomina el sexo femenino en gran proporción, edad promedio de 32 ± 14.6 años; los sistemas más afectados son el gastrointestinal 33.3%, dermatológico y nervioso 30%, la mayoría de severidad grave.
Descriptivo	Oaxaca 2009	Gatica, C. N., Garnicaz, S. A., Palacios, O. A., Reyes, V. L. y Sánchez, M. N.	Análisis de notificaciones de Sospechas de Reacción Adversa notificadas al Centro Estatal de Farmacovigilancia de Farmacovigilancia, siendo la citarabina el medicamento más reportado y las manifestaciones gastrointestinales y náuseas con mayor frecuencia.
Retrospectivo	Zapopan, Jalisco Enero a Diciembre 2008	Plasencia, G. M., Escutia, G. R., Cortez, A. C., Bautista, N. R., Ruíz, P. A. y Uribe, L. A.	Estudio retrospectivo de los reportes de sospechas de RAM notificadas al Centro Institucional de Farmacovigilancia, se registraron 196 RAM's, la mayoría de los pacientes fueron femeninos 65.8% de un rango de edad de 31 a 60 años, la mayoría de las reacciones fueron de severidad moderada (46.4%) y los medicamentos más frecuentes fueron los antineoplásicos, seguidos de los analgésicos y los antibióticos; las manifestaciones más frecuentes fueron náuseas en un 34.2%, 14.3% fatiga y 12.2% rash.
Retrospectivo – Transversal	Toluca 2011	Soto C.L., Alcántara, T. M., Vázquez, M. E., Kravzov, J. J. y Ríos, C. C.	Realizaron un diseño del CIFV mediante un estudio retrospectivo y transversal en el Hospital Municipal de Tenango del Valle Bicentenario; analizaron 140 expedientes clínicos, los medicamentos más utilizados fueron paracetamol, amoxicilina, ampicilina y amikacina con presencia de interacciones.

Prospectivo	Toluca Julio a Diciembre 2006	Gómez O. L. M., Cuero, V. C., Galar, M., Neri, C. N y Hernández, M. O.	Análisis de RAM's a diclofenaco en la Unidad Médico Familiar No. 222 del IMSS; 285 RAM's con una prevalencia de 10.98%, encontraron un registro mayor de afecciones al sistema gastrointestinal, del total de RAM's el 40.70% fueron posibles, 32.28% probables y 5.96% dudosas, principalmente moderadas 72.98%.
Prospectivo	Toluca Julio a Diciembre 2006	Martínez, M. Y.	Estudio realizado en la Unidad Médico Familiar No. 222 del IMSS con 41 RAM's el 78.05% sexo femenino y el 51.22% del total de pacientes mantenían un estado nutricional inadecuado y el 92.68% tomaba más de un medicamento a la vez. Obtuvo una prevalencia de 0.019%, siendo el SNC más afectado, seguido del gastrointestinal y dermatológico. Fueron 60.98% RAM's posibles, 31.71% probables y las mayoría fueron leves.

IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

A lo largo del desarrollo de la farmacovigilancia a nivel mundial y en nuestro país, se han instalado Programas de Farmacovigilancia en los distintos países miembros del Programa Internacional de Monitoreo de medicamentos, a través de los cuales podemos obtener información acerca de las reacciones adversas presentadas a nivel mundial y local, así como las características de la población que las presenta.

Por lo anterior, se han observado varios estudios de farmacovigilancia importantes para el desarrollo de esta investigación, como lo es el estudio realizado recientemente en India donde se deja ver que la Farmacovigilancia sigue siendo una actividad sin un gran desarrollo en este país, ya que reportaron 135 RAM's presentadas por 120 pacientes en un hospital de tercer nivel de atención, de estas 135 reacciones se descartaron 24 por su dudosa causalidad una vez valoradas por el Algoritmo de Naranjo; de las 111 RAM's analizadas, el 53.61% fueron en pacientes femeninas con una edad total promedio de 40 años, estas RAM's afectaron en mayor proporción al sistema dermatológico y gastrointestinal y el grupo terapéutico con mayor frecuencia de RAM's fueron los antimicrobianos, seguidos de los AINEs (Prakash et al. 2014: 8).

Por otro lado, observamos los realizados en México, como el del Hospital Médica Sur que se llevó a cabo durante octubre 2006 a agosto 2007, donde se contemplaron 98 reacciones adversas a medicamentos, siendo el género femenino la mayoría de los pacientes, con un promedio de edad de 41.4 ± 19.4 años; las reacciones más comunes fueron dermatológicas, seguidas de las gastrointestinales y neurológicas; causadas principalmente por antibióticos y AINE's (Zavaleta M y Rosete R, 2007: 7). Y el del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se realizó una encuesta a

328 pacientes y se encontraron 81 pacientes que presentaron reacción adversa a medicamentos durante su hospitalización, el 61.7% de los pacientes fueron mujeres con una edad promedio de 48.2 años y los medicamentos mayormente productores de RAM's fueron antibióticos β -lactámicos y antineoplásicos, las manifestaciones más frecuentes fueron urticaria y angioedema; además se obtuvo una prevalencia de 24.69% posiblemente atribuible a la inclusión de los antecedentes previos a la hospitalización de los pacientes (Becerril A M, 2011).

Por lo anterior y con el objeto de coadyuvar las investigaciones ya realizadas a nivel mundial y local, se propone analizar las Reacciones Adversas a Medicamentos notificadas a través del Programa Permanente de Farmacovigilancia en el Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos" del ISEM en el año 2015-2016, con lo cual podremos conocer no solo la epidemiología de las RAMs sino además los medicamentos causantes, las manifestaciones más frecuentes, los sistemas más afectados y la prevalencia de estas, para así comprender su desarrollo en los pacientes y con ello proponer acciones de prevención para mejorar el uso de los medicamentos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente existen bastantes riesgos los cuales pueden considerarse producto de la globalización y comercialización de nuevos medicamentos, dichos riesgos pueden ser detectados mediante programas de farmacovigilancia; algunos de los riesgos pueden ser; medicamentos de baja calidad o falsificados, medicamentos que no son empleados adecuadamente y el uso irracional de los medicamentos (Bermúdez C B I, 2015).

De acuerdo a los antecedentes de la farmacovigilancia y considerando que existe más información registrada sobre las RAM's en otro tipo de poblaciones, es necesario vigilar el efecto de los medicamentos en nuestra población.

Puesto que existe poca información acerca de las reacciones adversas a medicamentos en la población mexicana y en especial en los que residen en el Estado de México, es necesario conocer cuáles son aquellos medicamentos a los que se registra mayor número de RAM's en los pacientes del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos" del Instituto de Salud del Estado de México así como las manifestaciones más frecuentes, la relación causal, el tipo de pacientes que las presenta y el sistema más afectado.

¿La epidemiología y los factores de predisposición a reacciones adversas a medicamentos de los pacientes del CMALM del ISEM guardan relación significativa a los reportados en la literatura nacional y mundial?

OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar las Reacciones Adversas a Medicamentos notificadas a través del Programa Permanente de Farmacovigilancia en el Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos” del ISEM, para conocer su epidemiología y comprender su desarrollo en los pacientes y con ello proponer acciones de prevención para mejorar el uso de los medicamentos.

Objetivos específicos:

- I. Determinar la epidemiología de las RAM's en estudio.
- II. Determinar los principales medicamentos causantes de las Reacciones Adversas más frecuentes en la unidad hospitalaria en estudio.
- III. Determinar las manifestaciones más frecuentes ocasionadas por los medicamentos en la población estudiada.
- IV. Determinar los tipos de sistemas del cuerpo humano que se observan más afectados con la presencia de las RAM's.
- V. Obtener la prevalencia de las RAM's presentadas en los pacientes del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”, ISEM, del 2015 al 2016.
- VI. Determinar los posibles agentes causales para la presencia de RAM's en los pacientes del CMALM.
- VII. Proponer acciones de prevención de aparición de Reacciones Adversas a Medicamentos en el CMALM.

MARCO TEÓRICO

Si bien es cierto el propósito de los medicamentos es aliviar o curar una enfermedad y con esto lógicamente sólo observamos los efectos positivos de estos, pero no es el único efecto que producen ya que también hay efectos indeseables o reacciones adversas a medicamentos.

Debido a algunas cuestiones que han surgido a partir del uso de los medicamentos fue necesaria la creación de una serie de actividades e intereses para intentar dar respuesta a los efectos de los medicamentos sobre una población, estas actividades reciben el nombre de “farmacoepidemiología” (Hartzema G A y Martin N, 1991).

El término “farmacoepidemiología” hace referencia al estudio del uso y efecto de los fármacos en grandes poblaciones y surge de la agrupación de la farmacología clínica que estudia los efectos de los fármacos en los seres humanos y la epidemiología que es la que permite conocer lo que ocurre con los medicamentos una vez que son utilizados en grandes poblaciones (García P A et al. 1993); la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la farmacoepidemiología como la aplicación del conocimiento, métodos y razonamientos epidemiológicos para el estudio de los efectos benéficos, reacciones adversas, y uso racional de los medicamentos en poblaciones humanas (Álvarez L, 2004), empleando los principios y métodos de la epidemiología para estudiar frecuencia, factores condicionantes y resultados del tratamiento farmacológico (Lorenzo B, 2008), por tal motivo se encuentra dividida en dos ramas:

- 1) Estudios de utilización de los medicamentos.
- 2) Farmacovigilancia.

Antes de la aprobación de un medicamento para salir al mercado este debe comprobar su capacidad de conseguir un efecto benéfico en condiciones ideales de uso, que su utilización o consumo no provoca efectos tóxicos o eventos

adversos en mayor proporción de los beneficios que ofrece y debe cumplir con los requisitos mínimos de calidad y pureza que se encuentran establecidos en la normatividad vigente, o bien, el medicamento debe demostrar su eficacia, seguridad y calidad, por ello son necesarios los estudios de utilización de medicamentos los cuales actúan como auditores terapéuticos ya que tienen por objeto el estudio de la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad con acento especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas, según como lo define la OMS.

Los estudios de utilización de medicamentos pueden abarcar alguna de las siguientes etapas:

- Descripción de la utilización de medicamentos: se realiza en base a la prescripción y consumo principalmente.
- Análisis cualitativo de los datos obtenidos: identifica problemas de indicación médica, utilización en comparación con sus alternativas terapéuticas en relación beneficio/riesgo y costo/efectividad.
- Identificación de áreas de intervención en función del análisis previo.
- Evaluación del impacto de las intervenciones sobre los problemas identificados (Altamiras J. et. al. 2004).

Lo anterior como descripción bastante resumida de lo que conlleva el estudio de utilización de medicamentos, el cual corresponde a la primer rama en la que se encuentra dividida la farmacoepidemiología.

La segunda rama de la farmacoepidemiología es la Farmacovigilancia, tema central del trabajo; la farmacovigilancia se considera como una herramienta que ayuda a que los pacientes, profesionales de la salud y las autoridades sanitarias tengan noción del riesgo-beneficio que conlleva el uso de los medicamentos, ya que una vez que se han completado las fases de investigación clínica

precomercialización y se tiene información sobre las probables RAM's que pueden desencadenar en un grupo definido de pacientes (entre 2,000 y 5,000 individuos) el medicamento es lanzado al mercado, es en la fase postcomercialización donde se vigila y evidencia mediante la farmacovigilancia el comportamiento del medicamento en grandes poblaciones, debido a que se reportan y documentan las RAM's, confirmando la existencia de una relación causal de las reacciones adversas con el medicamento implicado. (Altamiras J. et. al. 2004)

Los medicamentos tienen que ser eficaces y al mismo tiempo seguros, es por esto que la farmacovigilancia cada vez requiere mayor atención por parte de la industria farmacéutica y las unidades hospitalarias pertenecientes al Sistema de Salud.

La definición de farmacovigilancia se encuentra plasmada en la NOM-220-SSA1-2012, y es la siguiente: "ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nueva acerca de las reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes" (Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012).

Con base en lo anterior, es notorio que las reacciones adversas o efectos adversos a los medicamentos son relativamente una novedad, a pesar de esto, existen registros desde la época de Homero, Hipócrates y Sócrates donde se documentan algunos aspectos de la historia de la farmacovigilancia, algunos de estos se mencionan a continuación.

Historia de la farmacovigilancia.

En la antigüedad el médico prescribía y aplicaba lo que para él era correcto, desde remedios alimenticios, cirugías o aquello que se encontraba plasmado en la farmacopea; dentro de esta los remedios provenían de plantas medicinales, tales remedios se utilizaban como medicamento curativo o bien, para la elaboración del excipiente. En esta época sustancias convencionales eran utilizadas para disolver la medicina, como la miel, el vino o el aceite de oliva. Hipócrates fue el primero en proponer el uso de plantas medicinales así como también describió los efectos indeseables de los fármacos. (Bermúdez C B I, 2015).

Uno de los primeros acontecimientos que permitieron saber que ciertas sustancias presentaban efectos perjudiciales fue la muerte de Sócrates, filósofo ateniense a quien condenaron a muerte cerca de 399 a.C. mediante la ingesta de veneno. (Bermúdez C B I, 2015).

Dioscórides, un médico farmacólogo botánico quien contribuyó al desarrollo de la farmacología, plasmó en sus obras una gran cantidad de información sobre alrededor de 1,000 plantas curativas, también fundamentó la aplicación y posología de elementos como el mercurio, arsénico, acetato de plomo y óxido de cobre, además determinó el efecto terapéutico anestésico de pociones de opio y mandrágora. (Bermúdez C B I, 2015).

Otro médico y alquimista suizo que hizo grandes aportes a la farmacología fue sin duda Paracelso, él experimentó en sí mismo con sustancias de origen mineral o compuestos químicos que ninguno de los otros médicos o farmacéuticos de su época utilizaban para el tratamiento de enfermedades como mercurio para tratar sífilis, epilepsia y convulsiones espasmódicas, también realizó preparaciones etéreas como analgésicos. (Bermúdez C B I, 2015)

En 1499 se publicó la primera Farmacopea “*Nuevo receptario*” (Florencia); mientras que durante 1511 en Barcelona se publicó “*Concordia Apothecarium*”, en 1546 entró en vigor oficialmente la primer farmacopea “*Dispensatorium pharmacopolarum*”, todas las farmacopeas anteriormente mencionadas contenían una sección de lineamientos a vigilar por médicos, para así indicar la importancia y seguridad de los fármacos dispensados. (Bermúdez C B I, 2015)

Mientras que en el año de 1785 en Londres, Inglaterra, William Withering descubrió los beneficios de las hojas de la planta *Digitalis purpúrea* (planta de San Juan) en el tratamiento de falla cardiaca y edema por falla cardiaca congestiva; este químico realizó un estudio llamado “*Account of the Foxglove and some of its Medical uses with Practical Remarks on Dropsy and other Diseases*” donde plasma los resultados de la identificación de los pacientes beneficiados con dicha planta y los pacientes con los que no funcionó el tratamiento, así como las reacciones obtenidas de la ministración de dosis variadas y repetidas en los pacientes (Bermúdez C B I, 2015).

Uno de los primeros casos de reacción adversa a medicamentos fue en 1848 con el que es el caso más conocido de muerte por anestesia con cloroformo (técnica introducida por James Simpson en Edimburgo, Escocia) a la paciente de nombre Hannah Greener quien murió debido a un episodio de fibrilación ventricular, en ese año se reportaron bastantes decesos por la anestesia mediante dicha técnica; debido a este suceso la revista *The Lancet* realizó una invitación a la comunidad médica de Gran Bretaña a reportar las muertes relacionadas al uso del cloroformo como agente anestésico (Altamiras J. et. al. 2004).

En 1880 Sigmund Freud describió los efectos que una inyección de cocaína produce y estudió también cómo se podía utilizar sus propiedades en el tratamiento de adicción a la morfina, proponiendo además el uso de esta droga como anestésico. (Bermúdez C B I, 2015)

Con estos antecedentes a nivel mundial, aproximadamente en junio de 1906 el congreso de Estados Unidos de América aprueba la “Ley original de alimentos y medicamentos” donde se establecía que los medicamentos invariablemente deben cumplir con ciertos estándares en cuanto a pureza, por lo que deberían estar libres de contaminación, aunque en esta ley no se estableció nada a cerca de estándares de eficacia; treinta años más tarde se introdujo el uso de la penicilina y ya se consideraba que los medicamentos podían producir efectos adversos, además se estableció el nombre de la FDA “Food and Drug Administration”, misma que es creada con el fin principal de supervisar la seguridad de los medicamentos (Álvarez L, 2004).

Otro suceso importante para la historia de la Farmacovigilancia, principalmente en Estados Unidos data de 1937 cuando se registraron aproximadamente 107 muertes (mayoría niños) por la comercialización de un jarabe de sulfonamida con dietilenglicol, con esto EUA emite el Acta Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos en el año de 1938 (Altamiras J. et. al. 2004)

A inicios de 1950 se relacionó al cloranfenicol como agente causal de la anemia aplásica, debido a una alteración del sistema hematopoyético siendo este suceso uno de los que marcó una imperante necesidad de asegurar la pureza y efectividad de un producto medicinal (Bermúdez C B I, 2015).

No es sino hasta 1961 cuando se encuentra registrado uno de los mayores desastres médicos. El caso de la talidomida, este medicamento fue utilizado para tratar las náuseas presentes en los primeros meses del embarazo, lo que ocasionó malformaciones en las extremidades de los hijos de las embarazadas que habían consumido talidomida, tales malformaciones se conocen como “focomelia” que es caracterizada por un acortamiento a falta de estructuras óseas y musculares de los miembros más cercanos al cuerpo (como son brazos y piernas). Estos casos fueron registrados principalmente en Alemania aunque

también existen casos en Gran Bretaña y Australia. Los sucesos ya descritos, en particular el último, produjo un estímulo en el desarrollo de sistemas de reportes de farmacovigilancia (Moreno A L, 2013).

Por tales motivos en 1968 se crea el Programa Internacional de Monitoreo de medicamentos que comenzó con nueve países en su fase piloto los cuales eran: Alemania, Australia, Canadá, Estados Unidos de América, Irlanda, Nueva Zelanda, Países Bajos, Reino Unido y Suecia, dicho Programa actualmente cuenta con 124 países miembros y México es uno de ellos; una vez que se aprobó el inicio de este programa se crearon métodos para recopilar información de las reacciones adversas a medicamentos que se presentaran (Moreno A L, 2013).

A continuación se muestra un listado de las reacciones adversas producidas por fármacos que tuvieron gran impacto a nivel mundial. (Velazco M A, 2004)

Año	Fármaco	Reacción Adversa
1880	Cloroformo.	Depresión cardíaca.
1922	Arsénico.	Necrosis hepática.
1923	Cincofeno.	Ictericia y toxicidad hepática.
1933	Amidopirina.	Agranulocitosis.
1938	Elixir de sulfonamida.	Muerte.
1953	Fenacetina.	Daño renal y uremia.
1954	Stalinon.	Elevación de la presión intracraneal, secuelas neurológicas.
1961	Talidomida.	Malformaciones congénitas, Amelia, focomelia.
1967	Isoprenalina en aerosol (dosis altas)	Muertes en asmáticos jóvenes.
1970	Cloquinol	Neuropatía mieloóptica

		subaguda.
1972	Dietilestilbestrol	Adenocarcinoma de vagina en mujeres jóvenes.
1974	Practolol	Síndrome óculo-mucocutáneo.
1982	Benoxaprofeno	Reacciones hepáticas mortales.
1983	Zomepiraco	Reacciones anafilactoides. mortales.
RAM's con mayor impacto a nivel mundial.		
Modificado de <i>Farmacología clínica y terapéutica médica</i> , Velazco M A et. al 2004.		

En 1978 la OMS considera discontinuar dicho programa, pero Suecia ofrece asumir los costos de este y se crea el Centro Internacional de Monitoreo de Seguridad de Medicamentos ubicado en Uppsala, Suecia donde se recopila al día de hoy la información sobre la seguridad de los medicamentos. Este programa se puede definir como una Red de Centros Nacionales, las oficinas centrales de la OMS y el centro Colaborador para el monitoreo Internacional de Medicamentos, denominado “Centro de Monitoreo de Uppsala” (Johnson L C y Hutchinson A J, 2015).

Con los antecedentes ya antes expuestos y con la preocupación sobre el monitoreo de los efectos adversos a los medicamentos, cada país miembro del Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos ha desarrollado un sistema de notificación para obtener información acerca del comportamiento de los medicamentos en su país.

En 1995 en Chile comienza un Programa Nacional de Farmacovigilancia como proyecto piloto, bastó un periodo de 10 años para que obtuvieran un nivel de reportes significativos, ya que en 1995 se reportaron 63 RAM's y para 2001 se reportaron 771 RAM's, de estos últimos reportes son los antimicrobianos los

medicamentos que ocupan el primer lugar en reporte; este avance se logró mediante una incesante difusión y motivación a los profesionales de la salud implicados (Morales D M, Ruiz A I, Morgado C C y González X, 2002).

El Centro de Monitoreo de Uppsala de Monitoreo recibió 549 casos de reacción adversa en 1997, debido a que se aprobó un nuevo agente regulador de los lípidos conocido como *cerivastatina*, mismo que producía rabdomiolisis, por esta razón se difunde la información de que existe una posible relación entre la *cerivastatina*, la rabdomiolisis y las miopatías. Se realiza un cambio en la información para prescribir de dicho medicamento en 1999 indicando que existe una contraindicación entre el fármaco y el resto de los reguladores de lípidos, para 2001 se adoptaron medidas reglamentarias para declarar contraindicado el uso simultáneo de *cerivastatina* y *gemfibrozilo*, este mismo año el fabricante decide retirar la *cerivastatina* del mercado (OMS, 2004).

En la región de las Américas, América Latina y el Caribe, como ya se ha hecho mención se continúan realizando un sinfín de esfuerzos para documentar los efectos adversos de los medicamentos; con esto se busca alcanzar una mayor seguridad en el uso de los medicamentos, a través de la detección inmediata de RAM's graves, determinando la frecuencia de aparición de los efectos adversos, factores predisponentes (Organización Panamericana de la Salud).

En México, las actividades de farmacovigilancia comienzan en 1989 con la notificación de los laboratorios farmacéuticos productores de medicamentos (COFEPRIS, 2014); la Secretaría de Salud instituyó a la Farmacovigilancia dentro del programa de reformas del sector salud (1995 – 2000). En 1994 México es el 54° país en integrarse al programa internacional de la OMS y es en 1995 cuando se crea el Centro Nacional de Farmacovigilancia teniendo como objetivo coordinar e integrar las actividades realizadas por los Centros Estatales e Institucionales y la Industria Químico-Farmacéutica (NOM-220-SSA1-2012).

Se tiene registro que el CNFV recibió 68 notificaciones de reacciones adversas a medicamentos durante 1995 a 1997, el 15 de enero de 2005 entra en vigor la norma de farmacovigilancia NOM-220-SSA-2002, mientras dicha norma se encuentra en vigor existe un incremento en el ingreso de notificaciones a CNFV con un máximo de 26,646 RAMs hasta el 2009, mismas que han sido notificadas a través del proceso presentado en el Diagrama 1.

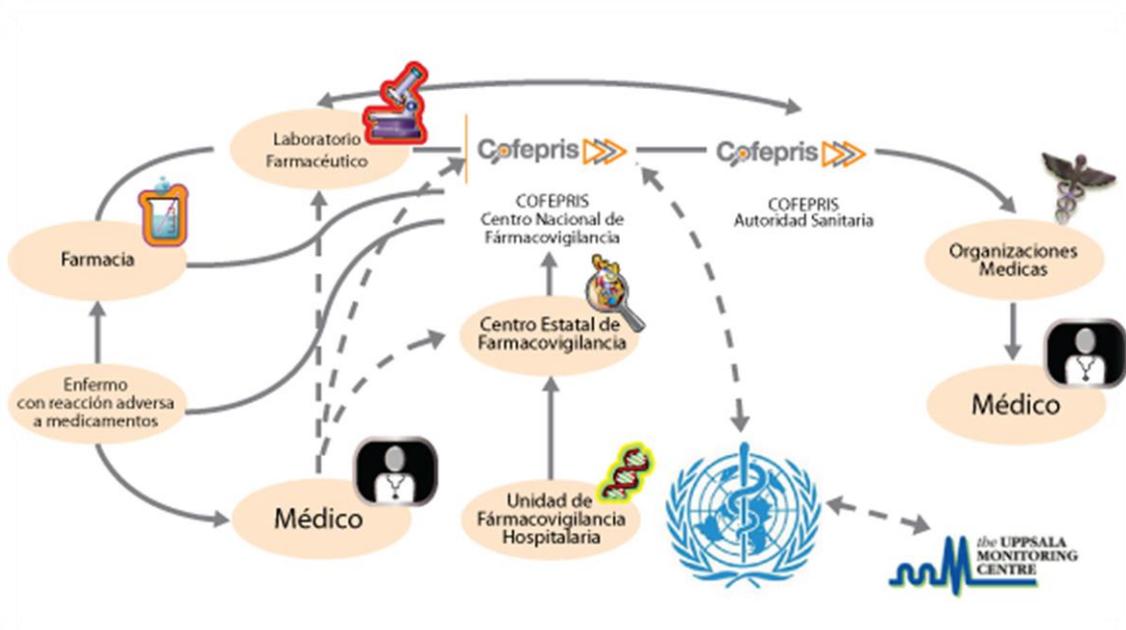


Diagrama 1: Farmacovigilancia en México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Posteriormente se realizan reformas a la norma anterior y se emite la NOM-220-SSA1-2012, misma que se encuentra vigente hasta el día de hoy y será la base para la metodología aplicada en este proyecto.

Actualmente se realizó una modificación a la NOM-220-SSA1-2012, tal modificación no está implementada aún, a pesar de esto, en la nueva Norma “PROY-NOM-220-SSA1-2015” la Farmacovigilancia quedará definida de la siguiente manera: *“ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.”* la cual estaremos adoptando en cuanto se haga oficial.

De acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012 La notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos puede llevarse a cabo de dos distintas formas:

1. Farmacovigilancia Pasiva (Notificación espontánea): en el cual los profesionales de la salud, pacientes o familiares acuden a reportar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos a la Unidad de Farmacovigilancia Hospitalaria.
2. Farmacovigilancia Intensiva: el personal de la Unidad de Farmacovigilancia Hospitalaria acude a los diferentes servicios del hospital con el fin de detectar la presencia de alguna sospecha de reacción adversa a medicamentos que los profesionales de la salud a cargo del paciente no han podido detectar o no notificaron a la UFVH.

Por otro lado, una vez que se presenta una sospecha de reacción adversa a medicamentos, esta debe ser sometida a un proceso que inicia desde la Unidad de Farmacovigilancia Hospitalaria, quien investiga, clasifica y evalúa la sospecha para posteriormente enviarla al Centro Estatal de Farmacovigilancia misma que a su vez se encarga de notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia, y finalmente ser enviada a la Organización Mundial de la Salud.

Reacciones Adversas a Medicamentos.

Antes de considerar a estas reacciones nocivas como reacción adversa a medicamentos, estas son Sospechas de reacción adversa a medicamentos (sRAM); como tal su definición se encuentra establecida en la NOM-220-SSA1-2012 y es la siguiente: *“cualquier manifestación clínica no deseada que de indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos”*, tal notificación se procesa de la manera ya expuesta anteriormente; una vez procesada, ya se considera como RAM, misma que 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”*.

Epidemiología de las Reacciones Adversas a Medicamentos.

La epidemiología de las reacciones adversas a medicamentos se encuentra compuesta de distintos elementos mismos que se describen a continuación.

Mecanismos de producción de Reacciones Adversas a Medicamentos.

Las reacciones adversas a medicamentos pueden desencadenarse por diversos factores denominados factores de riesgo, los cuales se encuentran enlistados a continuación según la clasificación que Gómez O L, 2005; Abdullahi R A, 2014; Velazco M A, 2004 y Romero V J G, 2007 presentan en sus respectivos escritos:

Factores asociados a los pacientes (Idiosincrásicas): son aquellas que se manifiestan a causa de la respuesta que tiene el paciente a los medicamentos.

1. Edad: las edades extremas (pediátricos y geriátricos) tienen efecto significativo en el desarrollo de RAM's ya que estas poblaciones no son ampliamente estudiadas durante los ensayos clínicos, además este tipo de poblaciones presenta variaciones farmacocinéticas importantes como por ejemplo los neonatos, que tienen baja capacidad de metabolizar medicamentos, por lo tanto son más propensos a desarrollar RAM's, así como los pacientes geriátricos que presentan múltiples enfermedades y existe decremento de su capacidad de eliminación de medicamentos.
2. Género: una de las principales diferencias entre los hombres y las mujeres es que los hombres poseen mayor motilidad gastrointestinal, también mayor peso corporal, mayor tamaño de órganos y mayor filtración glomerular, pero menor grasa corporal; todos estos factores afectan tanto la farmacocinética como la farmacodinamia de los medicamentos. Otra característica importante son los cambios hormonales (durante el embarazo, menstruación, o bien, la menopausia), mismos que también afectan el mecanismo de acción de los fármacos.
3. Función renal: una falla en los riñones altera el aclaramiento renal del fármaco produciendo toxicidad y bajo efecto terapéutico.
4. Reacciones de hipersensibilidad/ alérgicas: son clasificadas en cuatro tipos, las reacciones de los tipos I, II y III son mediadas por anticuerpos y el tipo IV por células.
 - a. Tipo I: reacciones inmediatas, se debe a que los antígenos se combinan con IgE específicos los cuales se encuentran fijados por su fracción cristalizable a los mastocitos y basófilos que circulan en

la sangre; algunas reacciones de este tipo pueden ser: urticaria, anafilaxia y angioedema, mientras que los medicamentos que más comúnmente producen este tipo de reacciones son los antibióticos β -lactámicos y las sulfanilamidas.

- b. Tipo II: reacciones citotóxicas, se encuentran mediadas debido a la interacción de los anticuerpos IgG e IgM previamente formados con los antígenos presentes en la célula, la cual puede ser plaqueta, eritrocito, leucocito o bien, el endotelio vascular. Esto produce lisis celular misma que depende del complemento, produciendo con su destrucción anemia hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis o vasculitis; algunos ejemplos productores de estas reacciones son la hidralazina o la procainamida.
- c. Tipo III: reacciones por inmunocomplejos circulantes de antígeno-anticuerpo que al depositarse en los tejidos producen activación de fagocitos y por consiguiente daño tisular, como la glomerulonefritis o el síndrome de Stevens-Johnson.
- d. Tipo IV: reacciones de hipersensibilidad celular, causadas por linfocitos T sensibilizados que al entrar en contacto con el antígeno específico pueden producir una lesión inmunológica por efecto tóxico o por producción de linfocinas, un ejemplo de esto es dermatitis por contacto a antihistamínicos tópicos.

Factores sociales.

1. Raza/ Variabilidad genética: la variabilidad genética puede alterar la farmacocinética en distintos niveles como por ejemplo la absorción de proteínas de resistencia múltiple a fármacos, la distribución o eliminación o pueden existir variaciones genéticas a nivel de las enzimas hepáticas encargadas del metabolismo de fármacos.

Algunos grupos étnicos tienen mayor riesgo de desarrollar alergia a fármacos debido a que existen diversos factores genéticos que determinan la habilidad de las enzimas de metabolizar ciertos fármacos, por ejemplo la población afroamericana es más susceptible que otros grupos étnicos al angioedema relacionado a la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o los pacientes asiáticos tienen tres veces más probabilidad de desarrollar tos por los medicamentos inhibidores de la ECA (como el captopril).

2. Toxicomanías (alcoholismo y tabaquismo): el alcohol afecta el metabolismo del fármaco, ya que presenta metabolismo hepático al igual que la mayoría de los medicamentos interviniendo en estos casos la acción del citocromo P450; además el consumo crónico de alcohol produce cirrosis y esta patología incrementa la toxicidad de los medicamentos β -bloqueantes como el metoprolol. El tabaco induce algunas isoenzimas del citocromo P450 por lo tanto incrementa el metabolismo de ciertos medicamentos metabolizados por estas isoenzimas y así disminuyendo su acción, como el caso de los β -bloqueantes.

Factores asociados al tratamiento.

1. Dosis: cuando un paciente es tratado con dosis terapéuticas normales puede sensibilizarse a dicho medicamento y presentar alguna RAM; aunque invariablemente cuando se utilizan dosis terapéuticas altas (no sobredosis) el paciente es más propenso o vulnerable a presentar reacción adversa por los medicamentos implicados.
2. Polimedicación o Polifarmacia: la ministración conjunta de varios medicamentos (tres o más medicamentos a la vez) aumenta significativamente el riesgo de aparición de RAM's; en los pacientes de la tercera edad el riesgo de desarrollar una RAM es más alto ya que muchas veces es necesaria la polimedicación por las patologías crónicas que puedan tener estos pacientes.
3. Vía de administración: como ya es de conocimiento algunas vías de administración son más inmunógenas que otras como la vía parenteral, sin embargo no hay que perder de vista la vía tópica por las reacciones de hipersensibilidad tipo IV que se puedan presentar.
4. Exposición prolongada: una exposición prolongada a ciertos medicamentos pueden producir cambios estructurales en los receptores principalmente del sistema nervioso de modo que cuando este es retirado se produce dependencia al mismo, por lo que los tratamientos prolongados con fármacos que actúan por ejemplo sobre el sistema nervioso deben ser retirados paulatinamente para evitar la presencia de reacciones adversas de tipo E (clasificación de Thompson y Rawlins).
5. Interacciones fármaco-enfermedad: esta interacción se presenta generalmente en pacientes ancianos, puesto que las condiciones en las que su organismo se encuentra no siempre son las óptimas dado a que pueden tener patologías hepáticas o renales asociadas de tal manera que el tratamiento muchas veces aumenta la enfermedad de base como por

ejemplo la retención urinaria en pacientes con hiperplasia benigna de próstata quienes son tratados con fármacos de acción anticolinérgica como la atropina; otro ejemplo es la insuficiencia renal aguda en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con AINEs o aminoglucósidos.

6. Interacciones fármaco-alimento: el resultado de esta interacción puede provocar alteración en el efecto terapéutico del medicamento produciendo efectos adversos, o bien, deficiencia en la eficacia del mismo; esta interacción puede categorizarse de la siguiente manera:

a. Interacciones alimentos sobre medicamentos: depende de la condición del paciente y de los alimentos que ingiere con sus medicamentos, debido a que pueden alterar la actividad terapéutica aumentando o disminuyendo la misma. Como es el caso de las estatinas y el jugo de toronja, debido a que la toronja inhibe el metabolismo de primer paso mediado por el CYP3A4, aumentando la biodisponibilidad del fármaco y por consiguiente los niveles plasmáticos de este, produciendo alto riesgo de daño hepático; o bien, la formación de quelatos con los lácteos o derivados, formando un complejo insoluble entre el calcio de la leche y el principio activo del fármaco, impidiendo la absorción del mismo y por consiguiente disminuyendo el efecto terapéutico del medicamento.

b. Interacciones medicamentos sobre alimentos: este tipo de interacción se encuentra relacionada con la duración del tratamiento, generalmente de esta interacción sólo se producen efectos negativos, como es el caso de la deficiencia de Vitamina B₆ por isoniazida, porque esta última interfiere en la formación de la forma activa de la Vitamina B₆ de tal manera que se inhibe su absorción.

(San Miguel S M T, 2011)

7. Interacciones fármaco-fármaco: un fármaco puede interferir en la absorción, distribución, o eliminación del segundo fármaco, debido a que muchas veces los fármacos compiten por el mismo receptor (ocasionando sinergia, potenciación, agonismo o antagonismo), o bien, tienen el mismo órgano diana. (OMS, 2004)

- i. Sinergismo: Cuando el efecto de dos o más fármacos administrados simultáneamente es igual o superior del efecto de cada uno cuando son administrados por separado. Esta interacción puede producirse cuando los dos fármacos actúan sobre el mismo receptor, por ejemplo a coadministración de fentanilo y midazolam durante una intervención quirúrgica, ambos medicamentos son depresores de sistema nervioso central, por lo que pueden provocar sedación profunda, coma o la muerte.
- ii. Potenciación: El efecto de dos fármacos es superior a la suma de los efectos individuales, debido a que uno de ellos modifica la distribución, biotransformación o excreción del segundo; como el caso del probenecid que disminuye la excreción urinaria de la penicilina G, elevando sus concentraciones en sangre y aumentando su efecto antibacteriano.
- iii. Antagonismo: el efecto combinado de dos fármacos es inferior al de cada uno administrado por separado, debido a que un fármaco interfiere en la acción del otro sobre su receptor, impidiendo la formación agonista-receptor; como lo es la interacción nifedipino-topiramato, el topiramato induce el CYP3A4 y reduce la efectividad del nifedipino.

Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos.

La clasificación más común de las reacciones adversas a medicamentos es la de Thompson y Rawlins, donde se pueden agrupar como Rodríguez J Y, Rodriguez L J y Laporte J L lo describen en sus artículos respectivamente, esta clasificación se agrupa a continuación:

Tipo de reacción	Características	Ejemplo
A (Aumentada)	<ul style="list-style-type: none">- Prevenibles.- Relacionada a la dosis.- Exageraciones del efecto terapéutico.- Tienen tasas elevadas de morbilidad y tasas de mortalidad bajas.	Síndrome serotoninérgico por digoxina. Hipoglucemia por insulina. Efectos anticolinérgicos de los antidepresivos.
B (Bizarras)	<ul style="list-style-type: none">- No son predecibles.- Relacionadas al mecanismo del medicamento.- Presentan alta tasa de mortalidad y una tasa de morbilidad baja.- Por idiosincrasia del paciente.	Hipersensibilidad por penicilina. Manifestaciones cutáneas por antibióticos
C (Crónicas)	<ul style="list-style-type: none">- Efecto tardío.- No son comunes.- Relacionadas a una dosis de medicamento acumulada.	Síndrome hiperamonémico por valproato de magnesio.

<p>D (Relacionadas al tiempo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No son comunes. - Usualmente relacionadas a la dosis. - Ocurre tiempo después del consumo del medicamento. 	<p>Teratogénesis. Carcinogénesis.</p>
<p>E (Retirada)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No son comunes. - Posterior a la suspensión del medicamento. 	<p>Síndrome de retirada de medicamentos opioides. Isquemia de miocardio por β-bloqueantes.</p>
<p>Modificado de <i>Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos</i>, Rodríguez L J et. al. 2004</p>		

Durante la evaluación de las reacciones adversas a medicamentos se debe realizar una serie de clasificaciones de acuerdo a la severidad o intensidad, en base al desenlace de la reacción; pero también es necesario clasificar la calidad de la información del reporte de RAM, tales clasificaciones se muestran a continuación de acuerdo a la NOM 220-SSA1-2012.

<p>DE ACUERDO A LA SEVERIDAD</p>	
<p>Leves</p>	<p>Fácil tolerancia de signos y síntomas, sin necesidad de tratamiento, no es causa de hospitalización ni prolonga la misma y finalmente no es necesaria la suspensión del medicamento.</p>
<p>Moderadas</p>	<p>No amenaza directamente la vida del paciente, sin embargo interfiere con sus actividades diarias, es necesario el tratamiento farmacológico, aunque no requiere la suspensión del medicamento sospechoso.</p>
<p>Severas</p>	<p>La vida del paciente se encuentra en riesgo, por lo que interfiere en sus actividades cotidianas y en este caso sí es necesaria la suspensión del medicamento.</p>

DE ACUERDO AL DESENLACE DE LA REACCIÓN	
Graves	Ponen en riesgo la vida del paciente, hacen necesaria la hospitalización o prolongan la estancia, además causan alguna incapacidad o hasta la muerte del paciente.
No graves	No ponen en peligro la vida del paciente.

CALIDAD DE LA INFORMACIÓN	
Grado 0	La notificación de sRAM sólo incluye a un paciente identificable, una sospecha de reacción adversa a un medicamento sospechoso y los datos del notificador.
Grado 1	Los datos del grado 0 más las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa y de inicio y término del tratamiento (día, mes y año).
Grado 2	La información del grado 1 más denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento y datos importantes de la historia clínica.
Grado 3	Además de los datos del grado 2 se incluye la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la re-administración del medicamento.

Las reacciones adversas también se clasifican de acuerdo a la valoración de la causalidad de manera probabilística de la siguiente manera:

- **Cierta:** evento que ocurre en un periodo de tiempo posterior a la administración del medicamento y no es causada por la evolución natural de la patología concomitante o la administración del resto de su

farmacoterapia, existe una respuesta positiva ante la suspensión del medicamento.

- Probable: el evento que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede ser explicada por la evolución natural de la patología concomitante o la administración de otros medicamentos, obteniendo una respuesta clínica aceptable ante la suspensión del medicamento.
- Posible: el evento que ocurre en periodo de tiempo razonable, posterior a la administración del medicamento y no puede ser explicada por la evolución natural de la patología concomitante o la administración de otros medicamentos; no existe información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o esta no es clara.
- Dudosa: evento que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento posiblemente implicado, lo que podría explicarse por parte de la evolución natural del padecimiento, la presencia de patologías concomitantes, o bien, a la administración de otros medicamentos.
- Condicional-Inclasificable: un evento que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o los datos adicionales aún están siendo analizados.
- No evaluable-Inclasificable: consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria.

SISTEMA DE SALUD EN MÉXICO.

Un Sistema de Salud, es la organización que se encarga de proveer servicios para así promover y prevenir la salud, del mismo modo recuperar o rehabilitar el daño a la salud, tiene como meta el asegurar el acceso a una atención de calidad a un costo razonable.

El Sistema de Salud mexicano se encuentra normado por leyes y reglamentos de orden federal, mismo que está dividido en dos sectores:

1. Público: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Petróleos Mexicanos (PEMEX), Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA), Secretaría de Marina (SEMAR), Instituto de Salud del Estado de México (ISEM), Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM), entre otros; quienes prestan atención médica a los trabajadores del sector formal de la economía, y a las instituciones que protegen o prestan servicios a la población sin seguridad social, dentro de las que se incluyen también el Seguro Popular de Salud, la Secretaría de Salud, los Servicios Estatales de Salud y el programa IMSS-Prospera.
2. Privado: compañías aseguradoras y prestadores de servicios que trabajan en consultorios, quienes prestan servicios en sus instalaciones y con su personal, este sector ofrece también servicios de consultorios, clínicas y hospitales.

Las instituciones del sector público reciben financiamiento del gobierno federal y gobiernos estatales aunque también cobran una pequeña cuota de recuperación a sus usuarios, mientras que el sector privado se financia con los pagos que realizan sus usuarios en el momento de recibir la atención médica. (Gómez O. et. al. 2011 y Murayama R. 2016)

Los beneficiarios de tales instituciones, de acuerdo con lo que establece el artículo 4° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos: *“Toda persona tiene derecho a la protección de la salud. La ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general...”*, es derecho de todos los mexicanos, sin embargo, los beneficiarios se pueden agrupar en tres tipos distintos:

- I. Trabajadores asalariados, jubilados y sus familias.
- II. Autoempleados, trabajadores del sector informal, desempleados y personas fuera del mercado laboral y sus familias.
- III. Población con capacidad de pago.

De acuerdo a esta agrupación es el tipo de institución de salud mediante la cual reciben atención médica, como es, los trabajadores del grupo I que son beneficiarios de las instituciones de seguridad social (IMSS, ISSSTE, ISSEMyM, entre otros), la población del grupo II acude a los servicios de la Secretaría de Salud y Seguro Popular y finalmente el grupo III son atendidos por servicios del sector privado.

Como tal, el Sistema Nacional de Salud se encuentra clasificado en niveles de atención de acuerdo a su complejidad, como lo incluyen en el documento publicado por la Universidad Nacional Autónoma de México, titulado “*Por los Caminos del Sistema Nacional de Salud*”, de la siguiente manera:

- A. **Primer nivel:** centros que ocupan las acciones de prevención de enfermedades, en este nivel se atienden las patologías más frecuentes y menos graves, estos centro tienen relación directa con la comunidad. En este nivel se resuelve cerca del 80% de los padecimientos, además se detectan enfermedades como cáncer de mama, cervico-uterino o de próstata, también aquellas que se presentan en amplios grupos como diabetes mellitus, hipertensión y obesidad. Este nivel se considera como la puerta de entrada al Sistema Nacional de Salud.

- B. **Segundo Nivel:** se atienden pacientes derivados del *primer nivel*, son hospitales generales, regionales e integrales, donde se encargan del diagnóstico y tratamiento de enfermedades que no fueron solucionadas en el *primer nivel* de atención, en este nivel de atención se aplican como métodos de diagnóstico los exámenes clínicos, estudios radiográficos, análisis de laboratorio y se otorgan interconsultas con médicos especialistas, como son los médicos nefrólogos, cardiólogos, neurólogos, gastroenterólogos, alergólogos, entre otros; esto depende de las necesidades que tenga el paciente; en este nivel ya se realizan intervenciones quirúrgicas. También se consideran hospitales de segundo nivel a los pediátricos, de Gineco-Obstetricia o Materno-Infantiles.

- C. **Tercer nivel:** centro especializados donde se atienden patologías más complejas en las cuales ya es necesario utilizar técnicas de alta tecnología; estas patologías son de baja prevalencia y alto riesgo; estos hospitales son

los Centros Médicos Nacionales, Unidades Médicas de Alta Especialidad e Institutos Regionales de Alta Especialidad.

El Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”, perteneciente al Instituto de Salud del Estado de México otorga atención médica con recursos especializados y beneficia cerca de 2 millones de habitantes sin seguridad social, ya que pertenece al Sector Público, debido a la tecnología con la que se lleva a cabo el diagnóstico y/o tratamiento de las patologías que se refieren es un hospital de tercer nivel; mismo que cuenta con 200 camas censables, 96 no censables y que ofrece los siguientes servicios:

- Urgencias Adultos
- Endoscopía
- Hemodiálisis
- Acupuntura
- Cardiología
- Cirugía Plástica
- Geriatria
- Infectología
- Nefrología
- Neumología
- Ortopedia
- Psiquiatría
- Traumatología
- Neurocirugía
- Cirugía de trasplantes
- Observación
- Diálisis
- Hemodinamia
- Terapia Intensiva
- Cirugía General
- Gastroenterología
- Hematología
- Medicina Interna
- Neurología
- Oftalmología
- Otorrinolaringología
- Reumatología
- Urología
- Cirugía Maxilofacial
- Cirugía Ambulatoria

Debido a la capacidad de atención de este Centro Médico y por ende la cantidad de tratamientos que se prescriben día a día, es de suma importancia mantener una vigilancia estrecha a los efectos que los medicamentos producen en los pacientes, de manera tal que podamos conocer el comportamiento de estos en nuestra población usuaria, es aquí donde radica la principal importancia de la presente investigación, además de contribuir en la investigación sobre Farmacovigilancia en el Valle de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

a) *Tipo de estudio:*

Por el tiempo de ocurrencia de los hechos es retrospectivo, según el periodo y secuencia del estudio es transversal, según el análisis y alcance de los resultados es observacional y descriptivo.

b) *Diseño de estudio:* será herramienta principal las Reacciones Adversas a Medicamentos notificadas a la Unidad de Farmacovigilancia Hospitalaria del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”, y evaluadas de acuerdo a la metodología que establece la NOM-220-SSA1-2012, por lo que se definirán las características de la población (los pacientes que presentaron RAM's).

c) *Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación.*

- *Criterios de Inclusión:*

+Las Reacciones Adversas a Medicamentos reportadas a la Unidad de Farmacovigilancia Hospitalaria del CMALM durante el año 2015 y 2016.

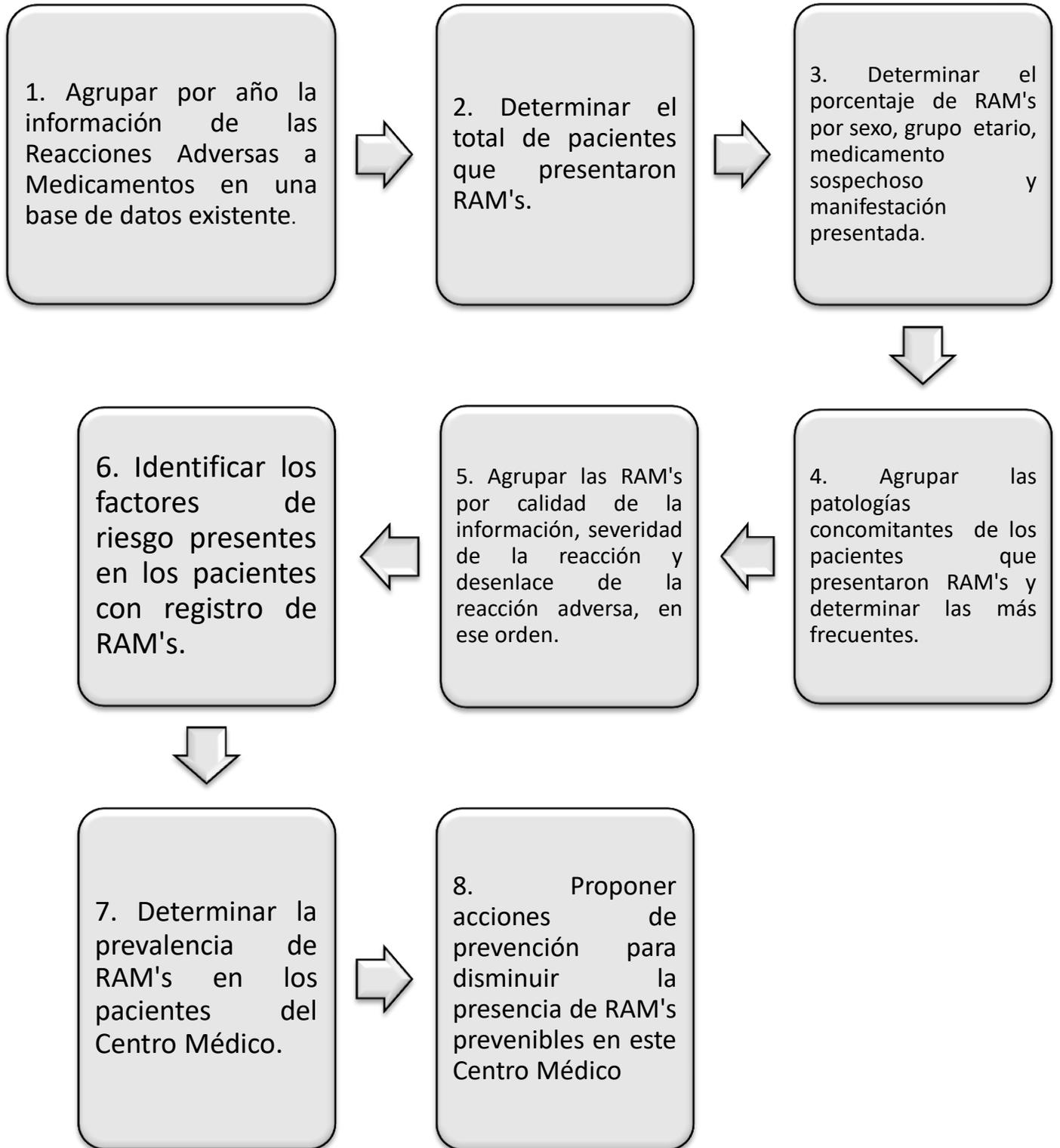
+Las Reacciones Adversas a Medicamentos que tengan calidad de la información Grado 1, Grado 2 y Grado 3.

Criterios de Exclusión:

+Reacciones Adversas a Medicamentos con calidad de la información Grado 0.

+Reacciones Adversas a Medicamentos reportadas en los años anteriores a 2015.

d) Procedimiento



e) Variables del estudio

Dentro de las variables del estudio serán consideradas:

- Sexo.
- Edad.
- Polifarmacia.
- Severidad de la reacción.
- Calidad de la información.
- Desenlace de la RAM.
- Medicamento sospechoso causante de la RAM.
- Manifestación de la reacción adversa.
- Sistema del cuerpo humano afectado.

Operacionalización de Variables							
Variable	Tipo de variable	Operacionalización	Dimensión	Escala	Indicador	Unidad de Medida	Factor de verificación
Edad	Independiente	Años cumplidos a la fecha de la reacción adversa.	Años cumplidos del paciente.	Nominal	No. de años cumplidos al momento de presentar la reacción adversa.	Años	Expediente clínico electrónico.
Sexo	Independiente	Género	Sexo del paciente	Nominal	Masculino Femenino	---	-----

Polifarmacia	Independiente	Consumo simultáneo de 3 o más medicamentos.	Número de medicamentos que conforman la terapia del paciente en el momento de la reacción adversa	Ordinal	1-20	---	Expediente clínico electrónico
Severidad de la reacción	Independiente	De acuerdo a la intensidad con la que se presenta la RAM.	Clasificación de acuerdo a lo indicado en la NOM 220 SSA1 2012.	Ordinal	Leve Moderada Severa	---	Algoritmo de Naranjo
Calidad de la información	Independiente	De acuerdo a la intensidad con la que se presenta la RAM	Clasificación de acuerdo a lo indicado en la NOM 220 SSA1 2012.	Ordinal	Grado 1 Grado 2 Grado 3	---	Algoritmo de Naranjo
Desenlace de la RAM	Independiente	De acuerdo a la intensidad con la que se presenta la RAM.	Clasificación de acuerdo a lo indicado en la NOM 220 SSA1 2012.	Ordinal	Grave No grave	----	Algoritmo de Naranjo
Medicamento causante de la RAM	Independiente	Último medicamento ministrado posterior a la presencia de las manifestaciones de RAM.	Elección del medicamento o sospechoso mediante revisión bibliográfica	Ordinal	-----	---	Algoritmo de Naranjo.

Reacciones Adversas a Medicamentos	Dependiente	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, que sucede durante la hospitalización del paciente.		Nominal		----	Entrevista con el paciente.
------------------------------------	-------------	---	--	---------	--	------	-----------------------------

f) Diseño del estudio

En base a las Reacciones Adversas a Medicamentos reportadas al Programa Permanente de Farmacovigilancia del Centro Médico se determinará en primera instancia el porcentaje de pacientes según su sexo y grupo etario, cada porcentaje en su gráfica correspondiente. Posteriormente se clasificarán las RAM's de acuerdo a la calidad de la información, severidad y desenlace de la reacción, para así finalmente determinar el medicamento reportado con mayor frecuencia así como las manifestaciones más frecuentes y el sistema del cuerpo humano mayormente afectado.

Como muestra para el desarrollo del estudio se tomarán el total de pacientes atendidos en el Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos" durante el año 2015 y 2016 tanto en hospitalización como en consulta externa.

Una vez obtenido el tamaño de la muestra se obtendrá la prevalencia puntual mediante la siguiente fórmula (Moreno A A, 2000).

$$Prevalencia = \frac{\text{Número de RAM's detectadas}}{\text{Total de la muestra en estudio}}$$

*Número de RAM's detectadas: Total de reacciones en estudio que cumplen los criterios de inclusión.

*Total de la muestra en estudio: Total de pacientes atendidos en el Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos" durante el año 2015 y 2016.

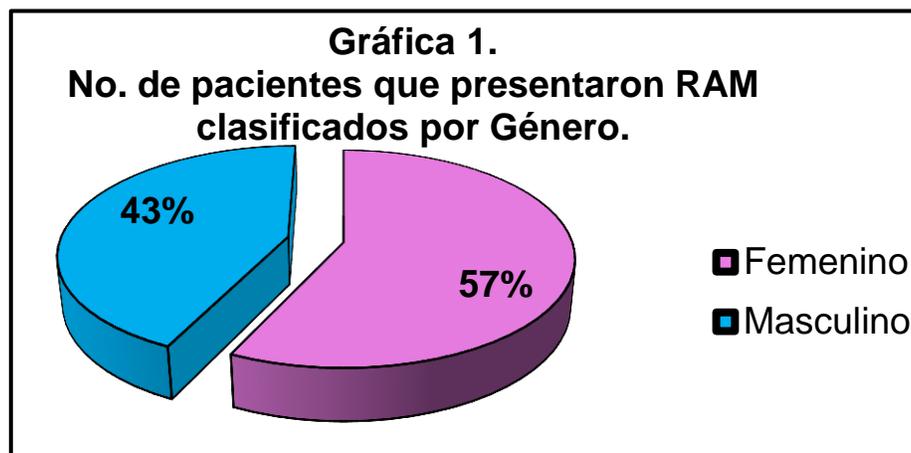
En base a los resultados obtenidos se realizará una comparación meramente observacional con los resultados de los estudios realizados a nivel Regional (Toluca), Estatal (Estado de México), Nacional (Estados Unidos Mexicanos) e Internacional (Alemania, Estados Unidos, Colombia, entre otros.).

PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Caracterización de los pacientes:

El Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos” al ser un hospital considerado de tercer nivel de atención en salud, y debido a la cantidad y variedad de servicios que ofrece a la población, se han atendido cerca de 9,742 pacientes en el año 2015, mientras que en el 2016 se atendieron 10,512; tales cifras nos arrojan una población en estudio de 20,254 pacientes, de este número de pacientes se recibieron 267 notificaciones de reacciones adversas, pero se excluyeron 30 notificaciones ya que no cumplían con los criterios de inclusión establecidos, mismas que se tratan de notificaciones de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización, así como incidentes adversos, de modo que contamos con un total de 237 notificaciones de reacción adversa a medicamentos.

Con base a los factores de riesgo para desencadenar RAM's ya antes descritos, los que se pudieron identificar en la población en estudio fueron los siguientes. Las reacciones adversas a medicamentos fueron presentadas con mayor frecuencia en pacientes femeninas en un 57% (correspondiente a 135) mientras que los pacientes masculinos corresponden al 43% de quienes presentaron RAM's, como se muestra en la Gráfica 1.



En cuanto a la edad de los pacientes en los cuales se presentaron las RAM's, se puede observar claramente que se registró una mayor frecuencia de éstas en un intervalo de 34 a 55 años con un 44.3%, tal información es obtenida en el momento del acopio de la información de la RAM; la relación de los grupos etarios se encuentra en la Gráfica 2, detallado en la Tabla 1, las cuales se presentan a continuación:

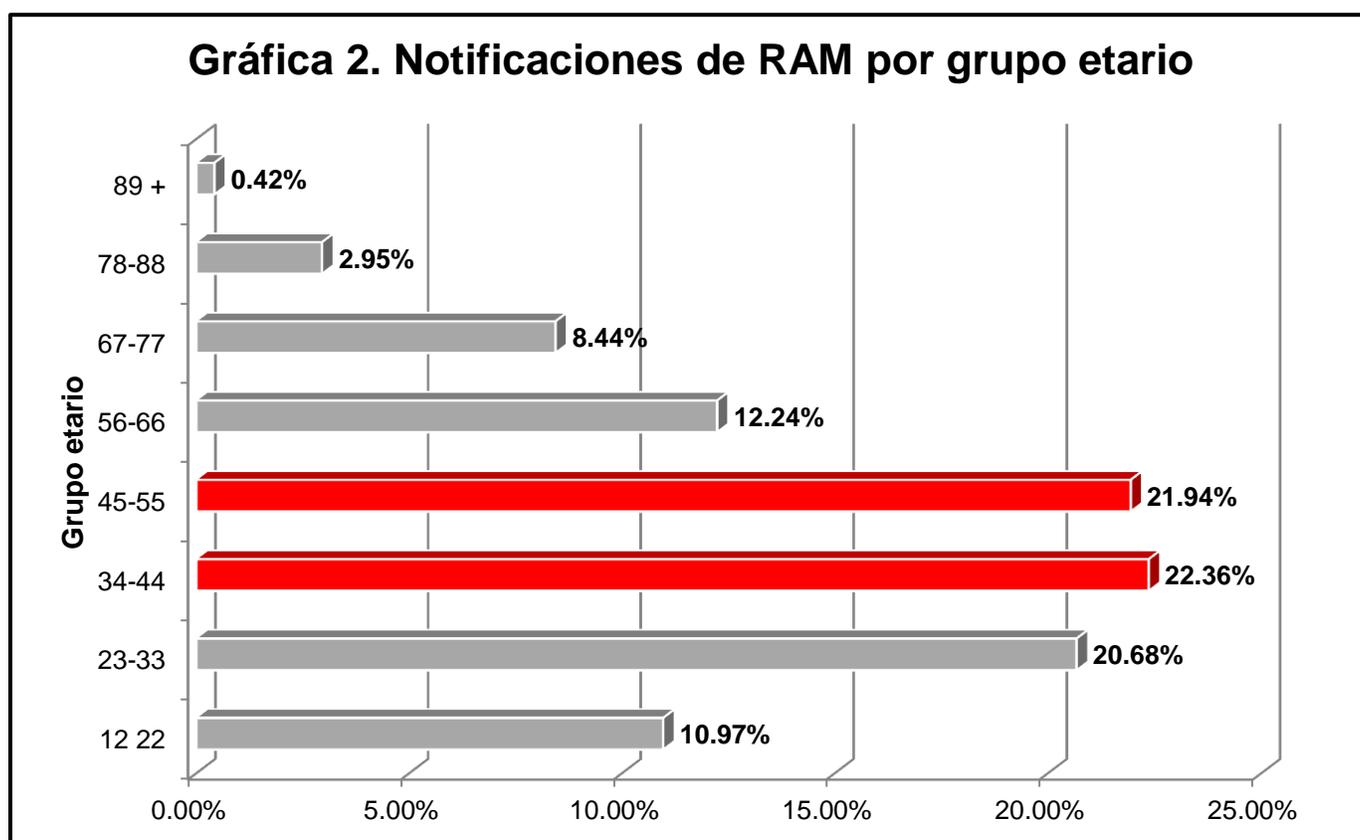


Tabla 1. Número de pacientes que presentaron RAM's clasificados por grupos etarios.

Grupo etario	Total de pacientes	Porcentaje	Grupo etario	Total de pacientes	Porcentaje
12-22	26	10.97%	56-66	29	12.24%
23-33	49	20.68%	67-77	20	8.44%
34-44	53	22.36%	78-88	7	2.95%
45-55	52	21.94%	89 +	1	0.42%
Total de pacientes				237	

La condición de salud basal del paciente puede ser considerado como factor de riesgo para desencadenar RAM's, por lo que de los 237 pacientes que presentaron RAM's se registraron 247 patologías concomitantes diferentes, de las cuales Hipertensión Arterial en un 6.842%, Diabetes Mellitus II con 5.595% y Epilepsia con 3.158% encabezan la lista, las principales patologías concomitantes se muestran en la Gráfica 3 y el listado total se encuentra en la Tabla 2.

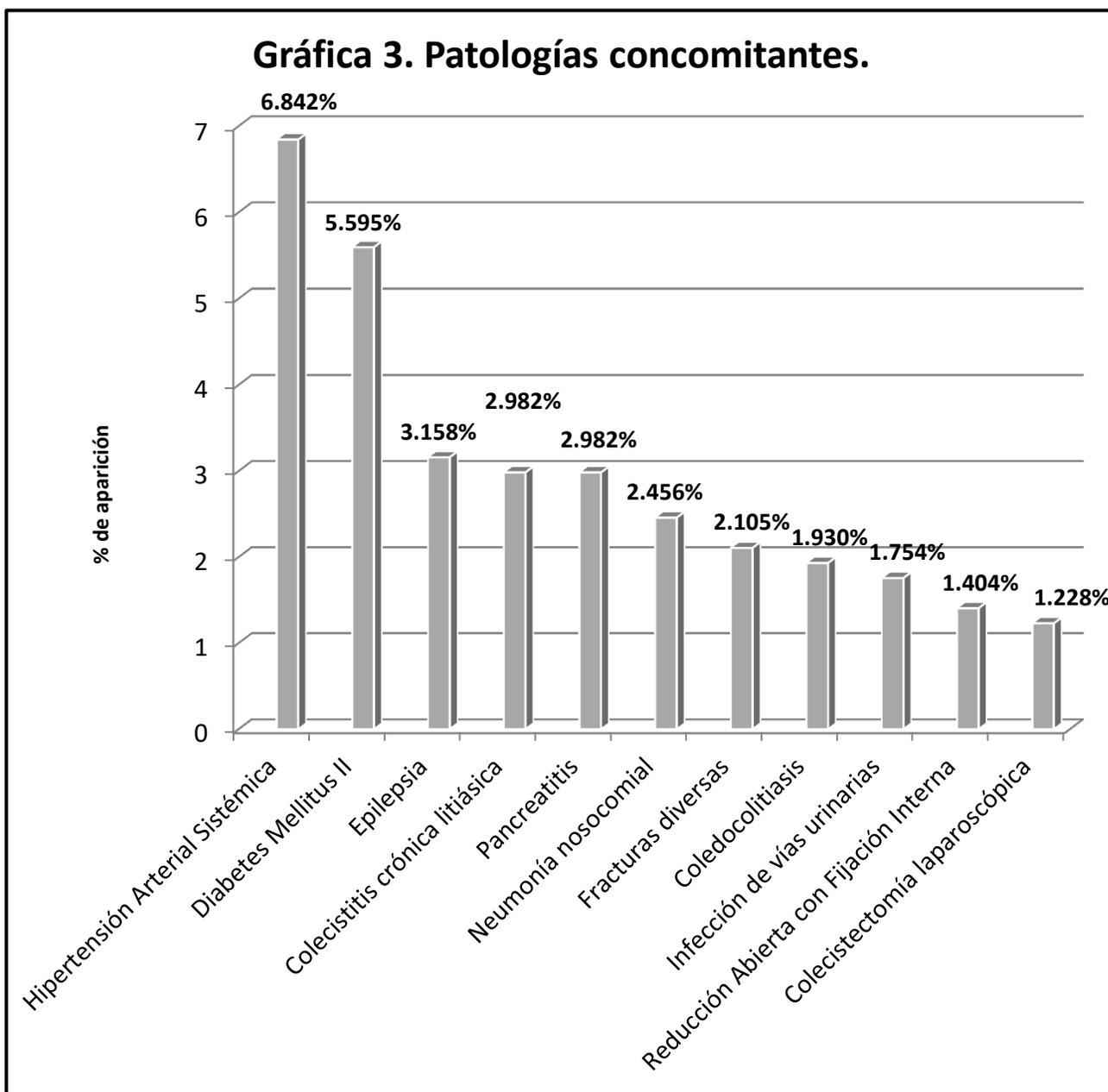


Tabla 2. Patologías concomitantes

No. consecutivo	Patología	Frecuencia n(%)	No. consecutivo	Patología	Frecuencia n(%)
1	Hipertensión arterial sistémica	39 (6.842)	19	Lesión renal AKIN II	5 (0.877)
2	Diabetes Mellitus II	34 (5.965)	20	Neumonía adquirida en la comunidad	5 (0.877)
3	Epilepsia	18 (3.158)	21	Intolerancia a la lactosa	5 (0.877)
4	Colecistitis crónica litiásica	17 (2.982)	22	Anemia Normocítica Normocrómica	4 (0.702)
5	Pancreatitis	17 (2.982)	23	Cesárea	4 (0.702)
6	Neumonía nosocomial	14 (2.456)	24	Hipotiroidismo	4 (0.702)
7	Fracturas diversas	12 (2.105)	25	Insuficiencia cardiaca	4 (0.702)
8	Coledocolitiasis	11(1.930)	26	Alergia a penicilina	4(0.702)
9	Infección de vías urinarias	11 (1.930)	27	Migraña	4 (0.702)
10	Reducción Abierta con Fijación Interna	8 (1.404)	28	Peritonitis fecaloide	4 (0.702)
11	Colecistectomía laparoscópica	7 (1.228)	29	Pielonefritis aguda	4 (0.702)
12	Desequilibrio Hidroelectrolítico	7 (1.228)	30	Trauma raquimedular Frankel E	4 (0.702)
13	Insuficiencia Renal Crónica	7 (1.228)	31	Tuberculosis	4 (0.702)
14	Obesidad	7 (1.228)	32	Hernia inguinal bilateral	3 (0.526)
15	Apendicitis aguda	6 (1.053)	33	Choque Séptico	3 (0.526)
16	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	5 (0.877)	34	Dolor abdominal	3 (0.526)
17	Evento Vascular Cerebral	5 (0.877)	35	Faringoamigdalitis	3 (0.526)

18	Heridas múltiples por arma de fuego	5(0.877)	36	Hemicolectomía laparoscópica	2 (0.351)
37	Infección de vías respiratorias	3 (0.526)	58	Hernia umbilical	2 (0.351)
38	Influenza	3 (0.526)	59	Hipocalcemia	2 (0.351)
39	Insuficiencia hepática	3 (0.526)	60	Hiponantremia	2 (0.351)
40	Necrobiosis diabética Wagner III	3 (0.526)	61	Infección de garganta	2 (0.351)
41	Parálisis intestinal	3 (0.526)	62	Insuficiencia venosa con úlceras varicosas	2 (0.351)
42	Sangrado de tubo digestivo	3 (0.526)	63	Laberintopatía izquierda compensada	2 (0.351)
43	VIH	3 (0.526)	64	Litiasis renal	2 (0.351)
44	Crisis asmática	3 (0.526)	65	Lupus eritematoso sistémico	2 (0.351)
45	Acidosis metabólica	2 (0.351)	66	Neuroinfección	2 (0.351)
46	Alergia a ciprofloxacino	2 (0.351)	67	Neuropatía diabética	2 (0.351)
47	Amigdalitis	2 (0.351)	68	Oclusión intestinal	2 (0.351)
48	Cardiopatía isquémica crónica	2 (0.351)	69	Pie diabético	2 (0.351)
49	Celulitis de miembro torácico derecho	2 (0.351)	70	Síndrome de Mirizzi	2 (0.351)
50	Código Ramos	2 (0.351)	71	Síndrome febril	2 (0.351)
51	COR pulmonale descompensado	2 (0.351)	72	Síndrome urémico	2 (0.351)
52	Craneotomía	2 (0.351)	73	Taquicardia supraventricular	2 (0.351)
53	Abceso de pared	2 (0.351)	74	Dislipidemias	2 (0.351)
54	Cuadro gripal	2 (0.351)	75	Fistula rectovaginal	2 (0.351)
55	Gastritis	2 (0.351)	76	Arritmia ventricular	1 (0.175)
56	Tromboembolia pulmonar sin mención de corazón agudo	2 (0.351)	77	Artritis gotosa	1 (0.175)

57	Vértigo	2 (0.351)	78	Artrodesis posterior	1 (0.175)
79	Tiroidectomía total	1 (0.175)	98	Ascitis	1 (0.175)
80	Esguinces cervicales	1 (0.175)	99	Broncoespasmo secundario a infección de vías aéreas superiores	1 (0.175)
81	Abceso perianal	1 (0.175)	100	Brote psicótico	1 (0.175)
82	Abceso hepático amebiano	1 (0.175)	101	Cáncer de la cabeza del páncreas con múltiple metástasis	1 (0.175)
83	Abceso pulmonar	1 (0.175)	102	Cáncer de mama	1 (0.175)
84	Abceso cerebral	1 (0.175)	103	Cáncer de tiroides	1 (0.175)
85	Alergia a diclofenaco	1 (0.175)	104	Caries dental	1 (0.175)
86	Alergia a eritromicina	1 (0.175)	105	Cetoacidosis diabética	1 (0.175)
87	Alergia a fenazopiridina	1 (0.175)	106	Choque hipovolémico	1 (0.175)
88	Alergia a ketorolaco	1 (0.175)	107	Cirrosis hepática	1 (0.175)
89	Alergia a metamizol	1 (0.175)	108	Colocación de marcapasos	1 (0.175)
90	Alergia a naproxeno	1 (0.175)	109	Cirugía de ileo-colorecteanastomosis lateral	1 (0.175)
91	Amputación de dedo índice de la mano derecha	1 (0.175)	110	Cirugía de plastía inguinal bilateral	1 (0.175)
92	Amputación supracondilea	1 (0.175)	111	Cirugía del manguito rotador izquierdo	1 (0.175)
93	Anemia hemolítica autoinmune	1 (0.175)	112	Cistitis aguda	1 (0.175)
94	Anemia microcítica hipocrómica	1 (0.175)	113	Cólico renal no especificado	1 (0.175)
95	Angina estable crónica	1 (0.175)	114	Colitis crónica	1 (0.175)
96	Angiodema	1 (0.175)	115	Colocación de sonda pleural	1(0.175)

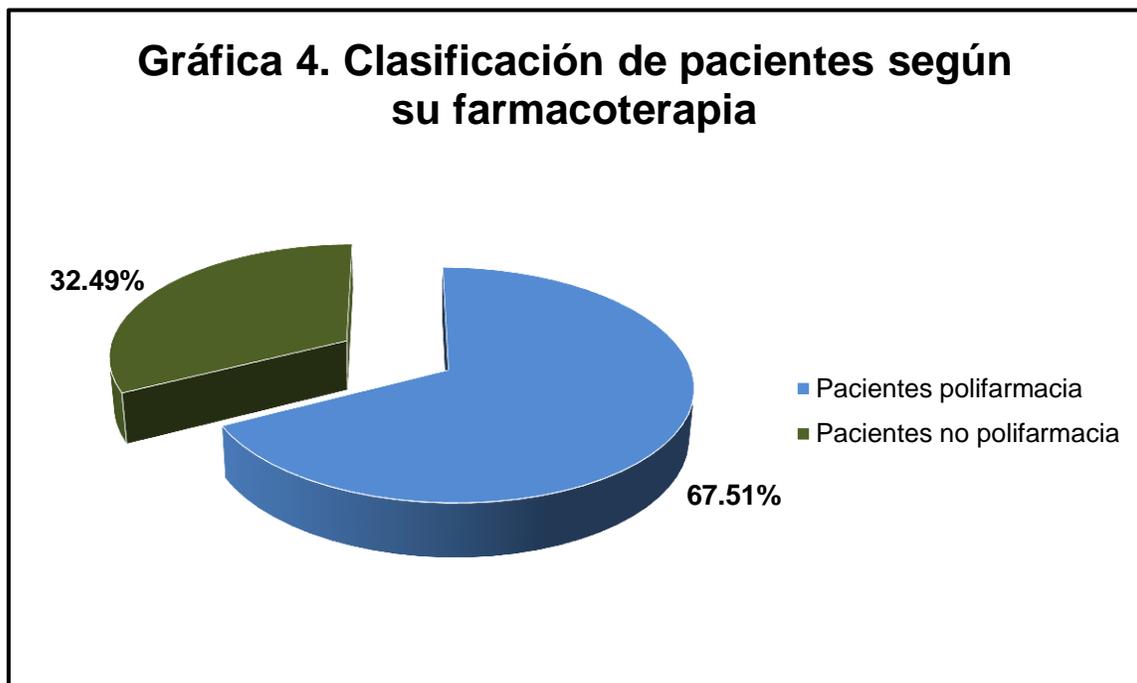
97	Cirugía por trauma penetrante en cuello y cara	1 (0.175)	116	Coma diabético	1 (0.175)
117	Conjuntivitis	1 (0.175)	138	Contractura dorsal	1 (0.175)
118	Corpectomía	1 (0.175)	139	Crisis anafiláctica	1 (0.175)
119	Crisis de ansiedad	1 (0.175)	140	Delirium hiperativo	1 (0.175)
120	Depresión	1 (0.175)	141	Derrame pleural secundario a neumonía	1 (0.175)
121	Descontrol metabólico	1 (0.175)	142	Desequilibrio ácido base	1 (0.175)
122	Abceso dental	1 (0.175)	143	Vejiga neucogénica	1 (0.175)
123	Várices	1 (0.175)	144	Urticaria	1 (0.175)
124	Tumorrectomía del compartimiento izquierdo	1 (0.175)	145	Tumoración neuroectodérmica de fosa posterior	1 (0.175)
125	Tumoración en mama derecha en estudio	1 (0.175)	146	Tumoración de polo inferior de riñón izquierdo	1 (0.175)
126	Tumor abcesado de retroperitoneo con invasión de vena cava y aorta	1 (0.175)	147	Traumatismo toracoabdominal cerrado	1 (0.175)
127	Trauma craneoencefálico	1 (0.175)	148	Traqueostomía	1 (0.175)
128	Trastorno de ansiedad	1 (0.175)	149	Transplante renal	1 (0.175)
129	Sirrosis	1 (0.175)	150	Síndrome urticariforme	1 (0.175)
130	Síndrome post reanimación	1 (0.175)	151	Síndrome icterico	1 (0.175)
131	Síndrome de supresión alcohólica	1 (0.175)	152	Síndrome de Stevens Johnson	1 (0.175)
132	Síndrome de insuficiencia respiratoria severa	1 (0.175)	153	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	1 (0.175)
133	Síndrome de Fornier	1 (0.175)	154	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	1 (0.175)
134	Síndrome conjuntivo	1 (0.175)	155	Síndrome colestásico	1 (0.175)
135	Síndrome anémico	1 (0.175)	156	Síncope	1 (0.175)
136	Sepsis	1 (0.175)	157	Paladar hendido	1 (0.175)

137	Schwanoma bilateral acústico	1 (0.175)	158	Rinoplastía	1 (0.175)
159	Rinofaringitis aguda	1 (0.175)	178	Rinitis alérgica	1 (0.175)
160	Retiro de caja intersomática	1 (0.175)	179	Resfriado común	1 (0.175)
161	Resequedad ocular	1 (0.175)	180	Resección de meningioma en fase izquierda posterior	1 (0.175)
162	Resección de absceso en cuello	1 (0.175)	181	Resección de adenocarcinoma	1 (0.175)
163	Remodelantes en mamas	1 (0.175)	182	Reconstrucción complejo areola pezón	1 (0.175)
164	Rash eritematoso	1 (0.175)	183	Proceso inflamatorio de riñones	1 (0.175)
165	Probable pielonefritis	1 (0.175)	184	Probable malformación arteriovenosa	1 (0.175)
166	Resección de colon	1 (0.175)	185	Fijación cráneo cervical	1 (0.175)
167	Politraumatismo	1 (0.175)	186	Pólipos en fosa nasal izquierda	1 (0.175)
168	Poliglobulia	1 (0.175)	187	Piocollecisto	1 (0.175)
169	Patología discal posterior a traumatismo.	1(0.175)	188	Parálisis facial derecha	1 (0.175)
170	Parálisis cerebral infantil	1 (0.175)	189	Panhipopituitarismo	1 (0.175)
171	Osteotomía Lefort 1	1(0.175)	190	Osteosíntesis de oleocranon	1 (0.175)
172	Orquitectomía izquierda secundaria a hidrocele	1 (0.175)	191	Neuropatía periférica	1 (0.175)
173	Neurofibromatosis tipo II	1 (0.175)	192	Neuralgia post Herpes Zóster	1 (0.175)
174	Neumopatía obstructiva crónica	1 (0.175)	193	Neoplastia gástrica	1 (0.175)
175	Miopericarditis aguda	1 (0.175)	194	Mastectomía izquierda	1 (0.175)
176	Mano traumática derecha con exposición a estructuras osteotendinosas	1 (0.175)	195	Litiasis biliar	1 (0.175)

177	Lesión vascular de miembro torácico izquierdo	1 (0.175)	196	Lesión en mama izquierda	1 (0.175)
197	Laparotomía y nefrectomía	1 (0.175)	217	Laparoscopia y resección de divertículo de Merckel	1 (0.175)
198	IRC gangrena seca de falange distal	1 (0.175)	218	Intolerancia a mentol	1 (0.175)
199	Intervención quirúrgica por microcisto y crecimiento prostático	1 (0.175)	219	Inmunodeficiencia común variable	1 (0.175)
200	Inicio de falla renal	1 (0.175)	220	Infarto al miocardio	1 (0.175)
201	Inestabilidad emocional de la personalidad	1 (0.175)	221	Ictericia obstructiva	1 (0.175)
202	Hipoxia neonatal	1 (0.175)	222	Hipotensión	1 (0.175)
203	Hipomagnesemia	1 (0.175)	223	Hipoglucemia	1 (0.175)
204	Hipersensibilidad I	1 (0.175)	224	Hiperreactividad	1 (0.175)
205	Hiperplasia prostática	1 (0.175)	225	Hipermagnesemia	1 (0.175)
206	Hipercolesterolemia secundaria	1 (0.175)	226	Hiperazoemia	1 (0.175)
207	Hidrocefalia	1 (0.175)	227	Herpes zóster	1 (0.175)
208	Hernioplastia inguino-femoral libre de tensión	1 (0.175)	228	Hepatitis C	1 (0.175)
209	Hemorragia subdural	1 (0.175)	229	Hemorragia gastrointestinal no especificada	1 (0.175)
210	Hemoptisis	1 (0.175)	230	Hematuria	1 (0.175)
211	Hematoma subdural hemisférico derecho	1 (0.175)	231	Glaucoma	1 (0.175)
212	Fosforemia	1 (0.175)	232	Fasciotomía metorácica derecha	1 (0.175)
213	Falla renal aguda	1 (0.175)	233	Exploración biliar	1 (0.175)
214	Estreñimiento	1 (0.175)	234	Esofagitis	1 (0.175)
215	Enfermedad renal crónica	1 (0.175)	235	Enfermedad del nodo	1 (0.175)

216	Encefalopatía hiperamonémica	1 (0.175)	236	Edema laríngeo	1 (0.175)
237	Drenaje retromastado	1 (0.175)	243	Drenaje de absceso cerebral derecho	1 (0.175)
238	Dolor osteoarticular	1 (0.175)	244	Dolor neuropático de columna	1 (0.175)
239	Etilismo	1 (0.175)	245	Dolor muscular en miembros torácicos y cuello	1 (0.175)
240	Dolor en espalda	1 (0.175)	246	Diverticulitis sigmoidea	1 (0.175)
241	Deterioro mental leve	1 (0.175)	247	Deshidratación de trasplante renal	1 (0.175)
242	Deshicencia de herida quirúrgica.	1 (0.175)	Total de patologías concomitantes		570

Por otro lado, es de suma importancia considerar los medicamentos concomitantes al momento de analizar las notificaciones de reacciones adversas, tomando en cuenta solo los pacientes con 3 o más fármacos concomitantes, de los 237 pacientes sólo 184 (67.51%) de ellos se consideraron polimedificados.



De los 184 pacientes con polifarmacia, el 53.80% contaba con una terapia de 3 a 5 medicamentos, y en algunos casos llegando hasta más de 20 medicamentos concomitantes, lo anterior se describe en la Gráfica 5 y detalladamente en la Tabla 3.

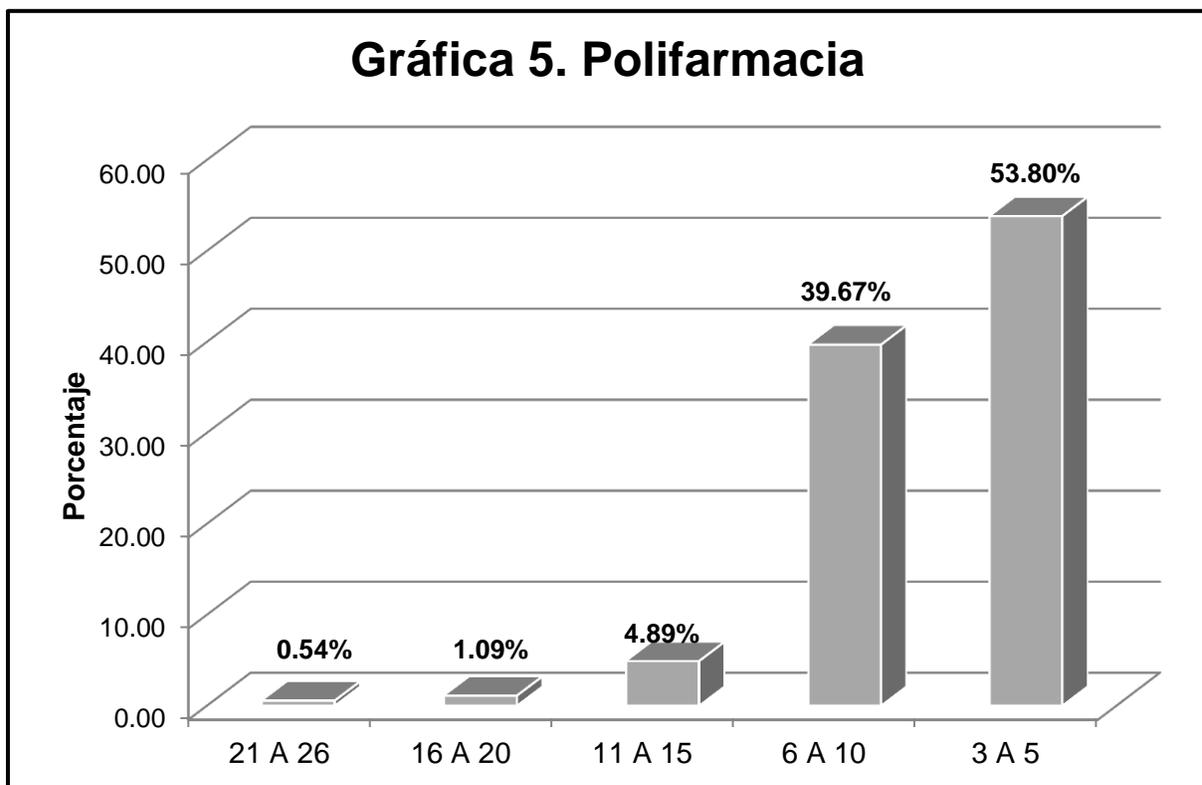
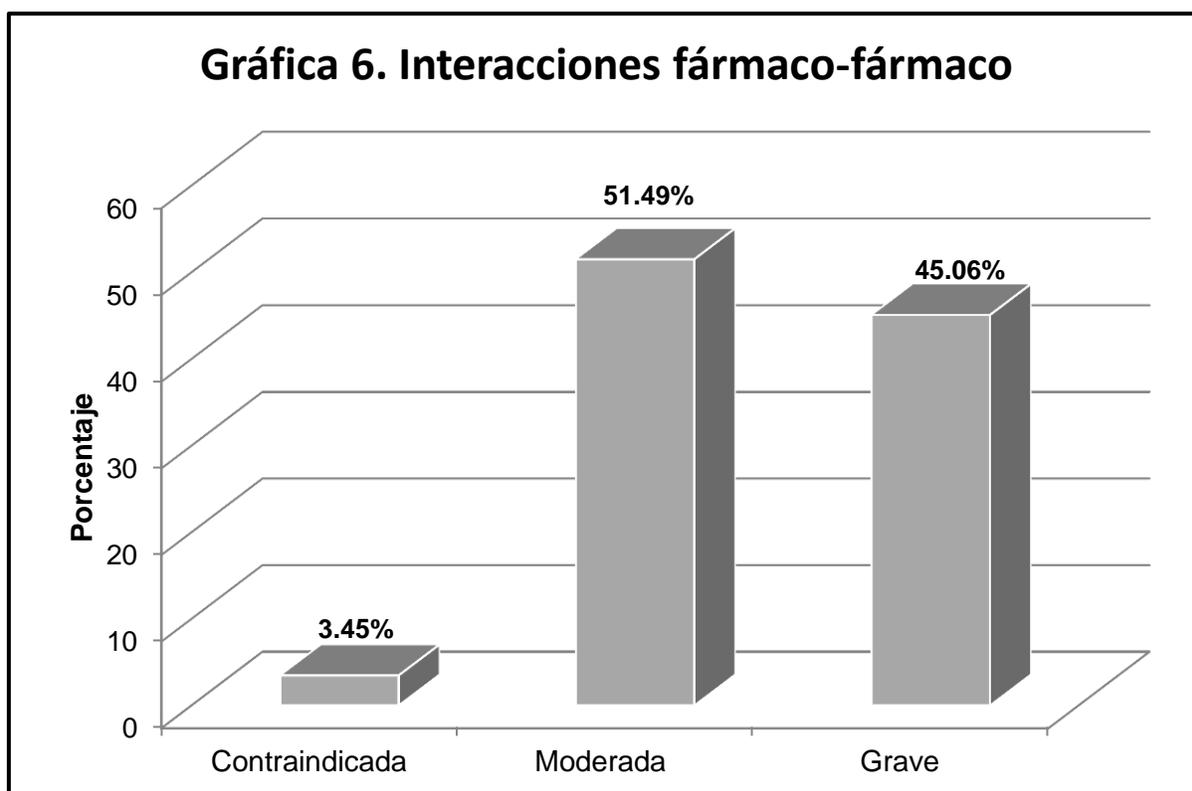


Tabla 3. Polifarmacia presente en RAM's.

<i>Fármacos concomitantes</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
3 a 5	99	53.80%
6 a 10	73	39.67%
11 a 15	9	4.89%
16 a 20	2	1.09%
21 a 26	1	0.54%

En los 237 pacientes con RAM se detectaron 435 interacciones fármaco-fármaco, de las cuales el 51.49% fueron interacciones moderadas, sin embargo, se presentaron 45.06% interacciones graves, debido a estas cifras es importante conocer el tipo de interacciones presentes ya que con esto existe mayor probabilidad de poner en riesgo la seguridad del paciente, esta información se encuentra en la Gráfica 6.



Epidemiología de las Reacciones Adversas a Medicamentos:

Fueron 81 los medicamentos causantes de las 237 notificaciones de RAM, con mayor frecuencia de casos son los analgésicos, como lo es el tramadol (con 10.55% de RAM's). Sin embargo, no debemos dejar de observar a los antibióticos, ya que las quinolonas ocupan el segundo y tercer lugar con mayor frecuencia de RAM's, (el ciprofloxacino en un 8.86% y el levofloxacino en 6.33%); estos registros son indicio probablemente de dos cosas: 1) son los medicamentos utilizados con más frecuencia en los pacientes del CMALM, 2) son los medicamentos que requieren mayor cuidado y precaución al momento de ser ministrados a los pacientes. Por consiguiente, en la Gráfica 7 se muestran los 11 medicamentos más frecuentemente reportados y el total de medicamentos reportado se detalla en la Tabla 4.

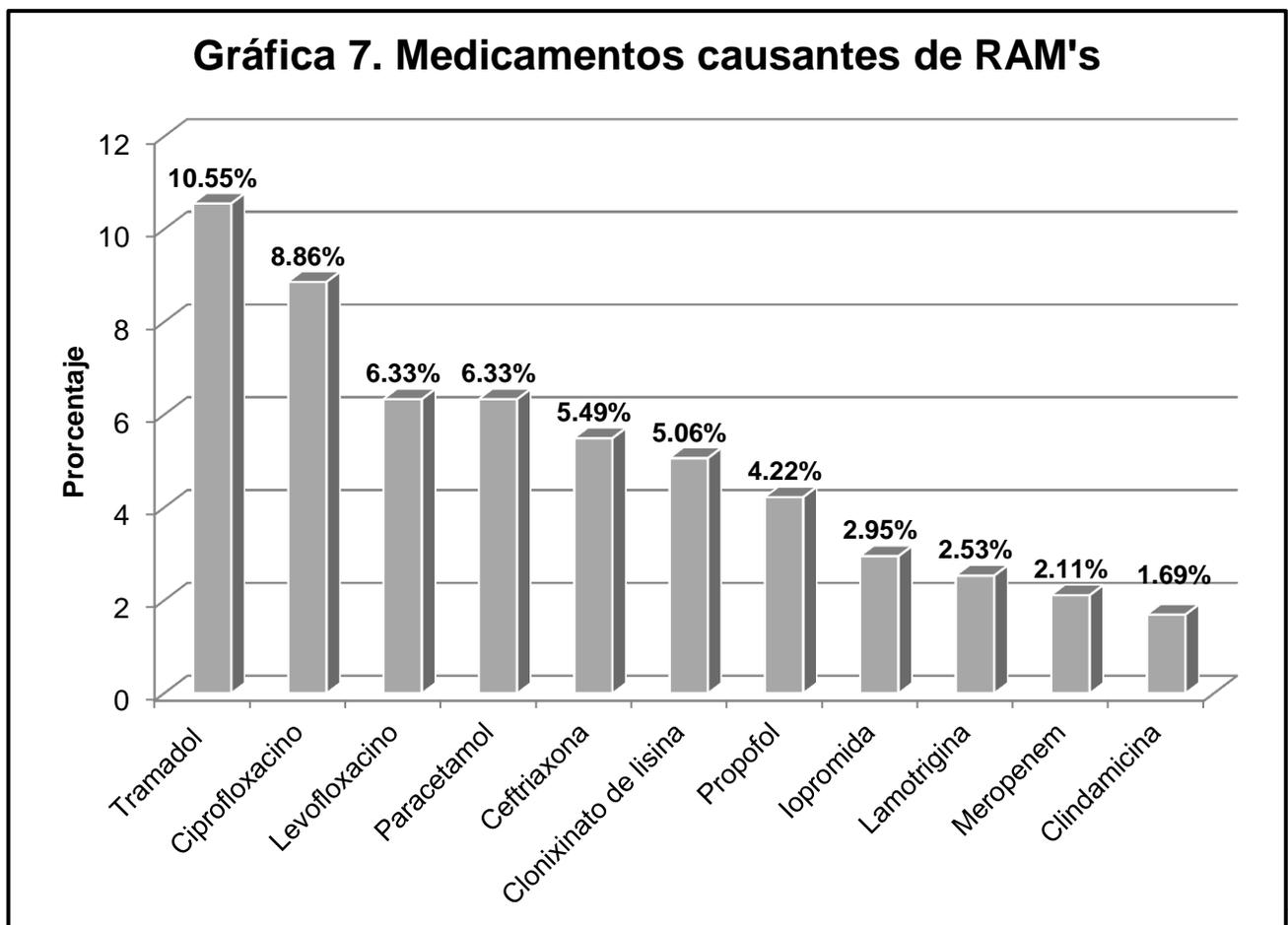
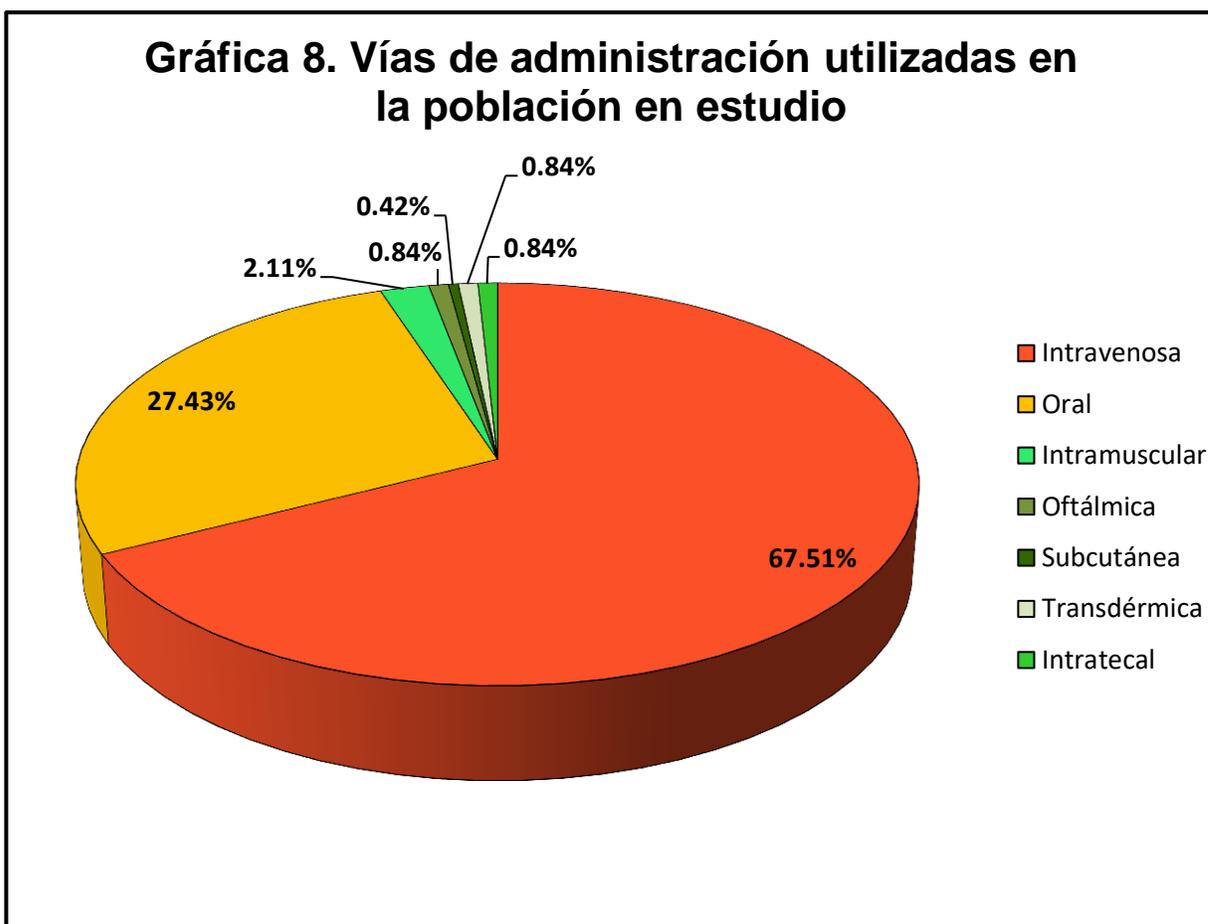


Tabla 4. Total de medicamentos causantes de RAM's.

Número consecutivo	Medicamento	Frecuencia n (%)	Número consecutivo	Medicamento	Frecuencia n (%)
1	Tramadol	25 (10.55)	36	Clorhidrato de oxicodona	1 (0.42)
2	Ciprofloxacino	21 (8.86)	37	Cloruro de potasio	1 (0.42)
3	Levofloxacino	15 (6.33)	38	Colchicina	1 (0.42)
4	Paracetamol	15 (6.33)	39	Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir	1 (0.42)
5	Ceftriaxona	13 (5.49)	40	Enoxaparina	1 (0.42)
6	Clonixinato de lisina	12 (5.06)	41	Etambutol/Isoniacida/Pirazinamida/Rifampicina	1 (0.42)
7	Propofol	10 (4.22)	42	Fenilefrina/Loratadina	1 (0.42)
8	Iopromida	7 (2.95)	43	Fentanilo	1 (0.42)
9	Lamotrigina	6 (2.53)	44	Fitomenadiona	1 (0.42)
10	Meropenem	5 (2.11)	45	Fluconazol	1 (0.42)
11	Clindamicina	4 (1.69)	46	Fosfato de potasio	1 (0.42)
12	Diclofenaco	4 (1.69)	47	Hidralazina	1 (0.42)
13	Fenitoína sódica	4 (1.69)	48	Hidrocortizona	1 (0.42)
14	Midazolam	4 (1.69)	49	Ibuprofeno	1 (0.42)
15	Vancomicina	4 (1.69)	50	Imipenem/Cilastatina	1 (0.42)
16	Buprenorfina	3 (1.27)	51	Imipramina	1 (0.42)
17	Metamizol sódico	3 (1.27)	52	Insulina glargina	1 (0.42)
18	Metronidazol	3 (1.27)	53	Ioxitalamato de meglumina	1 (0.42)
19	Bupivacaína	2 (0.84)	54	Irbesartán	1 (0.42)
20	Carbamazepina	2 (0.84)	55	Ketoprofeno/Clorzoazona	1 (0.42)
21	Cefuroxima	2 (0.84)	56	Ketorolaco	1 (0.42)
22	Claritromicina	2 (0.84)	57	Levotiroxina	1 (0.42)
23	Clonazepam	2 (0.84)	58	Lidocaína	1 (0.42)
24	Dicloxacilina	2 (0.84)	59	Lincomicina	1 (0.42)
25	Fenazopiridina	2 (0.84)	60	Metilprednisolona	1 (0.42)
26	Losartán	2 (0.84)	61	Metoclopramida	1 (0.42)
27	Neostigmina	2 (0.84)	62	Neomicina/Dexametasona 3.5 mg/1mg	1 (0.42)
28	Nifedipino	2 (0.84)	63	NullyTelly	1 (0.42)
29	Omeprazol	2 (0.84)	64	Olanzapina	1 (0.42)
30	Rivabirina	2 (0.84)	65	Piperacilina/Tazobactam	1 (0.42)
31	Topiramato	2 (0.84)	66	Pregabalina	1 (0.42)
32	Oseltamivir	2 (0.84)	67	Ranitidina	1 (0.42)
33	Valproato de magnesio	2 (0.84)	68	Ritonavir	1 (0.42)
34	Ácido acetilsalicílico	1 (0.42)	69	Sertralina	1 (0.42)
35	Alopurinol	1 (0.42)	70	Telmisartán	1 (0.42)

71	Amikacina	1 (0.42)	77	Tiamina	1 (0.42)
72	Amiodarona	1 (0.42)	78	Tigeciclina	1 (0.42)
73	Amitriptilina	1 (0.42)	79	Travoprost 0.004%	1 (0.42)
74	Butilioscina	1 (0.42)	80	Trimetoprima/Sulfametoxazol	1 (0.42)
75	Cefalexina/Bromhexina	1 (0.42)	81	Ácido nalidíxico y Fenazopiridina	1 (0.42)
76	Cinarizina	1 (0.42)	TOTAL NOTIFICACIONES		237

Como es de conocimiento de los profesionales de la salud, dependiendo de la forma farmacéutica del medicamento se elige la vía de administración del mismo. En este sentido, de los 81 medicamentos notificados productores de RAM's, el 67.51% se administró por vía intravenosa, seguido de los de vía oral con 27.43%, el resto de las vías de administración se muestran en la Gráfica 8.



Cada notificación de reacción adversa a medicamentos reportada, cuenta con al menos una manifestación. Como se indicó antes, una manifestación es la manera en la que los efectos adversos a los medicamentos se hacen evidentes; de tal modo que en 237 notificaciones de RAM se reportaron 440 reacciones adversas a medicamentos, lo que nos indica que un paciente presentó 02 RAM's en promedio, siendo rash con un 15.45% la RAM más frecuente, seguida de náuseas en un 12.95%; las 10 RAM's más frecuentes se muestran en la Gráfica 9, mientras que el listado total se encuentra descrito en la Tabla 5.

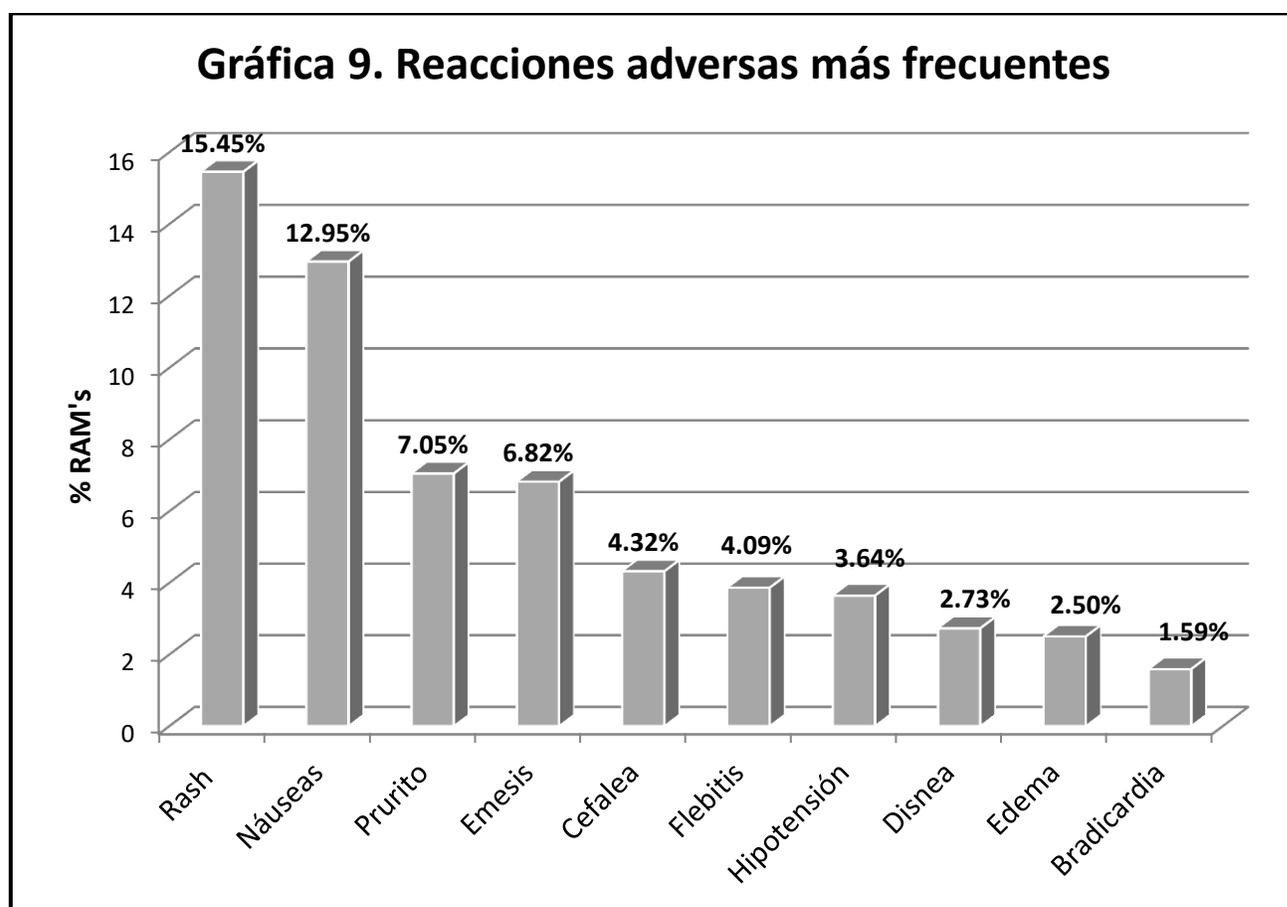
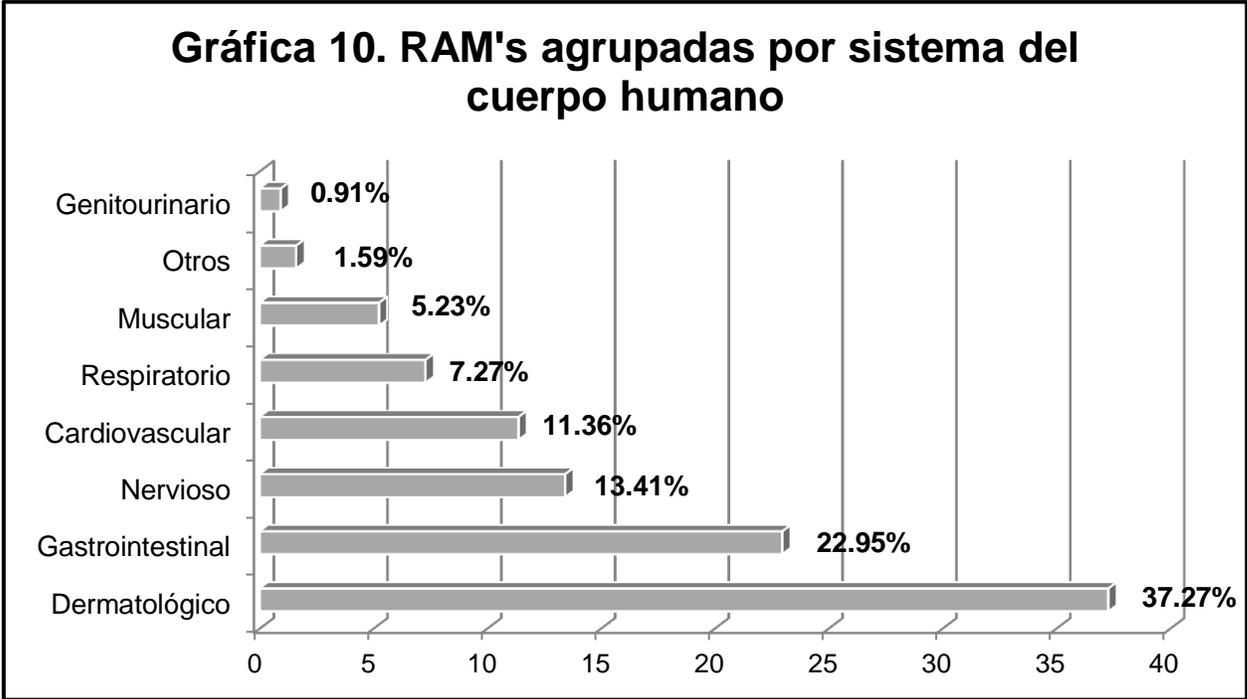


Tabla 5. Total de reacciones adversas a medicamentos reportadas.

Número consecutivo	Reacción adversa	Frecuencia n(%)	Número consecutivo	Reacción adversa	Frecuencia n(%)
1	Rash	68 (15.45)	36	Síndrome de hombre rojo	2 (0.45)
2	Náuseas	57 (12.95)	37	Síndrome de Stevens Johnson	2 (0.45)
3	Prurito	31 (7.05)	38	Sudoración	2 (0.45)
4	Emesis	30 (6.82)	39	Visión borrosa	2 (0.45)
5	Cefalea	19 (4.32)	40	Confusión	1 (0.23)
6	Flebitis	18 (4.09)	41	Contracción de extremidades	1 (0.23)
7	Hipotensión	16 (3.64)	42	Convulsiones	1 (0.23)
8	Disnea	12 (2.73)	43	Daño renal	1 (0.23)
9	Edema	11 (2.50)	44	Debilidad	1 (0.23)
10	Bradycardia	7 (1.59)	45	Diarrea	1 (0.23)
11	Eritema	7 (1.59)	46	Diuresis	1 (0.23)
12	Hipersensibilidad	7 (1.59)	47	Dolor en pecho	1 (0.23)
13	Mareo	7 (1.59)	48	Eczema	1 (0.23)
14	Parestesias	7 (1.59)	49	Encefalopatía hiperamonémica	1 (0.23)
15	Pirosis	7 (1.59)	50	Enrojecimiento en ojos	1 (0.23)
16	Taquicardia	7 (1.59)	51	Estreñimiento	1 (0.23)
17	Urticaria	7 (1.59)	52	Exantema	1 (0.23)
18	Tos	6 (1.36)	53	Fiebre de 38 °C	1 (0.23)
19	Ansiedad	5 (1.14)	54	Flushing	1 (0.23)
20	Diaforesis	5 (1.14)	55	Fotosensibilidad	1 (0.23)
21	Dolor abdominal	5 (1.14)	56	Hipertensión	1 (0.23)
22	Somnolencia	5 (1.14)	57	Hipoxia	1 (0.23)
23	Sensación de calor	4 (0.91)	58	Induración	1 (0.23)
24	Xerostomía	4 (0.91)	59	Insomnio	1 (0.23)
25	Dolor	3 (0.68)	60	Malestar estomacal	1 (0.23)
26	Dolor local	3 (0.68)	61	Nerviosismo	1 (0.23)
27	Letargo	3 (0.68)	62	Oliguria	1 (0.23)
28	Malestar general	3 (0.68)	63	Picazón de garganta	1 (0.23)
29	Dermatitis	2 (0.45)	64	Piel cianótica	1 (0.23)
30	Epistaxis	2 (0.45)	65	Piel púrpura	1 (0.23)
31	Escalofríos	2 (0.45)	66	Polifagia	1 (0.23)
32	Fosfenos	2 (0.45)	67	Punzadas en las piernas	1 (0.23)
33	Pápulas	2 (0.45)	68	Reacción anafiláctica	1 (0.23)
34	Pérdida de peso	2 (0.45)	69	Reacción alérgica	1 (0.23)
35	Petequias	2 (0.45)			

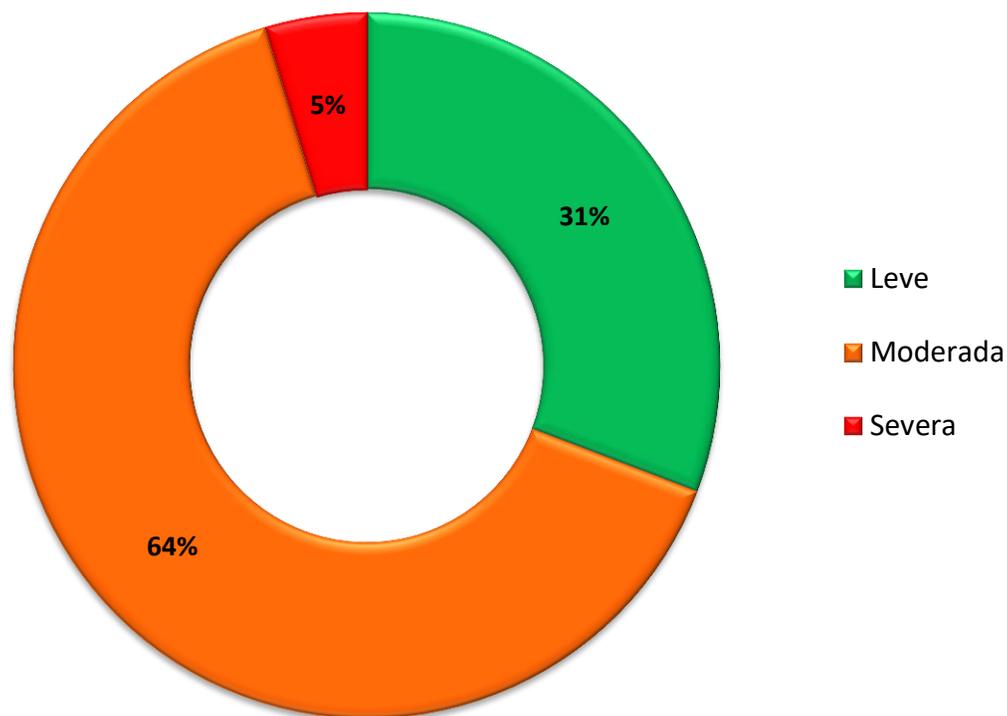
70	Broncoespasmo	1 (0.23)	82	Retardo en el antagonismo del bloqueo neuromuscular	1 (0.23)
71	Calor corporal	1 (0.23)	83	Rinorrea	1 (0.23)
72	Cambios de color en orina	1 (0.23)	84	Sabor amargo de la boca	1 (0.23)
73	Choque anafiláctico	1 (0.23)	85	Sensación de un cuerpo extraño	1 (0.23)
74	Ineficacia terapéutica	1 (0.23)	86	Sialorrea	1 (0.23)
75	Agresividad	1 (0.23)	87	Síncope	1 (0.23)
76	Angiodema	1 (0.23)	88	Síndrome de retirada por benzodiazepinas	1 (0.23)
77	Ardor	1 (0.23)	89	Somnolencia intensa	1 (0.23)
78	Ardor en los ojos	1 (0.23)	90	Tinnitus	1 (0.23)
79	Ardor en pecho	1 (0.23)	91	Trastornos en la marcha	1 (0.23)
80	Astenia	1 (0.23)	92	Vértigo	1 (0.23)
81	Blefaroespasma	1 (0.23)	Total reacciones adversas		440

Una vez agrupando las reacciones adversas a medicamentos por sistema del cuerpo humano, se obtuvo que el sistema más afectado fue el dermatológico en un 37.27%, seguido del gastrointestinal en un 22.95%, lo anterior se puede observar en la Gráfica 10.

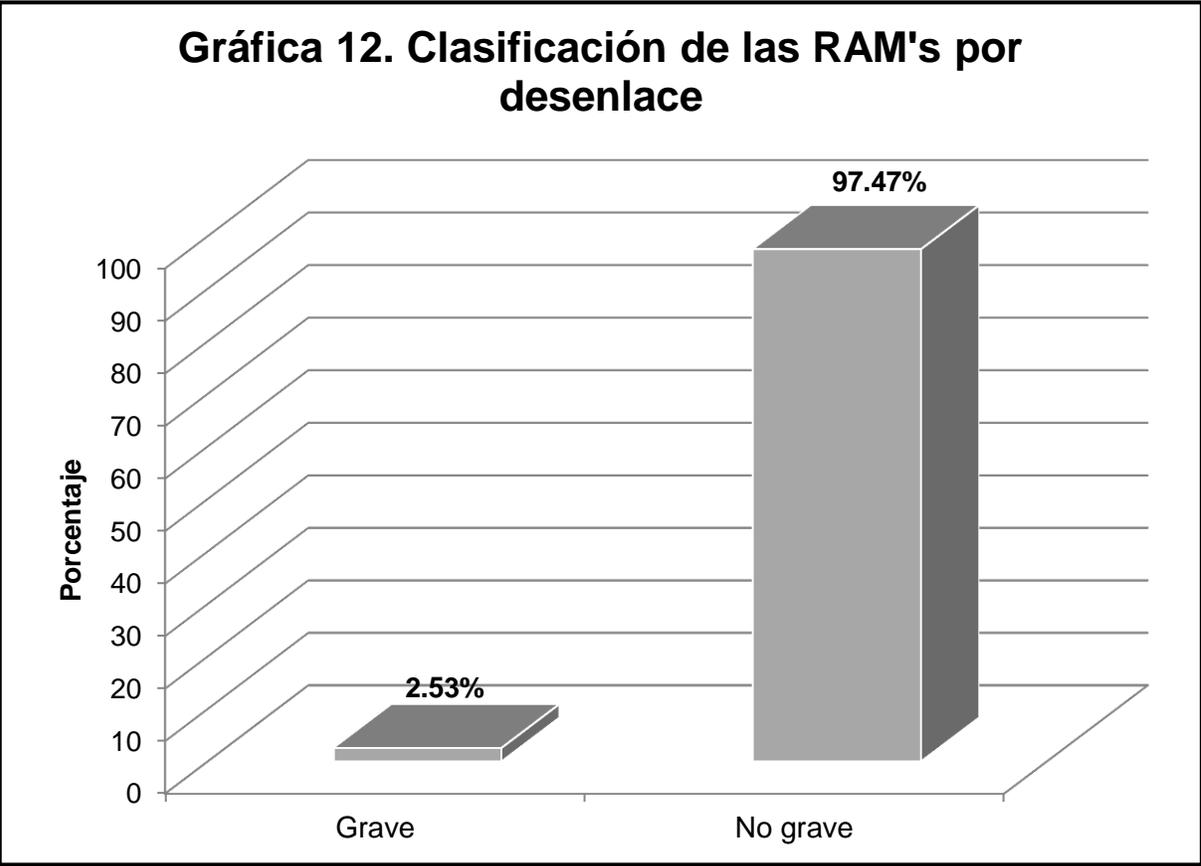


De acuerdo a la metodología para el reporte de las Reacciones Adversas a Medicamentos establecida en la NOM-220-SSA1-2012, se deben clasificar de 4 formas distintas, como ya se hizo mención, esta clasificación depende de la información disponible a cerca de la RAM. De las 237 notificaciones de RAM's reportadas a la UFVH, el 64% fueron de severidad moderada, un 31% fueron leves y afortunadamente una minoría del 5% severas, esta clasificación se muestra a continuación en la Gráfica 11.

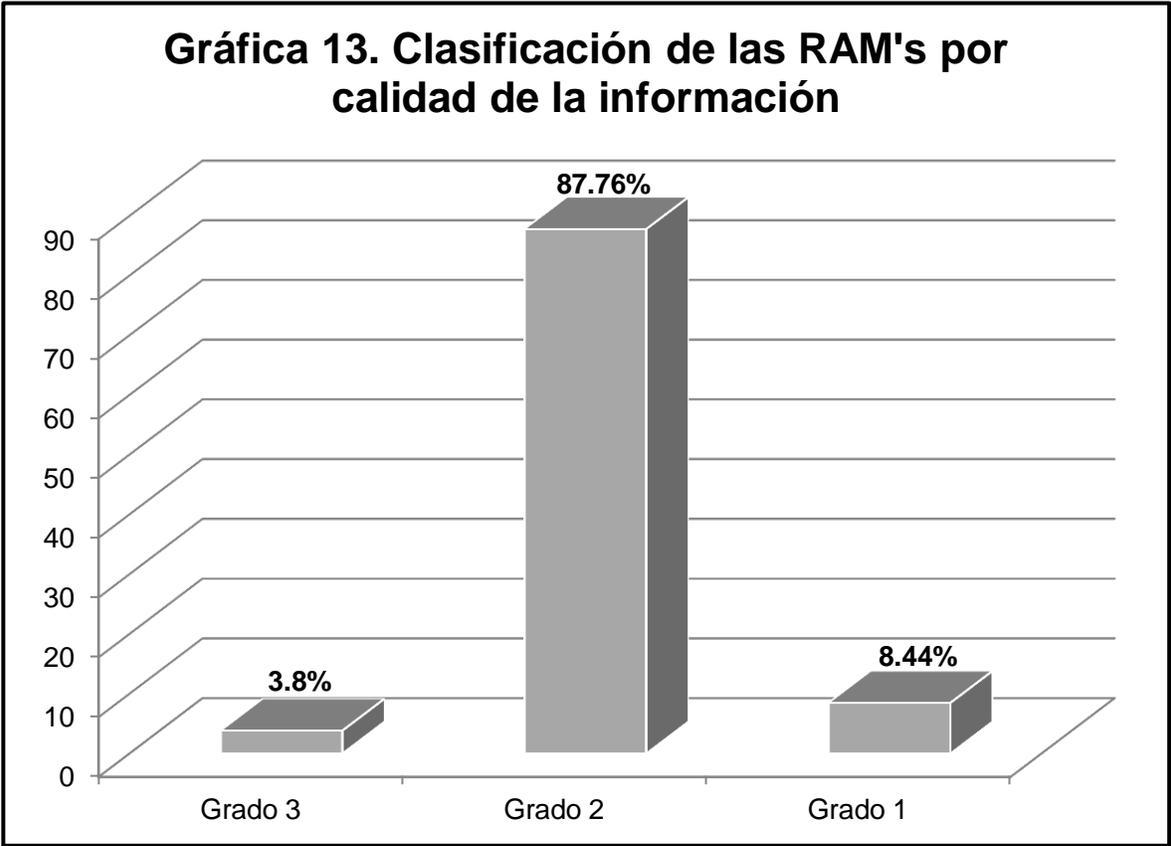
Gráfica 11. Clasificación de las RAM's por severidad



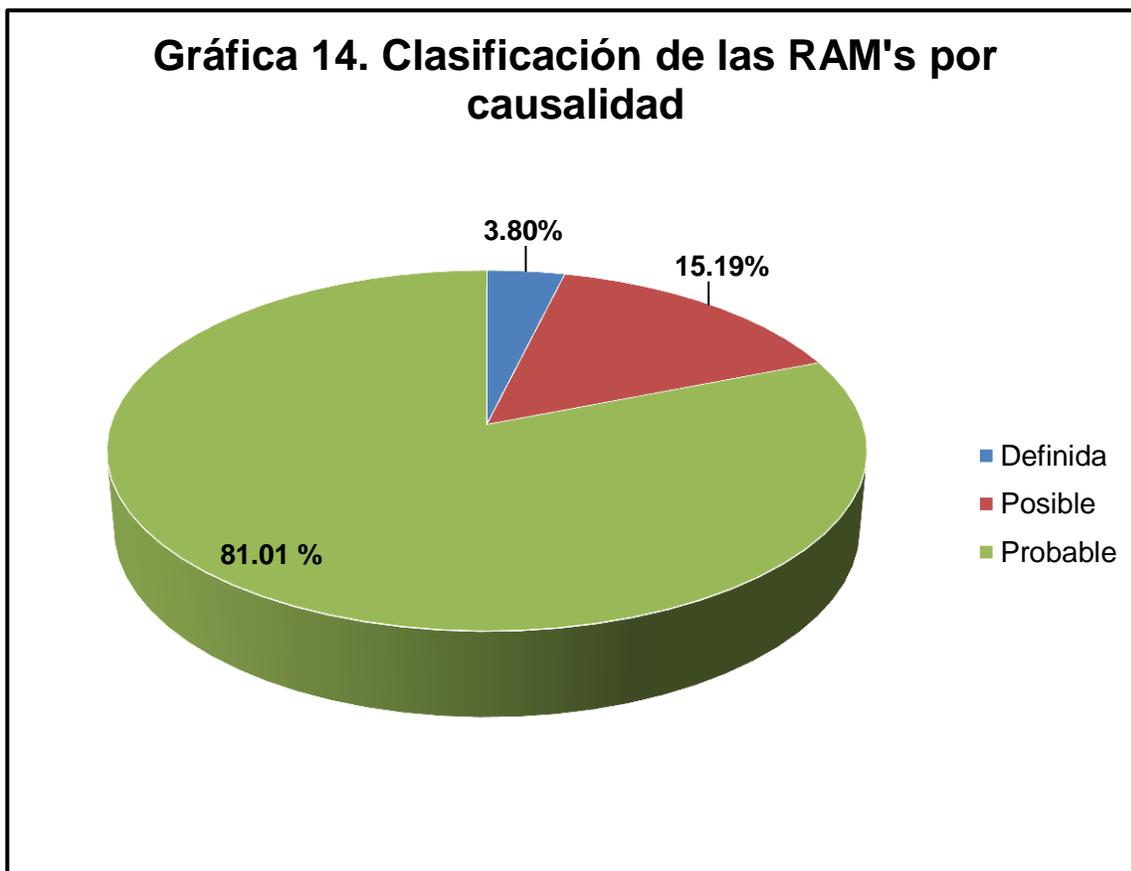
Mientras que la clasificación correspondiente con el desenlace de la reacción nos indica que 231 RAM's tuvieron desenlace no grave, esto corresponde al 97.47% (231 RAM's); sin embargo el 2.53% (6 RAM's) restante corresponde a RAM's con desenlace grave (Gráfica 12).



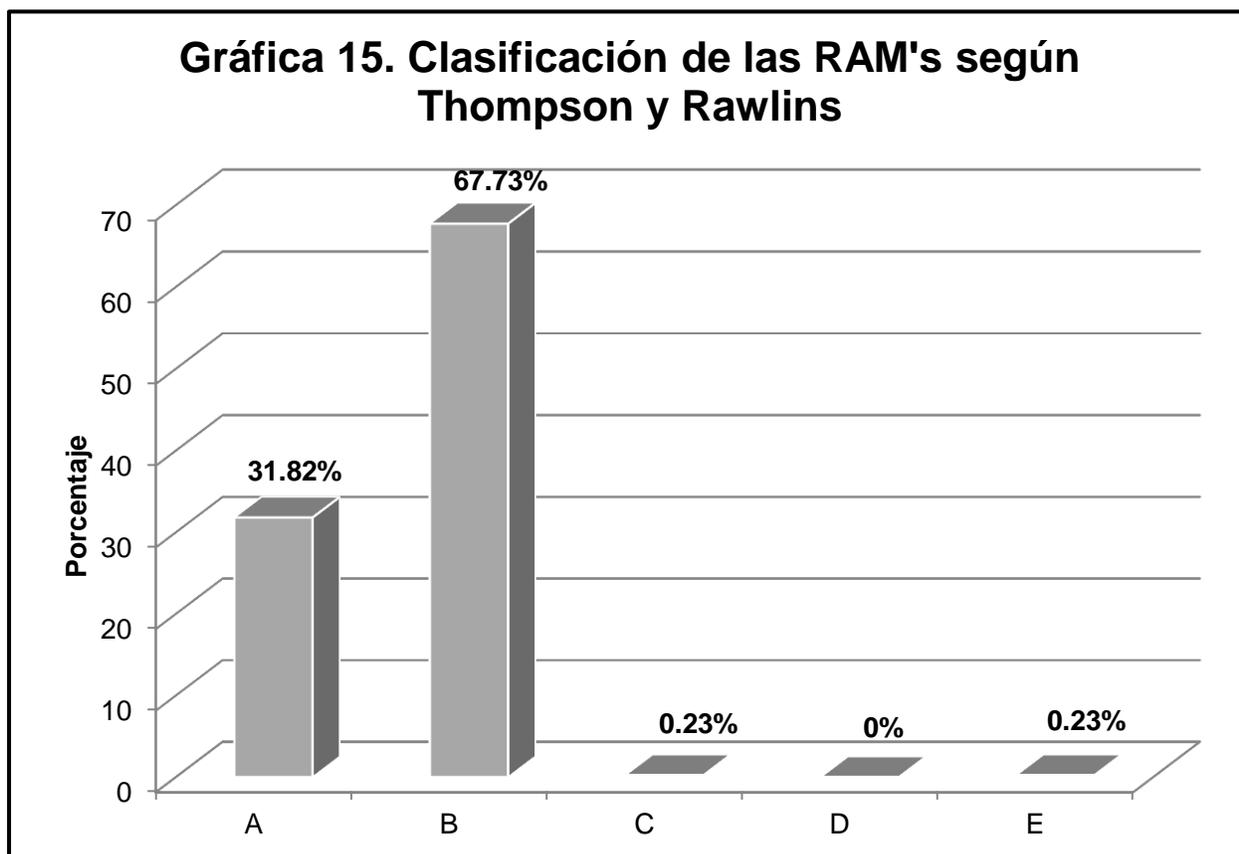
En la tercera clasificación de las RAM's estas se clasifican en 4 grados (Grado 0, Grado 1, Grado 2, Grado 3), de acuerdo a la integridad de los datos que las conforman, del total de RAM's notificadas, 87.76% (208 RAM's) obtuvieron calidad de la información grado 2, entre tanto el 8.44% (20 RAM's) fueron reportes de calidad de información grado 1, como se muestra en la Gráfica 13.



Una vez que las reacciones adversas son analizadas y evaluadas mediante el algoritmo de Naranjo, se obtiene una última clasificación, de acuerdo a la causalidad o relación que guardan las reacciones adversas con la administración del medicamento sospechoso; obteniendo 192 RAM's (equivalente al 81.01%) probables, 36 (15.19%) posibles y 9 (3.80%) definidas (Gráfica 14), siendo estas últimas las ocasiones en las que existió una readministración del medicamento y por ende hubo reincidencia en la reacción adversa.



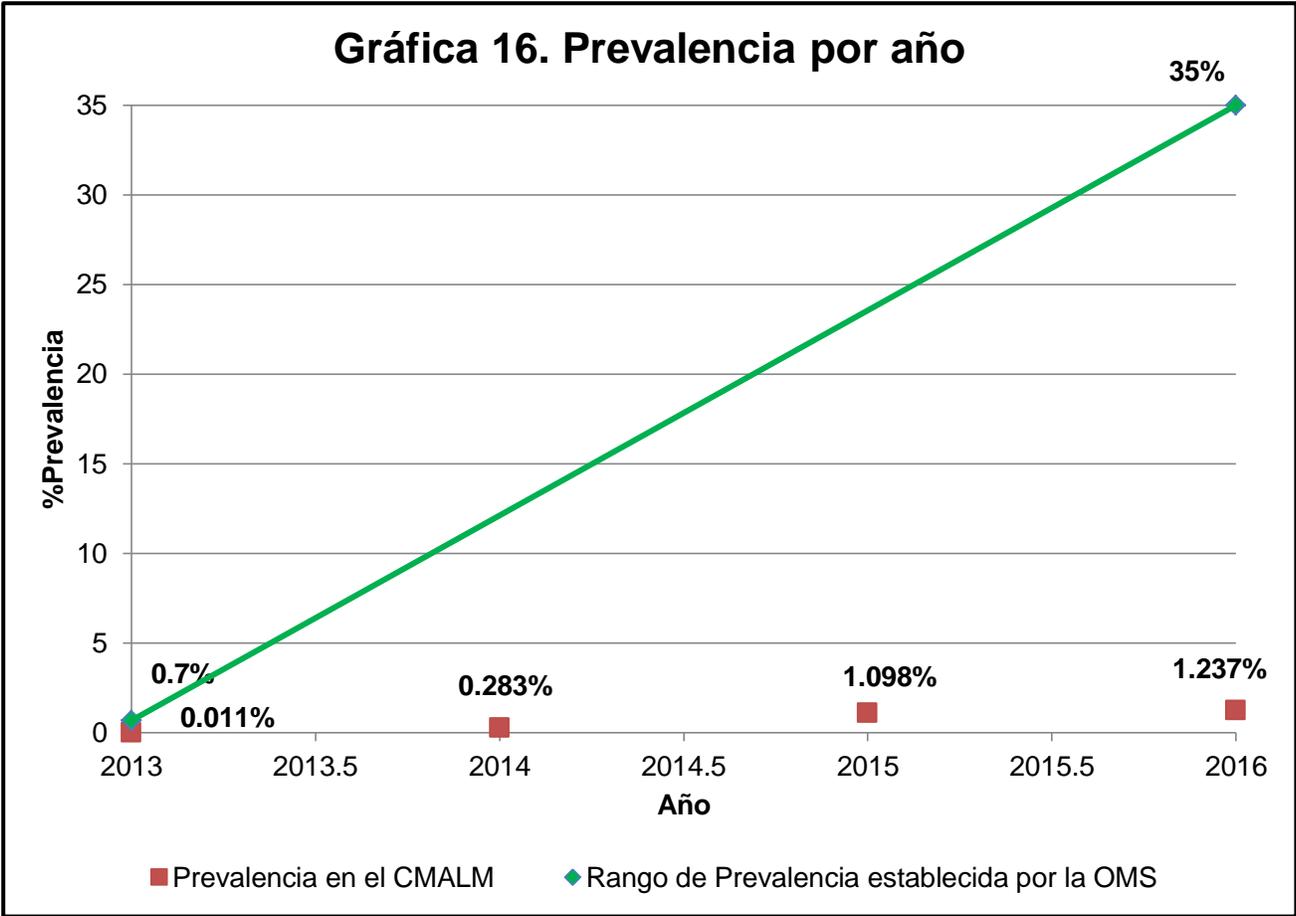
Las RAM's también se agruparon de acuerdo a la clasificación de Thompson y Rawlins obteniendo que el 31.82% de las RAM's fueron prevenibles, sin embargo, el 67.73% no se pudieron prevenir de modo que este porcentaje corresponde a RAM's desencadenadas en gran parte por la idiosincrasia del paciente, esta información se puede observar en la Gráfica 15.



Prevalencia.

Año	Total de RAM's notificadas	Total de pacientes atendidos	Prevalencia	% Prevalencia
2013	1	9,139	0.000109	0.0109%
2014	27	9,534	0.00283197	0.283%
2015	107	9,742	0.0110	1.170%
2016	130	10,512	0.0124	1.237%

Se ha proyectado la prevalencia por año, desde 2013 que fue cuando el Programa Permanente de Farmacovigilancia comenzó en el CMALM, lo anterior con el fin de evidenciar el progreso que ha tenido la farmacovigilancia en este hospital; evidentemente la prevalencia obtenida en este hospital es realmente baja, pero sí cumple con la prevalencia que establece la OMS, lo anterior se encuentra en la Gráfica 16 mostrada a continuación.



Adicional al análisis que ya se ha descrito se puso en estudio el impacto económico que las RAM's provocan al hospital, se han tomado sólo 2 RAM's, dos de estas de severidad grave y una de severidad moderada, los montos aproximados se han calculado en colaboración con el departamento de Recursos Financieros, Recursos Humanos y Recursos Materiales de la unidad médica.

Ambos pacientes entraron debido a Síndrome de Stevens Johnson asociado a lamotrigina; el paciente No. 1 presentó mayor gravedad del padecimiento por lo que requirió mayor atención médica; el paciente No. 2 presentó mínimas lesiones debido al diagnóstico oportuno, al finalizar la atención médica ambos pacientes egresaron con remisión del síndrome de Stevens Johnson. A continuación se detalla el gasto hospitalario por paciente (Tabla 7).

Tabla 7. Gasto hospitalario

Paciente No. 1			
Concepto	Precio Unitario	Cantidad	Total
Hospitalización día/cama	\$239.00	13	\$3,107.00
Determinación ácido úrico sérico	\$56.00	2	\$112.00
Determinación de bilirrubinas (directa e indirecta)	\$58.00	2	\$116.00
Determinación de proteínas totales	\$133.00	2	\$266.00
Determinación de albúmina	\$56.00	2	\$112.00
Determinación de Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO)	\$78.00	2	\$156.00
Determinación de Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP)	\$78.00	2	\$156.00
Determinación de Fosfatasa alcalina	\$100.00	2	\$200.00
Determinación de Sodio	\$56.00	2	\$112.00
Determinación de Potasio	\$56.00	2	\$112.00
Determinación de Cloro	\$56.00	2	\$112.00
Determinación de Magnesio	\$78.00	2	\$156.00
Determinación de Fósforo	\$78.00	2	\$156.00
Determinación de Calcio	\$78.00	2	\$156.00
Relación albúmina/globulina	\$78.00	2	\$156.00
Determinación de Triglicéridos	\$106.00	2	\$212.00
Serie roja	\$149.00	2	\$298.00
Serie blanca	\$149.00	2	\$298.00
Química Sanguínea	\$206.00	2	\$412.00
Estudio clínico preventivo	\$2,130.00	1	\$2,130.00
Consulta oftalmología	\$36.00	1	\$36.00
Consulta neurología	\$36.00	8	\$288.00

Consulta dermatología	\$36.00	4	\$144.00
Cuidados de enfermería	\$533.00	39	\$20,787.00
Agua inyectable 500 mL	\$11.95	26	\$ 311.00
Solución Hartmann 500 mL	\$11.75	26	\$305.50
Cloruro de Sodio 0.9% 500 mL	\$10.75	26	\$279.50
Equipo normogotero	\$41.50	6	\$249.00
Equipo para bomba de infusión	\$1,375.00	7	\$9,625.00
Jabón Quirúrgico envase 1 Lt	\$40.60	4	\$162.50
Pañal para adulto envase con 10 pza	\$65.50	7	\$458.50
Catéter intravenoso 18 G	\$9.50	3	\$28.50
Aposito transparente grande	\$9.50	3	\$28.50
Sonda Foley	\$26.50	2	\$53.00
Bolsa para recolección de orina	\$27.00	13	\$351.00
Guante para exploración mediano caja con 100 pza	\$167.00	3	\$501.00
Jeringa 5 mL	\$6.50	15	\$97.50
Gasas estériles (caja con 10 pza)	\$11.00	16	\$176.00
Inmunoglobulina	\$8,563.50	32	\$274,032.00
Omeprazol (ámpula de 40 mg)	\$28.00	11	\$308.00
Nalbufina (ámpula de 10 mg)	\$80.00	7	\$560.00
Tobramicina 3 mg/Dexametasona 1 mg (gotero con 5 mL)	\$84.50	2	\$169.00
Total			\$317,543.50
<i>Paciente No. 2</i>			
Concepto	Precio Unitario	Cantidad	Total
Hospitalización día/cama	\$239.00	8	\$1,912.00
Determinación ácido úrico sérico	\$56.00	2	\$112.00
Determinación de bilirrubinas (directa e indirecta)	\$58.00	2	\$116.00

Determinación de proteínas totales	\$133.00	2	\$266.00
Determinación de albúmina	\$56.00	2	\$112.00
Determinación de Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO)	\$78.00	2	\$156.00
Determinación de Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP)	\$78.00	2	\$156.00
Determinación de Fosfatasa alcalina	\$100.00	2	\$200.00
Determinación de Sodio	\$56.00	2	\$112.00
Determinación de Potasio	\$56.00	2	\$112.00
Determinación de Cloro	\$56.00	2	\$112.00
Determinación de Magnesio	\$78.00	2	\$156.00
Determinación de Fósforo	\$78.00	2	\$156.00
Determinación de Calcio	\$78.00	2	\$156.00
Relación albúmina/globulina	\$78.00	2	\$156.00
Determinación de Triglicéridos	\$106.00	2	\$212.00
Serie roja	\$149.00	2	\$298.00
Serie blanca	\$149.00	2	\$298.00
Examen general de orina	\$56.00	1	\$56.00
Química Sanguínea	\$206.00	2	\$412.00
Estudio clínico preventivo	\$2,130.00	1	\$2,130.00
Consulta neurología	\$36.00	6	\$216.00
Consulta dermatología	\$36.00	2	\$72.00
Cuidados de enfermería	\$533.00	24	\$12,792.00
Solución salina 0.9% 500 mL	\$10.75	16	\$172.00
Equipo normogotero	\$9.50	4	\$38.00
Pañal para adulto (caja con 10 piezas)	\$65.50	1	\$65.50
Catéter intravenoso 18G	\$9.50	2	\$19.00
Apósito transparente grande	\$8.00	4	\$32.00

Inmunoglobulina	\$8,563.50	32	\$274,032.00
Graneodin B (Benzocaína, caja con 24 tabletas)	\$53.50	1	\$53.50
Loratadina 10 mg caja con 10 tabletas	\$30.00	2	\$60.00
Omeprazol (ámpula de 40 mg)	\$28.00	8	\$224.00
Total			\$303,654.00
Gran Total			\$621,197.50

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos del análisis de las reacciones adversas a medicamentos reportados en los pacientes del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”, ISEM se concluye lo siguiente:

- i. La población femenina protagoniza las notificaciones de reacciones adversas en el CMALM, la población con más afección fueron adultos de la cuarta a la sexta década de vida; predomina esta edad ya que en el Centro Médico se atiende principalmente a usuarios adultos.
- ii. Al analizar los resultados de las 237 reacciones adversas en estudio, conforme a la clasificación que se otorga mediante la evaluación correspondiente, 208 notificaciones de reacción adversa obtuvieron calidad de la información grado 2 lo que nos indica que al presentarse en pacientes hospitalizados es más factible recopilar la mayor cantidad de información tanto con los profesionales de la salud a su cargo como con el mismo paciente y sus familiares. En cuanto al desenlace de las reacciones respecta, 231 RAM's se catalogaron como no graves, mientras que sólo 6 fueron graves, de estas, 2 ingresaron con diagnóstico de síndrome de Stevens Johnson por fármacos, que con el tratamiento adecuado los pacientes obtuvieron el alta hospitalaria satisfactoriamente.
- iii. Es posible prevenir algunas RAM's, como se refiere en la clasificación de Thompson y Rawlins, debido a que todos los

pacientes reaccionan de forma distinta a los medicamentos, por esto es importante que el paciente se encuentre en monitoreo constante para así disminuir la probabilidad de que presente una RAM.

- iv. Los medicamentos mayormente reportados causantes de RAM's fueron los analgésicos y antibióticos, esto puede deberse a que como son los medicamentos más utilizados por el Centro Médico, o también que los pacientes de este hospital al menos en su terapia base tienen un antibiótico para profilaxis bacteriana y así evitar una infección nosocomial.
- v. Se observa que el sistema dermatológico fue el más afectado, seguido del gastrointestinal; esto no quiere decir que el resto de los sistemas del cuerpo humano no hayan sido afectados sino que estos dos sistemas son aquellos que se pueden evidenciar de mejor manera porque las manifestaciones son más fáciles de notar tanto por los pacientes y familiares como por los profesionales de la salud a su cargo.
- vi. Se puede observar que las reacciones adversas producen un costo realmente impactante para esta Unidad hospitalaria, debido a esto es importante el monitoreo constante de los pacientes, para evitarla presencia de una RAM grave, causando costo adicional al nosocomio.
- vii. Como factores de riesgo en la población del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos", ISEM se determinaron los siguientes:
 - a. Edad: debido a que en este rango de edad (34-55 años) es posiblemente la mayoría de los pacientes que ingresan al menos a este hospital.
 - b. Sexo femenino: posiblemente por los cambios hormonales que sufren constantemente.

- c. Polifarmacia: la mayor parte de los pacientes tenían al menos 2 fármacos concomitantes cuando presentaron la RAM.
 - d. Interacción: las interacciones fármaco-fármaco tienen mayor probabilidad a presentarse debido a la polifarmacia presente en la población en estudio.
 - e. Patologías concomitantes: debido a la edad y posiblemente a los usos y costumbres de la población que ha presentado RAM, las enfermedades crónicas encabezan el listado de patologías que presentaron los pacientes.
 - f. Vía de administración: influye en la afección de los sistemas del cuerpo humano, ya que generalmente las RAM's gastrointestinales pueden ser causadas en mayor frecuencia por medicamentos administrados vía oral, o las algunas manifestaciones dermatológicas se encuentran asociadas a la velocidad de infusión por vía intravenosa.
- viii. Los factores de riesgo contrastan de manera importante con los resultados de los artículos citados como antecedentes, ya que el sexo femenino predomina en los reportes, así como los antibióticos son los medicamentos con mayor reporte de RAM's esto debido a que muy probablemente sean los más utilizados a nivel mundial; fue posible observar que la mayoría de RAM's afectaron el sistema dermatológico y gastrointestinal.
- ix. En relación a la prevalencia que notoriamente va incrementando año con año debido a la capacitación y sensibilización continua de los profesionales de la salud en materia de farmacovigilancia, para identificar y notificar cualquier sospecha de RAM ya que el incremento de notificaciones es directamente proporcional a la prevalencia obtenida.
- x. Es importante destacar que a pesar que las prevalencias de los años 2015 y 2016 son muy bajas, sí se figuran en el intervalo establecido por la OMS;

el que las prevalencias sean bajas no quiere decir que no se presenten RAM's en los pacientes del CMALM, sino que aún falta que la totalidad de los profesionales de la salud los notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia.

- xi. Al realizar la comparación de los resultados obtenidos con los estudios referidos en la introducción de este trabajo se pudo observar que la tendencia de presentar RAM's continúa mayormente en pacientes femeninas, el rango de edad varía de acuerdo a la población atendida por cada unidad hospitalaria, sin embargo coincide en que entre el número de fármacos concomitantes es factor de riesgo y que los AINEs junto con los antibióticos son los grupos de medicamentos con más reportes de RAM's.

SUGERENCIAS

1. Obtener información acerca de reacciones adversas que los pacientes hayan presentado antes de su ingreso a la Unidad Médica, así como de las que se desarrollen durante su estancia hospitalaria y registrarlas en el Expediente Clínico Electrónico.
2. Implementación de conciliación de la medicación y seguimiento farmacoterapéutico, para así poder detectar errores en la terapia como duplicidad terapéutica o interacciones fármaco-fármaco y prevenir el desarrollo de reacciones adversas a medicamentos, actuando de manera oportuna ante algún riesgo latente en los pacientes.
3. Implementar el proceso de atención farmacéutica, que permita dar seguimiento a los pacientes que han presentado alguna reacción adversa a medicamentos durante su estancia hospitalaria al egreso de esta Unidad Médica.

4. Monitoreo constante y continuo tanto física como hemodinámicamente de los pacientes durante su tratamiento con al menos aquellos medicamentos que se han evidenciado mayormente productores de reacciones adversas mediante este trabajo.
5. Aplicación de farmacovigilancia activa dentro de todos los servicios que ofrece el Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”, para cubrir la mayor cantidad de RAM’s que se presenten.
6. Contratación de más profesionales de la salud con acentuación en farmacia hospitalaria y clínica (Licenciados en Farmacia o Químicos Farmacéuticos Biólogos) para así poder implementar servicios farmacéuticos que mejoren y preservar la seguridad del paciente con respecto a sus medicamentos.

REFERENCIAS DE CONSULTA

1. Bustamante, K Y (2014). *Proyecto de Farmacovigilancia*.
2. Hitesh, P, Derek B, Molokhia M, Srishaniganathan J, Patel M, Car J. (2007). *Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005*. BMC Clinical Pharmacology, Londres UK.
3. Bond, C A, Raehl C L. (2006) *Adverse Drug Reactions in United States Hospitals*. PHARMACOTHERAPY.
4. Gony M, Badie K, Sommet A, Jacquot J, Baudrin D, Gauthier P, Montastruc J L, Bagheri H (2010). *Improving Adverse Drug Reaction Reporting in Hospitals*. PharmacoMIP, Toulouse, France.
5. Prakash H B, Tejas K P, Roshni V, Parvati B P, Nimisha D (2014). *Adverse drug reactions in tertiary care teaching hospital in India: analysis of spontaneously reported cases*. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology, Gujarat, India.

6. Rodríguez J M, Aguirre C, García M, Palop R. *Farmacovigilancia*. Farmacia Hospitalaria, 2001
7. Millán J F.(2007) *Simposio Controversias Bioéticas en la Investigación en Salud*.
8. Jiménez L G, García F A, Gálvez G A M, Orta I A, Bastanzuri L A M, Barbado C D M. (2014). *Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un periodo de diez años*. Revista Cubana de salud pública, La Habana, Cuba.
9. Alves de Araújo L M G, Botelho P S M, Díaz C J G, Gomes M V, Pranchevicius M C. (2013) *Adverse drug reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil*. BMC Pharmacology and Toxicology, Tocantis Brazil.
10. Giachetto G, Danza A, Lucas L, Cristiani F, Cuñetti L, Vázquez X, Greczanik A. (2008). *Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario*. Revista Médica Uruguay, Montevideo, Uruguay.
11. Laporte J R, Capellà D. *Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. Principios de epidemiología del medicamento*. 2ª edición. Barcelona: Masson-Salvat, 1993.
12. Geer M I, Koul P A, Tanki S A, Shah M Y (2016). *Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital*. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. Srinagar, India.
13. Shamna M, Dilip C, Ajmal M, Linu M P, Shinu C, Jafer C P, Mohamed Y.(2013). *A prospective study on Adverse Drug Reactions of antibiotics in a tertiary care hospital*. Saudi Pharmaceutical Journal, King Saud University, India.
14. Stausberg J (2014). *International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA*. BMC Health Services Research, München, Alemania.

15. Salas R S G, Pérez M M E, Meléndez L S G, Castro P L I. (2012). *Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática 2000-2011*. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Distrito Federal, México.
16. Orta A I, Jiménez L G, Broche V L, Lara B C, García F A. (2012). *Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012*. Revista Cubana de Medicina Integral, La Habana, Cuba.
17. Zavaleta B M, Rosete R A (2007). *Reacciones adversas a medicamentos (RAM) en el Hospital Médica Sur. Avances y dirección de nuestros logros*. Medigraphic, Médica Sur, México.
18. Comisión Federal contra Riesgos Sanitarios (2014) *Antecedentes de Farmacovigilancia* [Sitio web] Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Antecedentes.aspx>.
19. Norma Oficial Mexicana. NOM-220-SSA1-2012 *Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Diario Oficial de la Federación 2013.
20. Galván A, García A. *Farmacovigilancia 7^{mo} boletín informativo, 2014*.
21. Rodríguez B L J, García V J L, Giral B C, Hernández S D, Jasso G L.(2004). *Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos*. Medigraphic, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.
22. Becerril A M, Aranda J A, Moreno Q J. (2011). *Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados*. Revista Alergia de México, México.
23. Moreno A, López S, Corcho A. (2000). *Principales medidas en epidemiología*. Salud Pública de México, Cuernavaca, México.
24. Bermúdez C B I, Castro P L I, Reyes H I, Salas R S G, Soto C A F, Vallejo D M (2015). *FARMACOVIGILANCIA. LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN EL SIGLO XXI*. Editorial UDLAP, Puebla, México.

25. Hartzema G A, Martin N. (1991). *Pharmacoepidemiology the role of clinical pharmacist*. Contemporary Pharmacy ISSUES, USA.
26. García P C A, et al. (1993). *Farmacoepidemiología* Secretariado de publicaciones, Valladolid, España.
27. Álvarez L F, (2004). *Farmacoepidemiología. Estudios de utilización de medicamentos. Parte 1: concepto y metodología*. Pharmacy Practice, España.
28. Lorenzo- Velázquez B. (2008). *Farmacología básica y clínica*. Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina.
29. Altamiras J, Bautista J, Puigventos F. (2004) *Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos*. Farmacia Hospitalaria, Tomo I. Capítulo 2.9 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
30. Moreno A L. (2013). *Epidemiología 3ª edición*. Mc Graw Hill, México.
31. Johnson L C, Hutchinson A J. (2015). *Pharmacovigilance in Europe*. Revista Transplantation, Bavaria, Alemania.
32. Morales D M, Ruiz A I, Morgado C C, González F X. *Farmacovigilancia en Chile y el mundo*. Revista Chilena de Infectología v. 19, 2002.
33. Organización Mundial de la Salud. (2004). *La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. Organización Mundial de la Salud, Ginebra.
34. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*. Red PARF Documento Técnico No. 5.
35. Proyecto de Norma Oficial Mexicana. PROY NOM-220-SSA1-2015 *Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Diario Oficial de la Federación 2016.
36. Rodríguez T J Y, Aguilar A J, Arana D J C. (2009). *Reacciones adversas medicamentosas durante el acto anestésico en pacientes sometidos a cirugía electiva en el centro quirúrgico del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de octubre 2008- marzo 2009*. Revista cuerpo médico, Chiclayo, Perú.

37. Moreno A A, López M S, Corcho B A. (2000). *Principales medidas en epidemiología*. Salud Pública, México.
38. Abdullahi R A, Nordin b S, Mainul H. *Adverse Drug Reactions: Predisposing Factors, Modern Classifications and Causality Assessment*. Research J. Pharma. And tech. 7(9); 2014.
39. Gómez O L M, Téllez L A M, López O M. *Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos*. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 36, núm 2, abril-junio 2005.
40. Velasco M A, Alsásua V A, Dueñas L A, et. al. *Farmacología Clínica y Terapéutica Médica*. McGraw-Hill Interamericana, 2004.
41. Romero V J G, Pereira Q, Atilio Z R, Canteros G E. *Reacciones de hipersensibilidad*. Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina N. 167, 2007.
42. Murayama R C, Ruesga B S M. *Hacia un Sistema Nacional Público de Salud en México*. Instituto Belisario Domínguez. 400p, 2016
43. Gómez D O, Sesma S, Becerril V M. *Sistema de Salud de México*. Salud Pública de México, 2011.
44. San Miguel S M T, Sánchez M J L. *Interacciones alimento/medicamento*. Inf Ter Sist Nac Salud. Vol. 35 No 1, 2011.
45. Organización Mundial de la Salud. *Formulario Modelo de la OMS*, 2004.